

Антикоагулянты при COVID-19. Выбор препарата и контроль действия

Анна Леоновна Мелкумян

научный сотрудник, к. м. н.,

Арон Леонидович Берковский

директор, к. б. н.,

Елена Владимировна Сергеева

руководитель научно-производственного отдела НПО «Ренам»

С конца 2019 года человечество столкнулось с опасным инфекционным заболеванием в виде новой острой респираторной инфекции, которая продолжает распространяться в мире, вызывая новые всплески заболеваемости и смертности. Заболевание названо COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), возбудителем которого является SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочечный (+) РНК-вирус из рода бета-коронавирусов. COVID-19 характеризуется повышенной активацией воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), порой чрезмерной активизацией свертывающей системы крови с локальным фибринообразованием, развитием органной (в первую очередь дыхательной) и полиорганной недостаточности. Вопрос относительно того, считать ли тромботические проявления при тяжелом течении SARS-CoV-2 ДВС-синдромом, тромботической микроангиопатией, сепсис-индуцированной коагулопатией или легочной коагулопатией, дискутабелен [1, 2, 3].

Повышенный уровень D-димера и фибриногена, увеличенные показатели ПВ (протромбиновое время) и тромбоцитопения являются особенностями пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5]. Другими выраженными лабораторными отклонениями при COVID-19, которые могут иметь отношение к развитию коагулопатии, являются повышенный уровень ЛДГ (лактатдегидрогеназа) и ферритина, характерные для тромботической микроангиопатии, повышенная активность факторов V и VIII

свертывания крови, фактора фон Виллебранда, активация системы фибринолиза [2].

Развитие системного воспаления, активации системы гемостаза, дисфункции эндотелия, депрессии бронхоальвеолярного фибринолиза у многих пациентов с COVID-19 приводит к повышенному риску развития артериальных и венозных тромбозов, что диктует необходимость назначения антитромботических препаратов. Тактика тромбопрофилактики и лечения тромботического состояния при COVID-19 является уже признанной и применяется с успехом во всем мире. Предотвращение патологического тромбо- и фибринообразования при помощи антитромботических препаратов дает возможность снизить риск развития тромбозов и эмболий, дыхательной недостаточности и смерти пациентов, в последующем облегчает реабилитацию. Вопросу выбора антикоагулянтов, а также контролю за их действием и посвящена наша работа.

В данной работе мы приводим краткие рекомендации различных авторитетных сообществ, таких как Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH), Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (CHEST), Американский венозный форум (AVF), Министерство здравоохранения РФ.

Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis) разработало клинические рекомендации, предусматривающие оценку риска коагулопатии у пациентов с COVID-19 на основе простых лабораторных тестов (D-димер, уровень фибриногена, показателей ПВ, количество тромбоцитов).

С точки зрения специалистов ISTH, профилактическая доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) должна применяться для всех пациентов, которые нуждаются в госпитализации в связи с COVID-19, в отсутствие противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$). НМГ обладают также противовоспалительным действием, что может принести дополнительное преимущество при COVID-19, в патогенезе которого повышение уровня провоспалительных цитокинов играет большую роль.

При клиренсе креатинина >30 мл/мин рекомендовано назначение НМГ или фондапаринукса в соответствии с инструкцией к препаратам. При клиренсе креатинина <30 мл/мин рекомендованы профилактические дозы нефракционированного

гепарина (НФГ) или уменьшенные профилактические дозы НМГ. При наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) рекомендуется использовать фондапаринукс [6].

Той же тактики придерживаются авторы последней на момент подачи статьи в печать 7-й версии временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению пациентов с COVID-19, в которой указано, что критерием для назначения НМГ могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, показателей ПВ) или риск развития коагулопатии, который был оценен по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии [7].

Принципы профилактики, диагностики и лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с COVID-19, предоставленные руководством CHEST (American College of Chest Physicians, Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины) и краткий отчет экспертной группы [8] отражены в таблице 1.

Американский венозный форум (AVF, American Venous Forum) представил рекомендации по профилактике и лечению ВТЭ у пациентов с COVID-19 [9]:

- ~ госпитализированные пациенты с COVID-19 находятся в группе высокого риска ВТЭ и микрососудистых тромбозов. В таких случаях целесообразна профилактика тромботических осложнений (при отсутствии абсолютных противопоказаний);
- ~ вероятность развития тромботических осложнений следует определять у всех пациентов с COVID-19, которые входят в группу высокого риска ВТЭ и имели несколько неблагоприятных факторов до начала коронавирусной инфекции (более 8 баллов по шкале Caprini). Таким пациентам рекомендуется удвоенная (по отношению к стандартной) дозировка антикоагулянта;
- ~ заключительную оценку риска ВТЭ по шкале Caprini следует проводить перед выпиской из стационара. Пациенты, набравшие более 8 баллов, нуждаются в продлении антикоагулянтной терапии. Допускается прием одного из ПОАК.
- ~ пациенты с высокими показателями D-димера входят в группу повышенного риска ВТЭ.

