

## **АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ COVID-19.**

Мельник А.А., к.б.н.

Новый коронавирус, известный как SARS-CoV-2, приводящий к заболеванию под названием COVID-19, первоначально был зарегистрирован в городе Ухане (КНР) в конце 2019 года. В течение следующих 8 месяцев это заболевание стало пандемией в мире с более 25 миллионами случаев инфицирования и около одним миллионом летальных исходов. Клиническая картина при COVID-19 достаточно широкая и классически включает лихорадку, кашель, одышку, недомогание и двусторонние инфильтраты при визуализации грудной клетки. К менее типичным симптомам относятся диарея, миалгия, спутанность сознания, потеря обоняния и вкуса. У пациентов с COVID-19 наблюдается лимфопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, а также увеличение маркеров воспаления таких как ферритин и С-реактивный белок. Появляется все больше доказательств того, что COVID-19 является эндотелиальным заболеванием с проявлением гиперкоагуляции (1).

### **Патогенез гиперкоагуляции при COVID-19.**

С начала 2020 года внимание международного медицинского сообщества приковано к проблеме диагностики и терапии пациентов с COVID-19. Одним из наиболее значимых неблагоприятных прогностических признаков для пациентов с COVID-19 является развитие коагулопатии. Патогенез гиперкоагуляции, связанной с COVID-19 до конца не изучен. В некоторых исследованиях были предложены механизмы, заключающиеся в том, что SARS-CoV-2 непосредственно проникает в эндотелиальные клетки и опосредованно вызывает повреждение клеток через цитокиновый воспалительный ответ или реактивацию комплемента.

Патофизиология COVID-19, приводящее к коагулопатии состоит в двунаправленных перекрестных реакциях между воспалением (желтые стрелки) и тромбозом (черные стрелки) (рис.1). При тяжелой форме COVID-19 отмечается воспалительный ответ, возникающий в альвеолах. Освобождение воспалительных цитокинов способствует активации эпителиальных клеток, моноцитов и макрофагов, а непосредственное прямое инфицирование эндотелия клетки через рецептор АПФ-2 (ангиотензин-превращающий фермент-2) приводит к дисфункции эндотелия, экспрессии TF (тканевой фактор) и активации тромбоцитов с увеличением уровней VWF (фактор Виллебранда) и FVIII (фактор VIII). Этот процесс сопровождается образованием тромбина и фибринового сгустка. Тромбин, в свою очередь, вызывает воспаление через его действие на тромбоциты, которые способствуют образованию NET (нейтрофильные внеклеточные ловушки). Активация эндотелия также происходит через рецептор PAR (протеаза активированный рецептор), что приводит к продуцированию C5a (компонент системы комплемента) и активации моноцитов. Однако, следует отметить, что эти механизмы имеют гипотетический характер.

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 обнаружено повышение уровней D-димера и фибриногена, однако не ясно, отражает ли это гиперкоагуляцию или является основным воспалительным состоянием, таким как сепсис (2,3). Так, в работах Tang N. et al. (4), Yin S. et al. (5) показано, что повышенный уровень D-димера связан с неблагоприятным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19. В отличие от ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), которое включает кровотечение и снижение уровня фибриногена, отличительной особенностью при COVID-19 является тромбоз и воспаление без значительного потребления коагуляционных маркеров.

