

Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19

Ю. Н. Панина¹, кандидат медицинских наук

В. И. Вишневский, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОГУ им. И. С. Тургенева, Россия, Орел

Резюме. По мере того как пандемия COVID-19 продолжает разворачиваться, растет и уровень понимания этиопатогенеза, диагностики и лечения данного заболевания. На сегодняшний день становится ясным, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, предрасполагает к состоянию гиперкоагуляции с некоторыми тромботическими событиями, включая острый коронарный синдром. Однако несмотря на то, что пандемия началась более года назад, неопределенность в отношении антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 продолжает преобладать. Учитывая, что в настоящее время нет стандартизированного подхода к антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19, нами был проведен обзор научной литературы по данной проблеме. В результате исследования было выявлено, что тактика ведения пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 в целом не отличается от стандартно принятой. Однако следует уделять особое внимание лекарственным взаимодействиям между антитромбоцитарными препаратами, антикоагулянтами и терапией COVID-19. Также мы отметили, что помимо антикоагулянтных и противовоспалительных свойств гепарины обладают прямым противовирусным эффектом. Все пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST должны получать стандартную медикаментозную терапию, которая включает нефракционированный гепарин. У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST с ранней инвазивной стратегией рекомендуется использовать нефракционированный гепарин вместо низкомолекулярного гепарина в качестве антикоагулянта выбора. При этом использование у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и COVID-19 низкомолекулярного гепарина предпочтительнее, чем нефракционированного гепарина.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, антитромбоцитарные препараты, тромболитическая терапия, тропонин, чрескожное коронарное вмешательство.

Для цитирования: Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 // Лечебный Врач. 2021; 7 (24): 5-7. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.001

Anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome and COVID-19

Yu. N. Panina¹, V. I. Vishnevskij

Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia

Abstract. As the COVID-19 pandemic continues to unfold, the level of understanding of the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of this disease is also growing. To date, it is becoming clear that infection caused by SARS-CoV-2 is a predisposition to a state of hypercoagulation with some thrombotic events, including acute coronary syndrome. However, despite the fact that the pandemic began 1 year ago, uncertainty about anticoagulant therapy in patients with COVID-19 continues to prevail. Given that there is currently no standardized approach to anticoagulation in patients with ACS and COVID-19, we conducted a review of the scientific literature on this problem. As a result of the study, it was found that the management tactics of patients with ACS and COVID-19 generally do not differ from the standard accepted ones. However, special attention should be paid to drug interactions between antiplatelet drugs, anticoagulants, and COVID-19 therapy. We also noted that in addition to anticoagulant and anti-inflammatory properties, heparins have a direct antiviral effect. All patients with ST-segment elevation myocardial infarction should receive standard medical therapy, which includes unfractionated heparin. In patients with non-ST-elevation myocardial infarction with an early invasive strategy, it is recommended to use heparin instead of low-molecular-weight heparin as the anticoagulant of choice. At the same time, the use of low-molecular-weight heparin in patients with myocardial infarction without ST-segment elevation and COVID-19 is preferable to unfractionated heparin.

Keywords: anticoagulant therapy, acute coronary syndrome, COVID-19, troponin, unfractionated heparin, antiplatelet drugs, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.

For citation: Panina Yu. N., Vishnevskij V. I. Anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 5-7. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.001

Текущая пандемия, вызванная новым коронавирусом (COVID-19), уже охватила более 200 стран со 116 млн инфицированных людей и вызвала более 2,6 млн смертей. Отметим, что пандемия коронавируса ока-

зала беспрецедентное влияние на систему здравоохранения, включая службу неотложной кардиологии.

Сердечно-сосудистые осложнения, такие как острый коронарный синдром (ОКС), часто встречаются у пациентов с COVID-19 и могут вызывать необратимое повреждение миокарда [1, 2] или быстро прогрессировать до кардиогенного

¹Контактная информация: doc.panina@yandex.ru

Кардиология. Ангиология

шока и смерти [3, 4]. При этом G. Lippi и соавт. [5] связывают повреждение миокарда с тяжелой инфекцией COVID-19, поскольку пациенты с высоким уровнем тропонина в сыворотке крови чаще нуждались в интенсивной терапии.

Э. Х. Анаев и Н. П. Княжеская [6] отмечают, что в тяжелых случаях COVID-19 приводит к коагулопатии, которая является предиктором более высокой смертности и требует проведения антикоагулянтной терапии.

