

Шляхто Е. В.¹, Арутюнов Г. П.², Беленков Ю. Н.³, Тарловская Е. И.⁴, Конради А. О.¹, Панченко Е. П.⁵, Явелов И. С.⁶, Терещенко С. Н.⁵, Ардашев А. В.⁷, Арутюнов А. Г.², Григорьева Н. Ю.⁴, Джунусбекова Г. А.⁸, Драпкина О. М.⁶, Желяков Е. Г.⁷, Канорский С. Г.⁹, Колоцей Л. В.¹⁰, Козиолова Н. А.¹¹, Комаров А. Л.⁵, Кропачева Е. С.⁵, Мальчикова С. В.¹², Митьковская Н. П.¹³, Орлова Я. А.⁷, Петрова М. М.¹⁴, Ребров А. П.¹⁵, Сисакян А. С.¹⁶, Скибицкий В. В.⁹, Снежицкий В. А.¹⁰, Сугралиев А. Б.¹⁷, Фомин И. В.⁴, Чесникова А. И.¹⁸, Шапошник И. И.¹⁹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁸ Казахский медицинский университет последипломного образования, Алма-Аты, Республика Казахстан

⁹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

¹⁰ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

¹¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

¹² ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

¹³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

¹⁴ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

¹⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России Саратов, Россия

¹⁶ Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения

¹⁷ Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Аты, Республика Казахстан

¹⁸ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ, АНТИАГРЕГАНТОВ И АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ, НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ПО АТЕРОТРОМБОЗУ, ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ, ЕВРАЗИЙСКОЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

В статье обсуждаются актуальные вопросы лечения пациентов с COVID-19. Представлены современные данные о принципах назначения статинов, антитромботических и антиаритмических препаратов. Подробно обсуждены особенности купирования нарушений ритма сердца у пациентов с коронавирусной инфекцией и взаимодействие антиаритмических и противовирусных препаратов. Представлены рекомендации по антитромботической терапии для пациентов с COVID-19 на амбулаторном и госпитальном этапах лечения. Обсуждены вопросы взаимодействия антитромботических и противовирусных препаратов.

Ключевые слова COVID-19; SARS-Cov-2; статины; коагулопатия; антикоагулянты; антиагреганты; инфаркт миокарда; аритмии; антиаритмические препараты

Для цитирования Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Tarlovskaya E. I., Konradi A. O., Panchenko E. P. et al. Use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with COVID-19. The Agreed Experts' Position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya*. 2020;60(6):4–14. [Russian: Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Тарловская Е. И., Конради А. О., Панченко Е. П. и др. Применение статинов,

антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации. Кардиология. 2020;60(6):4–14.]

Автор для переписки Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaia@mail.ru

При инфицировании SARS-Cov-2 отмечено повреждающее действие вируса, приводящее к поражению эндотелия с формированием эндотелиита [1], коагулопатии с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [2], повышению активности симпатoadренальной системы и тяжелой гипоксии [3]. В связи с этим большое значение имеет тактика лечения больных с COVID-19, в том числе эффективная гиполипидемическая, антитромботическая терапия, предупреждение и лечение нарушений ритма сердца (НРС).

I. Статины у пациентов, инфицированных SARS-Cov-2

При коронавирусной инфекции положительный клинический эффект статинов связан с ихплейотропным действием: снижением выраженности воспаления, риска тромбообразования, восстановлением функции эндотелия, иммуномодулирующим действием [4–10]. В рекомендациях всех обществ по лечению COVID-19 отмечаются важность и обязательность применения статинов у пациентов с гиперлипидемией, инфицированных SARS-Cov-2.

В настоящее время стало доступным ретроспективное исследование [11], в котором при анализе 8910 историй болезни пациентов с COVID-19 установлено, что прием статинов приводил к снижению риска смерти у пациентов с гиперлипидемией (отношение шансов – ОШ 0,35 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,24 до 0,52).

Несмотря на отсутствие в настоящее время рандомизированных клинических исследований, данные, представленные в этом исследовании, позволяют с большой уверенностью рекомендовать следующее:

- продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым эти препараты были назначены ранее по соответствующим показаниям;
- назначить статины пациентам с COVID-19, не получающим статины, но имеющим показания к назначению этих препаратов;
- назначать статины в следующих дозах: розувастатин – 20 мг, аторвастатин – 40 мг, питавастатин – 4 мг; правастатин – 80 мг (в такой дозе применяется в США при COVID-19; рекомендации Massachusetts General Hospital [12]);
- при назначении статинов учитывать взаимодействие с противовирусными препаратами.

