# ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД И В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ

Осит А.С.[1], Фоминых С.Г.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Автор, ответственный за переписку:**

Фоминых Стелла Геннадьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул.Ленина, 12, k530@omgmu.ru

**Резюме**

Целью данного литературного обзора является выяснение дискуссионных аспектов применения антикоагулянтов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый и реабилитационный периоды. Анализ проблемных аспектов антикоагулянтной терапии у ковидных больных по данным отечественных и зарубежных врачей–исследователей позволяет разрабатывать способы эффективного и безопасного лечения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, антикоагулянты, коронавирусная инфекция.

По патогенезу новой коронавирусной инфекции установлено, что важнейшую роль играет поражение микроциркуляторного русла [9, 11]. Одним из механизмов данного процесса является размножение вируса в клетках-мишенях (это клетки, на поверхности которых имеется ангиотензин, превращающий фермент-2, в частности - эндотелий) [6, 7, 8, 25, 29]. Размножение вируса в клетках приводит к их гибели, при этом происходит высвобождение тканевого тромбопластина, который участвует в формировании изолирующего тромба, чаще всего растворяющегося за 1-2 часа, но если одновременно гибнет множество клеток и патоген продолжает репликацию, то тромбоз будет большим по тотальному объему вовлечения сосудистого русла. Данный механизм запускает внутрисосудистое свертывание крови, приводящее к образованию тромбов вне зоны поражения эндотелия. Маркером коагулопатии является высокий уровень D-димера (значимым является его повышение в 3-4 раза) и увеличение протромбинового времени [1, 15, 19, 17, 24]. Повышенный уровень D-димера напрямую связан с высокой смертностью от новой коронавирусной инфекции и тяжестью заболевания [3, 21, 22, 28, 30]. Таким образом, применение антикоагулянтной терапии является одним из важнейших аспектов в лечении COVID-19 [1, 12].

Современные антикоагулянты делятся на: прямые (воздействуют на факторы свёртывания непосредственно в крови), гепарин природный (высокомолекулярный, нефракцинированный), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, фондапаринукс, надропарин, дальтепарин), прямые пероральные (ривароксабан, дабигатран, апиксабан), непрямые, которые разрушают формирование факторов свертывания в крови (варфарин).

Единой точки зрения о том, в каких дозах госпитализированные пациенты с коронавирусом должны получать гепарин, нет, но большая часть специалистов отдает предпочтение стандартным профилактическим дозам, хотя некоторые считают более целесообразным применять промежуточные или лечебные дозы [11, 20]. В ходе ретроспективного исследования было обнаружено, что смертность у пациентов, которые получали лечение гепарином была ниже, чем у тех, кто не получал антикоагулянты: 40 % против 64,2 % [2, 13, 26, 30]. Увеличенные дозы гепарина могут быть использованы у больных с высоким уровнем D-димера при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ. У больных с ожирением (индекс массы тела> 30 кг/м2) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50 %. Во всех вышеперечисленных случаях - подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки.

Если функция почек серьезно нарушена (скорость клубочковой фильтрации <30 мл / мин), предпочтительна терапия НФГ. Профилактическая доза составляет подкожно 5000 ЕД 2-3 раза в сутки, промежуточная - подкожно 7500 ЕД 2-3 раза в сутки.

Всем госпитализированным пациентам с клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией рекомендована профилактика тромбоэмболических осложнений с применением препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) - например, эноксапарина натрия. Профилактическая доза для него составляет 40 мг один раз в сутки. Минимальный срок применения – 5 дней.

На сегодняшний день предпочтение отдается препаратам НМГ с целью уменьшения количества подкожных инъекций и снижения риска кровотечений [16, 21]. Если при применении НМГ возникает необходимость для определения анти-Ха активности, то кровь берется через 4-6 часов после введения препарата (оптимально после 3-4 инъекций). Существуют некоторые противопоказания для применения НМГ: продолжающееся кровотечение и уровень тромбоцитов в крови

<25×10$^9$/л, выраженная почечная недостаточность [27].

Гепарин является недостаточно изученным препаратом в отношении COVID-19, но ученые предполагают, что он обладает фармакологическими эффектами - противовоспалительным (введение гепарина снижало уровень цитокинов), прямым действием против вируса, ангиопротективным эффектом, профилактику острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Помимо этого, существует предположение, что гепарин уменьшает повреждение органов-мишеней, к которым относятся легкие.

Кроме антикоагулянтов могут назначаться антиагреганты - ацетилсалициловая кислота и клопидогрел [10, 14]. Но их применение при коагулопатиях, связанных с COVID-19 упоминается лишь в нескольких публикациях и требует дальнейших исследований.

В случае непереносимости гепарина или подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопении альтернативой может служить фондапаринукс натрия. Он является синтетическим ингибитором активированного фактора X (Xa). Нейтрализация фактора Xa прерывает цепочку коагуляции и ингибирует образование тромбина и формирование тромбов. Не инактивирует тромбин и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов. В профилактической дозе применяют 2,5 мг подкожно один раз в сутки, такая дозировка не влияет на результаты коагуляционных тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, протромбиновое время, международное нормализованное отношение в плазме крови), на время кровотечения или фибринолитическую активность. Не вызывает перекрестных реакций с сывороткой больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Активность анти-Xa для НФГ может использоваться в качестве маркера эффективности НФГ. Рутинное мониторирование анти-Xa активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Xa ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Xa ЕД/мл. При подкожном введении промежуточных доз НФГ анализ берется посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

Также важно отметить, что большинство пациентов старшей возрастной группы имеют сердечно-сосудистые заболевания и принимали до госпитализации антикоагулянты или антиагреганты, а комбинированная терапия ≥2 антитромботических лекарственных средств увеличивает риск кровотечений за счет фармакодинамического взаимодействия [5], такие пациенты требуют особого наблюдения.

При наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов предлагается пневматическая компрессия нижних конечностей, которая является профилактикой тромбоза глубоких вен (ТГВ) [16]. ТГВ наиболее часто встречается при тяжелом течении заболевания. Имеются данные о том, что тромбоз глубоких вен у тяжелых пациентов может появиться на фоне введения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе [19]. Возможно, они должны были получать лечебную дозу, но выводы делать рано, это требует дальнейших исследований [18].

Использование антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических пациентов рекомендуют до восстановления двигательной активности или до выписки. Если у больных сохраняются факторы риска тромбообразования, при этом низкий риск развития кровотечений, то возможно продлить антитромботическую терапию до 45 суток [16]. Эффективность данного способа доказана для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг один раз в сутки

[4]. В Европе для профилактики тромбоза также может быть использован апиксабан [23].

Претендовать на продленную профилактику ТГВ могут пациенты пожилого возраста, больные, проходившие лечение в интенсивной терапии, со злокачественными новообразованиями, концентрацией D-димера в крови в два раза выше нормы, а также все, имеющие ТГВ или тромбоэмболию легочной артерии в анамнезе [4]. У пациентов с сахарным диабетом продлевают профилактику тромбообразования до полного выздоровления.

Новая коронавирусная инфекция напрямую связана с процессами гиперкоагуляции и повышенным риском тромбообразования. Коагулопатии, связанные с COVID-19, проявляются в повышенном уровнем D-димера. С высокой вероятностью эти процессы связаны с тяжестью заболевания и уровнем смертности. Поскольку специфического лечения вируса на сегодняшний день не существует, а реакция образования тромбов возникает в ответ на инфекцию, необходимо проводить мониторинг коагуляционных тестов каждые 2-3 дня.

Все госпитализированные пациенты должны получать профилактическую дозу антикоагулянтов, а при доказанном ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии необходимо провести полный курс противотромботической терапии. В настоящее время ведутся исследования по применению более высоких доз антикоагулянтов, данных об эффективности на сегодняшний день мало, а данные об эффективности НМГ и антиагрегантов при дисфункции эндотелия пока отсутствуют, есть только предположения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление факторов, которые приводят к макро- и микрососудистому тромбозу, это поспособствует поиску способов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. Практическая пульмонология 2020; 1: 2-5.
2. Баринов В.Е., Бояринцев В.В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2020; 2: 22-57.
3. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. РМЖ 2020; 9: 2–6.
4. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
5. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Актуальные вопросы межлекарственного взаимодействия лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Практическая пульмонология 2020; 1: 96-102.
6. Иванова Г.Е. и соавт. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-1). Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация 2020; 2 (2): 140–189.
7. Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. Наука и инновации 2020; 7: 50-60.
8. Коган Е.А. и соавт. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 Судебная медицина 2020; 6(2): 8–30.
9. Зайратьянц О.В. и соавт. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. Терапия 2020; 5: 5–46.
10. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему /Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А., Харламова Я.И. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация 2020; 2: 133–139.
11. Резолюция Международной встречи экспертов по научному обмену опытом применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 /Авдеев С.Н., Базарова А. В., Баранова Е. И., Есаян А. М., Жусупова Г. К., Замятин М. Н., Зотова И. В., Касенова С. Л., Мацкеплишвили С. Т., Миллер О. Н., Пак А. М., Салухов В. В., Тыренко В. В., Хасанова Д. Р., Шамалов Н. А., Янишевский С. Н. Российский кардиологический журнал 2020; 25(9): 2-11.
12. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции

COVID-19 /Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Васильев С.А., Воробьева Н.А. Терапия 2020: 25-34.
13. Хрыщанович В.Я. Принципы ведения пациентов с венозный тромбоэмболией в период пандемии COVID-19. Новости хирургии 2020; 28: 329-338.
14. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Вестник ДГМА 2020; 35 (2): 40-56.
15. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19 (3): 310-317.
16 Bikdeli B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. JACC. 2020; 75: 2950-2973.
17 Cui S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(6): 1421-1424.
18 Helms J. et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Medicine 2020; 46: 1089-1098.
19 Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 Thrombosis Research; 2020.
20 Kollias A. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action 2020; 189(5): 846-847.
21 Lippi G., Favaloro E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis Thrombosis and haemostasis 2020; 120(5): 876.
22 Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta.International Journal of Clinical Chemistry 2020; 506: 145-148.
23 Recommendations for Treatment of Critically Ill Patients with COVID-19 – version 3, S1 Guideline.
24 Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(4): 844-847.
25 Tang. C.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. International Journal of Antimicrobial agents 2020; 55(5): 105951.
26 Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19.American Journal of Hematology 2020; 95: 834-847.
27 Thachil J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis2020; 18(5): 1023-1026.
28 The COVID-19 SuB-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients 2020; 1: 1-26.
29 Zhang H. et al. Angitensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.Intensive Care Medicine 2020; 4: 586-590.
30 Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lance 2020; 395(10229): 1054-1062.