



Д. Хіменес, д.м.н., професор, Ж. Коннорс, д.м.н., професор, С. Міддельдорп, д.м.н., професор

# COVID-19 і тромби: найновіші дані щодо лікування тромбоемболії

За матеріалами конференції

**На початку пандемії COVID-19 з'явилося багато повідомлень про велику поширеність тромбоемболії серед госпіталізованих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Пізніше виявилось, що тромбози не оминають й амбулаторних та нещодавно виписаних пацієнтів і можуть виникати навіть після вакцинації. На вебінарі «COVID-19 і тромби: найновіші дані щодо лікування тромбоемболії» відомі іноземні спеціалісти представили найбільш актуальні дані щодо профілактики та лікування тромбоемболій у госпіталізованих та негоспіталізованих хворих, а також інформацію про зв'язок вакцинації проти COVID-19 із тромбозами. Ключові слова: COVID-19, тромбоемболія, тромбози, тромбoproфілактика.**



Про рекомендовані дозування та тактику тромбoproфілактики у пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих як у терапевтичних, так і реанімаційних відділеннях, у своїй доповіді «Тромбоз і COVID-19: стаціонарне лікування» розповів професор Давид Хіменес (Іспанія). Він наголосив, що на початку пандемії, через повідомлення про велику поширеність тромбоемболії серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19,

лікарі масово почали підвищувати дозування препаратів для тромбoproфілактики, не дочекавшись результатів досліджень.

Аби зрозуміти, чи потрібна тромбoproфілактика взагалі, перше, що потрібно було з'ясувати – це реальну поширеність венозної тромбоемболії (ВТЕ) серед госпіталізованих хворих на коронавірусну пневмонію. Дані систематичного огляду та метааналізу 50 досліджень показали, що загальна поширеність тромбоемболії у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, становила 17%. Це досить велика кількість, враховуючи, що частина цих пацієнтів отримували ту чи іншу тромбoproфілактику. Ще однією важливою знахідкою стало те, що поширеність ВТЕ була вищою у критичних хворих, які потрапляли до реанімації (28%), порівняно з некритичними хворими, яких госпіталізували у палати загальної терапії (7%).

Таким чином, оскільки COVID-19 пов'язаний зі значною поширеністю ВТЕ, тромбoproфілактика необхідна кожному пацієнту, госпіталізованому із цим захворюванням.

Однак є ще один нюанс призначення антикоагулянтної терапії – підвищення ризику кровотеч. У дослідженні було показано, що у пацієнтів із COVID-19 загальна поширеність будь-якого виду кровотечі становила 7,8%. При цьому використання середньої або повної дози антикоагулянтів збільшувало ризик кровотечі у 6 разів порівняно із застосуванням тромбoproфілактики стандартними дозами.

Первинні результати дослідження INSPIRATION, яке включало 562 критично хворих пацієнта, показали, що хоч не було різниці в ефективності профілактики ВТЕ середніми і стандартними дозами низькомолекулярних гепаринів, однак у групі профілактики середніми дозами відзначалася більша кількість масивних кровотеч (2,5%) та тяжкої тромбоцитопенії (6%) порівняно із групою, у якій призначалися стандартні дози (1,4 та 0% відповідно).

Мультиплатформні дослідження (ATTACC, REMAP-CAP, ACTIV-4a) тромбoproфілактики при COVID-19 низькомолекулярними гепаринами також показали безперспективність у групах повнодозової профілактики антикоагулянтами порівняно зі стандартними дозами.

Таким чином, дослідження підтверджують рекомендації міжнародних клінічних настанов – застосовувати у критичних хворих на COVID-19 стандартні дози тромбoproфілактики, не збільшуючи їх.

Що стосується некритичних хворих, то результати мультиплатформних досліджень показали переваги використання стандартних доз. Тромбoproфілактика давала 11% зниження ризику смертності від усіх причин: 8,2% – при прийомі стандартних доз, 7,3% – у групі терапевтичних доз. У дослідженні ACTION використання стандартних доз перорального антикоагулянту ривароксабану в некритичних хворих мало перевагу над терапевтичними дозами. Хоча частота ВТЕ майже не відрізнялася в обох групах: 7,4% – у групі терапевтичних доз і 9,9% – у групі стандартних, однак прийом терапевтичних супроводжувався значним ризиком кровотеч: 8,4% проти 2,3% при стандартних дозах. Таким чином, стандартні та низькі дози краще підходять пацієнтам із COVID-19, госпіталізованим у терапевтичні відділення та реанімацію. А подальші дослідження покажуть, чи доцільна у якості тромбoproфілактики повнодозова терапія антикоагулянтами і які пацієнти отримують від неї найбільшу користь.



