

Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 38–42.

Оригинальные исследования

Научная статья

УДК 615.036

ПРОДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19

О. В. Шаталова¹, Н. П. Стецкий²✉, М. С. Клыкова³,
В. С. Горбатенко⁴, А. С. Герасименко⁵

Волгоградский государственный медицинский университет,
^{1, 2, 4, 5} кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,

³ кафедра анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО, Волгоград, Россия

²✉ epifen1996@gmail.com

Аннотация. Коагулопатия, развивающаяся при COVID-19, представляет собой серьезную проблему, с которой ежедневно сталкивается практическое здравоохранение всего мира. На сегодняшний день имеются данные об эффективном применении ПОАК при COVID-19-ассоциированной коагулопатии, раскрывающие перспективы продленной профилактики ВТЭО, а также затрагивающие вопрос использования лечебных доз ПОАК.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, антикоагулянты

Для цитирования: Продленная антикоагулянтная терапия у больных COVID-19 / О. В. Шаталова, Н. П. Стецкий, М. С. Клыкова [и др.] // Лекарственный вестник. 2022. Т. 16, № 1 (85). С. 38–42.

COVID-19 – высококонтагиозное инфекционное заболевание, основой которого является вирус SARS-CoV2. Коронавирусная инфекция (COVID-19) впервые выявлена в декабре 2019 г. в городе Ухань, Китай и стремительно распространилась по всему миру, вызвав глобальную пандемию [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 18.01.2022 г. было зарегистрировано более 329 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе более 5 млн летальных исходов [4].

Количество заболевших коронавирусной инфекцией продолжает стремительно увеличиваться с каждым днем. COVID-19 нередко осложняется серьезными нарушениями со стороны органов дыхания, такими как тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), вызывая необходимость использования ИВЛ, при этом летальность пациентов на искусственной вентиляции легких может достигать 88 % [5].

Также особенностью COVID-19 является существенное влияние на изменения параметров коагуляции, вызывая артериальные и венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) [2, 3, 6]. Многочисленные исследования показывают, что частота симптоматической венозной тромбозомболии колеблется от менее 1 до 2,5 % [7, 8].

Основными лабораторными маркерами нарушения системы гемостаза являются повышение уровня D-димера, фибриногена, удлинение протромбинового времени (ПВ), уменьшение количества тромбоцитов. При этом D-димер является ключевым маркером коагулопатии при COVID-19.

Уровень D-димера при поступлении в стационар оказался значительно выше у тяжелых пациентов, по сравнению со средней степенью тяжести, а также у лиц, госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с больными вне ОРИТ [9, 10]. Также обнаружено, что уровень D-димера > 1,0 мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза [11].

В настоящее время нет единого мнения о целесообразности продленной профилактики тромбоза после выписки из стационара. Согласно актуальной на 18.01.22 версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 продленная профилактика ВТЭО может быть использована при наличии одного из следующих факторов риска: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТЭЛА в анамнезе, концентрация D-димера в крови, в 2 раза превышающая верхнюю границу нормы [12]. В настоящее время опубликованы результаты трех крупных РКИ по лечению COVID-19 – ассоциированной коагулопатии и профилактики ВТЭО.

Прежде всего, это открытое многоцентровое рандомизированное исследование MICHELLE [14]. MICHELLE – крупномасштабное и продолжительное клиническое исследование эффективности и безопасности перорального антикоагулянта ривароксабан у пациентов, кото-

рые были выписаны из стационара, где проходили лечение по COVID-19.

В исследовании приняло участие 318 пациентов [14]. Были включены пациенты при выписке, которые находились на стационарном лечении с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (подтвержденной тестами ПЦР, антиген-тестом либо IgM) не менее 3 дней (в т. ч. разрешалось пребывание в ОРИТ). В условиях стационара пациенты получали стандартные (профилактические) дозы нефракционированного гепарина (5000 МЕ 2–3 раза в сутки), эноксапарина (40 мг подкожно 2 раза в сутки) либо фондапаринукса (2,5 мг 1 раз в сутки). Также одним из критериев включения [14] был повышенный риск ВТЭО, определяемый с помощью школы IMPROVE VTE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) (2–3 балла) и уровнем D-димера более 500 нг/мл или 4 балла по шкале IMPROVE VTE (не зависимо от уровня D-димера). Возраст пациентов – 18 лет и старше (см. табл.).

