

Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года

Явелов И.С.*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В обзоре критически анализируются основания для продленного применения антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19, не имеющих к ним других показаний. Представлены данные о частоте встречаемости тромботических и тромбоэмболических осложнений после выписки больных с COVID-19. Рассмотрены результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований EXCLAIM, ADOPT, MAGELLAN, APEX и MARINER по продленному применению антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями до начала пандемии COVID-19. Проанализированы результаты первого проспективного рандомизированного контролируемого исследования MICHELLE по изучению эффективности и безопасности применения прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут после выписки больных, перенесших COVID-19, имеющих факторы риска возникновения как минимум венозных тромбоэмболических осложнений. Представляется, что в настоящее время для определения целесообразности продленного применения антикоагулянтов в дозах, предназначенных для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, после выписки больных, перенесших COVID-19 и не нуждающихся в применении препаратов этой группы по другим показаниям, лучше всего подходит модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации. При этом наиболее изученный подход к использованию антикоагулянтов – прием перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 сут (и, возможно, вплоть до 45) после выписки.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, профилактика, гепарин, эноксапарин, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан, аписабан, бетриксабан.

Для цитирования: Явелов И.С. Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-07.

Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID-19: What we Know at the End of 2021

Yavelov I.S.*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

This review discusses reasons for prolonged use of anticoagulants after discharge of patients with COVID-19 without additional indication for anticoagulation. Data regarding rate of thrombotic and thromboembolic complications in patients with COVID-19 after discharge from the hospital are presented. Large randomized controlled trials EXCLAIM, ADOPT, MAGELLAN, APEX and MARINER with prolonged use of anticoagulants in patients hospitalized with acute nonsurgical diseases before pandemic of COVID-19 are discussed. The first prospective randomized controlled trial MICHELLE with direct oral anticoagulant rivaroxaban in a dose 10 mg once daily after discharge of patients with COVID-19 with high risk at least venous thromboembolism are analyzed. It seems that the most relevant approach for the determination of indications for prolonged use of anticoagulants in doses dedicated for primary prevention of venous thromboembolism after discharge of patients with COVID-19 without apparent indication for anticoagulation is a modified IMPROVE VTE risk score with the addition of elevated in-hospital D-dimer level. And the most well-studied approach for anticoagulation in these patients is a direct peroral anticoagulant rivaroxaban 10 mg once daily for 35 (and possibly up to 45) days after discharge.

Key words: COVID-19, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prevention, heparin, enoxaparin, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, betrixaban.

For citation: Yavelov I.S. Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID19: What we Know at the End of 2021. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): iyavelov@gnicpm.ru

Введение

В настоящее время активно обсуждаются сохраняющиеся риски тромботических и тромбоэмболических осложнений после выписки больных с COVID-19. Очевидно, что во многих случаях патологические процессы, запущенные в активной фазе COVID-19, продолжают действовать и после выписки [1]. Так, во многих случаях длительное время сохраняется повышенная концентрация D-димера в крови, что указывает

на сохраняющуюся активацию системы свертывания крови, и которая является фактором риска возникновения как минимум венозных тромбоэмболических осложнений [2].

Вместе с тем накапливаются факты, свидетельствующие, что риски тромбозов и тромбоэмболий после COVID-19 могут быть переоценены. Так, по данным R. Patel и соавт. [3], частота тромбозов с симптомами за 30 дней после выписки у 163 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов, составляла 2,5%, из них тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочных артерий

Received/Поступила: 01.12.2021

Accepted/Принята в печать: 03.12.2021

(ТЭЛА) – 0,6%. При этом частота крупных кровотечений составляла 0,7%, клинически значимых некрупных кровотечений – 2,9% [3]. Частота ТГВ/ТЭЛА с симптомами за 42 дня после выписки у 1877 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов, составляла 0,48% и существенно не отличалась от отмеченной годом ранее у выписанных после нехирургических заболеваний до пандемии COVID-19 (0,31%) [4]. Среди 140 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов после выписки, за 2 мес только у 1 развилась ТЭЛА (0,71%) [5]. У 152 больных с COVID-19, не имевших показаний к назначению антикоагулянтов, за 42 дня после выписки ТГВ/ТЭЛА с симптомами отмечены в 2,6% случаев [6]. При этом профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина в течение 7 дней после выписки получали всего 3% из них.

