https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19

К.В. Лобастов[1]✉, https://doi.org/0000-0002-5358-7218, lobastov_kv@mail.ru
О.Я. Порембская[2], https://doi.org/0000-0003-3537-7409, porembskaya@yandex.ru
И.В. Счастливцев[1], https://doi.org/0000-0002-1306-1502, Schastlivtsev.ilya@gmail.com
[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья представляет собой несистематический обзор литературы, затрагивающий вопросы эффективности, безопасности и целесообразности применения антитромботических средств при COVID-19 у пациентов, находящихся на лечении в различных условиях: на госпитальном этапе, включая отделение реанимации и интенсивной терапии, на амбулаторном этапе после выписки из стационара, при первичном амбулаторном лечении. Затрагиваются вопросы тромботических осложнений при вакцинации и необходимости их предотвращения. Проведенные исследования подтверждают важность применения профилактических доз антикоагулянтов у всех госпитализированных больных. Использование повышенных доз оказалось неэффективным у лиц с тяжелым течением заболевания, находящихся на лечении в реанимации. При инфекции средней тяжести имеется очевидная польза от применения повышенных доз антикоагулянтов в виде снижения риска органной недостаточности, однако формулирование окончательных выводов возможно только после публикации финальных результатов исследований. Продленная фармакологическая профилактика после выписки из стационара может быть полезна отдельным пациентам, однако общий риск развития тромботических осложнений в отдаленном периоде не представляется высоким. Имеющиеся данные не поддерживают применение антикоагулянтов при лечении коронавирусного заболевания в амбулаторных условиях, так как риск развития тромботических осложнений у таких пациентов не увеличен, а безопасность применения антикоагулянтов не оценена. Сулодексид может быть полезен отдельным амбулаторным больным с повышенным риском прогрессирования заболевания. Вакцинация может провоцировать развитие тромбоза атипичной локализации по иммунным механизмам, однако риск подобных осложнений ниже при самом коронавирусном заболевании. Антикоагулянтная профилактика при введении вакцины не показана.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, венозные тромбозы, легочная эмболия, антикоагулянты

Для цитирования: Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(2):17–30. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness and safety of the use of antithrombotic therapy in COVID-19

Kirill V. Lobastov[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5358-7218, lobastov_kv@mail.ru
Olga Ya. Porembskaya[2], https://orcid.org/0000-0003-3537-7409, porembskaya@yandex.ru
Ilya V. Schastlivtsev[1], https://orcid.org/0000-0002-1306-1502, Schastlivtsev.ilya@gmail.com
[1] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[2] Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article is a non-systematic review of the literature, addressing the effectiveness, safety and appropriateness of antithrombotic drugs for COVID-19 in patients undergoing treatment in different settings: in the hospital phase, including the intensive care unit, in the outpatient phase after discharge from hospital, in primary outpatient treatment. The issues of thrombotic complications during vaccination and the necessity of their prevention are discussed. The studies confirm the importance of prophylactic doses of anticoagulants in all hospitalized patients. The use of increased doses has proven ineffective in patients with a severe course of the disease who are being treated in the intensive care unit. In moderately severe infections, there is a clear benefit of increased doses of anticoagulants in reducing the risk of organ failure, but definitive conclusions can only be drawn after the final results of the studies have been published. Prolonged pharmacological prophylaxis after hospital discharge may be useful in individual patients, but the overall risk of thrombotic complications in the long-term period does not appear to be high. The available data do not support the use of anticoagulants in the treatment of coronavirus disease in the outpatient settings, since the risk of thrombotic complications is not increased in such patients, and the safety of anticoagulant use

© Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В., 2021

has not been evaluated. Sulodexide may be useful in selected outpatients at increased risk of disease progression. Vaccination may provoke the development of atypical localized thrombosis by immune mechanisms, but the risk of such complications is lower in the coronavirus disease itself. Anticoagulant prophylaxis during vaccine administration is not indicated.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, venous thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants

For citation: Lobastov K.V., Porembskaya O.Ya., Schastlivtsev I.V. The effectiveness and safety of the use of antithrombotic therapy in COVID-19. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021;18(2):17–30. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Более года прошло с начала эпидемии SARS-CoV-2 в России, которая, по данным официальной статистики на 7 мая 2021 г., унесла более 112 тыс. жизней[1]. По мере накопления информации о патогенезе и осложнениях коронавирусного заболевания все большее внимание исследователей и клиницистов привлекали артериальные и венозные тромбозы, частота развития которых оказалась неожиданно высокой. На основании получаемых данных формулировались гипотезы о возможной пользе антитромботических и фибринолитических средств. Таким образом, сложилась парадоксальная ситуация, когда в отсутствие эффективного этиотропного лечения на антикоагулянты и прочие препараты, влияющие на систему гемостаза, стали возлагаться надежды в плане улучшения исходов вирусной инфекции: снижения общей смертности, уменьшения количества тяжелых форм заболевания, требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и кислородной поддержки, снижения риска прогрессирования заболевания, снижения потребности в госпитализации, ускорения выздоровления. Несмотря на отсутствие убедительных данных об эффективности и безопасности, применение профилактических и лечебных доз антикоагулянтов стало стандартным подходом к лечению COVID-19, в т. ч. в амбулаторных условиях. Множились спекулятивные заявления по этому поводу, возникали необоснованные алгоритмы лечения, которые вирусным образом распространялись среди врачей и пациентов. Параллельно публиковались противоречивые результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований. Эксперты образовательного проекта «Школа тромбоза»[2] на протяжении этого времени активно следили за обновлением доказательной базы по эффективности и безопасности применения антитромботических средств при COVID-19. В июне 2020 г. нами был опубликован первый обзор по этой теме, затрагивающий вопросы патогенеза заболевания и роли антитромботических средств в его лечении [1]. С тех пор мы продолжали несистематический поиск новых данных по базам Pubmed и Medline, а также учитывали регулярные рассылки основных издательств, освещающих обсуждаемый вопрос, что легло в основу данного повествовательного (несистематического) обзора литературы. Последнее обновление литературных источников произведено в мае 2021 г.

В представленном обзоре мы сфокусировались на вопросах эпидемиологии и прогнозирования тромботических осложнений, на данных об эффективности и безопасности применения антитромботических средств у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в стационаре, в т. ч. в ОРИТ, на долечивании и реабилитации в амбулаторных условиях (продленная профилактика после выписки из стационара), а также получающих первичную терапию в амбулаторных условиях. Особое внимание было уделено проблеме тромботических осложнений после вакцинации и необходимости их профилактики.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Применение профилактических и повышенных доз антикоагулянтов у госпитализированных больных имеет логическое обоснование в виде неожиданно высокой частоты обнаружения венозных и артериальных тромботических событий, которые могут возникать вопреки проводимой профилактике и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В рамках метаанализа 42 исследований, включившего информацию об 8 271 пациенте, была показана общая частота развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на уровне 21%, частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) – на уровне 20%, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – на уровне 13% и артериального тромбоза – на уровне 2% [2]. При этом число

[1] Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Russia. Available at: https://worldometers.info/coronavirus/country/russia.
[2] Школа тромбоза. Режим доступа: https://thrombosis.school.