Професор Жан Коннорс (США) у своїй доповіді «Тромбоз і COVID-19: амбулаторне лікування» повідомила про дослідження, які ведуться стосовно використання антитромботичних препаратів до та після госпіталізації. Доповідач наголосила, що багато досліджень щодо тромбoproфілактики стосувалися саме госпіталізованих пацієнтів. В установах, які використовували скринінг, ВТЕ спостерігалось у 40% хворих, там де скринінг був відсутній, повідомляли про частоту ВТЕ, що становила 9,5%. Сьогодні дедалі більше даних з'являється щодо запобігання тромбозам в амбулаторних пацієнтів. Адже COVID-19, незважаючи на те, госпіталізований пацієнт чи ні, є гіперкоагуляційним станом, який супроводжується макро- і мікросудинним тромбозами. До того ж результати клінічних досліджень показують, що пацієнти, які не були госпіталізовані або нещодавно були виписані, також мають високий ризик тромбозу. Однак даних щодо тромбoproфілактики у цієї групи пацієнтів недостатньо, оскільки більшість досліджень все ще тривають. Серед них весь світ особливо очікує на результати дослідження ACTIV-4b, що включає 7 тис. пацієнтів і вивчає дієвість та безпеку антитромботичних стратегій в амбулаторних пацієнтів із COVID-19, які не потребують госпіталізації. Усі учасники цього дослідження рандомізовані на 4 групи: перша – отримує плацебо, друга – аспірин 81 мг, третя – апіксабан 2,5 мг, четверта – апіксабан – 5 мг.

Також очікуються результати дослідження використання різних антитромботичних стратегій у виписаних зі стаціонару пацієнтів – ACTIV-4c, оскільки є сподівання, що раннє втручання за допомогою антикоагулянтів може запобігти тромбозам після виписки. Первинні результати обох досліджень мають показати, як зміниться частота симптоматичного тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), артеріального тромбоемболізму, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, госпіталізації з легеневию й серцево-судинними подіями та загальна смертність у пацієнтів, які отримують різну антитромботичну терапію.

Крім того, триває дослідження PREVENT-HD, метою якого є вивчення впливу ривароксабану на зменшення масивних венозних та артеріальних тромботичних подій. Пацієнти отримують протягом 35 днів 40 мг ривароксабану 1 раз на день або плацебо. Дослідження має оцінити тривалість госпіталізації, рівень смертності та ризик настання масивних кровотеч при лікуванні цим препаратом. У Швейцарії N.Cucher (2021) також досліджує тромбoproфілактику еноксапарином в амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

Що стосується часу початку тромбoproфілактики, то більшість експертів схильні вважати, що оптимальною є друга стадія запалення, оскільки на третій стадії гіперзапалення стандартні дози антикоагулянтів не запобігають тромбозам, а даних щодо доцільності використання терапевтичних доз недостатньо. Не існує єдиної думки щодо того, чи варто проводити тромбoproфілактику на першій стадії запалення при COVID-19, коли відбувається наростання запального процесу. Тому майбутні дослідження мають показати, чи дозволить застосування антикоагулянтів на цьому етапі зменшити симптоми та запобігти тромбозу.



Проблему виникнення тромбозів після вакцинації від COVID-19 окреслила у своїй доповіді «Тромбоз і COVID-19: вакцини» професор Саскія Міддельдорп (Нідерланди). Спікер наголосила, що побічні явища від вакцинації мають розглядатися дуже ретельно, оскільки неправдива інформація може зменшити охоплення щепленням і збільшити поширення вірусу. Професор нагадала, що через 2 місяці після початку щеплення векторною вакциною AstraZeneca у Великобританії та Європейському Союзі з'явилися повідомлення

про нетипові тромбози, які виникали після вакцинації. Це призвело до посилення фармаконагляду, а в деяких країнах – до тимчасового припинення вакцинації.

Тромбози, що виникали після введення цієї вакцини, стали відомі як ТСТ – «тромбоцитопенія і синдром тромбозу». Вони виникають упродовж 4 тижнів після вакцинації, проявляються кровотечами й мають високий рівень смертності. Ці тромбози вважають атипичними, оскільки вони супроводжуються тромбоцитопенією, яка загалом може мати два механізми. Перший, класичний, механізм – це імунна тромбоцитопенія, яка спричинена утворенням антитіл до тромбоцитів. Внаслідок цього відбувається інактивація тромбоцитів і збільшується ризик кровотеч. У випадку індукованої вакциною тромбоцитопенії (ІВТТ) антитіла утворюються не до самих тромбоцитів, а до гепарин-тромбоцитарного фактора 4-го типу (PF4). Схожий механізм виникнення має гепарин-індукована тромбоцитопенія, при якій замість інактивації, як при імунній тромбоцитопенії, відбувається масивна активація тромбоцитів, що призводить до утворення тромбину. Наслідком цього процесу є використання усіх тромбоцитів, кількість яких зменшується більш ніж на 50%, що пояснює поєднання тромбозів і тромбоцитопенії.

