

Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Госпитализированным пациентам с COVID-19, ранее не принимавшим прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению нецелесообразно назначать ПОАК для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19 в связи с отсутствием результатов клинических исследований, значимыми потенциальными взаимодействиями.

Ключевые слова: коронавирус; прямые пероральные антикоагулянты; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.18-22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22

Possibility to use direct oral anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with COVID-19

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Hospitalized patients with COVID-19 who have not previously received DOAK by it is not advisable to prescribe POAC for the prevention of thrombosis in patients with COVID-19 due to the lack of clinical trial results, significant potential interactions.

Keywords: coronavirus; direct oral anticoagulants; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Possibility to use direct oral anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:18-22. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22

Введение

Гиперкоагуляция достаточно часто наблюдается у пациентов с тяжёлым COVID-19 и способствует повышению риска неблагоприятных исходов, таких как прогрессирующая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, смерть [1–6].

Наиболее распространённая картина коагулопатии, наблюдаемая у пациентов, госпитализированных с COVID-19, характеризуется повышением уровня фибриногена и D-димера. Это коррелирует с сопутствующим повышением маркеров воспаления (например, С-реактивного белка). В отличие от картины классического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), наблюдаемого при бактериальном сепсисе или травме, степень повышения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) часто ниже, чем повышение протромбинового времени (ПВ) (вероятно, из-за повышенного уровня фактора VIII), тромбоцитопения умеренная (уровень тромбоцитов около 100 тыс./мкл) и отсутствует микроан-

гиопатия [4, 5]. Для обозначения данного состояния Американское сообщество гематологов (American Society of Hematology) предложило использовать термин коагулопатия, ассоциированная с COVID-19 [4].

Повышенный уровень D-димера при поступлении и значительное (в 3–4 раза) повышение D-димера за время госпитализации ассоциировано с высокой смертностью, вероятно, отражая активацию факторов свёртывания в результате инфекции/сепсиса, цитокинового шторма и надвигающейся полиорганной недостаточности [4].

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 эмпирически применяются инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а при их отсутствии нефракционированного гепарина (НФГ) [5, 6, 8]. Клинические наблюдения показали, что назначение производных гепарина приводит к обеспечению радикальной выживаемости пациентов с тяжёлым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов, при котором может развиваться ДВС-синдром [7]. Данный феномен связывают не только с антикоагулянтным эффектом, но и с

непрямым и прямым противовоспалительным действием гепаринов.

В настоящем документе анализируется потенциальная возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с целью профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19.

Анализ клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020), всем госпитализированным пациентам рекомендуется назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах, а при недоступности НМГ возможно применение НФГ [7]. При тромботических осложнениях (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочных артерий и тромбозы иной локализации) следует перейти на лечебные дозы НМГ/НФГ. Список возможных к назначению антикоагулянтных средств, в соответствии с последними временными рекомендациями Минздрава РФ ограничен парентеральными антикоагулянтами (НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия). Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при не тяжёлых проявлениях COVID-19, их приём можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (приём лопинавира/ритонавира), а также при тяжёлой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного).

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [9] рекомендуется проведение профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с применением НМГ или НФГ в стандартных профилактических дозах (с коррекцией дозы у пациентов с ИМТ >40 или сниженной функцией почек) при отсутствии противопоказаний (уровень тромбоцитов ≤ 20 тыс./мкл или кровотечение). Антикоагулянтную терапию ранее состоявшихся тромбозов глубоких вен или тромбоэмболий лёгочной артерии, профилактику ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий рекомендуется продолжать при уровне тромбоцитов ≥ 50 тыс./мкл и уровне фибриногена ≥ 100 г/дл.

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System допускается профилактическое применение апиксабана или ривароксабана при уровне D-димера ≥ 5 мг/л [10]:

- режим дозирования апиксабана 5 мг 2 раза в день;
- ривароксабана (может быть более предпочтительным вариантом у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м²) —

20 мг 1 раз в день (избегать применения ривароксабана при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

Американская кардиологическая коллегия (American College of Cardiology) [11] рекомендует проводить оценку риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и кровотечения всем выписываемым пациентам, госпитализированным с COVID-19 для оценки целесообразности фармакологической профилактики ВТЭО в течение 45 дней после выписки. Фармакологическую профилактику следует рассмотреть при высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечений. В отношении выбора антикоагулянта для такой пролонгированной профилактики ВТЭО после выписки у рабочей группы экспертов Американской кардиологической коллегии нет согласованного мнения: 51 % рекомендует профилактику с применением ПОАК, 24 % рекомендуют применение НМГ (мнение остальных 25 % экспертов в публикации не приводится).

В алгоритме антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 Mount Sinai Hospital (США) [12] предлагается рассмотреть применение апиксабана 2,5—5 мг 2 раза в день или эноксапарина 40 мг подкожно 1 раз в день пациентам с COVID-19 средней и тяжёлой степени и относительно невысоким риском, оценённым по комплексу клинических (частота дыхания), инструментальных (сатурация O₂) и лабораторных показателей (уровень D-димера, C-реактивного белка).

Анализ завершённых и запланированных клинических исследований

В настоящий момент на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано 2 клинических исследования на пациентах с COVID-19, в группы сравнения которых включены ПОАК [13].

Мультицентровое рандомизированное неослепленное клиническое исследование с активным контролем «Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT)» (NCT04351724) [14], в ходе которого будет оценена эффективность и безопасность экспериментальных препаратов для лечения COVID-19: хлорохина/гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира. В исследовании планируются 3 дополнительных исследования: сравнение ривароксабана 5 мг 2 раза в день и стандартной практики тромбопрофилактики (профилактическое применение НМГ), сравнение кандесартана с антигипертензивными препаратами, не блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и сравнение клазакизумаба с плацебо. В исследование планируется включить 500 пациентов, расчётное время завершения исследования 31 декабря 2020 г.