При ретроспективном анализе медицинских баз данных ($n=220588$) в Северной Каролине (США) частота ТГВ/ТЭЛА после выписки составила 1,0% у больных с подтвержденным COVID-19 и 1,1% – при не подтвержденном [7]. Однако в этом исследовании учитывались события в пределах 30 дней после тестирования на COVID-19 и, соответственно, период наблюдения после выписки был небольшим.

Наконец, в проспективном регистре CORE-19, включавшем данные о 4906 больных с COVID-19, последовательно поступивших с 1 марта по 31 мая 2020 г., в течение 90 дней после выписки частота ТГВ/ТЭЛА составила 1,55%, артериальных событий (инсульт, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда не при инфаркте, острое событие со стороны нижних конечностей, системная тромбоэмболия) – 1,71%, крупных кровотечений – 1,73% при общей смертности 4,83%. При этом скрининга для выявления этих неблагоприятных исходов не проводилось (то есть, речь идет в основном о событиях с симптомами), и профилактическую дозу антикоагулянтов после выписки получали 13,2% больных [8].

Таким образом, частота клинически выраженных венозных и артериальных тромбозов в ближайшие месяцы после выписки больных с COVID-19 представляется в целом невысокой и сопоставимой с частотой серьезных кровотечений. Однако очевидно, что это не исключает пользы от продления использования антикоагулянтов у надлежащим образом отобранных больных с высоким риском тромботических осложнений и не слишком высокой опасностью кровотечений. Так, по данным регистра CORE-19, независимыми предикторами совокупности тромботических осложнений и смерти были возраст старше 75 лет (относительный риск [ОР] 3,66; $p<0,001$), венозные тромботические осложнения в анамнезе (ОР 2,99; $p<0,001$), ишемическая болезнь сердца (ОР 1,5; $p=0,032$), атеросклероз артерий нижних конечностей

(ОР 2,04; $p=0,024$), окклюзирующий атеросклероз сонных артерий (ОР 2,02; $p<0,001$), хроническая болезнь почек (ОР 2,10; $p<0,001$), лечение в блоке интенсивной терапии (ОР 2,22; $p<0,001$), более низкий уровень лимфоцитов (ОР 0,97; $p<0,001$), а также сумма баллов ≥ 4 по шкале IMPROVE-DD (модификация шкалы IMPROVE с добавлением уровня D-димера в стационаре – 2 балла в случаях, когда он более чем в 2 раза выше верхнего референсного уровня) (ОР 1,51; $p=0,023$). Характерно, что при использовании профилактических доз антикоагулянтов после выписки риск указанных событий уменьшался (ОР 0,54; $p=0,003$) [8].

Соответственно, очевидно, что необходимы проверенные критерии отбора больных, перенесших COVID-19, у которых польза от продленного использования антикоагулянтов перевесит риск возникновения серьезных кровотечений. Ими могут служить подходы к отбору больных в рандомизированные контролируемые исследования, продемонстрировавшие преимущества такого подхода.

До последнего времени представления о целесообразности продления использования антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19 основывались на экстраполяции данных, полученных на больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями до начала пандемии COVID-19.

Применение антикоагулянтов после выписки нехирургических больных: данные, полученные до начала пандемии COVID-19

До начала пандемии COVID-19 продление применения антикоагулянтов после выписки больных с нехирургическими заболеваниями изучалось как мера профилактики венозных тромботических осложнений. Соответственно, для длительного применения выбирались дозы антикоагулянтов, предназначенные для первичной профилактики ТГВ, и в исследования не включались больные, нуждающиеся в применении более высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. Критерии отбора больных в рандомизированные контролируемые исследования по продленному использованию антикоагулянтов у нехирургических больных до начала пандемии COVID-19 представлены в табл. 1. Во все эти исследования включались категории больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, в чем-то похожие на больных с COVID-19.