II. Тактика антиаритмического лечения пациентов с COVID-19

В исследовании D. Wang и соавт. [13] из 138 пациентов с COVID-19, госпитализированных по поводу пневмонии, НРС были зарегистрированы у 17%, а в подгруппе госпитализированных в отделение интенсивной терапии – у 44%.

У 5,9% больных COVID-19 развиваются угрожающие жизни НРС в виде устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), причем у пациентов с повышенным уровнем тропонина ЖТ/ФЖ развивались в 17,3% случаев, а у пациентов с нормальным уровнем тропонина – в 1,5% [14].

Предсердные НРС чаще встречались у пациентов с выраженными дыхательными нарушениями, при которых требовался перевод пациента на искусственную вентиляцию легких – ИВЛ (17,7% против 1,9% соответственно) [15].

Рецидив фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) высоко вероятен при инфекции COVID-19, являющейся комплексным провоцирующим фактором (гипокалиемия, гипомагниемия, метаболический ацидоз, применение добутамина и дофамина, аппаратная ИВЛ, перегрузка объемом, повышение симпатического тонуса, воспаление, ишемия, бактериальная суперинфекция и повреждение миокарда), и ассоциируется с ухудшением прогноза [16].

У пациента с пароксизмом ФП/ТП (продолжительность менее 48 ч) при нестабильной гемодинамике оптимальным методом восстановления синусового ритма является электрическая кардиоверсия (ЭКВ) [16].

При невозможности проведения ЭКВ амиодарон является препаратом выбора для восстановления и поддержания синусового ритма.

Сочетания амиодарона с гидроксихлорохином (ГХЛХ) и/или азитромицином и лопинавиром/ритонавиром (Л/Р) следует избегать [17].

Амиодарон желателно вводить через центральный венозный катетер с последующим переходом на пероральный прием в течение 24 ч. Первоначальная доза 5–7 мг/кг в течение 1–2 ч, затем 50 мг/ч вплоть до максимальной дозы в 1,0 г в течение 24 ч [18].

Если пациент уже получает препараты, обладающие негативным лекарственным взаимодействием с амиодароном (Л/Р, ГХЛХ, азитромицин), то для восстановле-

ния синусового ритма у пациента с нестабильной гемодинамикой рекомендуется использовать ЭКВ.

У госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение (ГХЛХ, азитромицин или Λ/P) и имеющих рецидивирующие эпизоды ФП/ТП без нестабильности гемодинамики, разумным терапевтическим вариантом является прекращение тактики контроля ритма в пользу терапии с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) в связи с высоким риском взаимодействия антиаритмических препаратов – ААП (соталол, амиодарон, пропафенон, флекаинид) с противовирусными препаратами [16].

После их отмены показана терапия для контроля частоты желудочковых сокращений с помощью бета-адреноблокаторов или верапамила или дилтиазема в отсутствие противопоказаний.

С учетом возможности повышения концентраций в крови бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема при сочетанном приеме с Λ/P рекомендуется начинать терапию с 1/2 терапевтической дозы, оценить реакцию ЧСС и артериального давления (АД), а в дальнейшем индивидуально принять решение по дозировке препаратов.

После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить аргументы в пользу выбора контроля частоты желудочковых сокращений или восстановления и поддержания синусового ритма.

Эксперты рекомендуют:

- Рассмотреть возможность продолжения приема пероральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентами с ФП/ТП.
- Если пациенту планируется назначение Λ/P , то следует отменить ПОАК и назначить лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на весь период приема противовирусного препарата в связи с выраженным лекарственным взаимодействием [17].
- Если пациенту планируется назначение ГХЛХ и он получает дабигатран или эдоксабан, то эти ПОАК следует отменить и назначить лечебные дозы НМГ на весь период времени приема противовирусного препарата в связи с выраженным лекарственным взаимодействием [17].

Дебют злокачественной желудочковой аритмии при COVID-19 является маркером острого повреждения миокарда, возможно, миокардита и может потребовать более агрессивного иммуносупрессивного и противовирусного лечения. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями в анамнезе COVID-19 может играть роль триггера ЖТ/ФЖ [16, 19].

При устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов, принимающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, особенно в случаях проведения ИВЛ, должно рассматриваться проведение ЭКВ [16].

При относительно стабильной гемодинамике и не-возможности проведения ЭКВ у пациентов, получающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, можно рассматривать внутривенное введение прокаинамида или лидокаина (снижать дозу лидокаина при сочетании с Λ/P).