Оценка риска развития ВТЭ – шкала IMPROVE VTE [19]

| Факторы риска | Баллы |
|--|-------|
| Венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе | 3 |
| Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт) | 2 |
| Парез или паралич нижних конечностей | 2 |
| Злокачественное новообразование | 2 |
| Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии | 1 |
| Полная иммобилизация ≥ 7 дней (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него) | 1 |
| Возраст >60 лет | 1 |

Примечание: низкий риск – 0–1 балл; умеренный риск – 2–3 балла; высокий риск – 4 и более баллов.

После завершения лечения в стационаре, в течение 24 часов пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала ривароксабан 10 мг в сутки на протяжении 35 дней (n = 159 [50 %]), вторая группа не получала антикоагулянты (n = 159 [50 %]). В исследовании было два контрольных визита пациентов: на 7-й день после рандомизации (мог быть заменен телефонным звонком) и на 35-й день. На втором визите выполняли двухстороннюю ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей и КТ-ангиограмму легких.

Первичными конечными точками эффективности были симптоматические или фатальные тромбозы, бессимптомные тром-

боземболии [15], выявленные с помощью УЗИ и КТ-ангиографии, симптоматической артериальной тромбоземболии (инфаркт миокарда, ишемический инсульт).

Вторичными были комбинация симптоматической венозной тромбоземболии, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смертности от всех причин, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Безопасность оценивалась возникновением больших и клинически значимых небольших кровотечений, в соответствии с критериями международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [15].

У 3,14 % пациентов, получавших ривароксабан, и у 9,43 % пациентов из контрольной

группы были зафиксированы ВТЭО (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,13–0,90; $p = 0,0293$), что дает снижение относительного риска на 67 %. Вторичными исходами эффективности являлись симптоматическая и фатальная венозная тромбоземболия, которая возникла у 0,63 % пациентов, получавших ривароксабан по сравнению с 5,03 % пациентов контрольной группы (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,02–0,99, $p = 0,0487$); симптоматическая венозная тромбоземболия и смертность от всех причин наблюдалась у 2,52 % пациентов в группе ривароксабана и у 5,66 % пациентов контрольной группы (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,14–1,41; $p = 0,1696$); сочетание симптоматической венозной тромбоземболии, инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти произошло у 0,63 % пациентов в группе ривароксабана и у 5,66 % пациентов в контрольной группе (ОР 0,11; 95 % ДИ 0,01–0,87, $p = 0,0360$).

При этом в обеих группах не было зафиксировано клинически значимых кровотечений, определяемых ISTH. Наблюдались малые, не имеющие клинической значимости кровотечения, что соответствовало профилю безопасности, наблюдаемому в исследовании MARINER [16], которое легло в основу данного исследования.

Таким образом, данные, полученные в исследовании MICHELLE, свидетельствуют о том, что прием ривароксабана в дозе 10 мг в сутки после госпитализации по случаю COVID-19 улучшает клинические исходы, снижая риск возникновения ВТЭО, по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии.

Исследование ACTION [17] является открытым, многоцентровым, рандомизированным, контролируемым исследованием. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в течение 30 дней ривароксабаном, в дозе 20 мг в сутки, по сравнению с профилактическими дозами парентеральных антикоагулянтов во время госпитализации.

