



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД
10.02.2022 № 167

г.Мінск

ПРИКАЗ

г.Минск

Об изменении приказа
Министерства здравоохранения
от 14 января 2022 г. № 36

На основании Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Пункт 8.5. пункта 8 Рекомендаций (временных) об особенностях оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с инфекцией COVID-19, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 января 2022 г. № 36, изложить в следующей редакции:

«8.5. Антикоагулянты при лечении детей с инфекцией COVID-19.

Склонность к гиперкоагуляции при инфекции COVID-19 рассматривают как проявление иммунной гиперактивации, но ее выраженность у детей, как правило, меньшая, чем у взрослых и риск тромботических осложнений точно не определен.

Пациентам с бессимптомной, легкой, среднетяжелой формами течения инфекции COVID-19, не имеющим факторов риска тромботических осложнений, профилактическое назначение антикоагулянтов не показано.

8.5.1. Показания к назначению антикоагулянтов в профилактической дозе у детей с инфекцией COVID-19 с целью предупреждения тромбозов:

- тяжелая и крайне тяжелые формы течения COVID-19;
- при отсутствии противопоказаний, при средней степени тяжести клинических проявлений инфекции COVID-19, при хронических заболеваниях, в том числе пороках сердца, нарушениях сердечного ритма, сердечной недостаточности со снижением функции сердечного выброса, аневризмах коронарных артерий, нефротическом синдроме, аутоиммунных заболеваниях с вовлечением в процесс соединительной ткани, ожирении (ИМТ > 30 кг/м²), сахарном диабете;

- эпизоды тромбозов в анамнезе;
- наследственные тромбофилии (мутации генов факторов свертывания II, V (Лейден), врожденный дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, доказанное носительство волчаночного антикоагулянта, доказанный антифосфолипидный синдром);
- длительное (более 2-х недель) стояние центральных сосудистых катетеров;
- состояния после травм, ортопедические и хирургические вмешательства, требующие соблюдения постельного режима более 3-х недель;
- пациентам, перенесшим ишемический инсульт в течение 2-х ближайших лет, предшествовавших подтверждению инфекции COVID-19 при условии стабильного состояния, продолжают применение противотромботических лекарственных средств, использовавшихся в остром периоде ишемического инсульта.

У детей с онко-гематологическими заболеваниями или врожденными нарушениями свертывания крови, находящимися на диспансерном наблюдении в специализированном стационаре, решение о назначении антикоагулянтов принимает врач детский онколог-гематолог. После снятия с диспансерного учета ребенок, перенесший онко-гематологическое заболевание в анамнезе, получает противотромботические препараты в связи с инфекцией COVID-19 в соответствии с утвержденным и действующим протоколом оказания медицинской помощи детям с COVID-19.

Показание для назначения антикоагулянта в лечебной дозе – наличие тромбоза.

8.5.2. С антитромботической целью при инфекции COVID-19 применяют нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), а также антикоагулянты прямого и непрямого действия для приема внутрь. Приоритет выбора антикоагулянта у детей принадлежит низкомолекулярным гепаринам.

Перед назначением антикоагулянта необходимо провести оценку показателей свертывания крови (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, D-димеры) и общего анализа крови (число тромбоцитов). Дополнительно у пациентов с тромбозом в сложных клинических ситуациях для принятия терапевтического решения и выбора антикоагулянта дополнительно определяют активность Антитромбина III, протеина C, протеина S.

Противопоказаниями к введению антикоагулянтов являются:
 продолжающееся кровотечение;
 содержание тромбоцитов в крови $<30 \times 10^9/\text{л}$;
 врожденные нарушения свертывания крови, проявляющиеся повышенной склонностью к кровотечениям (гемофилия, болезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.);
 почечное повреждение (для НМГ).
 Дозирование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у детей:

Лекарственное средство, МНН	Цель назначения	
	Профилактика тромбоза	Лечение тромбоза
Эноксапарин натрия		
Доношенные новорожденные	0,75 мг/кг через 12 часов п/к	1,5 мг/кг через 12 часов п/к
Младенцы ≥ 2 месяцев, дети и подростки	0,5 мг/кг через 12 часов п/к к	1,0 мг/кг через 12 часов п/
Далтепарин натрия		
Младенцы и дети ≤ 2 лет	75 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	150 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
дети от 2 до 8 лет	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	125 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
дети старше 8 лет и подростки	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	100 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
Надропарин кальция		
младенцы, дети и подростки	86 анти Ха МЕ/кг через 24 часа п/к	86 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
подростки ≥ 50 кг		3800 МЕ 1 раз в сутки п/к

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению надропарин кальция рекомендован для подкожного введения; эноксапарин натрия и далтепарин натрия разрешены для подкожного и внутривенного введения. При необходимости внутривенное введение суточной дозы НМГ осуществляют методом непрерывной внутривенной инфузии с постоянной скоростью в течение суток. При снижении

клиренса эндогенного креатинина менее 30 мл/ мин рекомендуемую дозу гепарина снижают в 2 раза и корректируют в последующем, контролируя достижение терапевтического порога 0,5 антиХа МЕ/мл для НМГ, или удлинение АЧТВ на фоне введения НФГ.

При числе тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ суточная доза НМГ в анти Ха МЕ/кг массы тела равна числу тромбоцитов в периферической крови (пример: пациенту с массой тела 40 кг и числом тромбоцитов в периферической крови $30 \times 10^9/\text{л}$ суточная доза НМГ равна $40 \text{ кг} \times 35 = 1200 \text{ МЕ}$). При числе тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ антикоагулянты отменяют. При числе тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ введение суточной дозы НМГ осуществляют методом непрерывной внутривенной инфузии с постоянной скоростью в течение суток.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при введении НМГ не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у пациентов с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Контроль анти-Ха активности осуществляют на 3-4 день после начала терапии НМГ. Взятие крови с целью определения анти-Ха активности выполняют перед очередной инъекцией и через 3-4 часа после подкожного введения НМГ (в этом временном интервале отмечается минимальный и максимальный уровень концентрации введенного НМГ в плазме крови в анти-Ха МЕ/мл).