При нарушении функции левого желудочка может рассматриваться внутривенное введение амиодарона (следует избегать его сочетания с ГХЛХ и азитромицином, Λ/P из-за влияния этих препаратов на продолжительность интервала QTc) [17]. Польза планируемого лечения должна превышать риск проаритмического действия из-за удлинения интервала QT.

У больных с тяжелым течением COVID-19 и рецидивирующей устойчивой ЖТ, рецидивирующей ФЖ амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора [16]. Однако его комбинации с ГХЛХ и/или азитромицином и Λ/P следует избегать [17].

Если пациент с рецидивирующими эпизодами мономорфной ЖТ получает Λ/P , ГХЛХ, азитромицин, то для профилактики рецидивов мономорфной ЖТ возможно следующее:

- назначить бета-адреноблокаторы (начать с 1/2 терапевтической дозы при сочетании с Λ/P) и/или внутривенную инфузию лидокаина (начать с 1/2 терапевтической дозы при сочетании с Λ/P);
- применить стандартную схему введения лидокаина: внутривенная инъекция за 2 мин 80–120 мг лидокаина, затем 30 мин внутривенно капельно со скоростью 4 мг/мин, затем 2 ч 2 мг/мин и поддерживающее введение 1 мг/мин в течение 12–24 или 48 ч, если это потребуется [20].

Профилактика ЖТ типа пируэт (torsades de pointes) при COVID-19 особенно актуальна в случае лечения противовирусными средствами, удлиняющими интервал QT (ГХЛХ и азитромицин), в сочетании с ААП (особенно соталолом и амиодароном), электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомагниемия), дисфункцией почек и/или брадикардией, особенно у женщин, пациентов с гипертрофией и/или сниженной функцией левого желудочка.

Эксперты рекомендуют

У пациентов из группы высокого риска развития ЖТ типа пируэт (QTc удлинено ≥ 500 мс или удлинение интервала QT на ≥ 60 мс через 2–3 ч после применения ГХЛХ или другого препарата, удлиняющего QT) [21]:

- отменить все препараты, удлиняющие интервал QT;
- обеспечить уровень К в сыворотке крови более 4,5 ммоль/л;
- увеличить ЧСС путем отмены брадикардических агентов;

- осуществлять непрерывный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) до нормализации интервала QTc (<480 мс).

Лечение при ЖТ типа пируэт

Если у пациента разовьется пароксизм ЖТ типа пируэт, то основным методом купирования НРС будет ЭКВ.

Первоначальное лечение ААП, за исключением внутривенного введения сульфата магния, не показано для пациентов с ЖТ типа пируэт при нестабильной гемодинамике. Введение магния рекомендовано в дозе 2 г внутривенно быстро (8 мл 25% раствора магния сульфата), что прерывает ЖТ через 1–5 мин у 75% больных [20].

Если пароксизм не прекращается, необходимо провести ЭКВ. Если пароксизм ЖТ типа пируэт не прекращается, то через 5 мин следует повторно ввести ту же дозу магния сульфата и начать внутривенное капельное введение препарата со скоростью 2–4 мг/мин продолжительностью от 7 до 48 ч [20].

Для пациентов с единственным эпизодом ЖТ типа пируэт может быть достаточным лечение сульфатом магния внутривенно наряду с коррекцией метаболических и электролитных нарушений, отменой любых провоцирующих препаратов. Нужно тщательно контролировать состояние пациента, пока не нормализуются концентрация электролитов и интервал QT.

Для пациентов с множественными эпизодами спонтанно прекращающейся ЖТ типа пируэт используются те же методы лечения, что и для пациентов с одним эпизодом (т. е. внутривенное введение магния сульфата, коррекция метаболических и электролитных нарушений, отмена любых провоцирующих препаратов), а также дополнительные вмешательства для увеличения ЧСС, которые включают временную электрокардиостимуляцию – ЭКС (предсердную или чаще желудочковую). Оптимальная частота ЭКС 90–140 в 1 мин продолжительностью до 48 ч. Другой вариант увеличения ЧСС – внутривенное введение изопротеренола 2–8 мкг/мин (противопоказан при синдроме врожденного удлинения интервала QT, при остром инфаркте миокарда, стенокардии, артериальной гипертензии (АГ) [20].

Сложные вопросы лекарственного взаимодействия ААП с противовирусными препаратами

При назначении ААП следует учитывать взаимодействие с противовирусными препаратами и антибиотиками, которые применяются для лечения COVID-19 [17].

При сочетанном приеме с Л/Р значительно повышается концентрация в крови таких ААП, как амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид. В связи с этим не рекомендуется назначать эти ААП в сочетании с Л/Р.