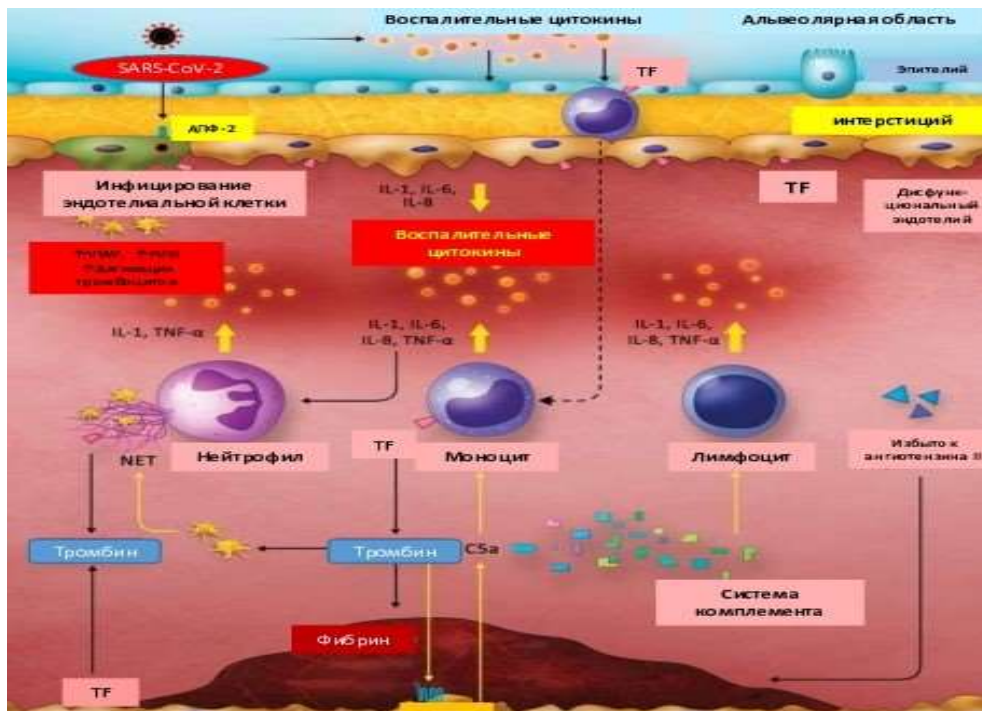


Рис.1. Патопизиология гиперкоагуляционного состояния при COVID-19.

В настоящее время разрабатываются стратегии использования антиагрегантов и антикоагулянтов, которые могут иметь определенный потенциал для лечения пациентов с COVID-19 (6) (рис.2).

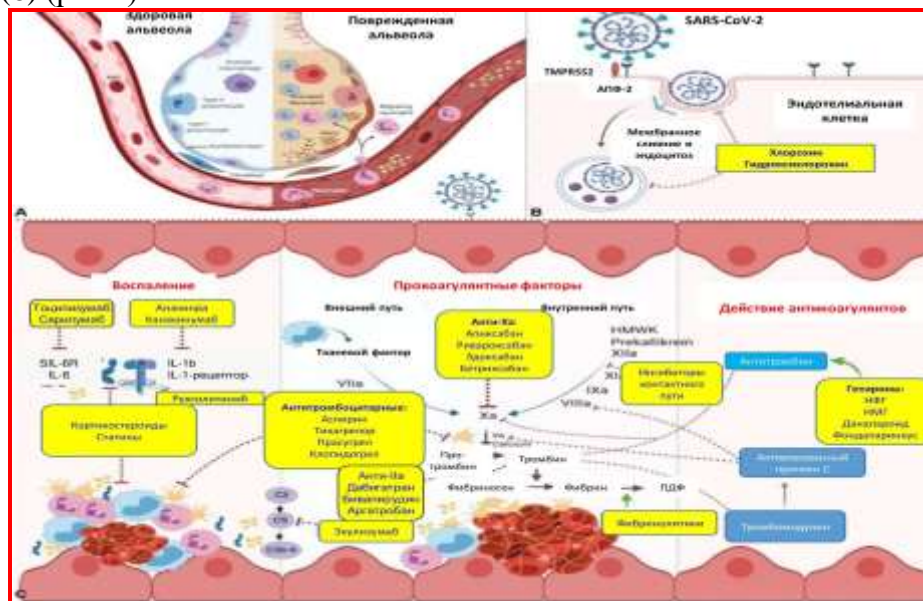


Рис.2. Возможный механизм действия различных препаратов с антитромботическими свойствами для снижения риска тромботических осложнений при COVID-19.

## I. Антиагреганты.

### 1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота).

Нарушение регуляции иммунного ответа и патологическая коагуляция часто встречаются при сепсисе, вызванном вирусами, острым респираторным дистресс-синдроме (ОРДС) и органной недостаточностью при COVID-19 (7). Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе сепсиса и тромбоза, являясь тем самым потенциальной мишенью для предотвращения этих осложнений. Кроме этого, тромбоциты обладают иммуномодулирующей активностью, включая воспалительные и противовоспалительные ответы, что влияет на

антимикробную защиту хозяина (8,9). Имеются доказательства того, что начальная внутренняя защита от инфекций опосредуется тромбоцит-нейтрофильной кросс-коммуникацией, которая строго регулирует иммунные реакции и систему комплемента. Эти взаимодействия могут сопровождаться рядом провоспалительных эффектов, таких как высвобождение цитокинов, активацией эндотелиальных клеток, формированием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов, фибрин/микротромбозом, что является потенциально опасным, так как может подавлять макрофагозависимую реакцию и, в конечном итоге, нарушить защитный баланс организма (10-12). Аспирин хорошо изучен при ОРДС. Так, введение аспирина в профилактических дозах при ОРДС, показало высокую выживаемость при остром повреждении легких на моделях животных и в клинических исследованиях с участием людей (13-17). Некоторые исследователи предполагают, что для достижения желаемого противовоспалительного эффекта у пациентов с специфическим иммунным ответом необходимы более высокие дозы аспирина (325-650 мг/сут) (18-19).