В качестве профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19 рекомендуется:

- ~ применение НМГ с коррекцией дозировки при почечной недостаточности или ожирении;

Профилактика, диагностика и лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19 (CHEST) [8]

| |
|--|
| <i>Госпитализированные пациенты с COVID-19</i> |
| Пациентам с COVID-19 рекомендована тромбпрофилактика только во время нахождения в стационаре |
| <i>Госпитализированные пациенты и пациенты с тяжелым течением COVID-19</i> |
| При отсутствии противопоказаний пациентам, госпитализированным с COVID-19, и пациентам с тяжелым течением COVID-19, с целью тромбпрофилактики рекомендовано назначение антикоагулянтов в профилактической дозе – НМГ (препараты выбора) или фондапаринукса, что предпочтительнее по сравнению с НФГ; также предпочтительно применение НМГ, фондапаринукса или НФГ по сравнению с ПОАК |
| <i>Амбулаторные пациенты с COVID-19 и с проксимальным ТГВ или ТЭЛА</i> |
| Рекомендована антикоагулянтная терапия ПОАК в течение как минимум трех месяцев – апиксабан, дабигатран, ривароксабан или эдоксабан. Начальная парентеральная терапия НМГ или НФГ необходима перед приемом дабигатрана и эдоксабана. Для пациентов, не получающих ПОАК, рекомендована терапия антагонистами витамина К с коррекцией дозы по весу. Терапия антагонистами витамина К (оральными антикоагулянтами, ОАК) может быть использована с перехлестом с начальной парентеральной антикоагулянтной терапией |
| <i>Госпитализированные пациенты с COVID-19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА</i> |
| Рекомендована начальная парентеральная антикоагулянтная терапия НМГ с коррекцией дозы по весу или внутривенным НФГ, или ПОАК – апиксабан или ривароксабан. Дабигатран и эдоксабан можно применять после начальной парентеральной антикоагулянтной терапии. Терапия антагонистами витамина К может быть использована с перехлестом с начальной парентеральной антикоагулянтной терапией |
| <i>Пациенты с тяжелым течением COVID-19 и с проксимальным ТГВ или ТЭЛА</i> |
| Рекомендована парентеральная антикоагулянтная терапия – НМГ с коррекцией дозы по весу или фондапаринукс, который предпочтительнее по сравнению с НФГ. У пациентов с высоким риском кровотечения (в том числе с тяжелой почечной недостаточностью) НФГ может быть предпочтительнее НМГ или фондапаринукса |
| <i>Пациенты с COVID-19 и рецидивирующими ВТЭ</i> |
| Пациентам с COVID-19 и рецидивирующим ВТЭ рекомендована замена ранее назначенной терапии (ПОАК или ОАК) на лечебные дозы НМГ |

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

~ при тяжелой почечной дисфункции (клиренсе креатинина <30 мл/мин) или остром повреждении почек рекомендовано назначение НФГ;

~ в случае развития ГИТ либо при наличии таковой в анамнезе рекомендуется назначение фондапаринукса.

Выбор антикоагулянта при ВТЭ:

1. В остром периоде заболевания пациенты с ВТЭ должны получать НФГ (под контролем АЧТВ) или НМГ.

2. Фондапаринукс назначается пациентам с подтвержденной ГИТ.

Обязательный контроль за действием антикоагулянтных препаратов. Для оценки адекватности действия назначенной антикоагулянтной терапии и оценки вероятности ее осложнений рекомендовано определения **антиХа активности** для НМГ, контроль количества тромбоцитов для оценки возможного развития ГИТ (особенно при применении НФГ); **АЧТВ** как простого доступного лабораторного метода контроля действия НФГ и показателя активности внешнего пути свертывания крови; **ПВ в виде МНО и (или) % протромбина по Квику** как показателя активации внутреннего пути свертывания крови, состояния синтетической функции печени и контроля действия ОАК; уровня **фибриногена** крови как маркера воспаления и активации конечного этапа системы свертывания; **Д-димера** как маркера воспаления и показателя, отражающего процессы деградации фибрина в крови и активации фибринолиза в целом.

В таблице 2 отражены рекомендуемые методы контроля состояния гемостаза и контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19. В качестве контроля развития побочного эффекта гепаринов обязателен также динамический контроль количества тромбоцитов в крови.

