



Оптимальный выбор антикоагулянтной профилактики при неклапанной фибрилляции предсердий в период пандемии COVID-19

Поляков А. С., Тыренко В. В., Крюков Е. В., Носков Я. А.

Уже в самом начале пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), стало известно о ключевом клинико-патогенетическом значении иммунопатологических реакций и нарушений гемостаза. Специфическая коагулопатия, тромбовоспалительное микрососудистое органное поражение, макротромбозы и тромбозмболии в остром периоде COVID-19, а также вторичные нарушения гемостаза у реконвалесцентов актуализируют вопросы оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией. COVID-19 не только повышает риск тромбозмболических осложнений для пациентов с ранее выявленными нарушениями ритма, но и опосредованно может являться причиной их возникновения (как осложнение инфекции или проводимой терапии). Целью настоящей работы стало обобщение сведений и обоснование оптимального выбора антикоагулянтной профилактики при неклапанной фибрилляции предсердий во время пандемии COVID-19.

Фибрилляция предсердий — не только самая распространенная форма наджелудочковой тахикардии, но и основная фоновая причина более чем половины случаев кардиоэмболического инсульта, что требует проведения эффективной тромбпрофилактики. При сохранении инфекционной опасности для пациентов выбор антикоагулянтов должен учитывать вероятные нарушения функций и лекарственные взаимодействия при первичном заражении или реинфицировании COVID-19, а также возможность быстрого купирования антикоагулянтного эффекта при необходимости хирургического вмешательства или развития кровотечения. Оптимальным выбором представляется применение дабигатрана, характеризующегося лучшим профилем безопасности по гепато- и нефротоксичности, независимым от системы цитохрома P450 метаболизмом и наличием специфического антидота.

Ключевые слова: COVID-19, фибрилляция предсердий, тромбозмболические осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия.

Поляков А. С.* — к.м.н., начальник гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии им. С. П. Боткина, ORCID: 0000-0001-9238-8476, Тыренко В. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109, Крюков Е. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный врач Российской Федерации, начальник академии, ORCID: 0000-0002-8396-1936, Носков Я. А. — старший ординатор гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии им. С. П. Боткина, ORCID: 0000-0003-1213-8472.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorpolyakov@gmail.com

ABK — антагонисты витамина К, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбозмболия ветвей легочной артерии, ТЭО — тромбозмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, COVID-19 — COvonaVirus Disease 2019 (коронавирусное заболевание 2019).

Рукопись получена 13.07.2021

Рецензия получена 23.07.2021

Принята к публикации 30.07.2021



Для цитирования: Поляков А. С., Тыренко В. В., Крюков Е. В., Носков Я. А. Оптимальный выбор антикоагулянтной профилактики при неклапанной фибрилляции предсердий в период пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4607. doi:10.15829/1560-4071-2021-4607

Optimal choice of prophylactic anticoagulant therapy for nonvalvular atrial fibrillation in the context of COVID-19 pandemic

Polyakov A. S., Tyrenko V. V., Kryukov E. V., Noskov Ya. A.

Already at the very beginning of COVID-19 pandemic, it became known about the key clinical and pathogenetic significance of immunopathological reactions and disorders of hemostasis. Specific coagulopathy, microvascular thromboinflammatory organ damage, macrothrombosis and thromboembolism in the acute period of COVID-19, as well as secondary hemostasis disorders in convalescents, actualize the issues of caring patients with cardiovascular disease. COVID-19 not only increases the risk of thromboembolic events for patients with previously identified arrhythmias, but can also indirectly cause it (as a complication of infection or therapy).

The aim of this work was to summarize the data and substantiate the optimal choice of prophylactic anticoagulant therapy for nonvalvular atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic.

Atrial fibrillation is not only the most common type of supraventricular tachyarrhythmia, but it is also the main underlying cause of more than half of cardioembolic stroke cases, which requires effective thromboprophylaxis. While maintaining the infectious danger for patients, the anticoagulant selection should take into account the possible dysfunctions and drug interactions during the initial infection or reinfection of COVID-19, as well as the possibility of rapid anticoagulant action reverse if surgery is required or bleeding develops. The optimal choice seems to be the use of dabigatran, which is characterized by the best safety profile for hepato- and nephrotoxicity, cytochrome P450-independent metabolism, and the presence of an antidote.

Keywords: COVID-19, atrial fibrillation, thromboembolic events.