Рекомендуемые уровни анти-Ха активности в зависимости от клинической ситуации

	Анти-Ха активность, МЕ/мл
Профилактика тромбоза	0,1-0,49
Подтвержденный тромбоз глубоких вен, ТЭЛА высокой клинической вероятности	0,5-1,0

Коррекция дозы НМГ в соответствии с уровнем анти-Ха активности

Уровень анти-Ха активности	Задержка введения следующей дозы	Изменение дозы	Следующее измерение уровня анти-Ха активности
$< 0,35$	—	Увеличить на 25%	Через 4 часа после следующей дозы
0,35-0,49	—	Увеличить на 10%	Через 4 часа после следующей дозы

0,5-1,0	–	–	На следующий день, далее в течение недели
1,1-1,5	–	Уменьшить на 20%	Перед следующим введением
1,6-2,0	На 3 часа	Уменьшить на 30%	Перед следующим введением и через 4 часа после следующей дозы
> 2,0	Пока уровень анти-Ха активности не станет < 0,5	Уменьшить на 40%	Перед следующим введением и каждые 12 часом, пока уровень анти-Ха активности не станет < 0,5

Оценить эффективность терапии НМГ также можно по изменению отношения АЧТВ пациента к величине АЧТВ в контроле в виде показателя R(АЧТВ). Отсутствие увеличения R(АЧТВ), по сравнению с его исходным значением, через 3–4 часа после подкожного введения антикоагулянта указывает на недостаточность дозы НМГ и определяет показания для эмпирического увеличения суточной дозы. Увеличение R(АЧТВ) более 1,5–1,7 перед введением очередной терапевтической дозы НМГ указывает на передозировку антикоагулянта.

Пациентам детского возраста с острым тромбозом может быть назначен нефракционированный гепарин (НФГ) методом внутривенного введения с постоянной скоростью. Стартовая доза НФГ 50 МЕ/кг в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут (максимум 5000 ЕД) в качестве нагрузочной дозы. За ним должна следовать поддерживающая непрерывная внутривенная инфузия с постоянной скоростью в течение суток (максимальная начальная скорость 1300 МЕ/ч). При отсутствии печеночной недостаточности рекомендуемая скорость инфузии составляет 28 ЕД/кг/час, 20 ЕД/кг/час и 18 ЕД/кг/час у младенцев < 12 месяцев, детей от 1 до 15 лет и детей 16 лет и старше, соответственно.

При уровне АЧТВ 60–85 сек (R(АЧТВ) – 1,5-2,3) продолжают введение антикоагулянта в выбранном режиме и в назначенной дозе. Повторный контроль осуществляют через 6 часов. Зарегистрированный дважды подряд с интервалом времени в 6 часов уровень АЧТВ 60-85 сек

(R(АЧТВ) – 1,5-2,3) позволяет перейти в режим контроля, выполняемый 1 раз в сутки при стабильном состоянии пациента.

Если уровень АЧТВ (R(АЧТВ)) не укладывается в целевой диапазон, проводится коррекция скорости титрования гепарина в соответствии с одной из номограмм.

Номограмма дозирования гепарина по уровню АЧТВ

АЧТВ (сек)	Повторить болюс (МЕ)	Прекратить инфузию (мин)	Коррекция дозы (МЕ/кг/час)	Время следующего измерения АЧТВ
Стартовый болюс 80 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/час (не более 1250 МЕ/час)				
< 50	Макс 5000	0	+ 3 МЕ/кг/час	6 ч.
50 – 59	0	0	+ 3 МЕ/кг/час	6 ч.
60 – 85	0	0	Без изменений	Следующее утро
86 – 95	0	0	- 2 МЕ/кг/час	Следующее утро
96 – 120	0	30	- 2 МЕ/кг/час	6 ч.
> 120	0	60	- 4 МЕ/кг/час	6 ч.

Номограмма для введения нефракционированного гепарина с использованием R(АЧТВ)

R(АЧТВ)	Коррекция дозы
	Стартовый болюс 50 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/час (не более 1300 МЕ/час)
< 1,2	Болюс 80 МЕ/кг + увеличить инфузию на 4 МЕ/кг/час
1,2 - 1,5	Болюс 40 МЕ/кг + увеличить инфузию на 2 МЕ/кг/час
1,5 - 2,3	Без изменений
2,4 – 3	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/час
> 3	Остановить введение на 1 час, затем продолжить, уменьшив скорость введения на 4 МЕ/кг/час

Продолжительность профилактического введения антикоагулянта у детей определяется временем, необходимым для стабилизации и достижения удовлетворительного состояния пациента. Пациент с тромбозом продолжает прием терапевтической дозы антикоагулянта до восстановления кровотока в зоне заинтересованного кровеносного сосуда. При отсутствии противопоказаний пациент с тромбозом может

быть переведен с НМГ на варфарин, или иной антикоагулянт по решению консилиума.

Для пациентов с тромбозом, осложнившим инфекцию COVID-19, после стабилизации состояния и перевода на амбулаторный режим лечения в плановом порядке дополнительно определяют генетические маркеры тромбофилии (мутация G1691A гена фактора V, мутацией G20210A гена фактора свертывания крови II, маркеры антифосфолипидного синдрома, носительство волчаночного антикоагулянта). По решению детского гематолога объем исследований может быть расширен в зависимости от клинической ситуации.».

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя Министра Кроткову Е.Н.

Министр

Д.Л.Пиневич