При сочетанном применении с Л/Р лидокаина, мексилетина, пропafenона возможно повышение концентрации этих ААП в крови; рекомендуется при необходимости совместного применения с Л/Р начинать терапию ААП с ½ терапевтической дозы и контролировать АД, ЧСС и параметры ЭКГ.

При сочетанном назначении с ГХЛХ амиодарона, бепридила, мексилетина концентрации этих ААП значительно повышаются, и в связи с этим не рекомендуется назначать эти ААП в сочетании с ГХЛХ.

При сочетанном применении с ГХЛХ дизопирамида и пропafenона возможно повышение концентрации этих ААП в крови; рекомендуется при необходимости совместного применения с ГХЛХ начинать терапию ААП с ½ терапевтической дозы и контролировать АД, ЧСС и параметры ЭКГ.

Эксперты рекомендуют

- избегать сочетания ААП IA, IC, III класса с такими антибактериальными препаратами, как азитромицин, кларитромицин, эритромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, метронидазол, пиперациллин, так как эти препараты способствуют удлинению интервала QT, что связано с повышением риска развития ЖТ типа пируэт.

Эксперты рекомендуют

- применять с крайней осторожностью ГХЛХ с азитромицином, левофлоксацином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином, кларитромицином [17] в связи с аддитивным влиянием препаратов на интервал QT, что связано с риском ЖТ типа пируэт [22–24].

Эксперты рекомендуют

- избегать тройной комбинации препаратов, оказывающих дополнительное действие на интервал QT (ГХЛХ + ААП IA, IC, III + азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, кларитромицин) в связи с риском развития ЖТ типа пируэт.

III. Оценка изменений системы

гемостаза, профилактика и лечение тромбозов при COVID-19

Оценка состояния системы гемостаза у больных с COVID-19

Для COVID-19 характерна активация свертывания крови, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к возникновению ДВС и коагулопатии потребления [25, 26]. У отдельных больных COVID-19 отмечается повышение в крови уровня D-димера, увеличение протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени

(АЧТВ). Первоначально возможно повышение концентрации фибриногена; затем, по мере прогрессирования заболевания, уровни фибриногена и антитромбина в крови могут снижаться. В ряде случаев выявляются тромбоцитоз или тромбоцитопения, которая редко бывает выраженной и усугубляется при возникновении коагулопатии потребления [27].

Согласно данным, полученным до начала пандемии COVID-19, уровень D-димера в крови, более чем в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы, указывает на повышенный риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ)/тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) [28, 29]. У больных COVID-19 предлагаем расценивать уровень D-димера в крови, в 3–4 раза превышающий верхнюю границу нормы, как высокий, а уровень, превышающий верхнюю границу нормы в 5–6 раз и более, – как крайне высокий. При уровне D-димера в крови, в 3–4 раза превышающем верхнюю границу нормы, следует рассмотреть целесообразность госпитализации, даже если нет других тяжелых проявлений COVID-19 [26].

При госпитализации больных с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19 рекомендуется определить уровень D-димера в крови, ПВ, фибриноген и выполнить развернутый общий анализ крови с оценкой количества тромбоцитов.

Кратность контроля уровня D-димера, ПВ, фибриногена и количества тромбоцитов в крови зависит от тяжести COVID-19, при этом важна динамика как в сторону повышения, так и понижения показателей. У тяжелых больных при уровне D-димера, более чем в 2 раза превышающем верхнюю границу нормы, увеличенном ПВ, при содержании тромбоцитов в крови $<100 \times 10^9 / \text{л}$, уровне фибриногена ниже 2,0 г/л контроль следует осуществлять как минимум ежедневно, чтобы не пропустить прогрессирование заболевания и развитие выраженной коагулопатии потребления [12, 26, 30]. Кроме того, эти показатели нуждаются в повторной оценке при ухудшении состояния больного.

Антитромботическая терапия у больных COVID-19, которые лечатся дома

Нет данных о целесообразности профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые не были госпитализированы. Однако с учетом особенностей патогенеза COVID-19 представляется, что профилактику ТГВ/ТЭЛА стоит рассматривать для больных COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянты по другим показаниям.

Таблица 1. Шкала оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua [31]

Фактор риска	Оценка, баллы
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥ 3 дней	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация гена протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 мес назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

При сумме баллов ≥ 4 риск развития венозных тромбоэмболических осложнений считается высоким, и показана их профилактика антикоагулянтами. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела.

Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, особенно при наличии дополнительных факторов риска ТГВ.