Relationships and Activities: none.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Polyakov A. S.* ORCID: 0000-0001-9238-8476, Tyrenko V. V. ORCID: 0000-0002-0470-1109, Kryukov E. V. ORCID: 0000-0002-8396-1936, Noskov Ya. A. ORCID: 0000-0003-1213-8472.

*Corresponding author:
doctorpolyakov@gmail.com

Received: 13.07.2021 **Revision Received:** 23.07.2021 **Accepted:** 30.07.2021

For citation: Polyakov A. S., Tyrenko V. V., Kryukov E. V., Noskov Ya. A. Optimal choice of prophylactic anticoagulant therapy for nonvalvular atrial fibrillation in the context of COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4607. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4607

До появления первых сообщений о новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, мир не однажды сталкивался с пандемическим распространением респираторных инфекций, вызванных различными вирусами гриппа, такими как: “испанский грипп” (H1N1; 1918г), “азиатский грипп” (H2N2; 1957г), “гонконгский грипп” (H3N2, 1968г), “птичий грипп” (H5N1, H7N9, H10N8; 1997-2014гг) и другие [1-4]. Появлению термина “тяжелый острый респираторный синдром” (ТОРС, англ. SARS) мы обязаны преодолевшим межвидовой барьер эпизоотическим коронавирусом: SARS-CoV (“атипичная пневмония”, 2002-2003гг), MERS-CoV (“ближневосточный респираторный синдром”; с 2013г по настоящее время) и SARS-CoV-2 (“новая коронавирусная инфекция” — COVID-19; с 2019г) [5-7].

Основой тяжелого острого респираторного синдрома или респираторного дистресс-синдрома является прежде всего агрессивный гипериммунный ответ с избыточной активацией цитокинов — “цитокиновый шторм” [8], неконтролируемым воспалением с повреждением эпителия, разрушением структуры и фиброзированием капилляров [9], в ряде случаев системным воспалительным ответом и полиорганной дисфункцией [10]. К принципиальным особенностям инфекции, вызванной SARS-CoV-2, можно отнести большую выраженность вторичного гиперкоагуляционного синдрома, в остром периоде определяющего прежде всего специфическое микротромботическое органное поражение, а во всех периодах болезни и после достижения реконвалесценции — склонность к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям (ТЭО) [11-14]. Применение антикоагулянтов, наряду с иммунотропными препаратами, оказалось одним из наиболее эффективных направлений патогенетической терапии и профилактики осложнений COVID-19 [15].

Наличие при фибрилляции предсердий (ФП) любых фоновых состояний, сопровождающихся патологической склонностью к тромбообразованию (так называемых “тромбофилий”), в т.ч. и специфической коагулопатии при инфекции SARS-CoV-2 (в остром периоде болезни и у реконвалесцентов), существенно повышает риск не только инсульта, но и других венозных и артериальных ТЭО. Кроме того, развитие ФП входит в число вероятных острых сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 [16], а впервые возникшие на фоне инфекции нарушения ритма у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [17].

Таким образом, оптимизация антикоагулянтной профилактики при исходной или развившейся на фоне инфекции неклапанной ФП является одной из приоритетных задач оказания медицинской помощи в условиях продолжающейся пандемии COVID-19.

Задачей настоящей работы стало обобщение актуальной информации и обоснование выбора антикоагулянтной профилактики у реконвалесцентов по инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Проявления специфической коагулопатии при COVID-19

Тропность вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), экспрессируемого не только на альвеолоцитах II типа (AT2), но и на эндотелиоцитах во всем циркуляторном русле, обуславливает специфический механизм COVID-19-ассоциированной коагулопатии с прямым вирусным и иммуноопосредованным диссеминированным поражением эндотелия. Патоморфологическая картина сосудистого поражения в легких, почках, сердце и других органах характеризуется подтвержденным проникновением вируса в эндотелиоциты, их ультраструктурным и морфологическим повреждением, лейкоцитарной инфильтрацией (в т.ч. Т-лимфоцитами), фибриновыми тромбами (полные окклюзии капилляров, субокклюзии пре- и посткапилляров) и терминологически может определяться как “тромботический микроангиит”, “тромботическая микроангиопатия” или “микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром” [11, 13, 18].

