DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.3.010>
УДК 616.98-022.369:578.834.11:615.273.53

Хрыщанович В.Я.^{1,3}, Скобелева Н.Я.^{1,2}, Нелипович Е.В.^{1,3}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

³ 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Khryshchanovich V.^{1,3}, Skobeleva N.^{1,2}, Nelipovich E.^{1,3}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Belarus

³ 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

Международные практические рекомендации по антитромботической терапии при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)

International Practical Guidelines for Antithrombotic Therapy in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Резюме

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) относится к вирусным респираторным инфекциям и является причиной возникновения острого тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), а также предрасполагающим фактором для развития венозных и артериальных тромботических событий вследствие выраженного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и замедления кровотока. Недавние исследования подтвердили крайне высокую частоту встречаемости тромбоэмболических событий, в особенности в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии. По мнению экспертов, определение степени риска венозной тромбоэмболии необходимо производить у всех госпитализированных с COVID-19 при помощи оценочных шкал, при этом стационарные пациенты с COVID-19 по умолчанию относятся к группе высокого риска и должны получать тромбопрофилактику. С другой стороны, пациенты, которые уже получают антитромботическую терапию по поводу той или иной сердечно-сосудистой патологии в период пандемии, могут заболеть COVID-19 и столкнуться с известными трудностями в части соблюдения регламента антикоагуляции. Вместе с тем пандемическая «лихорадка» не должна служить основанием для назначения врачами произвольных режимов антикоагулянтной терапии, основанных только на личном опыте.

В настоящем обзоре освещены современные взгляды на патогенез COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений, а также представлены ключевые клинические рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с коронавирусной болезнью 2019, основанные на последних научно-подтвержденных данных.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019, SARS-CoV-2, тромбоз, антитромботическая терапия, антикоагулянты, антиагреганты.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) refers to viral respiratory infections, and it is the cause of acute severe respiratory syndrome (SARS-CoV-2), as well as a predisposing factor for the development of venous and arterial thrombotic events due to pronounced inflammatory response, platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis. Recent studies have confirmed an extremely high incidence of thromboembolic events, especially in the group of patients with severe coronavirus pneumonia. According to experts, the risk of venous thromboembolism should be determined in all hospitalized patients with COVID-19 using evaluation scales. Moreover, inpatients with COVID-19 initially belong to a high-risk group and should receive thromboprophylaxis. On the other hand, patients who are already receiving antithrombotic therapy for a particular cardiovascular pathology during the pandemic may fall ill with COVID-19 and face difficulties in complying with the anticoagulation regulations. At the same time, the pandemic "fever" should not serve as the base for doctors to prescribe arbitrary anticoagulant therapy regimens based only on personal experience. This review highlights current views on the pathogenesis of COVID-19-associated thrombotic complications, presents major clinical recommendations for antithrombotic therapy in patients with coronavirus disease 2019 based on the latest scientifically confirmed data.

Keywords: coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, thrombosis, antithrombotic therapy, anticoagulants, antiplatelets.

■ ВВЕДЕНИЕ

Новый бета-коронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)), возникший предположительно в китайском городе Ухань в декабре 2019 года, впервые явился возбудителем вирусной пневмонии человека (coronavirus disease 2019 (COVID-19)) и причиной продолжающейся пандемии [1, 2]. Несмотря на то, что у большинства (>75%) пациентов с COVID-19 наблюдается инфекционное поражение респираторного тракта, в ряде случаев отмечается генерализация патологического процесса, которая характеризуется резистентной к лечению лихорадкой, тяжелым повреждением легких, острым респираторным дистресс-синдромом, шоком и полиорганной дисфункцией, сопровождаемыми высокой летальностью [3].

Коронавирусная болезнь 2019 является предрасполагающим фактором для развития артериальных и венозных тромботических осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией в сочетании с выраженным воспалительным ответом, активацией тромбоцитов и нарушениями гемодинамики [4, 5]. С другой стороны, пациенты, которые получают антитромботическую терапию по поводу той или иной сердечно-сосудистой патологии в период пандемии, могут заболеть COVID-19 или столкнуться с определенными трудностями в части соблюдения регламента антикоагуляции [6]. Важно также принимать во внимание вероятность лекарственных взаимодействий между пероральными антиагрегантами/антикоагулянтами и «экспериментальными» препаратами для лечения COVID-19 (например, бевацизумабом, лопинавиром, ремдесивиром) [7, 8].