В исследовании приняли участие 614 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (также подтвержденной тестами ПЦР, антиген-тестом либо IgM), которые были рандомизированы в две группы: в первой группе пациенты получали антикоагулянтную терапию в течение 30 дней

ривароксабаном в дозе 20 мг в сутки либо эноксапарином 1 мг/кг два раза в сутки (у нестабильных пациентов), с последующим переходом на ривароксабан. Пациенты второй группы получали стандартные (профилактические) дозы нефракционированного гепарина (5000 МЕ 2–3 раза в сутки) или эноксапарина (40 мг подкожно 2 раза в сутки), до достижения АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше среднего нормального значения. Пациенты, с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин или те, кто принимал азитромицин, получали уменьшенную дозу 15 мг один раз в сутки.

Стоит отметить, что критериями включения в исследование были: повышенная концентрация D-димера > 500 нг/мл и сохраняющиеся симптомы COVID-19 в течение 14 дней до рандомизации и возраст, 18 лет и старше.

В терапевтической группе 9 % пациентов первоначально получали эноксапарин, а < 1 % получали нефракционированный гепарин; из этих 9 % пациентов семеро были в стабильном состоянии при рандомизации, но стали нестабильны до приема первой дозы ривароксабана. Остальные 90 % пациентов в терапевтической группе получали ривароксабан, из которых 76 % первоначально получали 20 мг один раз в день, а 24 % – 15 мг один раз в день. Из группы профилактической антикоагулянтной терапии 84 % пациентов начали лечение эноксапарином и 16 % – нефракционированным гепарином. Один пациент был выписан в день поступления, следовательно, не получал антикоагулянт. 13 % пациентам была назначена расширенная профилактика после выписки из стационара.

Первичными конечными точками эффективности являлись анализ смертности, продолжительности пребывания в стационаре или продолжительность оксигенотерапии в течение 30 дней, а также два вторичных комбинированных исхода: ВТЭО, инфаркт миокарда, инсульт и смерть от всех причин. Безопасность оценивалась возникновением больших и клинически значимых небольших кровотечений, в соответствии с критериями ISTH.

На 30-й день частота тромботических явлений существенно не отличалась между группами, равно как и сочетание венозной тромбоземболии, инфаркта миокарда, инсульта, системной эмболии или серьезных неблагоприятных событий

со стороны конечностей (RR 0,75 95 % ДИ 0,45–1,26, $p = 0,32$).

Первичный результат безопасности большого или клинически значимого кровотечения, определяемого ISTH, наблюдался у 8 % пациентов, получавших терапевтическую антикоагулянтную терапию, и у 2 % пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию (ОР 3,64; 95 % ДИ 1,61–8,27, $p = 0,0010$).

Одно фатальное внутричерепное кровотечение произошло у клинически нестабильного пациента в терапевтической группе во время приема эноксапарина. Различные по степени тяжести кровотечения возникли у 12 % пациентов, получавших терапевтическую антикоагулянтную терапию, и у 3 %, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию (ОР 3,92; 95 % ДИ 1,92–8,00, $p < 0,0001$).

Таким образом, антикоагулянтная терапия ривароксабаном или эноксапарином с последующим назначением ривароксабана в дозе 20 мг до 30-го дня у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и повышенной концентрацией D-димера, не улучшала клинические исходы и увеличивала риск возникновения кровотечений по сравнению с профилактической антикоагулянтной терапией. Исследование АСТИВ-4В [18] планировалось как масштабное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование для сравнения антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у 7 000 стабильных, амбулаторных пациентов с COVID-19.

Пациенты распределялись случайным образом в равном соотношении на 4 группы: АСК

81 мг – один раз в сутки, апиксабан 2,5 мг – 2 раза в сутки, апиксабан 5 мг – 2 раза в сутки и плацебо. Продолжительность наблюдения составляла 45 дней. На момент, когда было рандомизировано 657 пациентов, исследование было прекращено досрочно в связи с более низкой, чем ожидалось, разницей между группами.