Как свидетельство выраженности эндотелиита у умерших от COVID-19, плотность капилляротромбоза повышается в 9 раз, а обнаружение признаков ангиогенеза в 2,1 раза превосходит таковые в случаях смерти от респираторного дистресс-синдрома при гриппе (H1N1) [11]. Вовлеченность эндотелиоцитов и аналогичная внутрилегочному патоморфологическая картина поражения других органов (сердце, почки, печень, тонкая кишка и др.) подтверждают системный характер микрососудистого поражения и гиперкоагуляционного синдрома [18] и могут служить объяснением риска тяжелого или осложненного течения инфекции у лиц с исходной эндотелиальной дисфункцией (возраст, мужской пол, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др.) [14].

По-видимому, наличие состояний с эндотелиальной дисфункцией, наряду с другими фоновыми причинами патологической склонности к тромбообразованию (тромбофилии), при развитии инфекции способствует дополнительному риску ТЭО. Безусловна роль в возникновении тромбов тромбоземболизма и гиповолемии на фоне инфекционной интоксикации, ограничения физической активности (вплоть до постельного режима и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии), проведения некоторых диагностических мероприятий, применения определенных лекарственных препаратов (прежде всего глюкокортикостероидов).

В “первую волну” пандемии венозные тромбозно-эмболические осложнения (ВТЭО) выявлялись у 27-31% больных, нуждающихся в интенсивной терапии [19, 20]. Наиболее часто диагностировалась тромбозно-эмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), только в 4% случаев — другие ТЭО (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, другие артериальные тромбозы) [21].

Поводом к инструментальной верификации тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА в тот период являлось только клиническое подозрение на ВТЭО или значительное повышение Д-димера. В дальнейшем оказалось, что при расширении показаний к инструментальной диагностике с включением бессимптомных случаев частота выявления только ТГВ среди всех госпитализированных больных достигала 46,1% (2,9-46,1%), а ТЭЛА — 32% (2,8-32,0%) [22-24].

В отделениях реанимации частота ТЭЛА (4,2-50,0%) преобладала над частотой ТГВ (1,6-27,0%) [23].

Патогенетические подходы к коррекции коагулопатии при COVID-19

Исходя из имеющихся сведений о патогенезе специфических нарушений гемостаза и ассоциированных осложнений при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, патогенетический подход к их коррекции предусматривает два обязательных направления: противовоспалительную (или иммуносупрессивную) терапию и коррекцию коагулопатии [14].

Уже проанализированные практические данные [25] демонстрируют однонаправленное положительное влияние на исходы заболевания антикоагулянтных и иммуномодулирующих средств. Для окончательной оценки результатов реализации таких подходов в настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований.

Назначение только гемостазиотропных средств при наличии соответствующих показаний к медикаментозному контролю за воспалением или иммунопатологическим ответом не только не достигает цели коррекции коагулопатии, но и в связи с изменениями фармакокинетических показателей в связи с интоксикацией, гиповолемией и лекарственными взаимодействиями может привести к существенному повышению риска кровотечений.

В отношении немедикаментозных подходов нельзя забывать о недопущении гиповолемии и неоправданного снижения физической активности у пациентов, необходимости (в случае хронической венозной недостаточности, иммобилизации и др.) применения методов механической профилактики ВТЭО (эластическая или пневматическая компрессия, нейромышечная электростимуляция и др.) [7, 14].

До настоящего времени не получено убедительных данных об эффективности и безопасности назначения в остром периоде COVID-19 антиагреган-

тов. Однако по некоторым данным предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты может ассоциироваться со снижением потребности в искусственной вентиляции легких и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [26].

При этом парентеральные антикоагулянтные препараты (гепарин, низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс) являются общепризнанным компонентом терапии по крайней мере для всех госпитализированных пациентов. Некоторые рекомендации предусматривают также возможность продолжения в стационаре предшествующей пероральной антикоагулянтной терапии (антагонистами витамина К (АВК) или прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК)) или ее назначение амбулаторным пациентам, а также определяют риск-адаптированные подходы к пролонгированной антикоагулянтной профилактике у реконвалесцентов [19, 27, 28].

Место ПОАК в терапии и профилактике осложнений COVID-19

Большинство временных национальных и ведомственных рекомендаций, согласительных документов профессиональных сообществ и локальных протоколов придерживается преимущественного применения госпитализированным пациентам гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса. Их применение ассоциируется со значимым снижением летальности во всех группах больных, в наибольшей степени — при тяжелом течении с респираторной поддержкой [29].