Исследование EXCLAIM

В проспективном многоцентровом международном (370 лечебных учреждений в 20 странах) контролируемом исследовании EXCLAIM, включавшем 5963 больных, после периода подкожных инъекций энок-

Table 1. Selection criteria for randomized controlled trials on the prolonged use of anticoagulants in non-surgical patients before the COVID-19 pandemic

Таблица 1. Критерии отбора в рандомизированные контролируемые исследования по продленному использованию антикоагулянтов у нехирургических больных до начала пандемии COVID-19

Признак	Рандомизированное контролируемое исследование				
	EXCLAIM (n=5963) [9,10]	ADOPT (n=6528) [11]	MAGELLAN (n=8101) [12]	APEX (n=7513) [13]	MARINER (n=12024) [14]
Возраст	Возраст ≥40 лет	Возраст ≥40 лет	Возраст ≥40 лет	Возраст ≥40 лет	Возраст ≥40 лет
Длительность госпитализации	На постельном режиме ≤3 сут	С ожидаемым пребыванием в стационаре ≥3 сут	Давность болезни <3 сут	–	Госпитализированные в течение 3-10 сут, получавшие до рандомизации профилактические дозы препаратов гепарина
Причина госпитализации	Госпитализированные с ХСН III-IV ФК по NYHA, острой дыхательной недостаточностью, после раннего периода ишемического инсульта, острой инфекции без септического шока или активного злокачественного новообразования	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН, острой дыхательной недостаточностью, инфекцией без септического шока с дополнительными факторами риска, острым ревматическим заболеванием с дополнительными факторами риска или воспалением толстого кишечника с дополнительными факторами риска	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН III-IV ФК по NYHA, активным злокачественным новообразованием, острым ишемическим инсультом с парезом нижних конечностей, острым инфекционным заболеванием с дополнительными факторами риска, острым ревматическим заболеванием с дополнительными факторами риска, острой дыхательной недостаточностью с дополнительными факторами риска	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН, дыхательной недостаточностью, острой инфекцией без септического шока, острым ревматическим заболеванием, острым ишемическим инсультом	Госпитализированные с сердечной недостаточностью с ФВ ≤45%, острой дыхательной недостаточностью или обострением ХОБЛ, острой инфекцией, острым воспалительным заболеванием, включая ревматическое, острым ишемическим инсультом
Дополнительные условия	Строгий постельный режим или малая подвижность или постельный режим с правом пользования ванной комнатой в сочетании с возрастом >75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или злокачественным новообразованием.	Умеренное или выраженное ограничение подвижности (ходьба по палате/до туалета или строгий постельный режим/прикроватный стул).	Ожидаемая полная иммобилизация ≥1 сут или ограниченная подвижность ≥4 сут с последующей уменьшенной подвижностью.	Выраженная иммобилизация 24 часа, затем ожидаемая выраженная или умеренная иммобилизация ≥3 сут.	Сумма баллов по модифицированному индексу IMPROVE VTE ≥4 или сумма баллов по модифицированному индексу IMPROVE VTE =2-3 в сочетании с концентрацией D-димер в крови во время госпитализации ≥2 раз выше верхнего референсного уровня
Дополнительные факторы риска	–	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование, ИМТ ≥30 кг/м ² , гормональная терапия эстрогенами, ХСН или хроническая дыхательная недостаточность	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование в анамнезе, ИМТ ≥35 кг/м ² , ХСН III-IV ФК по NYHA в анамнезе и ряд других	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥75 лет или возраст 60–74 года и D-димер ≥2 раз выше верхнего референсного уровня или возраст 40–59 лет и D-димер ≥2 раз выше верхнего референсного уровня и ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или злокачественное новообразование	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