Для определения показаний к продленной (до 45 дней) профилактике ТГВ/ТЭЛА можно использовать шкалу Padua, предназначенную для госпитализированных нехирургических больных (табл. 1) [31].

В амбулаторных условиях следует рассматривать прежде всего подкожное введение профилактических доз НМГ. С учетом опыта исследований по профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, для профилактики ТГВ/ТЭЛА можно обсуждать также применение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки, однако важно учитывать, что их эффективность при COVID-19 не изучалась [32, 33]. Кроме того, ни один из антикоагулянтов не одобрен в Российской Федерации для профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые лечатся вне стационара.

Всем больным с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, которые лечатся дома, необходимо рекомендовать избегать длительный постельный режим [25].

Больные, получающие ПОАК по другим показаниям (ФП, механические протезы клапанов сердца, ТГВ/ТЭЛА или другие тромботические/тромбоэмболические

Таблица 2. Дозы антикоагулянтов для парентерального введения

Препарат	Профилактическая доза
Нефракционированный гепарин	Профилактическая доза: подкожно 5000 ЕД 2–3 раза в сутки
	Промежуточная доза: подкожно 7500 ЕД 2–3 раза в сутки
	Лечебная доза: внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,6–1,0 ЕД/мл (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно)
	Начальная доза при ОКС: внутривенно болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)
	Начальная доза при тромболитической терапии: внутривенно болюсом 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) и инфузия 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)
	Начальная доза при ТГВ/ТЭЛА: внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 18 ЕД/кг/ч
	Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива внутривенной инфузии): внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2 раза в сутки с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно – подкожно 333 ЕД/кг, затем по 250 ЕД/кг 2 раза в сутки без контроля анти-Ха активности)
Далтепарин*	Профилактическая доза**: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки
	Промежуточная доза**: подкожно 5000 МЕ 2 раза в сутки
	Лечебная доза: подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки
Надропарин кальция*	Профилактическая доза: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки при массе тела ≤70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сутки при массе тела >70 кг
	Промежуточная доза**: подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза в сутки
	Лечебная доза: подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки
Эноксапарин натрия*	Профилактическая доза: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки
	Промежуточная доза**: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза в сутки; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза в сутки
	Лечебная доза: подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия*	Профилактическая доза: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки
	Доза для лечения венозных тромбозомболических осложнений: 5 мг 1 раз в сутки при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз в сутки при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз в сутки при массе тела более 100 кг

Единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет; обычно к ним относят однократное введение увеличенной профилактической дозы, двукратное введение стандартной профилактической дозы или учет при выборе профилактической дозы массы тела больного. * – при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам); ** – у больных с повышенным риском кровотечения и/или тромбоза (ожирение, нарушенная функция почек, низкая масса тела) доза для профилактического применения может подбираться с учетом анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,2–0,6 ЕД/мл через 4–6 ч после подкожной инъекции НМГ (оптимально после 3–4 инъекций) или посередине между подкожными инъекциями НФГ. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ОКС – острый коронарный синдром; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

осложнения в анамнезе), должны продолжать их прием в рекомендованной ранее дозе.

Если у принимающих антагонисты витамина К возникают трудности с регулярным контролем международного нормализованного отношения, рекомендуется рассмотреть переход на ПОАК (в рамках показаний к препаратам этой группы в отсутствие противопоказаний) или переход на подкожное введение лечебных доз НМГ [23, 25].

Антитромботическая терапия у госпитализированных больных COVID-19

Антикоагулянты

У всех больных, госпитализированных с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, рекомендуется использовать препараты гепарина, предпочтительно НМГ (табл. 2) [26].

При этом ожидается не только снижение риска ТГВ/ТЭЛА, но и уменьшение летальности у больных с наиболее выраженной активацией свертывания крови, когда уровень D-димера в крови превышает верхнюю границу нормы более чем в 6 раз [34], а также когда суммарная оценка по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, ≥4 баллов (табл. 3) [35].

Критерии выбора доз антикоагулянтов

По мнению экспертов, увеличение дозы гепарина с профилактической до промежуточной или лечебной должно быть рассмотрено у следующих больных:

- с высоким и крайне высоким уровнем D-димера;
- с одним из дополнительных факторов риска развития ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, длительная иммобилизация, ожирение);
- с тяжелым течением COVID-19.

