
Материалы международной научно-практической конференции

«КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПОСТКОВИДНОМУ СИНДРОМУ»

Минск, 19.05.2021

Особенности применения антикоагулянтов у пациентов с инфекцией COVID-19

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), первый случай которой был зарегистрирован 1,5 года назад, обусловила пересмотр существующих подходов к назначению антикоагулянтов, использовавшихся ранее для профилактики и лечения пациентов с венозными тромбозами.

В клинической практике на фоне COVID-19 стремительно возросло количество пациентов с тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии. Механизмом развития артериального или венозного тромбоза становится непосредственное действие коронавируса на эндотелиальные клетки сосудов. Как известно, вирусная инфекция запускает каскад действий, повреждающих данные клетки, что активирует процесс образования тромбов различной локализации.

Инфекция SARS-CoV-2/COVID-19 вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов, системному нарушению коагуляции, обусловливающему у тяжелых пациентов тромбоз крупных сосудов и тромбоэмболические осложнения, включая тромбоэмболию легочной артерии. С учетом вышесказанного рассмотрение специфики применения антикоагулянтов у пациентов с коронавирусом представляется актуальной темой для медицинского сообщества.

Временные рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) по выявлению и коррекции коагулопатии у пациентов с COVID-19 указывают на то, что при COVID-19 антикоагулянты используются в целях профилактики венозных тромбозов и для предотвращения образования воспалительных тромбов. ISTH рекомендует назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозе всем пациентам с COVID-19, нуждающимся в госпитализации, при отсутствии противопоказаний (активное или недавнее кровотечение, количество тромбоцитов $<25 \times 10^9/\text{л}$). Отклонение от нормы протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не является

противопоказанием к назначению НМГ. Следует принимать во внимание наличие у пациента сопутствующего заболевания (например, патологии печени) или прием лекарственных препаратов (например, антикоагулянтов), которые могут повлиять на уровень параметров коагуляции. При назначении НМГ требуется тщательный мониторинг функции почек.

На рисунке представлена классификация антикоагулянтных препаратов.

Фармакологическая тромбопрофилактика должна проводиться всем госпитализированным с пневмонией пациентам на фоне коронавирусной инфекции при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$:

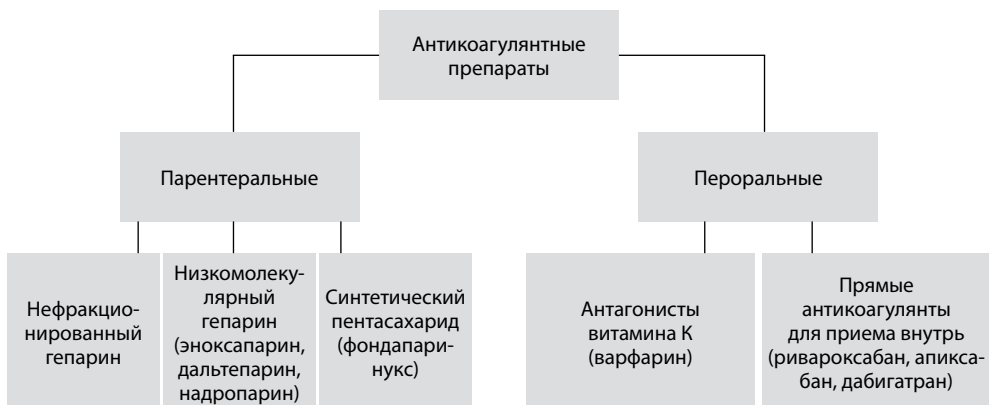
- нефракционированный гепарин (НФГ) – 5000 МЕ каждые 8 ч для пациентов с массой тела < 100 кг, 7500 МЕ каждые 8 ч для пациентов с массой тела > 100 кг;
- НМГ – предпочтительно.

При уровне D-димеров в 3–4 раза выше верхней границы нормы на момент поступления в стационар (отделение) либо их прогрессивном увеличении на фоне проводимой тромбопрофилактики, развития тромбозов, эпизодов тромбоэмболии легочной артерии при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$) назначаются лечебные дозы НМГ или НФГ.

Важно отметить, что при использовании НФГ необходимы регулярный контроль количества тромбоцитов из-за опасности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, поддержание целевого уровня АЧТВ для достижения требуемого антикоагулянтного эффекта.