сапарина в дозе 40 мг 1 р/сут в течение 10 ± 4 сут больных рандомизировали к продлению введения эноксапарина еще на 28 ± 4 сут или переходу на плацебо [9, 10]. Продленное использование профилактической дозы эноксапарина приводило к снижению суммы случаев проксимального ТГВ и ТЭЛА (4,0 и 2,5% соответственно; $p < 0,05$), ТГВ/ТЭЛА с симптомами (1,0 и 0,2% соответственно; $p < 0,05$). При этом возросла частота крупных кровотечений (с 0,3 до 0,8% соответственно; $p < 0,05$). При дальнейшем анализе оказалось, что польза от продленного применения эноксапарина прослеживается в основном у женщин, больных старше 75 лет и при выраженном нарушении подвижности. С учетом незначительного положительного влияния на ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, увеличения риска крупных кровотечений и неясности, к каким категориям больных относятся полученные результаты, исследование EXCLAIM не стало основанием для регистрации нового показания к назначению эноксапарина, и вопрос о целесообразности продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных оставался открытым. В настоящее время ни один из низкомолекулярных гепаринов не одобрен для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных после выписки из стационара.

Исследование ADOPT

В проспективном многоцентровом международном (302 лечебных учреждений в 35 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой ADOPT 6528 больных были рандомизированы в группу подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 6-14 сут или приема прямого перорального антикоагулянта апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут в течение 30 сут [11]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий в ближайшие 30 сут, среди которых были как возникшие в период сравнения апиксабана с эноксапарином, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ и симптомами или бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультрасонографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием профилактической дозы апиксабана в течение 30 сут не превзошел 6-14-дневные инъекции профилактической дозы эноксапарина (2,71% против 3,06% соответственно; $p = 0,44$). Продленное использование апиксабана сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений (0,47% против 0,19% соответственно; $p = 0,04$), по риску суммы случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений статистически значимых различий между груп-

пами не было. Однако при более детальном анализе стало ясно, что в период сравнения с эноксапарином эноксапарин и апиксабан имели сопоставимые показатели эффективности и безопасности, в то время как при продленном использовании и сопоставлении с плацебо апиксабан, с одной стороны, снижал частоту тромботических осложнений, с другой – увеличивал риск кровотечений.

Исследование MAGELLAN

В проспективном многоцентровом международном (556 лечебных учреждений в 52 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой MAGELLAN 8101 больной был рандомизирован в группу подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 10 ± 4 сут или приема прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 ± 4 сут [12]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий в ближайшие 35 сут, среди которых были как возникшие в период сравнения ривароксабана с эноксапарином, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ с симптомами и бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультрасонографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием профилактической дозы ривароксабана в течение 35 сут был менее эффективен, чем длительное профилактическое введение эноксапарина (4,4 против 5,7% соответственно; $p = 0,02$). Продленное использование ривароксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (4,1% против 1,7% соответственно; $p < 0,001$), включая крупные кровотечения (1,1% против 0,4% соответственно; $p < 0,001$). При этом в первые 10 сут профилактическая доза ривароксабана не отличалась от профилактической дозы эноксапарина по эффективности и давала больше кровотечений.

Исследование APEx

В проспективном многоцентровом международном (460 лечебных учреждений в 35 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой APEx 7513 больных были рандомизированы в группы подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 10 ± 4 сут или приема прямого перорального антикоагулянта бетриксабана в дозе 80 мг 1 р/сут в течение 35-42 сут [13]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий, среди которых были как возникшие в период сравнения бетриксабана

с эноксапарином, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоемболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ и симптомами и бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультразвукографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием бетриксабана в течение 35-42 сут был эффективнее не столь длительного профилактического введения эноксапарина у всех включенных больных, а также в когорте больных с повышенным уровнем D-димера ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня или в возрасте ≥ 75 лет. Аналогичная тенденция отмечалась в когорте больных с уровнем D-димера ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня. Продленное использование бетриксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (3,1% против 1,6% соответственно; $p < 0,001$), по частоте крупных кровотечений статистически значимых различий между группами не было.

Таким образом, общей особенностью исследований ADOPT, MAGELLAN и APEX является начало изучения в ближайшее время после госпитализации с анализом частоты событий за весь срок наблюдения, включающий как период сопоставления с эноксапарином, так и продленное применение прямого перорального антикоагулянта в сравнении с плацебо. Очевидно, что такой подход к изучению не оптимален для ответа на вопрос о целесообразности продленного использования антикоагулянтов, при этом в каждом из этих исследований в плацебо-контролируемой части профилактическая доза прямого перорального антикоагулянта была эффективной, но способствовала увеличению риска кровотечений. Это указывает на важность поиска больных с оптимальным соотношением пользы и риска при продленном применении антикоагулянтов.

