Итальянское фармакологическое агентство

Низкомолекулярные гепарины в лечении взрослых пациентов с COVID-19

В связи с отсутствием препаратов с достаточным уровнем доказательной эффективности в лечении COVID-19, необходимо предоставить клиницистам полезные данные, которые позволят им выписывать оптимальные рецепты и дадут возможность определять соотношение пользы и риска каждого отдельного препарата для конкретного пациента.

Классификация

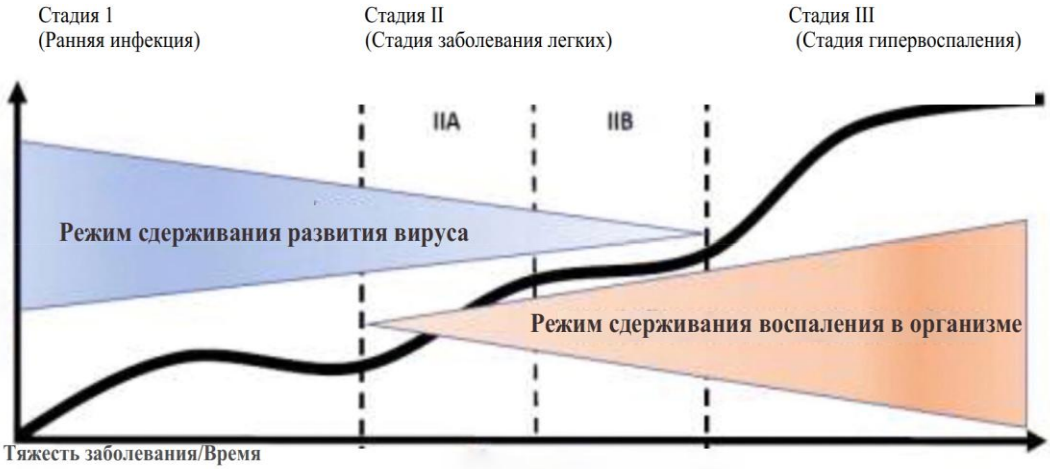
Низкомолекулярные гепарины (НМГ) представляют собой гликозаминогликаны, полученные путем деполимеризации стандартного гепарина. Используются для профилактики венозной тромбоэмболии после хирургических вмешательств. Также могут быть использованы для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов без хирургических вмешательств, страдающих тяжелыми острыми заболеваниями (такими, как острая сердечная недостаточность, легочная недостаточность, тяжелые инфекционные или ревматические заболевания). Показаны малоподвижным пациентам с повышенным риском венозной тромбоэмболии. НМГ могут применяться при лечении тромбоза глубоких вен, легочной эмболии и острого коронарного синдрома.

Из всей группы препаратов, только эноксапарин имеет показания к профилактике венозных тромбозов у пациентов без хирургических вмешательств. В соответствии с инструкцией, рекомендуемая доза составляет 40 мг (4.000 ЕД) в день подкожно в течение минимального срока 6-14 дней.

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

Почему некоторые источники рекомендуют препарат как эффективный при лечении COVID19?	**Обоснование** В клиническом течении COVID-19 все более отчетливо выделяют 3 клинические стадии заболевания: 1.Начальная стадия, в течение которой вирус реплицируется внутри клеток организма-хозяина. На этой стадии наблюдается общее недомогание, жар и сухой кашель. При купировании инфекции на данном этапе, прогноз благоприятный. 2.Вторая стадия характеризуется морфофункциональными изменениями в легких, обусловленными как непосредственным воздействием вируса, так и воздействием иммунного ответа организма-хозяина. Для этой стадии характерна интерстициальная пневмония, (зачастую двусторонняя), с респираторными симптомами. На ранней стадии пневмония протекает стабильно, без признаков гипоксемии. При прогрессировании заболевания, клиническое состояние ухудшается. 3. При ухудшении состояния, у некоторых пациентов развивается клиническая картина цитокинового шторма и гипервоспаления, что приводит к неблагоприятным локальным и системным нарушениям. Такая картина является неблагоприятным прогностическим фактором, указывающим на риск развития артериальной и венозной васкулопатии легких с тромбозом мелких сосудов и последующим развитием серьезных, а иногда и необратимых поражений легких, вплоть до фиброза легких. На заключительных этапах этой клинической стадии наблюдается ОРДС, ДВС. На этой стадии наблюдается постепенное изменение маркеров воспаления, таких как СРБ, ферритин, провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10), факторы некроза опухолей, ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10), глиальные белки (GSCF), моноцитарный хемотаксический протеин (MCP1), монофагальный белок воспаления (MIP1A) и другие. Изменяются коагуляционные свойства крови, в частности, возрастает уровень продуктов деградации фибрина, D-димера, являющегося маркером гиперкоагуляции, тромбоцитопении и т.д. Эта картина, как с клинической, так и с гематологической точки зрения, имеет сходства с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (редкая болезнь, часто вызываемая вирусной инфекцией).