В качестве контраргумента к использованию ПОАК в стационаре обычно приводятся: риск клинического ухудшения, недостаток данных о применении у пациентов в тяжелом состоянии вообще (без COVID-19), неизученность лекарственных взаимодействий с этиотропными и противовоспалительными препаратами (при терапии COVID-19) и, как следствие, гипотетически повышенный риск кровотечений или повреждения почек [30].

Однако критическая во многих странах нагрузка на систему здравоохранения, ассоциированная с лекарственным дефицитом и особенно увеличением доли амбулаторных пациентов, стимулировала изучение возможностей применения альтернативных антикоагулянтов.

В некоторых исследованиях показано увеличение выживаемости при COVID-19 в группах больных с предшествующей (по иным показаниям в связи с конкурирующими или сопутствующими заболеваниями) терапией АВК или ПОАК [31], в т.ч. для пожилых пациентов [32]. Большинству этих пациентов антикоагулянты были назначены в связи с неклапанной ФП. То есть при сохранении амбулаторного статуса пациента с COVID-19 может быть рассмотрена

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemostasis 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®). Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное или недавнее внутреннее кровоизлияние, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющихся или недавних язв слизистой ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые мальформации; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при эликации капсулы:** оторвите один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отделив фольгу; не выдавливайте капсулу через фольгу. **Побочное действие:** возможные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Клинический препарат ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или скринингового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед началом операции было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** в 1 флаконе действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД – это сплечический антикоагулянт дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; Жизннеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/150 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/150 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаб наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация теста на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующий параметр коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбиновое время (ТВ) и жаринное время свертывания (JVC). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мл/л (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антиромботической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии подвергает пациента риску тромбозов вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность. У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность:** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаб. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

возможность продолжения пероральной терапии тем же антикоагулянтом. При приеме АВК и невозможности учащенного лабораторного контроля международного нормализованного отношения может быть рекомендован переход на ПОАК.

При выборе ПОАК следует помнить о том, что интоксикация, гиповолемия, почечное повреждение и лекарственные взаимодействия в острой фазе COVID-19 могут оказать существенное влияние на фармакокинетические показатели в виде существенного повышения концентрации препаратов [33]. Это определяет необходимость не предусмотренного в стандартных ситуациях лабораторного контроля токсичности.

При выявлении критического (более чем 2-кратного) повышения протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени в клоттинговом тесте ожидается преобладание риска кровотечений, и терапия должна быть скорректирована. Определение международного нормализованного отношения в этих целях не рекомендовано. Потенциально эффективные, но трудозатратные лабораторные методы интегральной оценки гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография) малопригодны для организации амбулаторной помощи в условиях пандемии.

В этом контексте в острой фазе инфекции преимуществом среди других ПОАК обладает дабигатран, прежде всего за счет более низкой гепатотоксичности [34] и независимой изоферментов цитохрома P450 биотрансформации (CYP 3A4 или CYP 2C9) [35], что снижает токсичность и риск кровотечений вследствие лекарственных взаимодействий.

Подходы к выбору антикоагулянта у реконвалесцентов по COVID-19, имеющих ФП

С учетом значимости фактора COVID-ассоциированной коагулопатии, наличие исходной или развившейся на фоне лечения инфекции ФП фактически является основанием к назначению антикоагулянтов всем реконвалесцентам, независимо от результатов оценки риска ТЭО и кровотечений (шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED). Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам с ФП предпочтительно назначение пероральных антикоагулянтов.

Даже в обычной практике приверженность пациентов и безопасность терапии АВК оставались на недостаточном уровне [36-38]. В контексте же COVID-19 узкое терапевтическое окно, влияние интоксикации, острых и отдаленных органных поражений и дизметаболических изменений, а также сложности организации лабораторного мониторинга в условиях противоэпидемических мероприятий и критической нагрузки на здравоохранение практически полностью исключают возможность их безопасного применения.

Среди ПОАК выбор ограничен тремя (для отечественной практики) препаратами: аписабан, ривароксабан и дабигатран.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. показал статистически значимое снижение риска инсульта или системной эмболии и риска ишемического инсульта в сравнении с варфарином [39, 40]. Также к ключевым преимуществам дабигатрана в контексте не только профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, но и в качестве средства пролонгированной антикоагулянтной профилактики для других групп риска среди реконвалесцентов по COVID-19 можно отнести более низкую гепатотоксичность [34] и не связанный с ингибированием изоферментов системы цитохрома P450 метаболизм (CYP 3A4 или CYP 2C9) [34, 35].