аналогичных осложнений среди пациентов ОРИТ увеличивалось до 31, 28, 19 и 5% соответственно. По данным секционных исследований была оценена только частота возникновения ТГВ на уровне 35% и ТЭЛА на уровне 22%. Важно, что наличие любого тромботического события повышало риск летального исхода в 1,74 раза (95% ДИ: 1,01–2,98). Другой метаанализ объединил информацию из 49 исследований с участием 18 093 пациентов и продемонстрировал среднюю частоту регистрации ВТЭО на уровне 17,0% (95% ДИ: 13,4–20,9), из которых 12,1% (95% ДИ: 8,4–16,4) приходилось на ТГВ и 7,1% (95% ДИ: 5,3–9,1) – на ТЭЛА [3]. Было отмечено, что осложнения чаще регистрировались в ОРИТ (27,9 против 7,1%), при использовании рутинного скрининга (33,1 против 9,8%), но не зависели от характера фармакологической профилактики: 21% – при отказе от введения антикоагулянтов, 18,2% – при использовании профилактических доз антикоагулянтов, 19,4% – при использовании повышенных доз антикоагулянтов. Важно, что в рамках названного метаанализа отдельно была оценена частота развития геморрагических осложнений, составившая 7,8% (95% ДИ: 2,6–15,3), из которых на долю больших кровотечений приходилось 3,9% (95% ДИ: 1,2–7,9). Было отмечено, что риск кровотечений растет при использовании повышенных доз антикоагулянтов по сравнению с профилактическими дозами и их отсутствием: 21,4 против 4,7 и 4,4% соответственно. Интересно, что из 49 включенных исследований о частоте развития ВТЭО сообщали 44 работы, а о частоте возникновения геморрагических осложнений – только 5. Таким образом, можно сделать вывод о недостаточной настороженности клиницистов в отношении риска геморрагических осложнений при COVID-19, высокая частота развития которых не терпит игнорирования.

Основой эффективной профилактики ВТЭО в стационаре считается разделение пациентов на группы риска, для чего традиционно используются шкалы Padua, Caprini, IMPROVE. Все они прошли определенную валидацию у больных коронавирусным заболеванием. В рамках проспективного исследования с участием 274 пациентов было показано, что лица с ≥ 4 балла Padua имеют более высокий уровень Д-димера, С-реактивного белка, IL-6, чаще получают фармакопрофилактику, вопреки которой чаще отмечается летальный исход (40,5 против 5,9%) [4]. Между тем ассоциация между частотой развития ВТЭО и баллом Padua не была оценена. Валидность шкалы Caprini изучена в рамках ретроспективного анализа с участием 168 пациентов [5]. При этом была оценена как оригинальная версия 2005 г. [6], так и три ее модификации, учитывающие в качестве приобретенной тромбофилии (блок факторов риска в 3 балла) любое повышение или повышение ≥ 3 раз верхней границы нормы уровня Д-димера, а также специфические ковидные баллы, предложенные J. Caprini: бессимптомная инфекция – 2 балла, симптоматическая инфекция – 3 балла, симптоматическая инфекция с повышением уровня Д-димера – 5 баллов. Все версии имели достоверную корреляцию с частотой выявления симптоматических ВТЭО как в период пребывания в стационаре, так и через 6 мес. после выписки. При этом максимальной предсказательной способностью обладала оригинальная версия шкалы, учитывающая все факторы риска, возникшие в период госпитализации (площадь под кривой ROC – 0,803 ± 0,095). Наличие 11 и более баллов с чувствительностью 73% и специфичностью 96% предсказывало развитие ВТЭО вопреки проводимой профилактике (преимущественно повышенные дозы гепаринов). Шкала IMPROVE DD (учитывающая уровень Д-димера помимо клинических факторов риска) была оценена в рамках ретроспективного анализа результатов лечения 9 407 пациентов [7]. При низком риске (0–1 балл) частота регистрации ВТЭО составила 0,4%, при умеренном риске (2–3 балла) – 1,3%, при высоком риске (≥ 4 баллов) – 5,3%. Шкала показала высокую чувствительность (97%) и низкую специфичность (22%) для разделения больных с низким и умеренно-высоким риском. Таким образом, только шкалы Caprini и IMPROVE продемонстрировали достоверную корреляцию с риском развития ВТЭО при COVID-19, но ни одна из них не была одобрена в качестве инструмента для определения индивидуального подхода к профилактике.

С момента публикации первых сведений о снижении смертности на фоне применения гепаринов у лиц с повышенным Д-димером и признаками сепсис-индуцированной коагулопатии [8] профессиональные сообщества признали целесообразным введение стандартных профилактических доз антикоагулянтов любому госпитализированному пациенту с COVID-19 при отсутствии объективных противопоказаний [9]. На основании сохраняющейся высокой частоты регистрации ВТЭО вопреки применению стандартных профилактических доз гепаринов, а также на основании сформулированной концепции тромбовоспаления как ведущего патогенетического механизма развития тяжелых форм инфекции и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) возникло предположение о потенциальной эффективности повышенных доз антикоагулянтов. Ранний ретроспективный анализ результатов лечения пациентов в клиниках Mount Sinai Нью-Йорка продемонстрировал снижение смертности

на фоне применения лечебных доз антикоагулянтов у интубированных пациентов [10]. Работа подверглась конструктивной критике в связи с высокой вероятностью наличия систематической ошибки бессмертия. Повторный расширенный анализ, включивший информацию о 4 389 больных и по возможности преодолевающий потенциальные систематические ошибки ретроспективных исследований, подтвердил пользу от применения профилактических доз антикоагулянтов в виде снижения летальности на 50% и риска интубации на 31% по сравнению с отсутствием фармакопрофилактики [11]. В то же время авторам не удалось продемонстрировать дополнительных преимуществ от применения лечебных доз в сравнении с профилактическими: риск летального исхода и интубации снижался на аналогичные 47 и 28% соответственно в сравнении с отказом от фармакопрофилактики, а отличия между группами, получавшими разные дозы препаратов, отсутствовали. Другая работа с участием 2 075 пациентов подтвердила пользу от применения антикоагулянтов без уточнения режима и дозы в виде снижения смертности на 45% [12]. Небольшое исследование с участием 95 пациентов выявило преимущества промежуточных и лечебных доз антикоагулянтов в виде снижения риска развития комбинированной конечной точки (летальный исход, интубация, ВТЭО) на 83–84% в сравнении с отсутствием фармакологической профилактики [13]. Ретроспективный анализ результатов лечения 195 интубированных больных показал преимущество подхода к увеличению дозы антикоагулянта до промежуточной и лечебной в зависимости от уровня Д-димера (пограничные значения ≥ 1 мкг/мл и ≥ 3 мкг/мл соответственно) в виде снижения летальности с 57 до 27% [14]. Особый интерес представляет когортное исследование во Франции, включившее информацию о 2 878 больных [15]. Авторы параллельно оценили эффект приема оральных антикоагулянтов до момента госпитализации и влияние различных режимов введения гепаринов в стационаре на риск комбинированного исхода, включающего перевод в ОРИТ и смерть. Оказалось, что прием оральных антикоагулянтов до момента госпитализации ассоциировался со снижением риска неблагоприятного исхода на 30%, но введение промежуточных и лечебных доз гепаринов в период стационарного лечения повышало шанс неблагоприятного исхода в 2,7 и 1,8 раз соответственно. В рамках другого ретроспективного анализа, включившего информацию о 402 пациентах, использование лечебных доз антикоагулянтов ассоциировалось с увеличением общей смертности в 3,42 раза (95% ДИ: 2,06–5,67) [16]. Авторы не наблюдали преимуществ лечебных доз у интубированных и реанимационных больных, а также при значительном повышении уровня Д-димера (> 3 мкг/мл), но отметили увеличение опасности геморрагических осложнений и тромбоцитопении: 9% на фоне лечебных против 3% на фоне профилактических доз. Следует отметить, что все приведенные выше данные получены в рамках когортных исследований, которые отличаются недостаточной сопоставимостью больных, получавших те или иные дозы антикоагулянтов. Повышенные и лечебные дозы препаратов традиционно использовались у более тяжелых пациентов, имевших менее благоприятный прогноз и более высокие значения Д-димера. Разнообразные методы коррекции показателей и псевдорандомизации, в частности анализ по предрасположенности (propensity score matching), позволяют добиваться относительной сопоставимости подгрупп пациентов, но их возможности ограничены. Ярким примером является ретроспективный анализ результатов лечения 2 785 пациентов, которые получали профилактические или промежуточные дозы антикоагулянтов, а также использовали или не использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в период пребывания в стационаре [17]. В соответствии с результатами анализа по предрасположенности авторы выделили две относительно гомогенные когорты больных. В первой когорте (382 пациента), сбалансированной для оценки эффективности антикоагулянтов, использование повышенных доз гепаринов ассоциировалось со снижением летальности на 48%, а применение АСК снижало смертность на 68%. Во второй когорте (638 больных), сбалансированной для оценки эффективности применения АСК, использование последней снижало смертность на 48%, но применение повышенных доз антикоагулянтов увеличивало риск летального исхода в 2 раза. Таким образом, следует весьма осторожно относиться к трактовке результатов когортных исследований. Что касается АСК, то самостоятельный ретроспективный анализ результатов лечения 412 пациентов показал, что прием препарата, начавшийся за 7 дней до или в течение 24 ч после поступления в стационар, ассоциируется со снижением смертности на 47%, риска госпитализации в ОРИТ на 43% и интубации на 44% [18].