В связи с вышесказанным ведение пациентов с ОКС и COVID-19 претерпело некоторые изменения как в диагностике, так и в лечении с начала пандемии [7]. Поэтому целью данного исследования стал анализ особенностей антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС и COVID-19 по данным научной литературы.

Материалы и методы исследования

В базах данных MedLine, PubMed, Cochrane Library и e-library по ключевым словам был проведен поиск среди англо- и русскоязычных работ, опубликованных в период с января 2005 по март 2021 г.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день имеются данные о том, что пациенты с COVID-19 часто страдают серьезной инфекционной коагулопатией и повышенным риском тромбоза [8]. В связи с этим антикоагулянты могут иметь положительный эффект, снижая бремя тромботических заболеваний и гиперактивность коагуляции, а также способны оказывать положительное прямое противовоспалительное действие против развития сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. Известно, что гепарины, включая нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ), обладают нескользкими неантикоагулянтными свойствами и могут оказывать противовоспалительное действие. Так, гепарины блокируют Р-селектин, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов [9], подавляют реакцию нейтрофилов [10] и снижают высвобождение ИЛ-1 β , ИЛ-6, Е-селектина и молекулы клеточной адгезии 1 (ICAM-1) [11]. J. Bester и соавт. [12] отмечают, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 могут вызывать гиперкоагуляцию, приводя к рассеянным сгусткам фибрина. При этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют более высокий уровень ИЛ-6: это позволяет предположить, что статус гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 может быть связан с повышенным уровнем цитокинов [13].

Отметим, что повышенный уровень цитокинов так же, как и высокие маркеры повреждения миокарда у пациентов с ОКС и COVID-19, как правило, неспецичен. К примеру, повышенный уровень тропонина связан с плохими исходами в ряде исследований COVID-19 [5]. Однако дифференциальный диагноз повышенного уровня тропонина при COVID-19 широк [14] и включает неспецифическое повреждение миокарда, нарушение функции почек (приводящее к накоплению тропонина), миокардит, тромбоэмболию легочной артерии и инфаркт миокарда (ИМ) [15]. Точно так же повышение натрийуретических пептидов неспецифично [16], и рассмотрение тромботических событий следует предпринимать только в соответствующем клиническом контексте.

Согласно временным клиническим рекомендациям Минздрава России (версия 10 от 08.02.2021) тактика ведения пациентов с ОКС и COVID-19 не должна отличаться от стандартно принятой. Пациенты с ОКС и подозрением на COVID-19 должны направляться в стационары для проведения чрескожного коронарного вмешательства [17]. По данным Американской коллегии кардиологов (American College

of Cardiology, ACC), Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, AHA) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) терапия ОКС при COVID-19 также является стандартной. При этом следует назначать двойную антитромбоцитарную терапию и антикоагулянтную терапию полной дозой, если нет противопоказаний [18]. У пациентов с предполагаемым повышенным риском кровотечения следует рассматривать схемы с менее сильными антитромбоцитарными препаратами, такими как клопидогрел, учитывая, что геморрагические осложнения не являются редкостью. Особое внимание следует также уделять лекарственным взаимодействиям между антитромбоцитарными средствами, антикоагулянтами и терапией COVID-19 (табл.). В целом для большинства препаратов характерно отсутствие клинически значимого взаимодействия.

R. A. Watson и соавт. [19] рекомендуют всем пациентам с COVID-19 с подозрением на ОКС немедленно назначать ацетилсалциловую кислоту без кишечнорастворимой оболочки 162–325 мг, если нет противопоказаний, а затем бессрочно принимать низкие дозы ацетилсалциловой кислоты. Применять ингибиторы P2Y12 (клопидогрел, тикарелор или прасугрел) у этих пациентов следует под руководством кардиолога с продолжительностью терапии в течение 1 года в большинстве случаев. Больным, получавшим антикоагулянтную терапию до ОКС, следует использовать тройную терапию в течение как можно более короткого периода времени. Режим перорального антикоагулянта прямого действия с клопидогрелом с короткой продолжительностью приема ацетилсалциловой кислоты в настоящее время считается стандартом лечения. При этом следует избегать тройной терапии с варфарином [20].

Все пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) должны получать стандартную медикаментозную терапию, включая полную дозу ацетилсалциловой кислоты, статины, НФГ и нитраты, если позволяет гемодинамика. Необходимо отметить, что в эпоху COVID-19 ведется активная дискуссия о передовых методах лечения пациентов с ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, а также о сравнении фибринолитической терапии и первичного чрескожного коронарного вмешательства. Основываясь на первом опыте в Китае, было рекомендовано лечить все ИМпST с помощью тромболитической терапии, учитывая ее эффективность и простоту применения в условиях пандемии [21].

У пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) с ранней инвазивной стратегией R. A. Watson и соавт. [19] рекомендуют использовать гепарин вместо НМГ в качестве антикоагулянта выбора из-за способности титровать лекарство и измерять степень антикоагуляции при катетеризации. При этом использование у пациентов с ИМбпST и COVID-19 НМГ предпочтительнее, чем НФГ, из-за простоты введения и отсутствия титрования [19].

Обратим внимание на то, что помимо антикоагулянтных и противовоспалительных свойств благоприятное влияние гепарина на пациентов с COVID-19 можно объяснить и другими механизмами. В настоящее время антикоагулянты исследуются на предмет потенциального использования в качестве прямых противовирусных агентов из-за их ингибирующего действия на адгезию SARS-CoV-2. Прямой противовирусный эффект гепаринов связан с гепарансульфатом. Известно, что гепарансульфат действует как начальная точка контакта между клетками-мишенями и SARS-CoV-2. Было показано, что гепарины эффективно конкурируют с гепарансульфатом и тем самым ослабляют прикрепление SARS-CoV-2 и инфицирование клеток. Более того, SARS-CoV-2 характеризуется наличием

Таблица

Лекарственные взаимодействия между антитромбоцитарными средствами, антикоагулянтами и препаратами для лечения COVID-19 [17] / Drug interactions between antiplatelet agents, anticoagulants, and drugs for the treatment of COVID-19 [17]

Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб, сариумаб	Барicitиниб	Дексаметазон
Аценокумарол	↔	↔	↔	↓	↔	↑
Апиксанбан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↔	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↑	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	↔	
Прасугрел	↔	↔	↔	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	↔	
Тикарелор	↔	↔	↔	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↔	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию антитромботического препарата					
↓	Снижает экспозицию антитромботического препарата					
↔	Не влияет на экспозицию антитромботического препарата					
	Препараты не следует назначать одновременно					
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторирование					
	Препараты слабо взаимодействуют					
	Препараты не взаимодействуют					

нескольких белков Spike (S), выступающих на поверхности вириона. Каждый S-белок состоит из двух субъединиц (S1 и S2). Субъединица S1 имеет рецептор-связывающий домен, который взаимодействует с основным рецептором клетки-хозяина – рецептором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). C. J. Mycroft-West et al. [22] сообщали, что связывающий домен рецептора *SARS-CoV-2* S1 связывается гепарином и что при связывании индуцируются значительные структурные изменения, что дает доказательства прямого противовирусного эффекта НМГ у пациентов с COVID-19. Кроме того, было показано, что фактор Xa способствует активации проникновения *SARS-CoV-2* в клетки [23]. При этом НФГ и НМГ являются ингибиторами фактора Xa, что может расширить показания для применения антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и ОКС.

Выходы

1. Тактика ведения пациентов с ОКС и COVID-19 в целом не отличается от стандартно принятой.
2. Особое внимание при выборе антикоагулянтной терапии следует уделять лекарственным взаимодействиям.
3. Помимо антикоагулянтных и противоспастительных свойств гепарины обладают прямым противовирусным эффектом.
4. У пациентов с ИМбпСТ с ранней инвазивной стратегией рекомендуется использовать гепарин вместо низкомолекулярного гепарина. При этом использование у пациентов с ИМбпСТ и COVID-19 НМГ предпочтительнее, чем НФГ.
5. Пациентам с COVID-19, получавшим антикоагулянтную терапию до ОКС, следует использовать тройную терапию в течение как можно более короткого периода времени. Режим

перорального антикоагулянта прямого действия с клопидогрелом с короткой продолжительностью приема ацетилсалициловой кислоты является стандартом лечения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The lancet. 2020; 395 (10223): 497-506.
2. Montone R. A. et al. Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019 // European Cardiology Review. 2020; 15: e52.
3. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // Jama. 2020; 11 (323): 1061-1069.
4. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // The lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062.
5. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis // Progress in cardiovascular diseases. 2020. S. 390-391.
6. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. 2020; 1: 11-14. [Anayev E. Kh., Knyazheskaya N. P. Koagulopatiya pri COVID-19: fokus na antikoagulyantnuyu terapiyu]. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy // Prakticheskaya pul'monologiya. 2020; 1: 11-14.]
7. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // Intensive care medicine. 2020; 6 (46): 1111-1113.
8. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 4 (18): 844-847.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvach.ru/>