За короткий промежуток было издано большое количество временных рекомендаций по профилактике и лечению COVID-19-тромбозов,

многие из которых в силу объективных причин не имели достаточного научного обоснования. Вместе с тем опубликованное в декабре 2020 года клиническое руководство Бразильского общества тромбоза и гемостаза (BSTH) совместно с Международным союзом ангиологов (IUA) и Европейским венозным форумом (EVF) вобрало в себя последние научно-подтвержденные данные, касающиеся принципов ведения пациентов с COVID-19-ассоциированными венозными и артериальными тромбозами, пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19, а также тех, кто принимает антикоагулянтные лекарственные средства в условиях пандемии [9].

Представляется, что разработанные и апробированные в 2020 году антитромботические стратегии при COVID-19 не станут окончательным решением проблемы сосудистых осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией. Поэтому в период некой неопределенности особую важность приобретают совместные усилия профессиональных сообществ в части дальнейшего накопления знаний, проведения международных многоцентровых исследований, разработки новых и обновлении существующих руководств, создания проспективных регистров, широкого информирования медицинских работников и пациентов.

В настоящем обзоре представлены практикоориентированные подходы к профилактике и лечению тромботических осложнений в период пандемии COVID-19, а также акцентировано внимание на проблемных и неизученных вопросах, требующих проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Авторские рисунки к статье были любезно предоставлены профессором E. Ramacciotti (Santa Casa School of Medicine, Сан-Паулу, Бразилия).

■ ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

В настоящее время в разных странах имеются существенные отличия в организации противоэпидемических мероприятий и тестирования населения, уровне доступности диагностических тестов, подходах к лечению и официальному учету заболевших и умерших от COVID-19. Вероятно, этими обстоятельствами можно объяснить разнородность данных национальной статистики по количеству инфицированных SARS-CoV-2, пандемической заболеваемости и смертности. Существующие на сегодняшний день сведения, касающиеся в том числе тромботических осложнений, были получены в основном из небольших обсервационных и ретроспективных исследований, а потому обладают невысоким уровнем достоверности. Вместе с тем уже имеющиеся доказательства позволяют утверждать, что воспалительный ответ, пожилой возраст и постельный режим, часто сопутствующие тяжелому течению COVID-19, способствуют возникновению тромбозов и неблагоприятных исходов заболевания.

Что известно о COVID-19:

- По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) коронавирусная болезнь 2019 признана пандемией.
- Основной путь трансмиссии вирусных частиц SARS-CoV-2 – ингаляционный, с первичной локализацией в респираторном тракте.

- SARS-CoV-2 относится к одноцепочечным РНК коронавирусам и проникает в клетки человека посредством связывания с ангиотензин-превращающим ферментом, наибольшая экспрессия которого присутствует альвеолоцитам, миокардиоцитам и сосудистому эндотелию.
 - Начальные симптомы COVID-19 схожи с таковыми при других вирусных поражениях и включают лихорадку, слабость, головную боль, сухой кашель, диарею, легкую одышку, миалгию.
 - COVID-19 может вызывать выраженную гипоксемию, острый тяжелый респираторный синдром, шок и полиорганную дисфункцию.
 - На фоне сердечно-сосудистых заболеваний существенно возрастает риск развития тяжелых форм COVID-19 и неблагоприятных исходов.
 - Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 не исключает высокую вероятность серьезных кардиоваскулярных событий (кардиомиопатии, инсульта, артериального и венозного тромбоза, сердечно-сосудистой смерти).
 - Коронавирусная болезнь 2019 сопряжена с высоким уровнем тромбоза/эмболии легочной артерии.
 - Сепсис-индуцированная коагулопатия при COVID-19 является причиной микрососудистых тромбозов.
- Что неизвестно о COVID-19:
- Полный механизм тромбообразования.
 - Истинная популяционная распространенность тромботических событий и их исходов в период ограниченной доступности врачебной консультативной помощи.
 - Существует ли надежная шкала для оценки риска тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 (в том числе амбулаторных)?
 - Имеются ли строгие лабораторные предикторы тяжелых форм заболевания и его осложнений (в том числе тромботических)?
 - Какова оптимальная длительность фармакологической профилактики венозной тромбоземболии (ВТЭ)?
 - В каких случаях необходимо продление профилактики ВТЭ?
 - Является ли D-димер достаточно объективным критерием для выбора антитромботической стратегии?
 - Какова роль прямых оральных антикоагулянтов в лечении COVID-19-ассоциированного тромбоза в острой фазе?
 - Место системного фибринолиза, кава-фильтров и катетер-направленного тромболитика в лечении COVID-19-ассоциированной ВТЭ.

■ НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ COVID-19

Тяжелое течение COVID-19 часто связано с расстройствами коагуляции, подобными на другие системные коагулопатии на фоне острых инфекционных заболеваний – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) или тромботическую микроангиопатию [10, 11]. Вместе с тем коагулопатии при COVID-19 присущи свои отличительные особенности – она сопряжена с повышенным риском смертельных исходов и венозных и артериальных тромбоземболических осложнений [12, 13]. Рис. 1 демонстрирует чрезвычайно высокую распространенность тромботических событий у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) даже на фоне фармакологической профилактики (в соответствии с обновленными данными F. Klok et al.) [14].

Рис. 1. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о чрезвычайно высокой распространенности COVID-19-ассоциированных тромботических событий на фоне фармакологической тромбопрофилактики [14]

Fig. 1. Epidemiological data showing a very high incidence of thrombotic COVID-19-associated events when using pharmacological thromboprophylaxis [14]

Наиболее типичными находками у пациентов с COVID-19 являются повышение концентрации D-димера, сравнительно небольшое снижение уровня тромбоцитов и удлинение протромбинового времени (ПТВ). В серии наблюдений W. Guan et al., состоявшей из 1099 пациентов, повышение уровня D-димера ($>0,5$ мг/л) было обнаружено в 260 (46%) из 560 случаев [15]. В другом обсервационном исследовании N. Tang et al., включавшем 183 пациентов с COVID-19, средняя концентрация D-димера у умерших составила 2,12 мг/л (с диапазоном 0,77–5,27 мг/л) в отличие от концентрации 0,61 мг/л (с диапазоном 0,35–1,29 мг/л) у выживших [11]. C. Huang et al. обратили внимание на более высокие медианные значения D-димера (2,4 мг/л, межквартильный интервал 0,6–14,4) у пациентов ОИТ по сравнению с пациентами, которые проходили лечение в соматическом стационаре (0,5 мг/л, межквартильный интервал 0,3–0,8) [16]. Как показали F. Zhou et al., повышение D-димера при поступлении более чем на 1 мг/л было связано с 18-кратным увеличением риска летального исхода (95% доверительный интервал 2,6–128,6; $p=0,0033$) [17].

Удлинение ПТВ было несколько больше у умерших пациентов (15,6 с., диапазон 14,4–16,3) с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с выжившими (13,6 с., диапазон 13–14,3) [11]. Примечательно, что столь незначительные различия могут оставаться незамеченными в тех случаях,

когда протромбиновое время выражается в виде международного нормализованного отношения (МНО).

Снижение количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось только у ~5% пациентов с COVID-19, однако умеренная тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$) выявлялась в 70–95% случаев тяжелого течения коронавирусной инфекции [15, 16]. Вместе с тем тромбоцитопения не являлась значимым предиктором прогрессии или неблагоприятного исхода заболевания [13, 16].

У пациентов с COVID-19 средние значения фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, находились на верхней границе нормы, в то время как внезапное снижение его уровня ($<1,0 \text{ г/л}$) наблюдалось у многих пациентов незадолго до смерти [11]. Сывороточная концентрация антитромбина была ниже у умерших по сравнению с выжившими пациентами (84% vs 91%), однако его значения редко опускались ниже 80% от нормы [11].

Сочетание тромбоцитопении, удлинения протромбинового времени и повышение уровня D-димера может свидетельствовать о COVID-19-ассоциированном ДВС, однако в данном случае лабораторная картина существенно отличается от ДВС, наблюдаемого у септических пациентов [10]. Так, при сепсисе отмечается более значительная тромбоцитопения, а концентрация D-димера не достигает столь высоких значений, как у пациентов с COVID-19. Поэтому в соответствии со шкалой Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) большинство пациентов с COVID-19 и коагулопатией не могут быть отнесены к категории «классического» ДВС [10, 11].

К другим лабораторным отклонениям, которые могут иметь отношение к COVID-19-ассоциированной коагулопатии, относится повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и значительное увеличение концентрации ферритина, часто подобное тому, которое наблюдается при тромботической микроангиопатии [17]. Посмертные находки у пациентов с COVID-19 указывают на характерные микрососудистые тромботические тромбозы легких и других органов в отсутствие признаков гемолиза и при более высоком уровне тромбоцитов, который следовало бы ожидать на фоне тромботической микроангиопатии.

Принимая во внимание накопленные на сегодняшний день научные данные, можно предположить, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия является сочетанием слабовыраженного ДВС и локальной легочной тромботической микроангиопатии, которые оказывают существенное влияние на развитие органной дисфункции у большинства критических пациентов.