Таблица 3. Шкалы коагулопатии, вызванной сепсисом, и явного ДВС [35]

Показатель	Оценка, баллы	Явное ДВС (критерии Международного общества тромбоза и гемостаза)	Коагулопатия, вызванная сепсисом
Число тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	2	<50	<100
	1	≥50, <100	≥100, <15
	3	Сильно повышен*	–
D-димер	2	Умеренно повышен*	–
	1	≥3, <6	–
Протромбиновое время, с	2	≥6	–
	1	≥3, <6	–
Протромбиновое отношение	2	–	>1,4
	1	–	>1,2; ≤1,4
Фибриноген, г/мл	1	<100	–
Суммарная оценка по шкале SOFA, баллы**	2	–	≥2
	1	–	1
Суммарная оценка, баллы		≥5	≥4

* – уровни D-димера для его использования в составе этой шкалы не определены; до появления новых данных предлагаем считать умеренно повышенным уровень D-димера, превышающий верхнюю границу нормы в 3–4 раза, сильно повышенным – превышающий верхнюю границу нормы в 5 раз и более; ** – балльная шкала последовательной оценки органной недостаточности у больных, находящихся в блоке интенсивной терапии (<https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>). ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Подход с увеличением дозы парентерального антикоагулянта до промежуточной используется у больных COVID-19 в блоке интенсивной терапии госпиталя Brigham Women (<https://covidprotocols.org/protocols/09-hematology/>) и у больных с крайне высоким уровнем D-димера согласно алгоритмам медицинской школы Йельского университета в США (<https://medicine.yale.edu/news-article/23611/>).

В ходе дискуссий по вопросу выбора доз антикоагулянтов ряд экспертов, участвовавших в составлении настоящего документа, высказали мнение о необходимости начинать лечение антикоагулянтами сразу с лечебных доз НМГ или нефракционированного гепарина – НФГ (в зависимости от скорости клубочковой фильтрации) всем госпитализированным в стационар пациентам средней и высокой степени тяжести.

При возникновении ДВС (см. табл. 3) у больных, не имеющих явных кровотечений, следует использовать профилактические или промежуточные дозы гепарина. Применение лечебных доз можно рассматривать у больных с очень высоким риском тромбоза или тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями после тщательной оценки опасности кровотечений [25].

Таблица 4. Лекарственные взаимодействия антитромботических и препаратов для лечения пациентов с COVID-19 [16, 17]

Препарат	Лопинавир/ритонавир	Хлорохин/гидрокси-хлорохин	Тоцилизумаб	Азитромицин
Аценокумарол	↓	↔	↓	Нет данных
Апиксабан	↑	↑	↓	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔
Клопидогрел	↓	↔	↓	↔
Дабигатран	↔ или ↓	↑	↔	↑
Дипиридамол	↓	↔	↔	Нет данных
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔
НФГ	↔	↔	↔	↑
Прасургел	↔	↔	↓	↔
Ривароксабан	↑	↑	↓	↑
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔
Тикагрелор	↑	↔	↓	↔
Варфарин	↓	↔	↓	↑

↑ Повышает экспозицию антитромботического препарата
 ↓ Снижает экспозицию антитромботического препарата
 ↔ Не влияет на экспозицию антитромботического препарата
 (красный) Препараты не следует назначать одновременно
 (оранжевый) Препараты могут потенциально взаимодействовать, могут потребоваться коррекция дозы и мониторинг
 (желтый) Препараты слабо взаимодействуют
 (зеленый) Препараты не взаимодействуют

Рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО антикоагулянтами в стационаре у нехирургических больных – от 6 до 21 сут (вплоть до выписки) [22, 36].

При выявленных тромботических/тромбоэмболических осложнениях (ТГВ/ТЭЛА, артериальные тромботические/тромбоэмболические осложнения, включая ранее лечение острого коронарного синдрома – ОКС) следует перейти на лечебные дозы парентеральных антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) [25, 26, 30].

Переход на лечебную дозу антикоагулянта необходимо рассмотреть у больных с клиническим подозрением на ТГВ/ТЭЛА, в случае, если использование методов визуализации затруднено или неприемлемо [25, 30].

Если пациент принимает ПОАК из-за наличия ФП, ТГВ/ТЭЛА, наличия механического протеза клапанов сердца и других показаний, при легком течении заболевания их прием можно продолжить. Однако при утяжелении состояния, госпитализации, необходимости применения препаратов для лечения COVID-19, нежелательным образом взаимодействующих с ПОАК, следует перейти на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).

Антикоагулянты противопоказаны при продолжающемся кровотечении, уровне тромбоцитов в крови ни-

же $25 \times 10^9 / \text{л}$ (увеличенное ПВ и АЧТВ к противопоказаниям не относятся) [2]. Кроме того, НМГ или фондапаринукс натрия нельзя использовать при выраженной почечной недостаточности (в зависимости от препарата – при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин), а также у больных с быстро меняющейся функцией почек [25].