Исследование MARINER

Исследование MARINER существенно отличалось от рассмотренных выше клинических испытаний с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов – оно было наиболее крупным, больные распределялись на группы при выписке, после периода профилактического введения препаратов гепарина в стационаре в ходе наблюдения учитывались только эпизоды ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями. Очевидно, эти особенности в наибольшей степени соответствуют основной цели изучения – поиску ответа на вопрос о практической целесообразности продолжения использования антикоагулянтов после выписки больных с нехирургическими заболеваниями [14].

В это проспективное многоцентровое международное (671 лечебное учреждение в 36 странах) пла-

цебо-контролируемое исследование при выписке были рандомизированы 12024 больных, получавших в стационаре профилактические дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в течение 3-10 сут. Для отбора больных использовался модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации (табл. 2). Не включали больных с показаниями к использованию антикоагулянтов, получающих два антиагреганта, с активным злокачественным новообразованием, клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, кровотечением в ближайшие 3 мес, высоким риском кровотечений и другими противопоказаниями к использованию ривароксабана. Применение ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут (у больных с клиренсом креатинина ≥ 30 и ниже 50 мл/мин – 7,5 мг 1 р/сут) или плацебо продолжалось 45 сут.

Частота неблагоприятных исходов была небольшой, и статистически значимых различий по совокупной частоте случаев смерти от венозных тромбоемболических осложнений или ТГВ/ТЭЛА с симптомами отмечено не было (0,8% против 1,1% соответственно; $p = 0,14$). При этом эпизоды ТГВ/ТЭЛА с симптомами значимо реже возникали при продленном использовании профилактической дозы ривароксабана (ОР 0,44 при 95% границах доверительного интервала 0,22-0,89). При продленном использовании профилактической дозы ривароксабана снижался также риск суммы случаев ТГВ с симптомами, не смертельной ТЭЛА с симптомами, инфаркта миокарда, не геморрагического инсульта или смерти от

Table 2. Modified IMPROVE VTE risk score and criteria for inclusion in the MARINER study

Таблица 2. Модифицированная шкала IMPROVE VTE и критерии включения в исследования MARINER [14]

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеинов С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии* более 6 мес без активной химиотерапии/дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня* (нахождение в кровати или на стуле с выходом в ванную комнату или без него)	1
Возраст > 60 лет	1

* отличия от исходной шкалы IMPROVE VTE.
 Критерии включения в исследования MARINER: сумма баллов по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 4 или сочетание суммы баллов 2-3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации как минимум в 2 раза выше верхнего референсного уровня.

сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72; 95% доверительный интервал 0,52-1,00; $p=0,049$) [15]. При сравнении с плацебо продленное использование ривароксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (0,85% против 1,42% соответственно; $p=0,004$) при том, что по частоте крупных кровотечений статистически значимых различий между группами не было (за исключением крупных кровотечений, требующих переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы).

При дальнейшем анализе оказалось, что уменьшенная доза ривароксабана (7,5 мг 1 р/сут) неэффективна и, соответственно, нужна доза 10 мг 1 р/сут.

Рассмотрев результаты исследований MAGELLAN и MARINER, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) 14 октября 2019 г. одобрило применение ривароксабана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных с острыми нехирургическими заболеваниями и риском ТГВ/ТЭЛА, не имеющих высокого риска кровотечений, с формулировкой: «Ксарелто показано для применения с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений и связанной с ними смерти во время госпитализации и на постгоспитальном этапе для взрослых пациентов, госпитализированных из-за острого заболевания, которое имеет риск тромбоэмболических осложнений, связанный с ограничением подвижности или другими факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений и не имеют высокого риска кровотечений. При применении Ксарелто с целью первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений факторами высокого риска кровотечений являются: бронхоэктазы в анамнезе, легочная кавитация, легочное кровотечение, активный рак, желудочно-кишечное кровотечение в течение 3 мес до терапии, двойная антитромбоцитарная терапия. Госпитализированным из-за острого заболевания пациентам с высоким риском кровотечений применение Ксарелто с целью первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений не показано» [16]. Ривароксабан рекомендуется применять в дозе 10 мг 1 р/сут у больных с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин как в стационаре, так и на постгоспитальном этапе в течение 31-39 сут.