## **2. Антагонисты рецепторов P2Y<sub>12</sub>.**

В некоторых исследованиях изучалась роль ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> при ОРДС и сепсисе. Аденозиндифосфат-опосредованная активация рецепторов P2Y<sub>12</sub> может возникать при многих воспалительных процессах и типах иммунных клеток, включая тромбоциты, лейкоциты и дендритные клетки. Так, среди 224 пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, которые получали антиагреганты (аспирин и/или тиенопиридины) как минимум 6 месяцев, количество оставшихся в больнице было меньше по сравнению с контрольной группой того же возраста (20). В ретроспективном исследовании PLATO было показано, что пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), получавшие тикагрелор и аспирин имели меньше побочных эффектов со стороны легких и меньшую смертность по сравнению с пациентами с менее сильным ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> клопидогрелем и аспирином (21). Исследование XANTIPPE (изучение действия тикагрелора на активацию тромбоцитов, агрегаты тромбоциты-лейкоциты и острое повреждение легких при пневмонии) является первым двойным слепым, плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием для оценки действия тикагрелора на воспаление, активацию тромбоцитов и функцию легких у пациентов с внебольничной пневмонией (22). Среди 60 рандомизированных пациентов введение тикагрелора в течение 48 часов после постановки диагноза пневмонии связан с противовоспалительным эффектом о чем свидетельствует снижение тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в кровотоке, уменьшение уровня интерлейкина-6 (IL-6) и улучшение функции легких с снижением потребности в дополнительном кислороде. Однако, учитывая потенциальный риск кровотечения, эти результаты исследований не нашли применения в рутинной клинической практике.

Что касается COVID-19 и антиагрегантов, то здесь имеются много вопросов относительно их использования и полезности. Во-первых, не ясно, при какой фазе заболевания лучше назначать лечение. Во-вторых, какой из антиагрегантов является оптимальным и в какой дозе может быть эффективным для минимизации риска кровотечения. Например, тикагрелор из-за своего плеiotропного эффекта может иметь более сильные противовоспалительные и бактерицидные действия, чем другие препараты (23,24). В рандомизированном исследовании (NCT04333407) оценивается роль аспирина и клопидогреля у пациентов с COVID-19 с высоким сердечно-сосудистом риске. В третьих, антиагрегантная терапия может иметь побочные лекарственные взаимодействия с препаратами, которые применяются для лечения COVID-19, такими как лопинавир/ритонавир, ремдесивир (25,26). В четвертых, тромбоцитопения связана с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов при COVID-19 (27,28). И наконец, до конца не известно, на сколько повышаются риски кровотечения, особенно у пациентов с ДВС-синдромом.

### 3. Дипиридабол.

Дипиридабол – ингибитор фосфодиэстеразы, подавляющий агрегацию тромбоцитов за счет увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (29). Как производное пиримидина, дипиридабол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона и неспецифическую резистентность к вирусным инфекциям (30). Дипиридабол оказывает противовирусное действие *in vitro*, что подтверждается его высокой аффинностью к протеазе (Mpro) вируса SARS-CoV-2 (31). На сегодняшний день в одном исследовании изучается дипиридабол при лечении COVID-19. Пациенты с COVID-19 были рандомизированы в группу (150 мг 3р/сутки в течение 7 дней) в сравнении с контрольной группой. В этом небольшом исследовании было показано, что у тех пациентов, кто лечился дипиридаболом наблюдалась тенденция к более высоким показателям излечения и выписки из медицинского учреждения. Также у пациентов было отмечено увеличение количества тромбоцитов и снижение уровня D- димера (32). Для оценки терапевтического потенциала против SARS-CoV-2 необходимы дальнейшие клинические исследования.