Перспективное мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование «Preventing Cardiac Complication of COVID-19

Disease With Early Acute Coronary Syndrome Therapy: A Randomised Controlled Trial. (C-19-ACS)» (NCT04333407) [15] запланировано с целью определения роли сердечно-сосудистой системы и кардиопротекторных препаратов в клиническом течении COVID-19. В экспериментальную группу планируется включить пациентов старше 40 лет с сахарным диабетом или артериальной гипертензией или заранее известным заболеванием коронарных артерий с подтверждённым COVID-19, которым планируется назначить ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день, омега-3 20 мг 1 раз в день. В исследование планируется включить 3 170 пациентов, расчётное время завершения исследования 30 марта 2021 г.

По данным сайта регистрации клинических исследований в Европейском Союзе (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) запланировано 1 исследование, описанное выше — ACOVACT (2020-001302-30).

Анализ других публикаций

Существующие прямые пероральные антикоагулянты могут потенциально взаимодействовать с экспериментальной противовирусной терапией, назначаемой пациентам с COVID-19. Известно, что лопинавир/ритонавир являются ингибиторами гликопротеина Р изофермента цитохрома Р-450 СYP3A4, который метаболизирует апиксабан и ривароксабан. Потенциальные взаимодействия ПАОК с лопинави-

ром/ритонавиром могут выражаться в повышении плазменных концентраций ПАОК, что клинически может выражаться в развитии кровотечений, в т. ч. жизнеугрожающих. По данным исследования *Testa S и соавт.* [16], наименьшая равновесная концентрация ПАОК у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и получавших экспериментальную противовирусную пневмонию, более чем в 6 раз превышала наименьшую равновесную концентрацию ПАОК до госпитализации.

Важные потенциальные взаимодействия между ПАОК и препаратами, применяемыми в настоящее время для лечения COVID-19, приведены в табл. 1.

Заключение

1. Госпитализированным пациентам с COVID-19, ранее не принимавшим ПАОК по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению, нецелесообразно назначать ПАОК для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19 в связи с отсутствием результатов клинических исследований, значимыми потенциальными взаимодействиями с исследуемыми и назначаемыми лекарственными препаратами для лечения COVID-19, а также в связи с наличием более безопасных альтернативных антикоагулянтов с позиции межлекарственных взаимодействий (НМГ, НФГ).
2. Госпитализированным пациентам с COVID-19, принимающим ПАОК по показаниям, зарегистри-

Таблица 1

Потенциальные взаимодействия между ПАОК и исследуемыми препаратами для лечения COVID-19 [11]

Препараты	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Лопинавир/ритонавир	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется.	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: следует назначить 50 % рекомендованной дозы апиксабана (если рекомендованная доза 2,5 мг 2 раза в день, то апиксабан не следует применять).	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: не следует совместно применять данные лекарственные препараты.
Тоцилизумаб, сарилумаб	—	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма апиксабана). Коррекция дозы апиксабана не рекомендуется.	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма ривароксабана). Коррекция дозы ривароксабана не рекомендуется.
Азитромицин	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется.	—	—
Гидроксихлорохин и — хлорохин	—	—	—

- рованным в инструкции по медицинскому применению, следует оценить наличие потенциальных взаимодействий с применяемыми во время госпитализации лекарственными препаратами и при наличии значимых взаимодействий целесообразно рассмотреть возможность временного перехода с ПОАК на парентеральные антикоагулянты, например, НМГ. По завершении применения препаратов, значимо изменяющих фармакокинетику ПОАК, целесообразно возобновить приём ПОАК.
3. При переводе на амбулаторный режим пациентов, не нуждающиеся в постоянном приёме антикоагулянтов, следует оценить риск венозных тромбозов и кровотечений. При высоком риске венозных тромбозов (например, при сниженной

подвижности, активном раке, повышении D-димера более 2 верхних границ нормы) и низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность пролонгированной (до 45 дней) фармакологической профилактики ВТЭО лекарственным препаратом, применявшимся во время госпитализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

- Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Mar 20. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):687-690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. From the ASH website. (Version 2.0; last updated April 14, 2020) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (дата обращения: 04.05.2020)
- 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 May;18(5):1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810
- 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 Apr;18(4):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 04.05.2020)
- Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL:

<https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 04.05.2020)

9. UW Medicine COVID-19 ICU Care Guidelines 4_15_2020 URL: https://covid-19.uwmedicine.org/Screening%20and%20Testing%20Algorithms/09c%20-%20COVID-19%20ICU%20Care%20Guidelines%204_15_2020.pdf (дата обращения: 04.05.2020)

10. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 04.05.2020)

11. 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):2950-2973, DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

12. Mount Sinai COVID-19 Anticoagulation Algorithm. Version 1.1 (April 9, 2020). URL: https://emergencymedicinescases.com/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-Anticoagulation-Algorithm-version_final_1.1.pdf (дата обращения 06.05.2020)

13. Clinicaltrials.gov Search Results URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=DOAC+OR+rivaroxaban+OR+apixaban+OR+dabigatran&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения 04.05.2020)

14. Clinicaltrials.gov NCT04351724: Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351724> (дата обращения 04.05.2020)

15. Clinicaltrials.gov NCT04333407: Preventing Cardiac Complication of COVID-19 Disease With Early Acute Coronary Syndrome Therapy: A Randomised Controlled Trial. (C-19-ACS) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333407> (дата обращения 04.05.2020)

16. 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. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1320-1323. DOI: 10.1111/jth.14871

Материал подготовлен: 6.05.2020 г.