В связи с недостаточной настороженностью в отношении геморрагических осложнений лишь единичные исследования содержат информацию о частоте их развития в зависимости от режима антикоагуляции. В отдельных работах риск кровотечения, сопряженный с применением повышенных доз антикоагулянтов, оказался увеличен в 3–11 раз,

ТАБЛИЦА 1. Ассоциация между дозой антикоагулянта и риском развития геморрагических осложнений
TABLE 1. Association between anticoagulant dose and risk of hemorrhagic complications

Автор	Число больных	Профилактические дозы*	Промежуточные дозы**	Лечебные дозы***	Риск кровотечения (95% ДИ)	Риск смерти (95% ДИ)
L. Lynn et al., 2020 [16]	402	7/250 (3,0%)	–	11/152 (7,2%)	2,6 (1,0–6,5)‡ɡ	–
C. Kessler et al., 2020 [19]	270	0/22 (0,0%)	3/183 (1,6%)	11/65 (17%)	11,6 (3,3–40,2)‡ɡ	–
N. Musoke et al., 2020 [20]	355	7/178 (4%)	1/20 (5%)	11/102 (11%)	2,7 (1,1–6,4)‡ɡ	6,2 (3,0–12,8)§ɡ
R. Pesavento et al., 2020 [21]	324	15/240 (6,3%)	18/84 (21,4%)		3,9 (1,9–8,0)§†	1,4 (0,8–2,7)‡†
Всего	1 351	29/690 (4,2%)	55/606 (9,1%)		2,2 (1,4–3,3)‡†	–

Примечание. * – эквивалентно эноксапарину 40 мг 1 р/сут; ** – эквивалентно эноксапарину 40 мг 2 р/сут или 1 мг/кг 1 р/сут; *** – эквивалентно эноксапарину 1 мг/кг 2 р/сут); ‡ – риск представлен в виде относительного риска, рассчитанного авторами обзора в доступных онлайн-калькуляторах на основании опубликованных цифр; ɡ – риск рассчитан для лечебных доз антикоагулянтов против нелечебных (промежуточных и профилактических); § – риск представлен в виде отношения рисков, рассчитанного авторами оригинальной публикации; † – риск рассчитан для повышенных доз (лечебных и промежуточных) антикоагулянтов против профилактических.

а риск смерти – в 6 раз [19–21]. При обобщенном анализе применение повышенных доз антикоагулянтов ассоциируется с увеличением опасности кровотечения в 2,2 раза (*табл. 1*).

По результатам одного из последних метаанализов, объединившего данные из 23 ретроспективных исследований с участием 25 719 пациентов, использование профилактических и лечебных доз антикоагулянтов в стационаре ассоциировалось со снижением общей смертности на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,40–0,62) [22]. При этом у реанимационных больных прослеживалась обратная тенденция (ОР 1,23; 95% ДИ: 0,89–1,71). При сравнении профилактических и лечебных доз между собой последние имели преимущество именно в ОРИТ (ОР 0,30; 95% ДИ: 0,15–0,60), но не среди всех госпитализированных лиц (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,55–1,19). Важно, что применение профилактических доз не повышало угрозу кровотечений (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,38–1,55), в то время как использование лечебных дозировок увеличивало опасность в 1,57 раза (95% ДИ: 1,14–2,16). При сравнении режимов введения антикоагулянтов между собой лечебные дозы по отношению к профилактическим ассоциировались с увеличением опасности геморрагических осложнений в 2,53 раза (95% ДИ: 1,60–4,00).

К моменту написания данного обзора нам известно о результатах четырех завершенных рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучивших эффективность и безопасность применения различных доз антикоагулянтов у госпитализированных пациентов с COVID-19. В первом исследовании участвовало только 20 пациентов с признаками острого респираторного дистресс-синдрома, требующего ИВЛ, при наличии Д-димера > 1 мкг/мл, которые были случайным образом определены в группу профилактической или лечебной антикоагуляции [23]. Из многочисленных исходов авторам удалось показать улучшение в динамике газового состава крови (первичная конечная точка), увеличение шанса на отлучение от ИВЛ и повышение количества дней, прожитых без ИВЛ. В более крупном РКИ INSPIRATION изучались эффективность и безопасность применения стандартной профилактической (40 мг в сутки) и промежуточной (1 мг/кг в сутки) дозы эноксапарина у реанимационных больных с точки зрения риска развития комбинированной конечной точки, включавшей венозный и артериальный тромбоз, потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и летальный исход в течение 30 дней наблюдения [24]. На основании анализа данных о 562 пациентах достоверных различий не было выявлено ни по основной конечной точке, ни по ее компонентам. В группах, получавших промежуточную и профилактическую дозу антикоагулянта, летальный исход развился у 43,1 и 40,9% пациентов, ВТЭО – в 3,3 и 3,5% случаев, а большое кровотечение – в 2,5 и 1,4% наблюдений соответственно. Результаты самого крупного адаптивного РКИ, проводившегося на трех платформах REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC, на момент написания

этой статьи опубликованы в предварительном виде и не прошли рецензирование (препринт) [25]. В исследование было включено 1 074 пациента с тяжелым течением COVID-19 и необходимостью органной поддержки (госпитализация в ОРИТ и потребность в высокопоточной оксигенотерапии, ИВЛ, вазопрессорах, ЭКМО), которые были случайным образом разделены на две группы, получавшие стандартные профилактические или терапевтические дозы антикоагунлянтов. При этом режим дозирования препаратов не был регламентирован и зависел от локальных протоколов клинических центров. Дизайн исследования был построен на принципах байесовской статистики с первичной конечной точкой, определенной как количество дней без органной поддержки в течение 21 дня наблюдения (порядковая шкала, включающая внутрибольничную смертность). По результатам промежуточного анализа исследование было досрочно прекращено в декабре 2020 г. в связи с достижением границы отсутствия пользы и невозможностью исключить вред от применения лечебных доз антикоагулянтов. Авторы не выявили достоверных различий между группами по первичной и вторичным конечным точкам. Несмотря на уменьшение частоты регистрации ВТЭО при использовании лечебных доз антикоагулянтов (5,7 против 10,3%), данный исход регистрировался только в комбинации со смертностью в рамках единой конечной точки, по которой не выявлено достоверных различий (41,4 против 42,7%; отношение шансов (ОШ) 1,05; 95% ДИ: 0,79–1,40). Что касается больших кровотечений, то риск их развития недостоверным образом увеличивался на фоне применения повышенных доз антикоагулянтов (3,1 против 2,4%; ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,57–2,49). Таким образом, два крупных РКИ подтвердили отсутствие пользы и потенциальный вред от применения повышенных доз антикоагулянтов у больных с тяжелым течением COVID-19. Общая характеристика упомянутых работ представлена в *табл. 2* [23–26].