Нарушения коагуляции у пациентов с COVID-19 [17]:

- эндотелиальная дисфункция и цитокиновый шторм;
- чрезмерное образование тромбина и торможение фибринолиза;
- тромбоцитопения или тромбоцитоз;
- удлинение ПТВ, МНО и тромбинового времени;
- ↓ активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);
- сепсис-индуцированная коагулопатия;
- тромбоэластометрия: ↑ MCF FIBTEM.

■ COVID-19 И БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Тяжелое течение COVID-19 также ассоциировано с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов – фактора- α некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина-1, -6 (IL-1, IL-6) [16]. Интерлейкин-6 может индуцировать экспрессию тканевого фактора на мононуклеарных клетках, которые в свою очередь инициируют активацию коагуляции и образование тромбина. TNF- α и IL-1 являются главными медиаторами, которые запускают подавление эндогенных путей антикоагуляции. В сыворотке крови наиболее тяжелых пациентов с COVID-19 часто обнаруживается панель цитокинового шторма, характеризующаяся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов [18].

Коронавирусная инфекция связана со значительной активацией системы фибринолиза посредством урокиназного активатора плазминогена [19]. У инфицированных пациентов с острым тяжелым респираторным коронавирусным синдромом (SARS-CoV-1) отмечается шестикратное увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) [20]. Повышение фибринолитической активности крови является важным предиктором летального исхода. Индуцированное воспалением повреждение эндотелия сосудов сопровождается массивным высвобождением активаторов плазминогена, чем объясняются высокие концентрации D-димера и продуктов распада фибриногена в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Наиболее частой причиной тромботической микроангиопатии является патологическое взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой, обусловленное влиянием сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда (VWF) [20]. Указанные мультимеры высвобождаются из поврежденных эндотелиоцитов и в нормальных условиях расщепляются металлопротеазой ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13). Как было показано, на фоне тяжелых воспалительных процессов и генерализованной инфекции наблюдается вторичный дефицит ADAMTS-13. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют сведения о содержании ADAMTS-13 у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией.

Лабораторные нарушения у пациентов с COVID-19 [17]:

- лимфопения;
- $\uparrow$ лактатдегидрогеназы;
- $\uparrow$ маркеров воспаления:
 - С-реактивного белка;
 - D-димера (коррелирует с плохим прогнозом);
 - ферритина;
 - интерлейкина-6 (коррелирует с плохим прогнозом);
- $\uparrow$ фибриногена.

■ ТРИАДА ВИРХОВА ПРИ COVID-19

Представляется, что известная триада тромбообразования Virхова (повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и гиперкоагуляция) у пациентов с COVID-19-тромбозами имеет целый ряд отличительных особенностей [21]. Предположительно повреждение сосудистой стенки происходит вследствие эндотелиита и эндотелиальной

Рис. 2. Механизм тромбообразования при коронавирусной болезни 2019

Fig. 2. Coronavirus disease 2019 and thrombotic risk mechanism

дисфункции с утратой гликокаликса и разрушением эндотелиоцитов. Вероятными причинами замедления кровотока являются повышенная вязкость крови, активация иммунной системы, высокая концентрация фибриногена, нарушение микроциркуляции по гипоксическому типу и турбулентность потока на фоне микротромбозов. Наконец, гиперкоагуляционный статус может быть обусловлен ингибированием системы плазминогена по классическому ренин-ангиотензиновому пути, тромбоцитарной дисфункцией, активацией комплемента и гипериммунным ответом. На рис. 2 представлен возможный механизм тромбообразования при коронавирусной болезни 2019 [9].

Подтверждение роли хотя бы некоторых из перечисленных выше факторов в тромбогенезе при COVID-19 позволит разработать новые схемы антитромботической профилактики и терапии при коронавирусной инфекции, в состав которых помимо гепаринов могут войти внутривенный иммуноглобулин, антиагреганты, тоцилизумаб, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, спиронолактон, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена [21].

■ ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Определение степени риска ВТЭ необходимо производить у всех госпитализированных с COVID-19 при помощи оценочных шкал Caprini, IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) или Padua, при этом стационарные пациенты с COVID-19 по умолчанию относятся к группе высокого риска ВТЭ и должны получать тромбопрофилактику [9, 22–25].