НМГ обладает рядом преимуществ, среди которых дозозависимый клиренс, более длительный период полувыведения, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, введение препарата 1–2 раза в сутки п/к, отсутствие необходимости в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. Вместе с тем стоит подчеркнуть, что НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Да), что определяет их различия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям. В случае невозможности применения НМГ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения) препаратом выбора является фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. При наличии у пациента почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) назначается НФГ в дозе 5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки (вес пациента, доза профилактическая или лечебная).

Антикоагулянты, как и большинство медикаментозных препаратов, требуют лабораторного контроля в зависимости от дозы лекарственного средства, что отражено в табл. 1.



Классификация антикоагулянтных препаратов

Таблица 1
Лабораторный контроль применения антикоагулянтов

Препарат	Профилактическая доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин	Мониторинг не требуется. АЧТВ – у уязвимых групп пациентов	АЧТВ и/или анти-Ха-активность
Низкомолекулярный гепарин	Мониторинг не требуется	Анти-Ха-активность у пациентов с почечной недостаточностью, экстремальной массой тела, беременных
Фондапаринукс	Мониторинг не требуется	Анти-Ха-активность у пациентов с почечной недостаточностью, экстремальной массой тела, беременных

Примечание: уязвимые группы пациентов – пациенты с печеночной недостаточностью, склонностью к кровотечениям.

Особую когорту пациентов представляют беременные женщины и дети. При наличии пневмонии у беременных, рожениц и родильниц с инфекцией COVID-19 в тяжелой форме необходимо назначение НМГ в лечебной дозе с учетом фактической массы тела, наличия сопутствующих факторов риска и противопоказаний, с контролем D-димеров не менее 2 раз в неделю. Контроль за назначением и лечением НМГ обеспечить на уровне заместителя главного врача, заведующего отделением и лечащего врача; применение лекарственного средства фондапаринукс возможно при тромбоцитопении. При выписке из стационара рекомендовано назначение в профилактической дозе НМГ либо прямых антикоагулянтов для приема внутрь (например, ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки) сроком не менее 1 месяца, а также контроль D-димеров через 14–21 день после выписки.

Что касается детей, то все госпитализированные пациенты при наличии пневмонии с инфекцией COVID-19 должны получать профилактическую или лечебную дозу НМГ (по решению консилиума) в зависимости от тяжести состояния.

Кроме того, важно отметить, что ковид-ассоциированные осложнения продолжают преследовать пациентов даже спустя несколько месяцев после выздоровления. Все опубликованные исследования, касающиеся профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии при COVID-19, проводились среди госпитализированных пациентов в тяжелом состоянии. Отмечено, что нет стандартных схем, которые позволяли бы рекомендовать антикоагулянтные препараты с профилактической целью нетяжелым пациентам и после выписки из стационара. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии после выписки из стационара показана пациентам с постоянными факторами риска развития тромбозов и низким риском кровотечения. Рекомендуется использовать стандартизованный подход для отбора пациентов, которым необходимо назначать профилактическую антикоагулянтную терапию. Показания разработаны на основании результатов крупных рандомизированных клинических исследований APEX и MAGELLAN.

Ведение пациентов, которые до госпитализации принимали прямые пероральные антикоагулянты, после выписки зависит от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции (табл. 2).

Постгоспитальная антикоагулянтная терапия требует тщательного подхода и учета всех возможных рисков. При появлении у пациента клинических и/или инструментальных признаков тромбоза вен и тромбоэмболии легочной артерии необходимо назначить НМГ в лечебной дозе.

Даже при отсутствии тяжелой симптоматики госпитализация показана пациентам с повышением уровня D-димера в 3–4 раза и более, при увеличении протромбинового времени и сохранении тромбоцитов $<100,0 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена $<2,0$ г/л. Пациентов, которые до госпитализации получали прямые антикоагулянты для приема внутрь, следует перевести на лечение НМГ на 5–7 дней с последующим назначением ранее принимаемых препаратов на длительное

Таблица 2

Категория пациентов	Назначение
Пациенты, перенесшие среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19, которые до госпитализации принимали по медицинским показаниям антикоагулянты для приема внутрь и получали в условиях стационара НМГ/НФГ/фондапаринукс	Продолжение антикоагулянтной терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19
Пациенты, перенесшие среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19, которые до госпитализации принимали по медицинским показаниям антикоагулянты для приема внутрь и получали в условиях стационара НМГ/НФГ/фондапаринукс	Назначение прямых оральных антикоагулянтов не менее 45 дней (например, ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки)
Пациенты, перенесшие среднетяжелую или тяжелую форму инфекции COVID-19, а также имеющие противопоказания к назначению прямых оральных антикоагулянтов	Назначение ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут при наличии противопоказаний к антикоагулянтам в течение не менее 3 месяцев

время. Лицам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19 рекомендовано продолжить их прием.