Что касается лиц со среднетяжелой формой инфекции, то результаты мультиплатформенного РКИ адаптивного дизайна REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC на момент написания статьи доступны только в виде пресс-релиза, содержащего данные промежуточного анализа. Фактически эта работа представляет собой самостоятельную оценку результатов лечения больных со среднетяжелым течением COVID-19 в рамках идентичного дизайна, описанного выше. Набор участников был прекращен в январе 2021 г. (1 772 больных) в связи с тем, что промежуточный анализ (1 398 больных) продемонстрировал очевидную пользу от терапевтических доз антикоагулянтов. Исходно больные были стратифицированы по уровню Д-димера, поэтому результаты по первичной конечной точке представлены в соответствующих подгруппах. При высоком уровне Д-димера (≥ 2 раза выше локальной верхней границы нормы) повышенные дозы антикоагулянтов снизили потребность в органной поддержке с 25 до 18%, при низком уровне Д-димера – с 19 до 13%, а в общей выборке среднетяжелых больных – с 23 до 16%. При этом тромботические осложнения (1,9 против 3,2%) и летальный исход (5,7 против 7,7%) наблюдались реже, а кровотечения (1,6 против 0,9%) – чаще у больных, получавших повышенные дозы антикоагулянтов, но достоверность этих различий не была оценена в рамках промежуточного анализа. Таким образом, финальные выводы на основании оценки полного пула данных исследований REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC могут оказаться в пользу применения повышенных доз антикоагулянтов у пациентов со среднетяжелым COVID-19 (*табл. 2*).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА

Ответ на вопрос о необходимости продленной фармакологической профилактики после выписки из стационара ограничивается дефицитом достоверных данных о распространенности тромботических осложнений в отдаленном периоде и отсутствием результатов специализированных исследований по изучению эффективности и безопасности длительного использования антикоагулянтов при COVID-19. Нам удалось обнаружить 6 исследований, оценивающих частоту развития тромботических осложнений и кровотечений в период от 30 до 180 дней после выписки из стационара [5, 27–31]. Их характеристика приведена в *табл. 3*. Среди всех работ наиболее полную информацию содержит анализ регистра CORE-19, включающего данные о 4 906 пациентах [31]. По его результатам 90-дневная частота развития ВТЭО составила 1,55%, артериальных тромбозов – 1,71%, больших кровотечений – 1,73%, а общая смертность – 4,83%. Артериальные и венозные тромбозы наряду с летальным исходом составляли комбинированную конечную точку, которая была зарегистрирована в 7,13% случаев и чаще наступала у пациентов старшего возраста с наличием личного анамнеза ВТЭО, находившихся в ОРИТ, имевших хроническую болезнь почек, заболевание периферических, сонных и коронарных артерий, а также балл по шкале IMPROVE DD ≥ 4. Последний фактор увеличивал риск развития нежелательных событий в 1,51 раз (95% ДИ: 1,06–2,14). Важно, что продленная фармакологическая

ТАБЛИЦА 2. Общие сведения о рандомизированных контролируемых исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность антитромботической терапии при COVID-19
TABLE 2. Overview of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of antithrombotic therapy in COVID-19

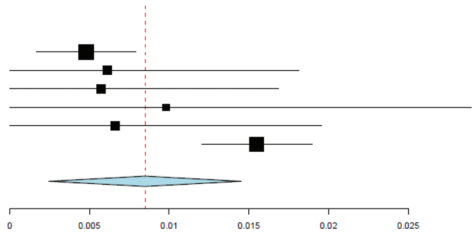
Название	Дизайн	Пациенты	Вмешательства	Первичная конечная точка (вмешательства против контроля)	Вторичные конечные точки (вмешательства против контроля)
HESACOVID [23]	Открытое одноцентровое РКИ	ОРДС, ИВЛ, Д-димер > 1 мкг/мл	Лечебная доза НМГ/НФГ (n = 10) против профилактической (n = 10)	Выявлено достоверное улучшение показателей газового состава крови (PaO2/FiO2)	Увеличение числа дней без ИВЛ (15 против 0), увеличение шанса на отлучение от ИВЛ (ОР 4,0; 95% ДИ: 1,0–15,1), отсутствие различий по смертности (10 против 30%), частоте тромбозов (20 против 20%) и больших кровотечений (0 против 0%)
INSPIRATION [24]	Открытое многоцентровое факториальное 2 х 2 РКИ	Госпитализация в ОРИТ	Промежуточная доза НМГ (n = 276) против профилактической (n = 286)	Отсутствие достоверных различий по комбинированной точке (венозный, артериальный тромбоз, потребность в ЭКМО, смерть): 45,7 против 44,1% (ОР 1,06; 95% ДИ: 0,76–1,48)	Отсутствие различий по смертности (43,1 против 40,9%; ОШ 1,09; 95% ДИ: 0,78–1,53), ВТЭО (3,3 против 3,5%; ОШ 0,93; 95% ДИ: 0,37–2,32), числу больших кровотечений (2,5 против 1,4%; ОШ 1,83; 95% ДИ: 0,53–5,93)
REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC [25]	Открытое многоцентровое адаптивное мультиплатформенное байесовское РКИ	Госпитализация в ОРИТ и потребность в органной поддержке (высокопоточная оксигенация, ИВЛ, ЭКМО, вазопрессоры)	Лечебная доза антикоагулянтов (n = 529) против профилактической (n = 545) в соответствии с локальными протоколами	Отсутствие достоверных различий по количеству дней без органной поддержки в течение 21 дня наблюдения (3 против 5; ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,70–1,08)	Отсутствие различий по смертности (35,7 против 34,7%; ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,67–1,16), по комбинации тромботических осложнений и смертности (41,4 против 42,7%; ОШ 1,05; 95% ДИ: 0,79–1,40), по числу больших кровотечений (3,1 против 2,4%; ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,57–2,49)
REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC*	Открытое многоцентровое адаптивное мультиплатформенное байесовское РКИ	Заболевание средней степени тяжести в отделении общего профиля	Лечебная доза антикоагулянтов (n = 699) против профилактической (n = 699) в соответствии с локальными протоколами	Достоверное увеличение числа дней без органной поддержки в течение 21 дня наблюдения в когорте больных с нормальным Д-димером (ОШ 1,57; 95% ДИ: 1,14–2,19) и повышенным Д-димером (ОШ 1,53; 95% ДИ: 1,09–2,17)	Достоверность различий не рассчитана по общей смертности (5,7 против 7,7%), большим кровотечениям (1,6 против 0,9%), тромботическим событиям (1,9 против 3,2%)
Исследование сулодексида [26]	Плацебо-контролируемое РКИ	Амбулаторные пациенты с высоким риском развития осложнений	Сулодексид 500 ЛЕ 2 р/день (n = 124) против плацебо (n = 119) в течение 21 дня	Достоверное снижение потребности в госпитализации (17,7 против 29,4%; ОР 0,60; 95% ДИ: 0,37–0,96)	Отсутствие различий в потребности в кислородной поддержке (30 против 42%; ОР 0,71; 95% ДИ: 0,50–1,00), по потребности в ИВЛ (2 против 5%; ОР 0,47; 95% ДИ: 0,12–1,87), по общей смертности (2 против 6%; ОР 0,41; 95% ДИ: 0,10–1,55), по числу тромботических событий (2 против 2%) и числу больших кровотечений (0 против 0,8%)