В настоящее время шкала Caprini проходит валидацию в отношении пациентов с COVID-19. Так, на недавнем вебинаре по теме «COVID-19 и тромбозы» J. Caprini предложил внести следующие дополнения: асимптомным COVID-19-позитивным пациентам присваивается 2 балла, с симптоматическим течением COVID-19 – 3 балла, с повышением уровня D-димера – 5 баллов. Вместе с тем, по мнению большинства экспертов, у госпитализированных пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 и повышенным уровнем D-димера (>1500 нг/мл) следует отказаться от рутинного скрининга ВТЭ (например, билатеральной ультрасонографии нижних конечностей) [9]. Важными индикаторами ВТЭ и основанием для выполнения визуализации являются клинические симптомы тромбоза глубоких вен, выраженная гипоксемия или внезапная необъяснимая дисфункция правого желудочка.

Рандомизированные испытания подтвердили эффективность профилактической антикоагуляции в стандартных дозировках в части снижения риска ВТЭ у стационарных пациентов с ургентной соматической патологией, что явилось основанием для включения указанной стратегии в клинические руководства [26]. Вместе с тем выбор антикоагулянта и режима его дозирования должен основываться только на подтвержденных научных данных. Временные рекомендации ВОЗ предполагают ежедневное подкожное введение профилактических доз низкомолекулярного (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ) [27]. Целесообразность увеличения дозировок антикоагулянтов для профилактики ВТЭ не нашла своего подтверждения в ряде хорошо спланированных РКИ [9]. Поэтому большинство экспертов выступают против интенсификации медикаментозной тромбопрофилактики, во всяком случае до тех пор, пока результаты продолжающихся РКИ не продемонстрируют эффективность и безопасность подобного подхода. С другой стороны, крайне важным является строгое соблюдение режима стандартной фармакологической тромбопрофилактики, поскольку пропущенные дозы антикоагулянтов не являются редкостью и могут быть причиной неблагоприятных исходов. В этой связи введение НМГ один раз в сутки (в отличие от НФГ) представляется более предпочтительным, поскольку позволяет сократить потенциальный риск контаминации коронавирусом медицинского персонала.

Тромбоцитопения ($<30 \times 10^9/\text{л}$), клинически значимое кровотечение или другие абсолютные противопоказания к антикоагуляции являются основанием для использования механических устройств (прерывистой пневматической компрессии) у обездвиженных пациентов [28].

В контексте оценки риска ВТЭ особо пристального внимания заслуживают беременные с COVID-19. Как известно, гестационный и послеродовой периоды всегда сопряжены с высокой вероятностью ВТЭ,

в то время как коронавирусная инфекция на фоне беременности может быть дополнительным триггером тромботических осложнений [29]. Вероятно, в подобных ситуациях наиболее оправданной является фармакологическая тромбопрофилактика, в особенности при наличии у женщин других факторов риска ВТЭ. Один из возможных вариантов ведения беременных с COVID-19 предполагает введение профилактических доз НМГ с привязкой к индексу массы тела [30].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не следует назначать ургентным пациентам с COVID-19 для тромбопрофилактики в условиях стационара [28, 31]. Вместе с тем в немногочисленных сообщениях встречаются упоминания о применении с этой целью ривароксабана и других ПОАК, однако у пациентов, получающих противовирусную терапию (лопинавиром, ритонавиром, дарунавиром), рекомендуется переход на НМГ или НФГ [32, 33].

После выписки из стационара следует рассматривать продолжение профилактической антикоагуляции. В предыдущих РКИ было показано снижение риска ВТЭ у амбулаторных пациентов терапевтического профиля на фоне продленного применения эноксапарина и ПОАК [34, 35]. Наряду с этим отмечалось увеличение количества геморрагических осложнений, в том числе больших кровотечений [36, 37]. В то же время в отношении популяции пациентов с COVID-19, входящих в группу высокого риска ВТЭ, такие данные отсутствуют. Примечательно, что заболевшие COVID-19 часто не соответствуют клиническим критериям исследования MARINER (номер ClinicalTrials.gov NCT02111564), которое было посвящено изучению эффективности и безопасности пролонгированной (в течение 45 дней) тромбопрофилактики ривароксабаном в дозе 10 мг/сутки у «терапевтических» пациентов после выписки из стационара [36]. Поэтому в период пандемии эксперты рекомендуют взвешенный подход к назначению профилактической антикоагуляции в амбулаторных условиях с учетом тромботических и геморрагических рисков.

По-прежнему остается неизученной роль тромбопрофилактики в условиях режима домашней самоизоляции у коморбидных пациентов с легким течением коронавирусной инфекции и у пациентов без COVID-19 с ограниченной (вследствие карантина) мобильностью. В таких случаях рекомендуется поддерживать, насколько это возможно, повседневную физическую активность, а в группе пациентов с крайне высоким риском тромбоэмболических осложнений (обездвиженных, с активным раком или анамнезом ВТЭ) можно рассматривать назначение профилактической антикоагуляции (с учетом геморрагических рисков) [38].