При выраженной почечной недостаточности возможно применение НФГ. Внутривенная инфузия НФГ предпочтительна также при инвазивных вмешательствах и у больных с высоким риском кровотечений.

Для подбора дозы НФГ следует использовать определение анти-Ха активности в крови, поскольку величина АЧТВ сопряжена с тяжестью COVID-19 и как метод контроля эффекта НФГ при этом заболевании ненадежна.

У больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, может применяться подкожное введение фондапаринукса натрия или внутривенная инфузия бивалирудина.

Данные о некоторых взаимодействиях антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в табл. 4 [16, 17].

Учитывая важность антитромботических препаратов для лечения коронарной болезни сердца и их возможные взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19, мы обозначили антитромботические препараты и их комбинации для различных форм ишемической болезни сердца ИБС.

Антитромботическая терапия при COVID-19 у больных с коронарной болезнью сердца Пациенты с ОКС

1. При назначении Л/Р использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с прасугрелом (тикагрелор, клопидогрел не применять).
2. Назначение ГХЛХ, азитромицина, тоцилизумаба не требует изменения состава двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), используемой в соответствии с рекомендациями по лечению ОКС.
3. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови $< 50 \times 10^9 / \text{л}$, допустима монотерапия АСК или клопидогрелом (у стентированных больных предпочтительны тикагрелор или прасугрел).
4. Всем больным после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне ДАТТ следует продлить введение НМГ в профилактических дозах для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).
5. При невозможности использовать блокаторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов можно рассмотреть использование лечебной дозы НМГ в сочетании с АСК, однако эффективность такого подхода основана на мнении ряда экспертов и не изучена.

Пациенты в течение первых 3 мес после коронарного стентирования/ОКС, получающие двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (сочетание АСК с блокатором рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов)

1. При назначении Л/Р:

- продолжить прием АСК, отменить клопидогрел, тикагрелор;
- в течение первых 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно использовать прасугрел вместо тикагрелора и клопидогрела (при переходе с тикагрелора и клопидогрела на прасугрел следует использовать нагрузочную дозу прасугрела 60 мг, назначенную через 24 ч от момента последнего приема тикагрелора или клопидогрела);
- назначить профилактическую дозу НМГ на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).

2. Если Л/Р не назначены, в первые 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно продолжать исходную ДАТТ, добавив НМГ в профилактических дозах для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 в стационаре (подробности представлены выше).

3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, в первые 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно продолжать исходную ДАТТ, добавив НМГ в профилактических дозах для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 в стационаре (подробности представлены выше).

4. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови $< 50 \times 10^9 / \text{л}$, допустима монотерапия АСК или клопидогрелом.

Пациенты через 3–12 мес после коронарного стентирования/ОКС, получающие ДАТТ (сочетание АСК с блокатором рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов)

1. При назначении Л/Р:

- продолжить прием АСК или прасугрела, отменить клопидогрел, тикагрелор;
- назначить профилактическую дозу НМГ на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).

2. Если Л/Р не назначены, можно перейти на монотерапию АСК или блокатором рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов») для предупреждения

тромбоэмболических осложнений (после имплантации современных малотромбогенных коронарных стентов); есть данные о возможности безопасного перехода на монотерапию клопидогрелом или тикагрелором после 1–3 мес ДАТТ. У больных с высоким риском коронарного тромбоза возможно продление ДАТТ.

3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, можно перейти на монотерапию АСК или блокатором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»; после имплантации современных типов коронарных стентов, выделяющих лекарство, есть данные о возможности безопасного перехода на монотерапию клопидогрелом или тикагрелором после 1–3 мес ДАТТ). У больных с высоким риском коронарного тромбоза возможно продление ДАТТ.
4. При высоком риске кровотечения, включая число тромбоцитов в крови <50×10⁹/л, целесообразен переход на монотерапию АСК или клопидогрелом.

Пациенты со стабильными проявлениями коронарного и периферического атеросклероза, длительно принимающие антитромбоцитарные препараты

1. При назначении Л/Р:
 - продолжить прием АСК, отменить клопидогрел, тикагрелор, ривароксабан (у больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой ривароксабана);
 - назначить НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
2. Если Л/Р назначены не были, можно продолжать исходную антитромботическую терапию, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, можно продолжать исходную антитромботическую терапию, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
4. Если назначен азитромицин, у больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), ривароксабан желательнее отменить, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
5. У больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), на время лечения в стационаре отменить ривароксабан, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
6. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови <50×10⁹/л, допустима монотерапия АСК или клопидогрелом.