Применение антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19

Первым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием по продленному использованию антикоагулянтов при COVID-19 стало исследование MICHELLE.

Исследование MICHELLE

Результаты этого клинического испытания были представлены на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества 29 августа 2021 г. [17].

В многоцентровое (14 лечебных учреждений в Бразилии) проспективное рандомизированное открытое исследование MICHELLE было включено 320 больных с COVID-19 в возрасте 18 лет и старше, выписанных после, как минимум, 3 сут лечения в стационаре, и во время госпитализации получавших профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов (подкожные инъекции эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут или нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 2 или 3 р/сут). К необходимым условиям относили сумму баллов ≥ 4 по модифицированной шкале IMPROVE VTE или сочетание суммы баллов по этой шкале 2 или 3 с повышенной концентрацией D-димера при выписке (см. табл. 2). При этом в отличие от исследования MARINER учитывалась концентрация D-димера в стационаре, превышающая верхний референсный уровень (> 500 нг/мл) [17].

Средний возраст рандомизированных больных составил 57 лет, средняя продолжительность госпитализации – 15 дней, в отделении интенсивной терапии лечилась половина больных. Клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин отмечен в 96% случаев, антиагреганты принимали 5% больных. D-димер во время госпитализации был повышен у абсолютного большинства – 92% изученных больных, и на основании суммы баллов по модифицированной шкале IMPROVE VTE 2 или 3 с повышенной концентрацией D-димера были включены 62% больных.

Не включали больных с высоким риском кровотечений (любое кровотечение в предшествующие 6 мес; крупная операция, биопсия паренхиматозного органа или крупная травма в предшествующие 4 нед; внутрисерпное кровотечение в анамнезе; любое внутрисерпное новообразование; активная язва желудка или 12-перстной кишки; активное злокачественное новообразование), с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, при уровне тромбоцитов в крови $< 50 \times 10^9$ /л; с существенным заболеванием печени; с показаниями к использованию антикоагулянтов после выписки; получавших двойную антитромбоцитарную терапию во время госпитализации. Очевидно, что столь строгие критерии невключения во многом стали причиной низкой частоты клинически значимых кровотечений при продленном использовании антикоагулянта.

На 35 сут оценивалась совокупность событий, связанных с возникновением венозных или артериальных тромбозов – сумма случаев ТГВ/ТЭЛА с симптомами, смерти от ТГВ/ТЭЛА, ТГВ/ТЭЛА, выявленных при ультрасонографии вен нижних конечностей или компьютерной томографии с контрастированием легочных ар-

терий в конце исследования, артериальных тромбозов с симптомами, инфаркта миокарда, не геморагического инсульта, крупных осложнений со стороны нижних конечностей и сердечно-сосудистой смерти.

Применение прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в сравнении с отсутствием антикоагулянтной терапии позволило снизить суммарную частоту этих событий с 9,43% до 3,14%, что соответствовало снижению риска на 67% ($p=0,03$). Число больных, которые должны получать профилактическую дозу антикоагулянта для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составляло всего 16. Этот эффект отмечался у больных моложе и старше 60 лет, с индексом массы тела ниже и выше 30 кг/м², с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин и выше, с суммой баллов по модифицированной шкале IMPROVE VTE 2-3 и выше, с концентрацией D-димера ниже и выше 500 нг/мл, принимавших и не принимавших антиагреганты) [18].

Такое преимущество было достигнуто за счет предотвращения ТГВ/ТЭЛА осложнений с клиническими проявлениями или приведших к смерти, в то время как артериальные тромботические события фактически отсутствовали (отмечен только 1 эпизод артериального тромбоза в контрольной группе).