В августе 2020 года была инициирована III фаза многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного исследования PREVENT-HD (номер ClinicalTrials.gov NCT04508023), цель которого сводится к оценке эффективности и безопасности профилактического приема 10 мг/сутки ривароксабана в течение 35 суток у амбулаторных пациентов с симптоматическим течением коронавирусной инфекции. Предположительно в РКИ войдут 4000 участников с COVID-19, имеющих по меньшей мере один из следующих дополнительных факторов риска: возраст ≥ 60 лет, ВТЭ в анамнезе, тромбофилию, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий, цереброваскулярную болезнь, инсульт, рак, сахарный диабет, сердечную недостаточность,

ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²), превышение нормальной концентрации D-димера. Конечной точкой РКИ PREVENT-HD является снижение кумулятивного риска венозных и артериальных тромботических событий, количества госпитализаций и летальных исходов от всех причин. Практически одновременно университетской клиникой Charite (Берлин, Германия) было начато многоцентровое рандомизированное проспективное открытое испытание COVID-PREVENT (номер ClinicalTrials.gov NCT04416048), посвященное сравнительному анализу эффективности тромбопрофилактики ривароксабаном (20 мг/сутки) и НМГ/НФГ (в стандартных дозировках) у 400 стационарных пациентов с тяжелым/среднетяжелым течением COVID-19. Предполагается, что после выписки из стационара пациенты из группы ривароксабана продолжат прием препарата в редуцированной дозировке (10 мг/сутки) в течение 28–35 дней. Первичной конечной точкой РКИ COVID-PREVENT является комбинированный показатель, включающий частоту развития ВТЭ, артериального тромбоза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смертности от всех причин и прогрессию дыхательной недостаточности до искусственной вентиляции легких, через 35 дней после рандомизации пациентов в группы.

Если пациенты с легкой формой коронавирусной инфекции или без COVID-19 получали антитромботическую терапию по поводу того или иного сердечно-сосудистого заболевания, следует продолжить прием антиагрегантов/антикоагулянтов в соответствии с врачебными рекомендациями. В случаях амбулаторной терапии антагонистами витамина К при нестабильных показателях МНО и невозможности лабораторного контроля целесообразно перейти на прием ПОАК. В тех ситуациях, когда имеются противопоказания к лечению ПОАК либо они недоступны, в качестве альтернативы можно рассматривать введение НМГ.

С целью минимизации инфекционных рисков, связанных с посещением пациентами учреждений здравоохранения, наиболее предпочтительны дистанционные формы консультирования и динамического наблюдения (например, телефонная связь, e-визиты, телемедицина).

Временные рекомендации ВОЗ по тромбопрофилактике у пациентов с COVID-19 [27]:

- Эноксапарин 40 мг подкожно один раз в сутки.
- Коррекция дозы эноксапарина:
 - при клиренсе креатинина <30 мл/минуту – 20 мг подкожно один раз в сутки (↓ дозы на 50%);
 - при ИМТ 30–40 кг/м² – 40–60 мг один раз в сутки;
 - при ИМТ >40 кг/м² – 40 мг два раза в сутки;
 - при ИМТ >50 кг/м² – 60 мг два раза в сутки.
- Фондапаринукс 2,5 мг один раз в сутки.
- НФГ 5000 МЕ подкожно 2–3 раза в сутки.
- Рассмотреть продление профилактики НМГ или ПОАК (до 45 дней после выписки).
- Продление профилактики НМГ или ПОАК = ↓ риска ВТЭ, но ↑ риска больших кровотечений.
- Противопоказания к антикоагуляции = механическая профилактика.

■ ЛЕЧЕНИЕ ВТЭ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Как известно, краеугольным камнем в лечении пациентов с ВТЭ является антикоагулянтная терапия [39]. На сегодняшний день с этой целью в стационаре рекомендуется применять стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов как минимум до тех пор, пока не будут представлены результаты продолжающихся РКИ. Антикоагуляцию НМГ следует считать наиболее приемлемым вариантом лечения, поскольку инфузия НФГ подразумевает временные затраты на достижение терапевтических значений АЧТВ и требует частого лабораторного контроля, что увеличивает риск инфицирования медицинских работников SARS-CoV-2.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии ВТЭ, спровоцированной острым инфекционным (терапевтическим) заболеванием с госпитализацией в стационар на 3 и более суток, составляет 3 месяца [40]. В настоящее время существует лишь небольшое количество данных, подтверждающих снижение уровня смертности от ВТЭ на фоне рутинного применения передовых технологий – фибринолитической терапии или имплантации кава-фильтров [38].