Після появи перших повідомлень про ІВТТ за тиждень було виявлено три серії випадків цього ускладнення вакцинації у різних країнах, а саме 5 випадків у Норвегії, 11 – у Німеччині й Австрії та 23 випадки – у Великобританії. Як правило, ІВТТ розвивалася протягом двох тижнів після вакцинації й супроводжувалася кровотечею. При цьому частіше відзначався тромбоз церебральних і поверхневих вен, ніж зазвичай поширені тромбози глибоких вен та ТЕЛА.

Рівень тромбоцитів у цих серіях випадків був дуже мінливим – від дуже низьких значень до  $113 \times 10^9/\text{л}$ . D-димер незмінно значно зростав у усіх випадках, натомість рівень фібриногену часто був низьким. Смертність була дуже високою в усіх країнах – близько 60%.

З метою виявлення антитіл до комплексу гепарин-PF4 застосовується імуноферментний аналіз. Цей метод чутливий, але не специфічний, оскільки не всі антитіла до PF4 активують тромбоцити. Також цей тест, навіть при типовій клінічній картині, може бути негативним.

Чи варто припиняти вакцинацію через імовірність розвитку індукованої вакциною тромбоцитопенії? Ні. Сам по собі COVID-19 підвищує ризик тромбозів, а зупинення вакцинації лише прискорить поширення вірусу, а отже, призведе до збільшення частоти тромбоемболій.

Звичайно, 1 на 100 000 щеплень ускладнюється тромбозами, однак тромбози і ТЕЛА без вакцинації зустрічаються у 2 на 1000 осіб/рік. Багато жінок згодні миритися з ризиком тромбозів при прийомі оральних контрацептивів, який складає 5 випадків на 10 000 жінок/рік. Такий фізіологічний стан, як вагітність, у 1-2 на 1000 випадків теж супроводжується тромбозами. Кожен із 4600 перельотів, які тривають більше 4 год, також ускладнюється утворенням тромбів. Саме тому варто об'єктивно оцінювати ризики, аби не погіршити ситуацію, зменшивши охоплення населення вакцинацією від COVID-19.

Лікування при підозрі на ІВТТ має бути негайним і включає:

- внутрішньовенне введення імуноглобуліну та стероїдів, якщо кількість тромбоцитів становить  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ;
- уникнення переливання тромбоцитів, гепарину, низькомолекулярного гепарину та антагоністів вітаміну К;
- призначення альтернативних антикоагулянтів (фондапаринукс, аргатробан, бівалірудин) або прямих пероральних антикоагулянтів (апіксабан, ривароксабан), якщо кількість тромбоцитів перевищує  $50 \times 10^9/\text{л}$  і немає серйозних ризиків кровотеч.

Таким чином, тромбoproфілактика рекомендована всім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19 у стандартних дозах. Клінічні дослідження щодо тромбoproфілактики в амбулаторних та виписаних пацієнтів тривають. Що стосується вакцинації, то вона дійсно може призводити до виникнення атипичних тромбозів, однак користь від неї значно перевищує ці ризики. Тому лікарям важливо вміти розпізнавати й обирати правильну тактику ведення пацієнтів із цим ускладненням.

Підготувала Анастасія Романова

# Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>



Наявність  
мультидозового  
флакона<sup>2</sup>



Висока ефективність  
та безпека, що доведено  
клінічними дослідженнями<sup>1</sup>



Шприц-доза  
з захисною  
системою голки<sup>3</sup>



**SANOFI**

**Інформація про препарат:** Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/1 мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом делополімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишкового свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострим захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, важкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуносупресивної терапії/індукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотеч, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоскісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очей, відоме або підозрюване вазикозне розширення вен стравоходу, артерівенозна мальформація, судинні аневризми або судинної вени розвитку інтраспінальних або інтратрансверсальних судин. Спіннальна або епідуральна анестезія або локальна анестезія або локальна анестезія або локальна анестезія. Якщо еноксапарин натрію використовуватимуть для лікування у межах попередніх 24 годин. **Додатково для КЛЕКСАН®300:** підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болусної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (повним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні вивахи, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль, кропив'янка, свербіж, висип, гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, набряк утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>1</sup>Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

<sup>2</sup>Інформація для розмежування у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

**ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)**

МАТ-UA-2001097 (31.12.20)