В настоящее время идет активное изучение проблемы антитромботической терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19. Учитывая удобство применения, режим дозирования и доступность, прямые пероральные антикоагулянты остаются перспективным объектом исследования и кандидатами на препараты первой линии для лечения коагулопатии COVID-19 в амбулаторной практике. С высокой долей вероятности можно утверждать, что продленная профилактика ПОАК после госпитализации пациентов с COVID-19 может снизить риски ВТЭО и улучшить течение болезни, в первую очередь у пациентов, с 2–3 баллами по шкале IMPROVE и повышенным уровнем D-димера.

Заключение

По результатам завершенных на данный момент исследований можно сделать вывод, что применение ПОАК в профилактической дозе способствует снижению риска возникновения тромбоземболических осложнений у пациентов с COVID-19, выписанных из стационара, улучшает клинические исходы и прогноз для жизни. В тоже время применение ривароксабана в дозе 20 мг в сутки увеличивало риск возникновения клинически значимых кровотечений, при этом не улучшая прогноз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med*. 2020. No. 382(8). P. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
2. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis // *Cell Res*. 2020. No. 30(5). P. 367–369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4. PMID: 32346073; PMCID: PMC7186532. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346073/>
3. Connors J. M., Levy J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. 2020. No. 135(23). P. 2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000. PMID: 32339221; PMCID: PMC7273827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346073/>
4. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2022 [cited 2022 01.20]. URL: <https://covid19.who.int/>.
5. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. 2020. No. 323(20). P. 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
6. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients / J.-F. Xu, L. Wang, L. Zhao [et al.] // *Respiratory Research*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.

7. Thromboembolic outcomes of hospitalized COVID-19 patients in the 90-day post-discharge period: early data from the Northwell CORE-19 Registry / D. Giannis, S. L. Allen, A. Davidson [et al.] // *Blood*. 2020. No. 136. P. 33–34.
8. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, A. Koshy [et al.] // *Blood*. 2020. No. 136. P. 1342–1346.
9. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. 2020. No. 323(11). P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
10. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19 / Y. Wang, X. Lu, H. Chen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. No. 201(11). P. 1430–1434. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
11. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. 2020. No. 395(10229). P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19
13. MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / E. Rammacciotti, L. Barile Agati, D. Calderaro [et al.] // *Lancet*. 2022. No. 399(10319). P. 50–59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921756; PMCID: PMC8673881.
14. Association between asymptomatic proximal deep vein thrombosis and mortality in acutely ill medical patients / G. E. Raskob, A. C. Spyropoulos, A. T. Cohen [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2021. No. 10.
15. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A. C., Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH // *J Thromb Haemost*. 2015. No. 13. P. 2119–2126.
16. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients / A. C. Spyropoulos, W. Ageno, G. W. Albers [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2020. No. 75(25). P. 3140–3147. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.071. PMID: 32586587; PMCID: PMC7308003.
17. Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation strategy in patients with coronavirus infection (SARS-CoV-2) admitted to hospital: rationale and design of the ACTION (AntiCoagulation cOroNavirus)–Coalition IV trial / Lopes R. D. de Barrose, P. G. M. Silva, R. H. M. Furtado [et al.] // *Am Heart J*. 2021; (published online April 20)
18. ACTIV-4B Investigators. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial / J. M. Connors, M. M. Brooks, F. C. Sciurba [et al.] // *JAMA*. 2021. No. 326(17). P. 1703–1712. doi: 10.1001/jama.2021.17272. PMID: 34633405; PMCID: PMC8506296.
19. IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE / A. C. Spyropoulos, F. A. Anderson Jr., G. FitzGerald [et al.] // *Chest*. 2011. No. 140 (3). P. 706–714. DOI: 10.1378/chest.10-1944. PMID: 21436241

Информация об авторах

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, shov_med@mail.ru

Стецкий Николай Петрович – заочный аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, epifen1996@gmail.com

Клыкова Мария Сергеевна – ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, marusya8906@mail.ru

Горбатенко Владислав Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, vlad30.03@mail.ru

Герасименко Анастасия Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, 16any_61@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.07.2022;

одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022