На постгоспитальном этапе препаратами выбора следует считать НМГ или ПОАК, однако прямые оральные антикоагулянты предпочтительнее в связи с удобством применения и большей приверженностью

Рис. 3. Режимы дозирования прямых оральных антикоагулянтов [36]

Fig. 3. Doses of direct oral anticoagulants [36]

пациентов лечению: фиксированная дозировка, не требующая мониторинга антикоагулянтного действия, предсказуемый фармакологический эффект и низкий уровень взаимодействия с продуктами питания и другими лекарственными средствами. На рис. 3 представлены схемы лечения ПОАК [41]. От применения варфарина следует отказаться, поскольку лабораторный мониторинг МНО предполагает непосредственный контакт пациента с медперсоналом [38].

Рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 [9]:

- Полная антикоагуляция стандартными дозами препаратов (предпочтительно НМГ, фондапаринуксом или НФГ в условиях стационара и ПОАК для продленной терапии):
 - продленная внутривенная инфузия НФГ: стартовая доза – 5000–10 000 МЕ, поддерживающая суточная доза – 20 000–40 000 МЕ (под контролем АЧТВ);
 - эноксапарин: 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг один раз в сутки;
 - фондапаринукс: 5 мг (<50 кг), 7,5 мг (50–100 кг), 10 мг (>100 кг) подкожно один раз в сутки.
- Коррекция дозы эноксапарина: при клиренсе креатинина <30 мл/минуту – 1 мг/кг подкожно один раз в сутки (↓ дозы на 50%).
- Недостаточно сведений о снижении показателей летальности при рутинном применении кава-фильтров и катетер-направленного тромболизиса.
- Предпочтение отдается ранней выписке из стационара или амбулаторному лечению (если это возможно).
- При подозрении на ТЭЛА назначается лечение, как при ТЭЛА.
- Лечение ТЭЛА следует проводить в соответствии с международными рекомендациями:
 - субмассивная ТЭЛА и стабильное состояние = антикоагуляция и тщательный мониторинг;
 - массивная ТЭЛА и нестабильное состояние = системный фибринолиз (или катетер-направленный).
- Сведения, подтверждающие эффективность увеличения дозы препаратов (применение «off-label»), отсутствуют.

■ ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Коронавирусная болезнь 2019 является новой агрессивной формой вирусной инфекции, влияние которой на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучено недостаточно. Вместе с тем последние литературные сообщения свидетельствуют о необычайно высоком уровне внезапных артериальных и венозных тромботических событий [14]. С учетом чрезвычайной значимости проблемы некоторые специалисты рекомендуют применение промежуточных или полных доз парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики COVID-19-ассоциированных тромбозов, в том числе микрососудистых [38]. Однако оснований для рутинного использования такого подхода явно недостаточно – он базируется на результатах анализа небольшой подгруппы пациентов (N=97) одного ретроспективного исследования [12]. Разумеется, без проведения соответствующих РКИ не представляется возможным оценить профиль эффективности и безопасности указанной

антитромботической стратегии [40]. В этой связи необходимо отметить, что в настоящее время на ресурсе www.clinicaltrials.gov зарегистрировано не менее 40 клинических испытаний, посвященных изучению различных режимов антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное увеличение количества артериальных и венозных тромбозов в период коронавирусной пандемии объясняет желание многих врачей расширить рамки известных показаний к антикоагуляции. На протяжении как первого, так и второго пиков заболеваемости COVID-19 подходы к лечению и профилактике тромботических событий часто базировались на индивидуальных предпочтениях специалистов. На сегодняшний день невозможно предсказать сроки завершения пандемии, поэтому мировое медицинское сообщество прилагает все усилия для получения научно обоснованных данных, которые могли бы позволить сформулировать новые клинические рекомендации и тем самым улучшить качество ведения пациентов с COVID-19. Вместе с тем пандемическая «лихорадка» не должна служить основанием для назначения врачами произвольных режимов антикоагулянтной терапии, основанных только на личном опыте. В любом случае гипотезы, основанные на результатах клинических наблюдений, должны быть подтверждены хорошо спланированными проспективными РКИ. В равной степени это касается как разработки новых методов лечения, так и создания вакцин. Как показал опыт предыдущих лет (например, эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке), проведение РКИ в сложных условиях пандемии не только возможно, но и является единственным надежным инструментом (в отличие от эмпирических подходов) для валидации соответствующих рекомендаций. В ближайшее время станут доступными результаты продолжающихся РКИ, однако до их опубликования врачи должны использовать в своей работе методы лечения, подтвердившие свою эффективность и безопасность.