### 4. Ворапаксар.

Ворапаксар – антагонист активируемого протеазой рецептора-1 (PAR-1), экспрессируемого на тромбоцитах. Является антиагрегантом, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином и пептидом-агонистом рецептора тромбина (33). У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе или заболеванием периферических артерий, ворапаксар снижал тромботические сердечно-сосудистые события (34). Основная проблема, связанная с варопаксаром – это повышенный риск кровотечений и сообщения об внутричерепных кровоизлияниях у пациентов, перенесших инсульт в анамнезе. Так как PAR-1 играет важную роль в тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также участвует в взаимодействии между коагуляцией и воспалением, исследованию варопаксапара у пациентов с COVID-19 уделяется особое внимание (35). Пока нет зарегистрированных рандомизированных исследований применения варопаксапара у пациентов с COVID-19. На рисунке 3 представлены некоторые из используемых и одобренных антиагрегантных препаратов и их мишени.

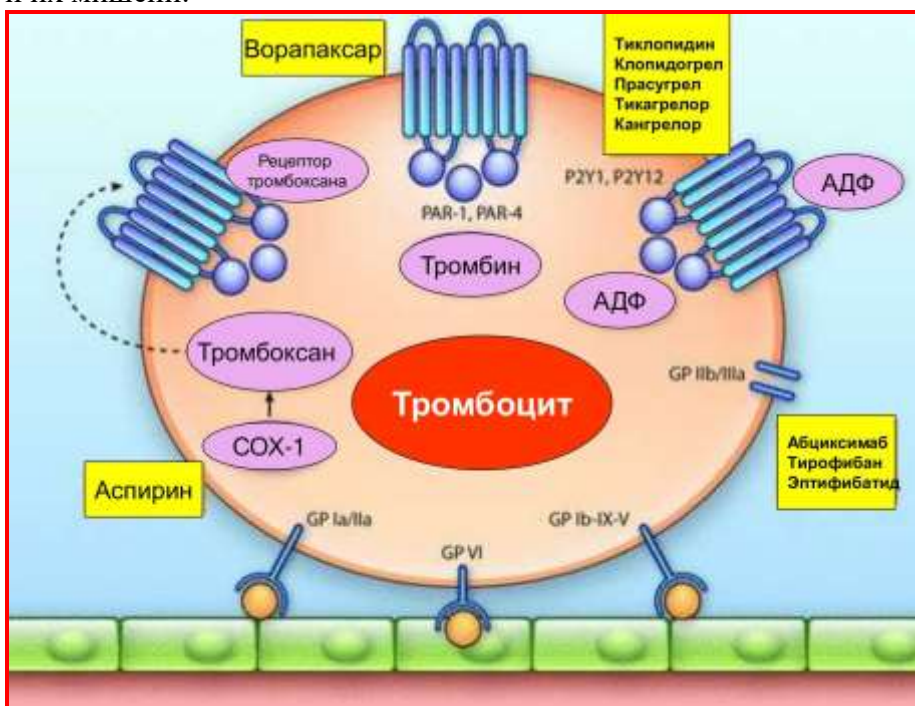


Рис. 3. Некоторые из антиагрегантных препаратов и их мишени.

## **II. Антикоагулянты.**

### **1. Антагонисты витамина К.**

Действие антагонистов витамина К (АВК), включая варфарин, заключается в ингибировании эпиксид редуктазы витамина К, что приводит к предотвращению рециркуляции эпиксида витамина К обратно в его активную форму (36). Активная форма витамина К необходима для синтеза факторов свертывания, таких как FII, FVII, FIX и FX. Антагонисты витамина К приводят к снижению этих факторов. Эти лекарственные препараты используются для лечения установленных тромботических заболеваний (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия) или в профилактических целях у пациентов с специфическими показаниями (фибрилляция предсердий, протезирование механических сердечных клапанов). Однако, в случае COVID-19, есть несколько проблем при использовании АВК, которые заключаются в лекарственных взаимодействиях АВК с другими препаратами и необходимостью постоянного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) (37). В настоящее время нет активных исследований, оценивающих использование АВК при COVID-19.