Высказывавшиеся ранее опасения о возможности конкурирования дабигатрана, являющегося субстратом транспортной системы Р-гликопротеина, с ингибиторами протеаз не только не подтвердились [34, 41], но и потеряли актуальность в связи с уменьшением роли оказавшихся недостаточно эффективными в отношении SARS-CoV-2 антиретровирусных препаратов.

Специфическое поражение печени при COVID-19, а также гепатотоксичность некоторых применяемых противовирусных средств также определяют необходимость выбора дабигатрана. В сравнительном исследовании антикоагулянтов (АВК, дабигатран, ривароксабан и аписабан) у 113717 пациентов с ФП для дабигатрана была показана наиболее низкая частота госпитализаций по поводу повреждения печени [42].

При рассмотрении влияния на почечную функцию можно упомянуть исследование со сравнением ПОАК и АВК, в котором было показано более низкое число повреждения почек в сравнении с АВК только для дабигатрана и ривароксабана [43].

Следует помнить и о том, что возросшая нагрузка на медицинские организации и ограничительные мероприятия снижают общую доступность для пациентов медицинской помощи. Поэтому важными критериями безопасности выбора являются не только назначение препаратов, не требующих лабораторного контроля, но и наличие возможности быстрого купирования антикоагулянтного эффекта при развитии кровотечений или необходимости экстренного оперативного вмешательства. Только в случае с дабигатраном для этого может быть использован специфический антагонист идаруцизумаб.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 именно дабигатран за счет более низкой гепато- и нефротоксичности, особенностей биотрансформации и наличия специфического антидота отвечает критериям эффективности и безопасности у пациентов с ФП.

Заключение

Уже в самом начале пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), анализ опыта оказания медицинской помощи выявил ключевое клиничко-патогенетическое значение не только иммунопатологических реакций, но и специфических нарушений гемостаза. Исходя из известных сведений о патогенезе специфического поражения органов при COVID-19, при наличии соответствующих показаний к медикаментозному контролю за воспалением или иммунопатологическим ответом эффективность антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений приобретает важнейшее значение, особенно, у пациентов с предшествующими нарушениями ритма сердца.

Специфическая коагулопатия, тромбовоспалительное микрососудистое органное поражение, макротромбозы и тромбоэмболии в остром периоде COVID-19, а также вторичные нарушения гемостаза у реконвалесцентов актуализируют вопросы оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Заболевание COVID-19 не только повышает риск ТЭО для пациентов с ранее выявленными нарушениями ритма, но и опосредованно может являться причиной их возникновения (как осложнение инфекции или проводимой терапии).

ФП — не только самая распространенная форма наджелудочковой тахикардии, но и основная фоновая причина более чем половины случаев кардио-

эмболического инсульта, что требует проведения эффективной тромбопрофилактики. Ассоциированная с COVID-19 коагулопатия (в случае заболевания или его осложнений, реинфицирования, вакцинации) настолько повышает риски тромбоэмболических событий во всех группах пациентов, что принятие решения о назначении профилактики фактически не должно зависеть от стратификации риска тромбоэмболии и кровотечений (за исключением абсолютных противопоказаний — значимой тромбоцитопении, тромбоцитопатии, первичных нарушений свертывания крови, продолжающегося кровотечения).