*Примечание. * – ATTACC, ACTIV-4a & REMAP-CAP multiplatform RCT. Results of interim analysis.* 2021. Available from: https://nhlbi-connects.org/documents/mpRCT%20Interim%20Presentation.pdf, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НФГ – нефракционированный гепарин, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков / относительный риск.

РИСУНОК. Частота регистрации венозных, артериальных и геморрагических тромботических осложнений после выписки из стационара
FIGURE. Frequency of venous, arterial, and hemorrhagic thrombotic complications after hospital discharge

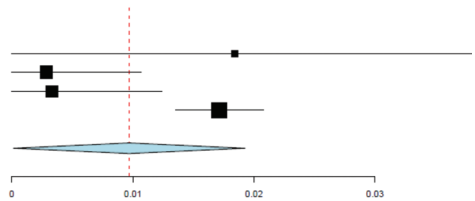
А – венозные тромбоэмболические осложнения

Автор	Оценка	(95% ДИ)	Частота
L. Roberts et al., 2020 [27]	0,005	0,002–0,008	9/1 877
R. Patell et al., 2020 [28]	0,006	0,000–0,018	1/163
A. Bourguignon et al., 2020 [29]	0,006	0,000–0,017	1/175
M. Engelen et al., 2020 [30]	0,010	0,000–0,029	1/102
S. Tsaplin et al., 2021 [5]	0,007	0,000–0,020	1/151
A. Giannis et al., 2021 [31]	0,015	0,012–0,019	76/4 906
Итого (I^2 = 76,35%, p < 0,001)	0,008	0,002–0,015	89/7 374



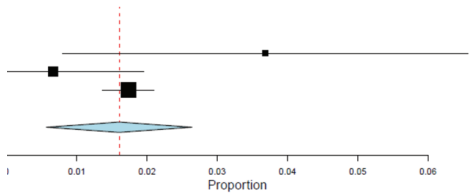
Б – артериальные тромботические осложнения

Автор	Оценка	(95% ДИ)	Частота
R. Patell et al., 2020 [28]	0,018	0,000–0,039	3/163
A. Bourguignon et al., 2020 [29]	0,003	0,000–0,011	0/175
S. Tsaplin et al., 2021 [5]	0,003	0,000–0,012	0/151
A. Giannis et al., 2021 [31]	0,017	0,013–0,021	84/4 906
Итого (I^2 = 81,17%, p = 0,001)	0,010	0,000–0,019	87/5 395



В – геморрагические осложнения

Автор	Оценка	(95% ДИ)	Частота
R. Patell et al., 2020 [28]	0,037	0,008–0,066	6/163
S. Tsaplin et al., 2021 [5]	0,007	0,000–0,020	1/151
A. Giannis et al., 2021 [31]	0,017	0,014–0,021	85/4 906
Итого (I^2 = 53,46%, p = 0,117)	0,016	0,006–0,026	92/5 220



Примечание. Результаты метаанализа основаны на несистематическом обзоре литературы. Использована модель случайных эффектов с расчетом 95%-го ДИ методом Дер-Симоняна – Лэрд. Анализ произведен при помощи программного обеспечения OpenMeta[Analyst], находящегося в свободном доступе. АТО – артериальные тромботические осложнения, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

профилактика, которая чаще назначалась пациентам с баллом IMPROVE ⩾ 4 (21,5 против 9,7%), ассоциировалась со снижением риска неблагоприятного исхода на 46% (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,47–0,81). Таким образом, названная работа впервые продемонстрировала эффективность продленной фармакопрофилактики у отдельной группы пациентов. Однако ее когортный характер не позволяет сделать достоверных выводов и определить баланс пользы и риска. На основании анализа обобщенных данных всех 6 исследований можно сделать вывод, что частота развития отдаленных тромботических событий после выписки из стационара в отсутствие рутинной продленной фармакологической профилактики составляет 1,8% (0,8% приходится на венозные тромбозы и 1,0% – на артериальные) при риске развития геморрагических осложнений на уровне 1,6% (*рис.*). Таким образом, продленное использование антикоагулянтов может быть оправдано только у отдельной группы лиц при соблюдении баланса пользы и риска.

Особо следует упомянуть анализ базы данных Управления здравоохранением Департамента по делам ветеранов США (US Veteran Health Administration), в рамках которого 6-месячные исходы стационарного лечения у 13 654 пациентов с COVID-19 сравнивались с результатами лечения похожих 13 997 больных, госпитализированных по поводу гриппа до начала пандемии [32]. Авторы использовали коды диагноза МКБ-10 для идентификации отдаленных последствий инфекции, частота регистрации которых не отражена в оригинальной публикации, но может быть найдена в дополнительных материалах. Было подсчитано, что риск возникновения острой легочной эмболии в течение 6 мес. после госпитализации по поводу коронавирусного заболевания повышен в 2,65 раза (95% ДИ: 2,17–3,23) по сравнению с гриппом (26,70 случаев против 10,17 случаев на 1 000 пациентов), а частота регистрации острого флебита, тромбофлебита и тромбоэмболии увеличена в 1,68 раз (95% ДИ: 1,41–2,00, 28,74 случаев против 17,20 случаев на 1 000 пациентов). Таким образом суммарная

ТАБЛИЦА 3. Результаты исследований тромботических осложнений и кровотечений после выписки из стационара у пациентов с COVID-19
TABLE 3. Results of studies of thrombotic complications and bleeding after hospital discharge in patients with COVID-19

Автор	Число больных	Срок наблюдения (дни)	Продленная профилактика	Тип скрининга	ВТЭО	АТО	Кровотечение
L. Roberts et al., 2020 [27]	1 877	42	0	Анализ медицинских записей	9 (0,5%)	–	–
R. Patell et al., 2020 [28]	163	30	0	Анализ медицинских записей	1 (0,6%)	3 (1,9%)	6 (23,7%)
A. Bourguignon et al., 2020 [29]	175	60	24 (13%)	Контакт с пациентом	1 (0,7%)	0 (0%)	–
M. Engelen et al., 2020 [30]	102	42	8 (8%)	УЗАС всем, КТ-АПГ и ВПС при выписке из ОРИТ или Д-димере > 2,0 мкг/мл	1 (1,0%)	–	–
S. Tsaplin et al., 2021 [5]	151	180	13 (8%)	Телефонный опрос	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
A. Giannis et al., 2021 [31]	4 906	90	623 (13%)	Проспективный регистр (данные медицинских записей и телефонных опросов)	76 (1,55%)	84 (1,71%)	85 (1,73%)
Всего (кумулятивная частота)	7 374		668/7374 (9%)		89/7374 (1,0%)	87/5395 (1,6%)	92/5220 (1,8%)
Всего (число случаев на 100 пациентов за 30 дней)	7 374	567228			0,47	0,46	0,49

Примечание. АТО – артериальные тромботические осложнения, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование, КТ-АПГ – КТ-ангиопульмонография, ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия.