### **2. Пероральные антикоагулянты.**

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) кроме их антикоагулянтного действия, особенно ингибитор фактора Ха, могут оказывать противовоспалительный эффект при COVID-19. Как было показано ранее, ривароксабан предотвращает артериальный и венозный тромбоз у пациентов с острым коронарным синдромом в анамнезе, стабильное атеросклеротическое заболевание (38,39). Кроме того, ривароксабан и бетриксабан снижают риск венозного тромбоза (40-42). В связи с этим ПОАК рассматривают для лечения пациентов с COVID-19. Сейчас зарегистрировано одно клиническое исследование (C-19-ACS) для оценки низких доз ривароксабана вместе с двойной антиагрегатной терапией, статинами и ингибитором протонной помпы у пациентов с COVID-19. Однако имеются опасения по поводу использования ПОАК у пациентов, имеющих осложнения в связи с COVID-19, а именно возможность проявления острой почечной недостаточности, необходимость проведения инвазивных процедур (например, диализ) (43,44). Наконец, необходимо также учитывать лекарственное взаимодействие ПОАК с другими препаратами. ПОАК не назначают пациентам с COVID-19, которые имеют тяжелые нарушения функции почек, механические сердечные клапаны, антифосфолипидный синдром, а также тем, кто принимает противовирусные и иммуномодулирующие препараты, связанные с лекарственными взаимодействиями.

### **3. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины.**

Нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) наиболее часто используемые антикоагулянты, которые вводятся парентерально (45). Помимо их антикоагулянтной активности, они обладают противовоспалительными и противовирусными свойствами (46,47). Гепарин связывается со многими белками и модулирует их активность, которые опосредуют воспаление, включая интерлейкин-8, фактор роста тромбоцитов 4, фактор 1а стромального происхождения, эластазу нейтрофилов, Р- и L-селектин, CD11b/CD18, эозинофил катионный белок (48,49). Противовоспалительные эффекты гепарина и входящего в его состав фрагментов гепарансульфат гликозаминогликана состоят из двух основных механизмов:

1. т.н. «тушение воспаления» через взаимодействие с провоспалительными белками;
2. предотвращение адгезии и притока воспалительных клеток в поврежденную область.

Многочисленные исследования показали, что гепарин может ослабить воспаление за счет взаимодействия с ключевыми медиаторами воспаления. Провоспалительный транскрипционный ядерный фактор-В (NF-κB), который участвует в патогенезе вируса SARS-CoV, лежащего в основе тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), эпидемии 2003 года, приводит к образованию воспалительных цитокинов и других белков иммунного

ответа, включая фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6 и IL-8. Было обнаружено, что гепарин непосредственно ослабляет передачу сигналов от NF-κB в LPS-стимулированные эндотелиальные клетки человека и моноциты (50). Этот феномен наблюдается при COVID-19, когда гепарин напрямую взаимодействует с эндотелиальными клетками сосудов, что приводит к прямому ингибированию активации нейтрофилов (51).

Резюмируя потенциальные терапевтические эффекты гепарина при COVID-19 можно сделать следующие выводы (рис.4):

1. Классическая функция гепарина как антикоагулянта при COVID-19 состоит в его взаимодействии с антитромбином III (АТ III), что может быть чрезвычайно полезным, учитывая высокую распространенность коагулопатии и клинически значимого тромбоза при данном заболевании;
2. Считается, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные и эпителиальные клетки зависит от его взаимодействия с гепарансульфатом клеточной поверхности. Таким образом, гепарин или его синтетические гепариноподобные препараты, могут ингибировать это взаимодействие и блокировать проникновение вируса. Гепарин может связываться с spike-белком вируса SARS-CoV-2 и функционировать как конкурентный ингибитор для входа вирусов, тем самым снижая инфекционность процесса.
3. Гепарин обладает противовоспалительным действием, которое может принести пользу при лечении COVID-19.