Для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19, прогнозирования возможных тромботических осложнений, а также для решения вопроса о необходимости коррекции дозы антикоагулянтных препаратов нужно обратить внимание на следующие изменения показателей: гиперфибриногенемия свыше 5,0 г/л (референтная норма фибриногена 1,5–4,0 г/л), уровень Д-димера повышен в 3–4 раза (в норме концентрация Д-димера не превышает 200 нг/мл), тромбоцитопения (ниже $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$) или снижение количества тромбоцитов во время гепаринотерапии.

Выводы. При COVID-19 отмечается высокий риск развития тромботических осложнений, что требует лабораторного динамического обследования пациентов, особенно с высоким риском развития данных осложнений.

Для профилактики тромбообразования при COVID-19 пациентам из группы высокого риска ВТЭ и микрососудистых тромбозов рекомендуется введение НМГ, НФГ, фондапаринукса, ОАК или ПОАК с индивидуальным подходом в каждой клинической ситуации.

Лабораторный контроль состояния гемостаза и антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19

| Показатель гемостаза | Лабораторный метод с применением реагентов НПО РЕНАМ | Каталожный номер www.renam.ru | Особенности реагентов | Контроль действия препаратов |
|----------------------|--|---|---|-------------------------------------|
| АЧТВ* | АЧТВ-кремний реагент жидкий АЧТВ-кремний реагент лиофилизированный АЧТВ-тест | ПГ-8/4 ПГ-8/2 ПГ-7/1 | Жидкая форма АЧТВ-кремний реагента наиболее удобна для использования на автоматических анализаторах гемостаза любой торговой марки. Также предусмотрена прекалибровка и штрихкодирование реагента | НФГ |
| ПВ | Ренампластин жидкий Ренампластин лиофилизированный | ПГ-5/2 ПГ-5/1 | Жидкая форма Ренампластина наиболее удобна для использования на автоматических анализаторах гемостаза любой торговой марки. Также предусмотрена прекалибровка и штрихкодирование реагента | ОАК |
| АнтиХа активность** | Реахром-гепарин Реаклот-гепарин | ГП-1 ГП-2 | – Оптический метод – Коагулологический метод | НМГ, НФГ, Фондапаринукс |
| Фибриноген | Фибриноген-тест Оптифибриноген-тест | ПГ-10/1 ПГ-11/1 | Определение содержания фибриногена по методу Клаусса | Состояние системы свертывания крови |
| D-димер | РеДимер-латекс тест | Д-1, Д-2 | Качественный и полуколичественный тест, который рекомендуется использовать в качестве скрининга состояния пациентов | Состояние системы фибринолиза |

Примечание: *АЧТВ. При невозможности определения антиХа активности для контроля действия НФГ следует ориентироваться на показатели АЧТВ с максимальной чувствительностью к присутствию гепаринов. При терапевтических дозах гепарина это время удлинняется обычно в 1,5–2,5 раза. Вариабельность результатов определения АЧТВ обусловлена индивидуальными свойствами применяемых реагентов [10]. **АнтиХа активность. Рутинное мониторирование антиХа активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных при повышенном риске кровотечений и (или) тромбозов. Целевые значения для профилактического применения – 0,2–0,6 антиХа Ед/мл, для лечебных доз – 0,6–1,0 антиХа Ед/мл [7].

Существующие отечественные методики и тест-системы для динамического контроля за действием антикоагулянтных препаратов позволяют предотвратить осложнения антикоагулянтной терапии и снизить количество нежелательных исходов у пациентов с COVID-19.

Список использованной литературы

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18. P. 844–847.
2. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
3. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. 10.1111/jth.14830.
4. Ning Tang. Coagulation tests In COVID-19. Av. at: https://academy.isth.org/pdfviewer/web/viewer.html?file=https%3A//academy.isth.org/isth/2020/covid-19/document%3Fc_id%3D290512%26type%3Djournal_article.
5. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.
6. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18. P. 1023–1026. Accepted Author Manuscript. doi: 10.1111/jth.14810.
7. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/82e/Vremennye-MR-Versiya-7_VMR_v7_03_06_2020-_2_.pdf.
8. Moores L., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J., Doerschug K., Holley A., Jimenez D., LeGal G., Rali P., Wells P. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>. <https://thrombosisuk.org/downloads/COVID-19%20CHEST%20Guideline%20and%20Expert%20Panel%20Report.pdf>.
9. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 17 Apr 2020. <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>.
10. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Методы измерения активности гепарина. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. 64 с. ISBN 978-5-7249-2441-2.