частота ВТЭО после стационарного лечения COVID-19, по данным авторов, может достигать 5,5 случаев на 100 пациентов за 6 мес. наблюдения или 0,9 случаев на 100 пациентов за 30 дней наблюдения, что некоторым образом превышает цифры, полученные в прочих исследованиях (*табл. 3*). С учетом отсутствия представленных величин в тексте основной публикации и сложностей интерпретации диагноза по коду МКБ-10, названные данные не были включены в метаанализ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ

Вопрос целесообразности применения антитромботической терапии в амбулаторных условиях при легком и среднетяжелом течении COVID-19 стоит наиболее остро, так как заболевание в 80% случаев не требует госпитализации [1]. Эпидемиология тромботических осложнений при амбулаторном лечении коронавирусной инфекции изучена недостаточно. Так, по результатам анализа национальной базы данных системы здравоохранения Дании (9 640 лиц с подтвержденной инфекцией; 226 510 лиц, обратившихся за медицинской помощью и (или) прошедших тестирование по другим причинам за изучаемый промежуток времени; 16 281 больных гриппом из группы исторического контроля) было подсчитано, что 30-дневная частота развития ВТЭО у амбулаторных больных с COVID-19 составляет 0,2% и не отличается от таковой у больных без COVID-19 (0,1%) и у больных гриппом (0,2%) [33]. Частота кровотечений при этом составляет 0,1, 0,2 и 0,5% соответственно. Примечательно,

что у госпитализированных пациентов частота развития осложнений оказалась выше, но также не отличалась между группами: ВТЭО – 1,5, 1,8 и 1,5% и кровотечение – 2,3, 4,5 и 2,4% при коронавирусной инфекции, прочих заболеваниях и гриппе соответственно. Повторный анализ той же самой базы данных, включивший информацию о 8 983 амбулаторных больных COVID-19 и 80 894 референсных лицах, которые прошли тестирование в связи с появлением респираторных симптомов, пребыванием в эпидемиологическом очаге, контакте с заболевшими или по своей воле, но не были госпитализированы, и содержащий данные об исходах в течение 6 мес. наблюдения, показал сходную частоту регистрации ВТЭО при наличии и отсутствии COVID-19: 0,2 против 0,1% соответственно [34]. При этом риск развития ВТЭО, ассоциированных с коронавирусным заболеванием, оказался повышен незначительно, но достоверно (ОР 1,77; 95% ДИ: 1,09–2,86). Примечательно, что при увеличении объема когорты (8 785 против 7 920) и периода сбора данных (30 дней против 180) авторам удалось обнаружить только 3 новых случая ВТЭО, ассоциированных с коронавирусным заболеванием (20 против 17 случаев) у амбулаторных больных. Также следует иметь в виду, что в упомянутом исследовании регистрировались только случаи ВТЭО, диагностированные при обращении в стационар. При анализе другой базы данных одной из систем здравоохранения Калифорнии было выявлено, что 30-дневная частота развития ВТЭО составляет 0,76% среди 26 104 больных с подтвержденным COVID-19 и 0,52% – среди 194 484 пациентов с наличием респираторных симптомов, но отрицательными результатами тестирования [35]. Различия между группами оказались достоверны для всей выборки и были обусловлены исключительно повышенной частотой регистрации ВТЭО у госпитализированных больных с COVID-19 (0,58 против 0,30%). В то же время аналогичная тенденция не прослеживалась у амбулаторных пациентов (0,18 против 0,22%). Интересно, что повышенная частота регистрации ВТЭО отмечалась только в период пребывания в стационаре (0,48 против 0,18%), но не после выписки (0,10 против 0,12%). В упомянутом ранее анализе базы данных Управления здравоохранением Департамента по делам ветеранов США также была оценена 6-месячная частота регистрации ВТЭО у амбулаторных пациентов с наличием (73 435 чел.) или отсутствием (4 990 835 чел.) указаний на заболевание COVID-19 [32]. По данным авторов, наличие коронавирусной инфекции повышало риск развития острой легочной эмболии в 3,05 раза (95% ДИ: 2,36–3,96, 3,91 против 1,28 случаев на 1 000 пациентов) и острого флебита, тромбофлебита и тромбоэмболии в 2,27 раза (95% ДИ: 1,86–2,77, 5,46 против 2,41 случая на 1 000 пациентов). Таким образом, общая частота развития ВТЭО быть оценена на уровне 0,94 случаев на 100 пациентов за 6 мес. или 0,16 случаев на 100 пациентов за 30 дней, что не противоречит данным прочих публикаций.

Вопрос влияния антикоагулянтов на течение коронавирусного заболевания у амбулаторных больных был оценен только косвенным образом на основании анализа когорт пациентов, принимавших препарат по другим показаниям (фибрилляция предсердий (ФП), личный анамнез ВТЭО). В рамках ранее упомянутого французского исследования было показано, что прием оральных антикоагулянтов до момента госпитализации в стационар снижает риск возникновения неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ и смерть) на 24% (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,76; 95% ДИ: 0,61–0,96), риск перевода в ОРИТ – на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ: 0,29–0,63) и не влияет на общую смертность (ОР 1,09; 95% ДИ: 0,83–1,55) [15]. Примечательно, что пациенты, получавшие оральные антикоагулянты на амбулаторном этапе, закономерно переводились на промежуточные и лечебные дозы гепаринов (75% всех случаев), использование которых на стационарном этапе ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятного исхода. Подобные парадоксы характерны для ретроспективных когортных исследований и ограничивают их интерпретацию. Анализ данных национального регистра Швеции, содержащего информацию о 103 703 пациентах с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты, о 36 875 больных с ФП, не принимающих антикоагулянты, и о 355 699 лицах с прочими заболеваниями сердца и сосудов, не принимающих антикоагулянты, показал, что риск госпитализации и неблагоприятного исхода (госпитализация в ОРИТ и смерть) при COVID-19 не зависит от факта приема антикоагулянтов [36]. Зарегистрированная частота госпитализации и неблагоприятного исхода составляла 0,35 и 0,16% (ФП с антикоагулянтами), 0,26 и 0,15% (ФП без антикоагулянтов), 0,31 и 0,13% (другие сердечно-сосудистые заболевания) соответственно и достоверно не отличалась между группами.

На сегодняшний день сулодексид является единственным антитромботическим препаратом, изученным в рамках РКИ у амбулаторных больных (*табл. 2*) [37]. Простое слепое плацебо-контролируемое исследование, включившее 243 пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусного

заболевания и высоким риском развития осложнений (оценен на основании калькулятора COVID-19 Health Complication), продемонстрировало достоверное снижение риска госпитализации на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,37–0,96), что являлось первичной конечной точкой. Дополнительно были обнаружены уменьшение длительности кислородной поддержки, более быстрая нормализация Д-димера и С-реактивного белка. Потребность в кислородной поддержке была ниже на фоне применения сулодексида с пограничной статистической значимостью (p = 0,05). Различия по летальности, потребности в ИВЛ, тромботическим и геморрагическим осложнениям не достигли уровня статистической значимости.