Финансирование. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения и лекарственных средств авторы не получали.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (2020) *Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news*, 5 January. Available at: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknowncause-china/en/> (accessed March 25, 2020).
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 382 (8), pp. 727–33. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. (2020) Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med.*, 382 (21), pp. 2012–22. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
4. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 141 (20), pp. 1648–55. Available at: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941>
5. Engelmann B., Massberg S. (2013) Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.*, 13 (1), pp. 34–45. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3345>

6. Gupta A.K., Jneid H., Addison D., Ardehali H., Boehme A.K., Borgaonkar S. (2020) Current perspectives on coronavirus 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a white paper by the JAHA editors. *J Am Heart Assoc.*, 9 (12): e017013. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017013>
7. Itkonen M.K., Tornio A., Lapatto-Reiniluoto O., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. (2019) Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.*, 105 (1), pp. 219–28. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt.1099>
8. Olsen N.J., Schleich M.A., Karp D.R. (2013) Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum.*, 43 (2), pp. 264–72. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.001>
9. Ramacciotti E., Macedo A.S., Biagioni R.B., Caffaro R.A., Lopes R.D., Guerra J.C. (2020) Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 26: 1076029620936350. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029620936350>
10. Levi M., Scully M. (2018) How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 131 (8), pp. 845–54. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>
11. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 18 (4), pp. 844–47. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
12. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.*, 18 (5), pp. 1094–9. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
13. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.*, 18, pp. 1023–6. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
14. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbois M.S., Gommers D., Kant K.M. (2020) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.*, 191, pp. 148–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 382 (18), pp. 1708–20. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395 (10223), pp. 497–506. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395 (10229), pp. 1054–62. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
18. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395 (10229), pp. 1033–4. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
19. Colling M.E., Kanthi Y. (2020) COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.*, 25 (5), pp. 471–478. Available at: <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>
20. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. (2020) Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* Published Online May 11, 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
21. Ahmed S., Zimba O., Gasparian A.Y. (2020) Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.*, 39 (9), pp. 2529–2543. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>
22. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M. (2010) A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.*, 8 (11), pp. 2450–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
23. Arcelus J.J., Candocia S., Traverso C.J., Fabrega F., Caprini J.A., Hasty J.H. (1991) Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost.*, 17, Suppl 3, pp. 313–8.
24. Liu X., Liu C., Chen X., Wu W., Lu G. (2016) Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 23, pp. 538–43.
25. Rosenberg D., Eichorn A., Alarcon M., McCullagh L., McGinn T., Spyropoulos A.C. (2014) External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc.*, 3 (6): e001152. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001152>
26. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A. (2012) 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*, 141 (2 Suppl): e195S–e226S. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.111-2296>
27. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020.* Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-novel-cov.pdf> (accessed April 7, 2020).
28. (2020) *Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients.* Available at: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>
29. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.*, 2 (22), pp. 3317–59. Available at: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>
30. Ikesaki R., Delluc A., Le Gal G., Carrier M. (2014) Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.*, 133 (4), pp. 682–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.021>
31. Casini A., Alberio L., Angellilo-Scherrer A., Fontana P., Gerber B., Graf L. (2020) Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 – a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly.*, 150: w20247. Available at: <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20247>
32. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R., Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. (2020) Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.*, 7 (5), pp. 362–363. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
33. Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanocce C., Giorgi-Pierfranceschi M., Betti M., Battista Danzi G., Pan A., Palareti G. (2020) Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14871>
34. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F., Monreal M., Samama M.M., Nicol P. (2010) Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.*, 153 (1), pp. 8–18. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004>
35. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., Haskell L., Hu D., Hull R. (2013) Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.*, 368 (6), pp. 513–23. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111096>
36. Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W., Elliott C.G., Halperin J.L., Hiatt W.R. (2018) Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med.*, 379 (12), pp. 1118–27. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805090>
37. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z., Hull R.D., Wiens B.L., Gold A. (2016) Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.*, 375 (6), pp. 534–44. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>
38. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus L., Driggin E. (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.*, 75 (23), pp. 2950–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
39. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. (2016) Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149, pp. 315–352. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
40. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.*, 41 (4), pp. 543–603. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
41. Comerota A.J., Ramacciotti E. (2016) A comprehensive overview of direct oral anticoagulants for the management of venous thromboembolism. *Am J Med Sci.*, 352 (1), pp. 92–106. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.018>

Подана/Submitted: 25.01.2021

Принята/Accepted: 31.05.2021

Контакты/Contacts: vladimirkh77@mail.ru