Антитромботическая терапия у больных COVID-19 после выписки из стационара

Целесообразность продолжения профилактики ВТЭО после выписки больных COVID-19 не изучена. Однако с учетом проведенных ранее клинических исследований продленная профилактика у больных, выписанных после острых нехирургических заболеваний, может быть оправдана при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянтов по другим показаниям [37–39].

Кандидатами для продленного (до 45 дней) применения профилактических доз антикоагулянтов после выписки из стационара в отсутствие противопоказаний являются больные:

1. С сохраняющимся одним из факторов риска ТГВ/ТЭЛА (ограниченная подвижность, ВТЭО в анамнезе, активное злокачественное новообразование, тяжелая сердечная недостаточность, ожирение).
2. С сохранением повышенного уровня D-димера, как минимум в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы, к моменту выписки [25].

Для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА рекомендуется использовать один из вариантов:

1. Подкожное введение НМГ (в частности, эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки).
2. С учетом опыта продленного применения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, возможно также использовать ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки [25, 39], однако следует учитывать, что его эффективность при COVID-19 не изучалась.

Кроме того, ни один из антикоагулянтов не одобрен в Российской Федерации для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных после выписки из стационара.

Всем больным надо рекомендовать избегать длительного постельного режима и поощрять их к постепенному расширению двигательной активности [25].

После возникновения ТГВ/ТЭЛА у больных COVID-19 следует продолжать использовать лечебные дозы антикоагулянтов в течение 3–6 мес (в отсутствие противопоказаний рекомендуется предпочесть ПОАК) [40].

Пациенты с другими показаниями к длительной антикоагулянтной терапии (ФП, механические протезы клапанов сердца, другие артериальные тромботические/тромбоэмболические осложнения) после выписки из стационара должны продолжать прием антикоагулянтов в рекомендованных ранее дозах.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 10.05.20

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;jth.14849. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14849
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Hu T, Chen B, Zhou S, Mao J. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018;11(8):3925–33. PMID: 31949780
- Gorabi AM, Kiaie N, Hajghasemi S, Banach M, Penson PE, Jami-alahmadi T et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2051. DOI: 10.3390/jcm8122051
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2017;4(2):e83–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *European Heart Journal*. 2017;38(20):1608–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx107
- Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: A potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(2):579–86. DOI: 10.1002/art.21564
- Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. DOI: 10.1128/mBio.01120-15
- Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Research*. 2013;99(3):417–35. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2007621. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
- Massachusetts General Hospital. Hematology Recommendations and Dosing Guidelines during COVID-19. Version 8.0. 4/30/2020. Av. at: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMc2010419. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMc2010419
- European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020. Av. at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. [Internet] Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
- Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. Heart arrhythmias. Heart rhythm and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnosis, clinic, treatment: A guide for doctors. - 4th ed. - St. Petersburg: Foliant;2014. - 720 p. [Russian: Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение: руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. - СПб.: Фолиант, 2014. -720с.]. ISBN 978-5-93929-245-0
- Heart Rhythm Society. HRS COVID-19 Task Force Update: April 21, 2020. General guidance for QTc monitoring in COVID-19 patients. Av. at: <https://www.hrsonline.org/hrs-covid-19-task-force-update-april-21-2020>.
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf]
- Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129-48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A., Boldina M.V., Batiushin M.M., Ametov A.S. et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9). [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А., Болдина М.В., Батюшин М.М., Аметов А.С. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. Терапевтический архив. 2020;92(9). (в печати)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;S0735109720350087. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;jth.14810. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14810
- Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhusnusbekova G.A. et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologia*. 2020;60(5):1–8. [Russian: Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А. и др. Согласованная

- позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология. 2020;60(5):1-8]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132
28. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, DeSanctis YH, Homering M, Büller HR et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):479–87. DOI: 10.1111/jth.12515
 29. Gibson C, Spyropoulos A, Cohen A, Hull R, Goldhaber S, Yusen R et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56–65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929
 30. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;201629. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201629
 31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score: Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
 32. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096
 33. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2167–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1110899
 34. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
 35. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, Poll T, Levi M et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(11):1989–94. DOI: 10.1111/jth.14578
 36. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e195S–e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296
 37. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P et al. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(1):8. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
 38. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):534–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1601747
 39. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hittatt WR et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(12):1118–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090
 40. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405