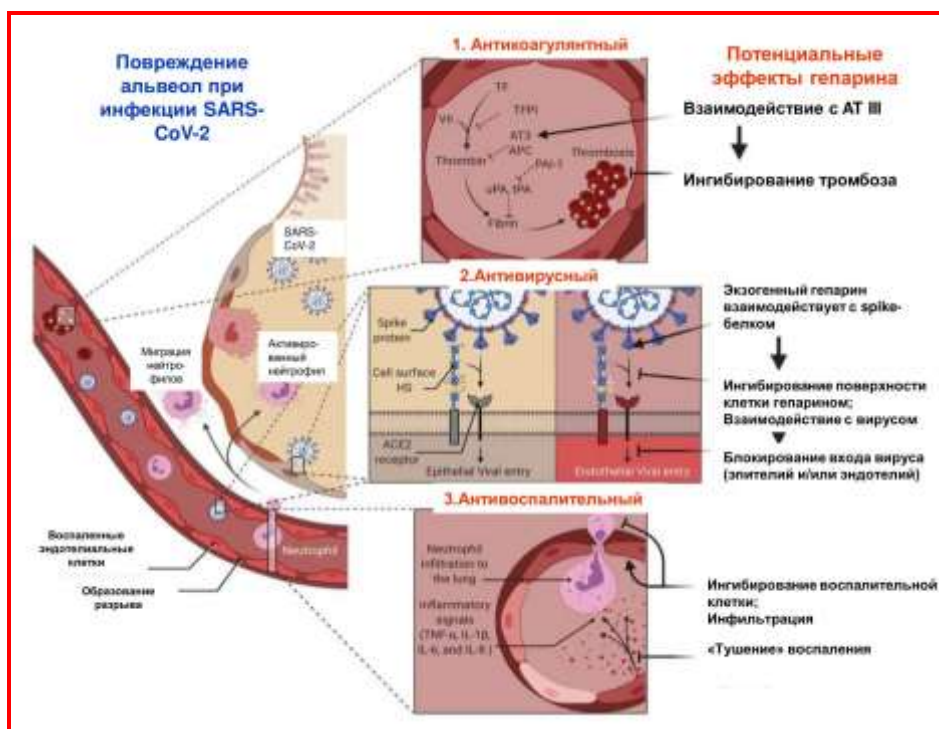


Рис. 4. Потенциальные эффекты гепарина при COVID-19.

Одной из потенциальных проблем при использовании нефракционированного гепарина является использование для мониторинга гепаринотерапии такого лабораторного теста как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У пациентов с COVID-19 наблюдается неоднородность ответа при определении АЧТВ. Это может быть обусловлено высоким уровнем фактора VIII, фибриногена или присутствием волчаночного антикоагулянта. При введении низкомолекулярного гепарина необходимо измерение уровня анти-Ха фактора для того, чтобы убедиться в том, достигнут ли терапевтический уровень гепарина.

Продолжаются испытания ингаляционного гепарина для лечения COVID-19. Эти исследования направлены на изучение влияния гепарина, способного нарушить взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2.

### Потенциальные побочные эффекты при терапии гепарином.

Использование гепарина в качестве терапевтического антикоагулянта связано с 10-15 % риском значительного кровотечения (52). Факторы, которые могут увеличить риск кровотечения – это пожилой возраст, недавно полученная травма или проведенная операция, длительное пребывание пациента в стационаре, снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов. Многие из этих факторов риска наблюдаются у пациентов с COVID-19. Еще одним фактором риска при гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), встречающаяся у 0,2-3% пациентов. Этот нежелательный эффект вызван появлением антител, специфичных к белку тромбоцитарного фактора 4, что приводит к опасной для жизни тромбоцитопении и развитию парадоксального тромбоза.

### Антикоагулянтная терапия у пациентов с COVID-19.

У всех пациентов, госпитализированных с подозрением и подтверждением на COVID-19 рекомендуется использовать препараты гепарина (предпочтительно низкомолекулярные гепарины) (Табл.1) (53).

Лекарственный препарат	Доза препарата
Нефракционированный гепарин	Профилактическая доза: подкожно 5000 ЕД 2–3 раза в сутки
	Промежуточная доза: подкожно 7500 ЕД 2–3 раза в сутки
	Лечебная доза: внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,6–1,0 ЕД / мл (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно)
	Начальная доза при ОКС: внутривенно болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 12–15 ЕД / кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)
	Начальная доза при тромболитической терапии: внутривенно болюсом 60 ЕД / кг (максимально 4000 ЕД) и инфузия 12 ЕД /кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)
	Начальная доза при ТГВ/ТЭЛА: внутривенно болюсом 80 ЕД / кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 18 ЕД/кг/ч
	Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива внутривенной инфузии): внутривенно болюсом 80 ЕД / кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно 17 500 ЕД (альтернативно 250 ЕД / кг) 2 раза в сутки с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно – подкожно 333 ЕД / кг, затем по 250 ЕД / кг 2 раза в сутки без контроля анти-Ха активности)
Далтепарин	Профилактическая доза: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки
	Промежуточная доза: подкожно 5000 МЕ 2 раза в сутки
	Лечебная доза: подкожно 100 МЕ / кг 2 раза в сутки
Надропарин кальция	Профилактическая доза: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки при массе тела ≤70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сутки при массе тела >70 кг
	Промежуточная доза: подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза в сутки

	Лечебная доза: подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки
Эноксапарин натрия	Профилактическая доза: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки
	Промежуточная доза: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза в сутки; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза в сутки
	Лечебная доза: подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия	Профилактическая доза: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки Доза для лечения венозных тромбоэмболических осложнений: 5 мг 1 раз в сутки при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз в сутки при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз в сутки при массе тела более 100 кг

Табл.1. Дозы антикоагулянтов для парентерального введения.

Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19 на основании данных измерения уровня D-димера, которая используется в университетской клинике Московского Государственного Университета представлена в таблице 2.

1. Антикоагулянты назначаются всем госпитализированным пациентам (при отсутствии противопоказаний).

Вес пациента	D-димер < 5 мкг/мл	D-димер ≥ 5 мкг/мл
<80 кг	Эноксапарин – 40 мг 1 раз в день или Надропарин – 0,4 мл 1 раз в день	Эноксапарин – 80 мг 1 раз в день или Надропарин – 0,6 мл 1 раз в день
80-120 кг	Эноксапарин – 80 мг 1 раз в день или Надропарин – 0,6 мл 1 раз в день	Эноксапарин – 120 мг 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл 1 раз в день
>120 кг	Эноксапарин – 120 мг 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл 1 раз в день	Эноксапарин – 80 мг 2 раза в день или Надропарин – 0,6 мл 2 раза в день

Табл.2. Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19 на основании данных измерения уровня D-димера.

2. При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии, использовать лечебные дозы НМГ:

Эноксапарин – 1 мг/кг 2 раза в день или Надропарин – 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) 2 раза в день;

3. При выраженном снижении функции почек ( $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) использовать индивидуальный режим дозирования или нефракционированный гепарин;

4. Стартовая терапия лечебными дозами используется в случаях, когда до госпитализации пациенты получали антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий, после острого эпизода ВТЭ (венозный тромбоэмболизм), после имплантации механических протезов клапанов сердца.



## **Менеджмент коагулопатии у пациентов с COVID-19.**

### ***Выбор антикоагулянтов или антиагрегантов для пациентов с COVID-19:***

1. Каждый раз, когда используется антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия, необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с другими сопутствующими лекарственными средствами;
2. Нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины могут быть предпочтительными у госпитализированных, тяжело больных пациентов из-за их более коротких периодов полувыведения, способности вводиться внутривенно или подкожно и меньшего количества лекарственных взаимодействий по сравнению с пероральными антикоагулянтами;
3. Для амбулаторных пациентов, получающих варфарин и которые не могут измерить МНО во время изоляции, рекомендуется применение ПОАК. Пациенты с механическими сердечными клапанами, фибрилляцией предсердий, антифосфолипидным синдромом или пациенты, которые кормят грудью, должны продолжать лечение варфарином;

### ***Рекомендации по антикоагулянтной или антиагрегантной терапии:***

1. Пациенты с COVID-19, которые принимают антикоагулянтную или антиагрегантную терапию для лечения основных заболеваний, должны продолжать лечение, если не развивается значительное кровотечение или другие противопоказания.

Пациенты с COVID-19, которые находятся на амбулаторном лечении:

- для не госпитализированных пациентов с COVID-19 не следует начинать антикоагулянтную или антиагрегантную терапию для профилактики венозного тромбоза или в терапевтических целях;

Госпитализированные пациенты с COVID-19:

- для взрослых, поступивших в больницу с COVID-19, профилактика ВТЭ, если она не противопоказана (например, пациент имеет активное кровотечение или тяжелую тромбоцитопению), должна назначаться с использованием рекомендаций для пациентов, поступивших в больницу по другим показаниям. Хотя данные, подтверждающие эту рекомендацию, ограничены, ретроспективное исследование показало снижение смертности у пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию.

2. Учитывая недостаточные данные относительно COVID-19 у детей рекомендации по профилактике ВТЭ для госпитализированных детей не должны меняться.

3. Антикоагулянтная или антиагрегантная терапия не должна использоваться для предотвращения артериального тромбоза, выходящего за рамки стандарта лечения лиц без COVID-19.

4. Пациентам с COVID-19, у которых имеются тромбоэмболические осложнения или существует их высокая вероятность (визуализация в данный момент невозможна), следует назначать терапевтические дозы антикоагулянтной терапии в соответствии со стандартом лечения для пациентов без COVID-19.

5. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать как за, так и против использование терапевтических доз антитромботических или тромболитических средств для COVID-19 у пациентов, поступающих в больницу. Нет убедительных доказательств того, что какое-либо конкретное антитромботическое лечение будет влиять на результаты у пациентов с или без COVID-19.

6. Пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация, постоянная заместительная почечная терапия, у которых имеется тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров, должны проходить лечение в соответствии со стандартными протоколами для пациентов без COVID-19.

## Заклучение

Несмотря на усилия международных медицинских и научных сообществ, а также снижение количества госпитализаций, заболевание COVID-19 по-прежнему представляет собой беспрецедентную проблему. Прогноз для госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно при критической форме, продолжает оставаться неблагоприятным. Хотя это заболевание считается многофакторным, тем не менее тромботические осложнения играют важную роль в дальнейшем прогнозе у этой категории пациентов. Разработка безопасной и эффективной тромбопрофилактики и стратегия лечения тромботических заболеваний зависит от глубокого и всестороннего понимания со стороны врачей-клиницистов патофизиологических основ таких осложнений. Поэтому выбор оптимального препарата, его дозы и продолжительность терапии для профилактики и лечения тромботических осложнений при COVID-19 является важной задачей на сегодняшний день.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Magro C, Mulvey J, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. Published online April 15, 2020.
2. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. Published online April 17, 2020.
3. Ranucci M, Ballotta A, Di D, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. Published online April 17, 2020.
4. 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;18(4):844-847.
5. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. Published online April 3, 2020.
6. Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, Aakriti Gupta et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*, 2020 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.
7. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517–1520.
8. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun* 2019;10(01):1780.
9. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, Claushuis TA, Albersen BJ, Roelofs JJ, van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood* 2014; 124(25):3781–3790.
10. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11(04):264–274.
11. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010;67(04):525–544.
12. Xiang B, Zhang G, Guo L, et al. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun* 2013;4(01):2657.
13. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2009;119(11):3450–3461.

14. Wang L, Li H, Gu X, Wang Z, Liu S, Chen L. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(05):e0154754
15. Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid UI, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care* 2015;19(01):109.
16. Chen W, Janz DR, Bastarache JA, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis. *Crit Care Med* 2015;43(04):801–807.
17. Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or treatment of ARDS with aspirin: a review of preclinical models and meta-analysis of clinical studies. *Shock* 2017;47(01):13–21.
18. Kuschner RA. Aspirin and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2016;316(12):1317–1318.
19. Mezidi M, Guérin C. Aspirin for prevention of acute respiratory distress syndrome (ARDS): let's not throw the baby with the water!. *Ann Transl Med* 2016;4(19):376.
20. Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(02): 147–154.
21. Storey RF, James SK, Siegbahn A, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets* 2014;25(07):517–525.
22. Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, et al. Ticagrelor reduces thromboinflammatory markers in patients with pneumonia. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3(04):435–449.
23. Aungraheeta R, Conibear A, Butler M, et al. Inverse agonism at the P2Y<sub>12</sub> receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor. *Blood* 2016;128(23):2717–2728.
24. Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, et al. Antibacterial activity of ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic-resistant Gram-positive bacteria. *JAMA Cardiol* 2019;4(06):596–599.
25. Ikonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(01):219–228.
26. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(10):1347–1354.
27. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020.
28. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145–148.
29. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(04):634–646.
30. Tonew E, Indulen MK, Dzeguze DR. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol* 1982;26(03):125–129.
31. Li Z, Li X, Huang Y-Y, et al. FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19. *bioRxiv* 2020: 2020.03.23. 004580.
32. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B* 2020. Doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008.
33. Baker NC, Lipinski MJ, Lhermusier T, Waksman R. Overview of the 2014 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting about vorapaxar. *Circulation* 2014;130(15):1287–1294.

34. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al; TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366(15):1404–1413.
35. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020:S2213-2600(20)30216-2.
36. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J* 2016;14:14.
37. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
38. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(01):9–19.
39. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–1330.
40. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(06):513–523.
41. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al; MARINER Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–1127.
42. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al; APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375(06):534–544.
43. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(05):475–481.
44. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012–2022.
45. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(02): e24S–e43S.
46. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017;117(03):437–444.
47. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* 2020;142:109743.
48. Hao C, Xu H, Yu L, Zhang L. Heparin: an essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci* 163: 1–19, 2019. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.02.002.
49. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res* 122: 743–752, 2008. doi:10.1016/j.thromres.2006. 10.026.
50. Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J Inflamm (Lond)* 17: 5, 2020. doi:10.1186/s12950-020-0238-7.
51. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395: 1417–1418, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
52. Cossette B, Pelletier MÈ, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 44: 994–1002, 2010. doi:10.1345/aph.1M615.

53. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID - 19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;jth.14810. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14810.