Таким образом, опубликованные данные не позволяют предполагать повышенный риск развития ВТЭО у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, получающих лечение в амбулаторных условиях, а также не дают основания для рутинного применения антитромботических средств в рамках стандартной терапии. Сулодексид может быть полезен у отдельных больных с высоким риском прогрессирования коронавирусного заболевания (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, сердечно-сосудистое заболевание, иммунносупрессивное состояние). Антикоагулянты могут использоваться у отдельных лиц с индивидуально высоким риском ВТЭО (эпизоды тромбоза в анамнезе, ограниченная подвижность, активный рак).

РИСК ТРОМБОЗА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ И НЕОБХОДИМОСТЬ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

В марте и апреле 2021 г. вся мировая общественность оказалась взволнована фактами обнаружения тромбоза атипичной локализации, преимущественно мозговых вен и синусов, а также спланхнических вен, который регистрировался в течение нескольких недель после введения векторной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 и сопровождался тромбоцитопенией [26, 38–40]. По результатам исследований было выявлено, что причиной осложнения является иммунная реакция с образованием антител к тромбоцитарному фактору-4 (PF-4), которые приводят к патологической активации тромбоцитов по механизму, подобному гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) II типа, но без участия гепарина. Данное осложнение было названо вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией (ВИИТТ). Характерным ее проявлением является развитие тромбоза чаще атипичной, но, возможно, и типичной (ТГВ и ТЭЛА) локализации в период 5–28 дней после прививки, что сопровождается снижением уровня тромбоцитов менее 150 x 10^9/л, повышением уровня Д-димера непропорционально протяженности тромбоза (> 4 мкг/мл) при нормальном или пониженном уровне фибриногена. При этом выявляются антитела к PF-4, тест на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов (HIPA) может быть положительным или отрицательным, а для окончательной верификации диагноза рекомендуется использовать модифицированный тест HIPA [41]. В связи со схожестью патогенеза ВИИТТ и ГИТ применение гепаринов считается опасным и для лечения предлагается использовать разрешенные для ГИТ препараты: бивалирудин, аргатробан, данапароид, сулодексид, прямые оральные антикоагулянты. В отношении возможности применения фондапаринукса окончательных рекомендаций не выработано.

После публикации приведенных данных возникли сомнения в отношении безопасности вакцинации, и некоторые страны приостановили использование вакцины ChAdOx1 nCoV-19. Между тем по результатам расследования, проведенного Европейским агентством лекарственных средств, по состоянию на 4 апреля 2021 г. было зарегистрировано 222 случая атипичного тромбоза (169 случаев тромбоза мозговых вен и синусов и 53 случая тромбоза спланхнических вен) на 34 млн вакцинированных лиц, что соответствует 6,5 случаям на 1 млн. Таким образом, частота регистрации осложнений была признана крайне низкой и было рекомендовано продолжить использование вакцины. Более того, ретроспективный анализ базы данных, содержащей записи о пациентах с COVID-19 (537 913 чел.), о лицах, получивших мРНК вакцину (BNT162b2 или mRNA-1273, 366 869 чел.) и о больных гриппом (392 424 чел.) показал, что двухнедельный риск развития соответствующих тромбозов при коронавирусном заболевании в 6,7–7,4 раза превышает риск после вакцинации [42]. Было посчитано, что при COVID-19 тромбоз мозговых вен и синусов регистрируется с частотой 42,8 случая, а портальной вены – с частотой 392,3 случая на 1 млн заболевших. Эти цифры существенным образом превосходят аналогичные для вакцины ChAdOx1 nCoV-19: 5 и 1,6 случаев на 1 млн привитых соответственно. Таким образом, даже с учетом известных осложнений польза от вакцинации существенно превосходит риски. С учетом иммунного генеза тромбоза на сегодняшний день нет оснований предполагать повышенный риск развития осложнений у лиц с личным и семейным анамнезом ВТЭО или известной наследственной тромбофилией, равно как и рутинно применять антитромботические

препараты для профилактики. Пациентам, принимающим оральные антикоагулянты по поводу ФП и ВТЭО, следует продолжить лечение в период вакцинации. У пациентов с индивидуально высоким риском ВТЭО при наличии тяжелых гриппоподобных явлений и ограниченной подвижности возможно рассмотреть фармакопрофилактику на протяжении нескольких дней. При решении вопроса в пользу фармакологической профилактики целесообразно избегать применения гепаринов и фондапаринукса по причине потенциального вовлечения в патологический процесс развития ВИИТТ и отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ривароксабан 10 мг 1 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут) при соблюдении условий использования препаратов офф-лейбл[41]. Также возможно рассмотреть фармакологическую профилактику с помощью орального сулодексида ввиду отсутствия потенциального риска развития ГИТ II типа [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За минувший год появилось немного качественных данных по эффективности, безопасности и целесообразности использования антитромботической терапии при COVID-19. Была подтверждена необходимость применения профилактических доз антикоагулянтов у всех госпитализированных больных. Между тем использование повышенных доз оказалось неэффективным у лиц с тяжелым течением заболевания, находящихся на лечении в ОРИТ. При инфекции средней тяжести польза от увеличения дозы гепаринов кажется более очевидной, однако окончательный баланс можно будет оценить только при анализе финальных результатов исследований REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC. Продленная фармакологическая профилактика после выписки из стационара может быть полезна отдельным пациентам, однако общий риск развития тромботических осложнений в отдаленном периоде не представляется высоким. Имеющиеся данные не поддерживают применение антикоагулянтов при лечении коронавирусного заболевания в амбулаторных условиях, так как риск развития тромботических осложнений у таких пациентов не увеличен, а безопасность применения антикоагулянтов не оценена. Сулодексид может быть полезен отдельным амбулаторным больным с повышенной вероятностью прогрессирования заболевания. Вакцинация может провоцировать развитие тромбоза атипичной локализации по иммунным механизмам, однако риск подобных осложнений ниже такового при коронавирусном заболевании. Антикоагулянтная профилактика при введении вакцины не показана.

Поступила / Received 28.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2021
Принята в печать / Accepted 17.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия*. 2020;(3–4):36–51. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.
Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V., Porembskaya O.Ya., Dzenina O.V., Bargandzhiya A.B., Tsaplin S.N. COVID-19-Associated Coagulopathy: Review of Current Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2020;(3–4):36–51. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.

1. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., Mathlouthi A., Marmor R., Clary B. Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated with a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639.
2. Jimenez D., Garcia-Sanchez A., Rali P., Muriel A., Bikdeli B., Ruiz-Artacho P. et al. Incidence of VTE and Bleeding among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182–1196. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005.
3. Zeng D.X., Xu J.L., Mao Q.X., Liu R., Zhang W.Y., Qian H.Y., Xu L. Association of Padua Prediction Score with In-Hospital Prognosis in COVID-19 Patients. *QJM*. 2020;113(11):789–793. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa224.
4. Tsaplin S., Schastlivtsev I., Zhuravlev S., Barinov V., Lobastov K., Caprini J.A. The Original and Modified Caprini Score Equally Predicts Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;S2213-333X(21)00105-0. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.02.018.
5. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(12):16–23. Режим доступа: https://mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/12/030023-12072014123.
Lobastov K.V., Barinov V.E., Schastlivtsev I.V., Laberko L.A. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(12):16–23. (In Russ.) Available at: https://mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/12/030023-12072014123.
6. Spyropoulos A.C., Cohen S.L., Gianos E., Kohn N., Giannis D., Chatterjee S. et al. Validation of the IMPROVE-DD Risk Assessment Model for Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19. *Res Pract Thromb*

Haemost. 2021;5(2):296–300. https://doi.org/10.1002/rth2.12486.
7. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li, D., Sun Z. Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. https://doi.org/10.1111/jth.14817.
8. Leentjens J., van Haaps T.F., Wessels P.F., Schutgens R.E.G., Middeldorp S. COVID-19-Associated Coagulopathy and Antithrombotic Agents-Lessons after 1 Year. *Lancet Haematol*. 2021:S2352-3026(21)00105-8. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
9. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.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):122–124. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001.
10. Nadkarni G.N., Lala A., Bagiella E., Chang H.L., Moreno P.R., Pujadas E. et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815–1826. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.033.
11. Ayerbe L., Risco C., Ayis S., The Association between Treatment with Heparin and Survival in Patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):298–301. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z.
12. Poulakou G., Dimakakos E., Kollias A., Kyriakoulis K.G., Rapti V., Trontzas I. et al. Beneficial Effects of Intermediate Dosage of Anticoagulation Treatment on the Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients: The ETHRA Study. *In Vivo*. 2021;35(1):653–661. https://doi.org/10.21873/invivo.12305.
13. Tassiopoulos A.K., Mofakham S., Rubano J.A., Labropoulos N., Bannazadeh M., Drakos P. et al. D-Dimer-Driven Anticoagulation Reduces Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Cohort Study With a Propensity-Matched Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:631335. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.631335.
14. Chocron R., Galand V., Cellier J., Gendron N., Pommier T., Bory O. et al. Anticoagulation before Hospitalization Is a Potential Protective Factor for COVID-19: Insight from a French Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(8):e018624. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018624.
15. Lynn L., Reyes J.A., Hawkins K., Panda A., Linville L., Aldhahri W. et al. The Effect of Anticoagulation on Clinical Outcomes in Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in a U.S. Cohort. *Thromb Res*. 2021;197:65–68. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.031.
16. Meizlish M.L., Goshua G., Liu Y., Fine R., Amin K., Chang E. et al. Intermediate-Dose Anticoagulation, Aspirin, and In-Hospital Mortality in COVID-19: A Propensity Score-Matched Analysis. *Am J Hematol*. 2021;96(4):471–479. https://doi.org/10.1002/ajh.26102.
17. Chow J.H., Khanna A.K., Kethireddy S., Yamane D., Levine A., Jackson A.M. 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):930–941. https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005292.
18. Kessler C., Stricker H., Demundo D., Elzi L., Monotti R., Bianchi G. et al. Bleeding Prevalence in COVID-19 Patients Receiving Intensive Antithrombotic Prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):833–836. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02244-y.
19. Musoke N., Lo K.B., Albano J., Peterson E., Bhargav R., Gul F. et al. Anticoagulation and Bleeding Risk in Patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;196:227–230. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.035.
20. Pesavento R., Ceccato D., Pasquetto G., Monticelli J., Leone L., Frigo A. et al. The Hazard of (Sub)Therapeutic Doses of Anticoagulants in Non-Critically Ill Patients with Covid-19: The Padua Province Experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2629–2635. https://doi.org/10.1111/jth.15022.
21. Parisi R., Costanzo S., Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Donati M.B., Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(4):372–391. https://doi.org/1055/s-0041-1726034.
22. Lemos A.C. B., do Espirito Santo D.A., Salvetti M.C., Gilio R.N., Agra L.B., Pazin-Filho A., Miranda C.H. Therapeutic versus Prophylactic Anticoagulation for Severe COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020;196:359–366. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026.
23. Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F., Sharif-Kashani B., Beigmohammadi M.T., Farrokhpour M. et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620–1630. https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152.
24. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv*. 2021;03.10.21252749. https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749.
25. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Ahlen M.T. et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–2130. https://doi.org/10.1056/nejmoa2104882.
26. Roberts L.N., Whyte M.B., Georgiou L., Giron G., Czuprynska J., Rea C. et al. Postdischarge Venous Thromboembolism Following Hospital Admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347–1350. https://doi.org/10.1182/blood.2020008086.
27. Patell R., Bogue T., Koshy A., Bindal P., Merrill M., Aird W.C. et al. Postdischarge Thrombosis and Hemorrhage in Patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342–1346. https://doi.org/10.1182/blood.2020007938.
28. Bourguignon A., Beaulieu C., Belkaid W., Desilets A., Blais N. Incidence of Thrombotic Outcomes for Patients Hospitalized and Discharged after COVID-19 Infection. *Thromb Res*. 2020;196:491–493. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.017.
29. Engelen M.M., Vandenbriele C., Balthazar T., Claeys E., Gunst J., Guler I. et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):842–847. https://doi.org/10.1002/rth2.12376.
30. Gianni D., Allen S., Tsang J., Flint S., Pinhasov T., Williams S. et al. Postdischarge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients: The CORE-19 Registry. *Blood*. 2021;137(20):2838–2847. https://doi.org/10.1182/blood.2020010529.
31. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-Dimensional Characterization of Post-Acute Sequalae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9.
32. Dalager-Pedersen M., Lund L.C., Mariager T., Winther R., Hellfritzsch M., Larsen T.B. et al. Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with COVID-19: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab003. https://doi.org/10.1093/cid/ciab003.
33. Lund L.C., Hallas J., Nielsen H., Koch A., Mogensen S.H., Brun N.C. et al. Post-Acute Effects of SARS-CoV-2 Infection in Individuals Not Requiring Hospital Admission:

A Danish Population-Based Cohort Study. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00211-5. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00211-5.
34. Roubinian N.H., Dusendang J.R., Mark D.G., Vinson D.R., Liu V.X., Schmittdiel J.A., Pai A.P. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med*. 2021:e210488. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.0488.
35. Flam B., Wintzell V., Ludvigsson J.F., Martensson J., Pasternak B. Direct Oral Anticoagulant Use and Risk of Severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289(3):411–419. https://doi.org/10.1111/joim.13205.
36. Gonzalez Ochoa A.J., Raffetto J., Hernandez Ibarra A.G., Zavala N., Gutierrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021. https://doi.org/10.1055/a-1414-5216.
37. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092–2101. https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840.
38. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202–2211. https://doi.org/10.1056/nejmoa2105385.
39. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254–2256. https://doi.org/10.1056/nejme2106315.
40. Oldenburg J., Klamroth R., Langer F., Albisetti M., von Auer C., Ay C. et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021. https://doi.org/10.1055/a-1469-7481.
41. Taquet M., Husain M., Geddes J.R., Luciano S., Harrison P.J. Cerebral Venous Thrombosis and Portal Vein Thrombosis: A Retrospective Cohort Study of 537,913 COVID-19 Cases. *medRxiv*. 2021;04.27.21256153. https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256153.
42. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14437.https://doi.org/10.1111/dth.14437.

Информация об авторах:

Лобастов Кирилл Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lobastov_kv@mail.ru
Порембская Ольга Ярославна, к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; porembskaya@yandex.ru
Счастливцев Илья Вениаминович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Schastlivtsev.ilya@gmail.com

Information about the authors:

Kirill V. Lobastov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lobastov_kv@mail.ru
Olga Ya. Porembskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiovascular Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; porembskaya@yandex.ru
Ilya V. Schastlivtsev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Surgery, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Schastlivtsev.ilya@gmail.com