При неклапанной ФП выбор антикоагулянта при сохранении инфекционной опасности для пациентов должен учитывать вероятные нарушения функций и лекарственных взаимодействий при развитии манифестных форм или реинфицирования COVID-19, а также возможность купирования антикоагулянтного эффекта при необходимости хирургических вмешательств или при развитии кровотечений. Оптимальным выбором является применение дабигатрана, характеризующегося лучшим профилем безопасности по гепато- и нефротоксичности, независимым от системы цитохрома P450 метаболизмом и наличием специфического антагониста.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(1):15-22.
- Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2006.
- Liu Q, Liu D, Yang Z. Characteristics of human infection with avian influenza viruses and development of new antiviral agents. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34(10):1257-69.
- Wei Z, Jianguo W, Kejian Q, et al. Clinical characteristics of human infection with a novel avian-origin influenza A(H10N8) virus. *Chinese Medical Journal*. 2014;127(18):3238-42.
- Chan-Yeung M. Severe acute respiratory syndrome: Patients were epidemiologically linked. *BMJ*. 2003;326(7403):1393.
- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi:10.1136/bmj.m606.
- Polyakov AS, Kozlov KV, Lobachev DN, et al. Predictive value of some hematological syndromes in SARS-CoV-2 infection. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020;6(2):161-71. (In Russ.) Поляков А.С., Козлов К.В., Лобачев Д.Н. и др. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2020;6(2):161-71. doi:10.34883/PI.2020.6.2.001.
- Liu Q, Zhou Y, Yang Z. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cellular & Molecular Immunology*. 2015;13(1):3-10. doi:10.1038/cmi.2015.74.
- Shinya K, Gao Y, Cilloniz C, et al. Integrated Clinical, Pathologic, Virologic, and Transcriptomic Analysis of H5N1 Influenza Virus-Induced Viral Pneumonia in the Rhesus Macaque. *Journal of Virology*. 2012;86(11):6055-66. doi:10.1128/jvi.00365-12.
- Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012;76(1):16-32. doi:10.1128/mmbbr.05015-11.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-8. doi:10.1056/nejmoa2015432.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(5):350-61. doi:10.7326/m20-2566.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7. Epub ahead of print.
- Polyakov AS, Tyrenko VV, Noskov YaA, Shirokov VV. Pathogenetic approaches to the correction of hemostasis disorders and associated complications in infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). Review of literature and current clinical guidelines. *Clinical Pathophysiology*. 2020;2:3-13. (In Russ.) Поляков А.С., Тыренко В.В., Носков Я.А., Широков В.В. Патогенетические подходы к коррекции нарушений гемостаза и ассоциированных осложнений при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций. *Клиническая патофизиология*. 2020;2:3-13.
- Wang D, Liu M, Hao Z, Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *Eur. J. Neurol*. 2014;21:160-6.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(7):1380-3. doi:10.1681/asn.2020040419.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561.

23. Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Porembskaya OYa, et al. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Ambulatoornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2020;(3-4). (In Russ.) Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2020;(3-4). doi:10.21518/1995-1477-2020-3-4.
24. Gavrilo EK, Polyakov AS, Tyrenko VV, et al. Algorithms for the prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolic complications (VTEC) in patients with SARS-CoV-2-infection (COVID-19). *Clinical Pathophysiology*. 2020;3(26):29-41. (In Russ.) Гаврилов Е.К., Поляков А.С., Тыренко В.В. и др. Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения венозных тромбозмемблических осложнений при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций. Клиническая патофизиология. 2020;3(26):29-41. doi:10.13140/RG.2.2.36274.84165.
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817.
26. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg*. 2021;132(4):930-41. doi:10.1213/ANE.0000000000005292.
27. Methodological recommendations "Standard for the diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation" (approved by the Ministry of Defense of the Russian Federation on December 17, 2020). (In Russ.) Методические рекомендации "Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации" (утв. Министерством обороны РФ 17 декабря 2020 г.). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400211762>.
28. Prevention of complications of a new coronavirus infection (COVID-19) in the Armed Forces of the Russian Federation. Methodological recommendations: edited by D.V. Trishkin. M.: 2021. 97 p. (In Russ.) Профилактика осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации: под ред. Д.В. Тришкина. М.: 2021. 97 с.
29. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
30. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143-63. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559.
31. Denas G, Gennaro N, Ferroni E, et al. Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: A population-based propensity score matched study. *International Journal of Cardiology*. 2021;329:266-9. doi:10.1016/j.ijcard.2020.12.024.
32. Rossi R, Coppi F, Talarico M, Boriani G. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J Intern Med*. 2020;77:158-60. doi:10.1016/j.ejim.2020.06.006.
33. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1320-3. doi:10.1111/jth.14871.
34. Iturbe-Hernandez T, García de Guadiana Romualdo L, Gil Ortega I, et al. The oral anticoagulant of choice at discharge in patients with non-valvular atrial fibrillation and COVID-19 infection: the ANIBAL* protocol. *Drugs in Context*. 2020;9:2020-8-3. doi:10.1111/dic.2020-8-3.
35. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1341-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
36. Gomes T, Mamdani M, Holbrook A, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013;185(2):E121-7.
37. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1881-7.
38. Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. IN-RANGE-Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):229-35.
39. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6. doi:10.1056/NEJMc1007378.
41. Pastori D, Mezzaroma I, Pignatelli P, et al. Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type-1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:508-15. doi:10.1111/bcp.13837.
42. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:834-9. doi:10.1136/heartjnl-2016-310586.
43. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.