Сделаем акцент на следующих аспектах:

- Для профилактики тромбозов рекомендуется использовать наиболее изученные пероральные антикоагулянты ривароксабан и бетриксабан (прямые ингибиторы активированного фактора свертывания Ха) и НМГ эноксапарин.
- Коррекцию дозы эноксапарина следует проводить на основании массы тела пациента, функции почек и печени, а также с учетом лекарственного взаимодействия.
- Предлагается ограничить общую продолжительность постгоспитальной терапии на основании данных, полученных в клинических исследованиях (эноксапарин – 6–14 дней, ривароксабан – 31–39 дней, бетриксабан – 35–42 дня).

Показания для назначения профилактики венозных тромбозов после выписки из стационара пациентов с COVID-19:

- балл по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 4 ;
- балл по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 2 и уровень D-димеров > 2 верхних границ нормы.

Для пациентов, длительно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин), следует рассмотреть возможность перехода на прямые пероральные антикоагулянты либо НМГ или, при невозможности их применения, увеличить интервал мониторинга МНО до 12 недель у стабильных пациентов. Профилактика венозных тромбозов после выписки из стационара не рекомендуется для пациентов с COVID-19, за исключением группы риска по данному осложнению (AIII). Любое решение о назначении пероральной антикоагулянтной терапии после выписки из стационара должно приниматься на индивидуальной основе с учетом факторов риска для конкретного пациента.

Стоит заметить, что антикоагулянты при ведении амбулаторных пациентов с COVID-19 имеют определенные особенности. Согласно большинству опубликованных рекомендаций, нет убедительных данных, чтобы рекомендовать назначение ривароксабана всем пациентам с COVID-19, которые не нуждаются в госпитализации и не имеют дополнительных показаний для данной группы лекарственных средств.

Используя для лечения различные медикаментозные препараты, всегда необходимо помнить о возможных побочных действиях и рисках. Так, гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной тромбоцита через специфические рецепторы P2Y₁₂ и IIb/IIIa, что вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов. Опасность гепарин-индуцированной тромбоцитопении заключается в парадоксальном развитии тромбозов (до 50% случаев) как артериального, так и венозного русла. Летальность при данном осложнении достигает 20–30%. Подозрения на развитие ГИТ

возникают при падении количества тромбоцитов на 30–50% относительно максимального значения на 4–15-й день терапии гепарином. У 90% пациентов количество тромбоцитов опускается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Восстановление количества тромбоцитов происходит примерно через 1 неделю после прекращения приема гепарина у 90% пациентов, но может затянуться до нескольких недель.

Применение антиагрегантов (АСК, дипиридамол, пентоксифиллин, клопидогрел и др.) при COVID-19 упоминается в единичных публикациях. Не описано тяжелых кровотечений у данной категории пациентов, хотя при COVID-19-коагулопатии тромбоциты могут быть вовлечены в местный и системный тромбоцитический ответ, добавление ингибитора тромбоцитов к НФГ или НМГ в терапевтических дозах увеличивает риск возникновения кровотечений. Этот феномен наблюдается при остром коронарном синдроме, когда терапия антикоагулянтами и антиагрегантами может снижать частоту артериального тромбоза, но при этом повышается риск кровотечения.

■ ВЫВОДЫ

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии показана всем госпитализированным пациентам с ковид-ассоциированной пневмонией.
- При доказанной венозной тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с COVID-19 следует проводить полный 3-месячный курс антикоагулянтной терапии.
- В настоящее время в клинических исследованиях апробируются более высокие дозы НМГ, хотя во многих центрах для профилактики венозных тромбозов используются в основном средние дозы.
- Недостаточно данных по оценке эффективности антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоза, прежде всего вызванного эндотелиальной дисфункцией.
- Необходимы дополнительные исследования для выявления и устранения факторов, которые приводят к микрососудистому и макрососудистому тромбозу.

Подготовлено по материалам
доклада Гавриленко Л.Н., Романовой И.С., Кожановой И.Н.
(кафедра клинической фармакологии, УО «БГМУ»)