Крупных кровотечений не было, частота клинически значимых некрупных и других кровотечений была невысокой, и не возросла (по 2 клинически значимых некрупных кровотечения в группе, а при учете любых кровотечений – 2 в группе ривароксабана и 1 в группе контроля).

Эти результаты стали первым свидетельством пользы продленной профилактики венозных тромбозов осложнений после выписки у отдельных категорий больных с COVID-19, полученными в (пока небольшом) проспективном рандомизированном контролируемом исследовании. Они также поддерживают применение в качестве критерия отбора больных для длительной профилактики венозных тромбозов осложнений модифицированную шкалу IMPROVE VTE в сочетании с учетом уровня D-димера в стационаре. При этом очевидно, что в исследование включали больных не с самыми тяжелыми проявлениями COVID-19 (в стационаре они получали только профилактические дозы парентеральных антикоагу-

лянтов, при отборе учитывалось незначительное повышение концентрации D-димера в крови). Однако есть все основания полагать, что продленное применение антикоагулянтов принесет пользу и более тяжелым больным. Кроме того, поскольку учитывалось незначительное увеличение концентрации D-димера в крови, очевидно, что число выигрывающих от продления использования профилактической дозы антикоагулянта после выписки достаточно велико. Тем не менее, остается открытым вопрос о соотношении пользы и риска продленного использования антикоагулянта при более высокой вероятности возникновения кровотечений.

Заклучение

С учетом фактов, накопленных к концу 2021 г. представляется, что для определения показаний к продленному использованию антикоагулянтов в дозах, предназначенных для первичной профилактики венозных тромбозов осложнений, после выписки больных, перенесших COVID-19 и не нуждающихся в применении препаратов этой группы по другим показаниям, лучше всего подходит модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации. Наиболее изученный подход к использованию антикоагулянтов – прием прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 сут (и, возможно, вплоть до 45) после выписки. При этом неизвестно, можно ли распространить эти данные на профилактические дозы других антикоагулянтов. Остается также неясным, стоит ли дольше использовать антикоагулянты у больных с сохраняющимися факторами риска венозных тромбозов осложнений (например, со стойко повышенной концентрацией D-димера в крови), при каком риске кровотечений желателно отказаться от продленного использования антикоагулянтов. Вместе с тем очевидно, что о длительном применении более высоких доз антикоагулянтов в ситуациях, когда единственным показанием к ним является перенесенный COVID-19, речь в настоящее время не идет.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and anti-thrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524-e533. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
2. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1064-1070. DOI:10.1111/jth.15267.
3. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-6. DOI: 10.1182/blood.2020007938.
4. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism follow-up hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-50. DOI:10.1182/blood.2020008086.
5. Bourguignon A, Beaulieu C, Belkaid W, et al. Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection. *Thromb Res*. 2020;196:491-3. DOI:10.1016/j.thromres.2020.10.017.
6. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(24):6230-9. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003349.
7. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, et al. 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;181(7):997-1000. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.0488.
8. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al., behalf of the Northwell COVID-19 Research Consortium. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. DOI:10.1182/blood.2020010529.
9. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(1):31-8. DOI:10.1007/s11239-006-7732-5.
10. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al., EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. DOI:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
11. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al, ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77. DOI:10.1056/NEJMoa1110899.
12. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al., MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-23. DOI:10.1056/NEJMoa1111096.
13. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al., for the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44. DOI:10.1056/NEJMoa1601747.
14. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al., for the MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27. DOI:10.1056/NEJMoa1805090.
15. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients. *JACC*. 2020;75(25):3140-7. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.071.
16. XARELTO (rivaroxaban) tablets, for oral use. Highlights of prescribing information [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf.
17. Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, et al., on behalf of the MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. 2021 Dec 15;S0140-6736(21)02392-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8.
18. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Medically Ill hospitalized Patients for COVID-19 Thrombosis Extended Prophylaxis with rivaroxaban Therapy: Rationale and Design of the MICHELLE Trial. *Am Heart J*. 2021;242:115-22. DOI:10.1016/j.ahj.2021.08.016.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]

ORCID 0000-0003-2816-1183