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

	В то время как выбор терапии на первой и начальной второй стадиях (IIA) направлен на снижение вирусной нагрузки в организме, на второй прогрессирующей (IIB) и на третьей стадиях заболевания, целью терапии является сдерживание гипервоспаления и его последствий путём применения биологических препаратов, блокирующих цитокиновый каскад и кортизоновую активность. Этого можно достичь путем применения низкомолекулярных гепаринов или нефракционированных гепаринов в терапевтических дозах, используя их антикоагулянтные и другие свойства. Показано, что своевременный выбор терапии может благоприятно повлиять на клинический исход заболевания.  **Tratto da Hasan K. et Al. Apparira in: Journal of Heart and Lung Transplantation. См. библиографию.**

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

	При такой полной картине заболевания низкомолекулярный гепарин назначают: на начальной стадии при пневмонии и малоподвижным пациентам, прикованным к постели. На этой стадии низкомолекулярный гепарин применяется в профилактической дозе с целью предотвращения венозной тромбоэмболии. на более поздних стадиях госпитализированным пациентам с тромбозами, рискующими перейти в заболевания легких, а впоследствии и в гипервоспаление. В таком случае низкомолекулярные гепарины применяются в терапевтической дозе.
Какие доказательства эффективности данного средства имеются на сегодня?	***Клинические исследования*** Ретроспективный анализ 415 случаев госпитализации пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 (к тяжелым были отнесены пациенты с наличием одной или нескольких характеристик: ЧДД>30 вдохов/мин; SpO2<93% в покое; PaO2/FiO2<300 мм рт.ст.) в городе Ухань позволяет предположить, что для пациентов с лабораторными признаками гиперкоагуляции приём гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) в течение как минимум 7 дней существенно повышает шансы на выживание. Положительный терапевтический эффект проявлялся только у пациентов с повышенным уровнем D-димера (в 6 раз выше максимальных значений) или с высоким баллом по шкале оценки "септической коагулопатии" (SIC балл > 4), которая учитывает лабораторные и клинические показатели. При лечении гепарином пациентов с показателем D-димера в пределах нормальных значений наблюдается большее количество геморрагических осложнений. Данное исследование позволяет выделить перечень противопоказаний (и является ретроспективным, поскольку в нем представлено смещение выборки по сравнению с сопоставимыми результатами лечения и т.д.). Однако данное исследование является единственным источником информации, доступным на сегодня.

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

Каким пациентам целесообразно назначать данные средства?	***Показания к применению*** Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоэмболии у малоподвижных больных с острой респираторной инфекцией рекомендуется основными клиническими руководствами. Прием препаратов следует продолжать в течение всего периода иммобилизации. Эноксапарин в таких случаях следует применять в дозировке 40 мг/сутки (4000 МЕ). Применение низкомолекулярных гепаринов в тяжелых случаях CoViD-19 (к тяжелым относят пациентов с наличием как минимум одного из нижеперечисленных симптомов: ЧДД>30 вдохов/мин; SpO2<93% в покое; PaO2/FiO2<300 мм рт.ст.) рекомендуется пациентам с существенным повышением уровня D-димера (в 4-6 раз) и/или пациентам с SIC баллом по шкале оценки "септической коагулопатии" > 4. Поскольку это указание основано на весьма предварительных доказательствах, оно может быть применено на практике только после предварительной взвешенной оценки ожидаемых результатов и рисков в каждом конкретном случае. Важно также учесть, что ретроспективное исследование, описанное выше, показывает, что для пациентов, у которых не обнаружена гиперкоагуляция, применение гепарина не просто не рекомендовано, но даже может привести к резкому ухудшению состояния. Отрицательные последствия наблюдаются преимущественно у пациентов с нормальным уровнем D-димера. Поскольку использование в терапии низкомолекулярных гепаринов вступает в клиническую практику на основании неполных данных и при наличии значительной неопределенности, в том числе и в отношении безопасности, подчеркивается срочная необходимость проведения рандомизированных исследований для оценки клинической эффективности и безопасности такого подхода.

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

В каких дозировках предпочтительнее назначать препараты и в каких формах?	***Рекомендуемая дозировка*** На поздних стадиях заболевания дозировка эноксапарина, применяемая в Китае, составляла 40-60 мг в день. Однако, учитывая высокую чувствительность к препарату, обнаруженную среди азиатского населения, у европейских пациентов доза может быть близка к терапевтической (80-100 мг в день, что соответствует 8.000-10.000 МЕ/день). Данное предположение все еще не имеет клинического подтверждения.
Кто может назначать препарат на стадии неотложного лечения COVID 19?	***Процедура назначения*** Низкомолекулярные гепарины относятся к безрецептурным препаратам.
Каковы основные риски с точки зрения побочных действий?	***Предупреждения*** (из инструкции по применению препаратов) Побочные действия, общие для всех низкомолекулярных гепаринов: кровотечение, тромбоцитопения, тромбоцитозы, аллергическая реакция, головная боль, повышение ферментативной активности печени, крапивница, зуд, эритема, гематомы, боль или другие реакции в месте инъекции. Для получения подробной информации, пожалуйста, обратитесь к соответствующим инструкциям по применению лекарственного препарата.
Можно ли сочетать с другими лекарствами?	***Взаимодействие с другими лекарственными средствами*** *(данные получены от группы изучения лекарственного взаимодействия в Ливерпуле*): • значимых взаимодействий с препаратами, используемыми в испытаниях для лечения CoViD-19 не описано. • не рекомендуется одновременное применение с другими антикоагулянтами. • с осторожностью применять в сочетании с антиагрегантами. Для дополнительной информации о взаимодействии с другими лекарственными препаратами посетите сайт https://www.covid19-druginteractions.org/
Текущие исследования в Италии	См. соответствующий раздел на сайте итальянского фармакологического агентства https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920- 0945-51a1-66db453053cf

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

Библиография	Инструкция к эноксапарину: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3 Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: AClinical-Therapeutic Staging Proposal Journal Pre-proof o appear in:Journal of Heart and Lung Transplantation https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768 Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.Liverpool drug Interaction group - Interaction with experimental COVID-19 Therapies

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения