

## Еще одно свидетельство против широкого применения антиагрегантов при лечении новой коронавирусной инфекции в стационаре, полученное в рандомизированном контролируемом исследовании

Явелов И. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.  
Москва, Россия

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов, клопидогрел, тикагрелор.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 26/01-2022

Принята к публикации 28/01-2022



**Для цитирования:** Явелов И. С. Еще одно свидетельство против широкого применения антиагрегантов при лечении новой коронавирусной инфекции в стационаре, полученное в рандомизированном контролируемом исследовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):3196. doi:10.15829/1728-8800-2022-3196

### Additional evidence against widespread use of inpatient antiplatelet therapy in coronavirus infection: data from a randomized controlled trial

Yavelov I. S.

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

**Keywords:** COVID-19, coronavirus infection, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, P2Y<sub>12</sub> inhibitors, clopidogrel, ticagrelor.

**Relationships and Activities:** none.

Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

Corresponding author: IYavelov@gnicpm.ru

**Received:** 26/01-2022

**Accepted:** 28/01-2022

**For citation:** Yavelov I. S. Additional evidence against widespread use of inpatient antiplatelet therapy in coronavirus infection: data from a randomized controlled trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):3196. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3196

АСК — ацетилсалициловая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Активация тромбообразования с нарастающим тромбозом на уровне мелких сосудов, а также возникновением венозных и (реже) артериальных тромботических осложнений при появлении более «крупных» тромбов — одна из характерных черт новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), тесно связанная с ее тяжестью и прогнозом [1]. При этом по многочисленным данным наряду с активацией процессов свертывания крови происходит повышение функциональной активности тромбоцитов [2]. Соответственно, полагают, что подавление функции тромбоцитов может быть одной из целей терапевтических вмешательств при COVID-19.

Результаты ретроспективного анализа данных, полученных в повседневной врачебной практике, указывают на возможную пользу от применения при COVID-19 ацетилсалициловой кислоты (АСК). При объединении результатов 6 наблюдательных исследований, опубликованных до 16 апреля 2021 г. и включавших в совокупности 13993 больных, при назначении низкой дозы АСК до госпитализации или после поступления в стационар отмечено снижение смертности на 54% ( $p < 0,001$ ) и эта закономерность сохранялась в случаях, когда АСК начинали использовать в стационаре [3]. Однако такого рода данные не дают уверенности в том, что эффект связан именно с анализируемым вмеша-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: IYavelov@gnicpm.ru

[Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

тельством, поскольку сопоставлявшиеся группы больных неизбежно оказываются несбалансированными по многим факторам, способным оказать влияние на прогноз. Попытки уравновесить их по известным факторам риска с помощью различных математических подходов далеко не всегда оказываются успешными, способны внести дополнительные искажения в результат и не учитывают показатели, которые не были зафиксированы при сборе данных. Соответственно, итоги анализа нерандомизированных исследований — это всегда только гипотеза, которая проверяется в рандомизированном контролируемом испытании.

В 2021г появились результаты проспективного многоцентрового (177 лечебных учреждений) международного (Великобритания, Индонезия, Непал) рандомизированного открытого исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy), выполненного на 14892 больных  $\geq 18$  лет, госпитализированных с возможной или подтвержденной COVID-19, которая в итоге была лабораторно подтверждена в 97% случаев, не получавших антиагреганты [4]. Медиана времени после начала симптомов составляла 9 сут. Дыхательную поддержку получали все больные (инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась у 5%), кортикостероиды — 94%. Применение АСК в дозе 160 мг/сут. не способствовало снижению смертности в течение 28 дней. При этом у больных, исходно не находившихся на искусственной вентиляции легких, не отмечалось снижения суммы случаев возникновения необходимости в этом вмешательстве или смерти. Частота тромботических осложнений составляла 4,6% в группе АСК и 5,3% в группе контроля ( $p=0,07$ ), причем в основном это были венозные тромбозомболические осложнения, в то время как частота артериальных тромбозов и тромбозомболий не достигала 1%. Единственная польза от применения АСК заключалась в сокращении длительности госпитализации на 1 день (медиана 8 дней в группе АСК и 9 дней в контрольной группе) и чуть более частой выписке больных живыми в первые 28 дней — 75 vs 74%, соответственно ( $p=0,0062$ ). Это было достигнуто ценой двукратного увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений — 0,8 vs 0,4%, соответственно; относительный риск 2,09 ( $p=0,0014$ ), увеличением риска крупных кровотечений любой локализации — 1,6 vs 1,0%, соответственно; относительный риск 1,55 ( $p=0,0028$ ), в т.ч. требующих переливания крови и хирургического вмешательства. Тем не менее, данное клиническое испытание оставляет надежду на возможную пользу приема АСК в более низкой дозе (75-100 мг/сут.), при ее применении в более ранние сроки заболевания, а также у госпитализированных больных, по каким-то причинам не получающих антикоагулянты.

В январе 2022г опубликованы результаты проспективного многоцентрового (60 лечебных учреждений) международного (Бразилия, Италия, Испания и США) рандомизированного открытого исследования ACTIV-4a (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines 4 ACUTE), выполненного на 562 больных, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19, тяжесть состояния которых не требовала лечения в блоке интенсивной терапии: не было необходимости в высокопоточной оксигенотерапии со скоростью  $\geq 20$  л/мин, неинвазивной или инвазивной механической вентиляции легких, инфузии вазопрессорных или инотропных лекарственных средств, экстракорпоральной мембранной оксигенации [5]. Для включения в исследование были необходимы свидетельства повышенного риска неблагоприятного течения заболевания: концентрация D-димера в крови, как минимум, в 2 раза выше верхнего референсного уровня или возраст 60-84 года. Для больных  $< 60$  лет требовались также дыхательная поддержка (дыхание кислородом со скоростью  $> 2$  л/мин) или наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, расчетной скорости клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ССЗ или индекса массы тела не  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>. Не следовало включать больных позднее 72 ч после госпитализации, с ожидаемой выпиской в ближайшие 72 ч, при необходимости двойной антитромбоцитарной терапии.

Средний возраст изученных больных составил  $52,7 \pm 13,5$  лет. При рандомизации оксигенотерапия проводилась у 88,4% из них, концентрация D-димера, как минимум, в 2 раза выше верхней границы нормы отмечена у 41%. ССЗ в анамнезе — в основном артериальная гипертензия — присутствовали у 43,7% больных в группе блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов и у 55,8% в группе обычного лечения. При этом совокупная частота ССЗ, при которых показаны антиагреганты (коронарная болезнь сердца, периферический атеросклероз, цереброваскулярное заболевание), составляла всего 6,9%.

АСК до рандомизации получали 15,0% больных в группе блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов и 13,4% в группе обычного лечения. По усмотрению врача после включения в исследование прием АСК мог быть прекращен или сохранен; в последнем случае рекомендовалось использовать дозу 80-100 мг/сут., а в сочетании с тикагрелором — строго не  $> 100$  мг/сут. Кортикостероиды применяли в 64,1% случаев, ремдесивир у 52,1%, антагонисты интерлейкина-6 — у 2,8% больных.

Все больные должны были получать высокие (лечебные) дозы препаратов гепарина, что соответствует современному представлению об оптимальной дозе препаратов этой группы при лече-

нии в стационаре вне блока интенсивной терапии. У рандомизированных в группу блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов по усмотрению врача использовали тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза/сут. (63%) или клопидогрел в дозе 75 мг/сут. с возможной первой дозой 300 мг (37%) в течение 14 дней или до выписки в более ранние сроки госпитализации.

Медиана длительности приема блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов составляла 6 дней (интерквартильный размах 4-8 дней). Ни один из больных, рандомизированных в группу обычного лечения, блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов не получал.

Эффективность вмешательства оценивалась по специальной шкале, характеризующей число дней без необходимости поддержки функции органов, с учетом смерти до выписки (-1 балл) или — у выживших — числа дней, когда не требовалась поддержка дыхания и функций сердечно-сосудистой системы вплоть до 21-го дня после госпитализации (чем больше итоговый балл, тем лучше). Исследование было остановлено после того, как был достигнут заранее оговоренный критерий бесполезности его продолжения в попытке продемонстрировать преимущество добавления к обычному лечению одного из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов. При этом медиана дней, когда не требовалась поддержка функции органов, в группе блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов составляла 21 день (интерквартильный размах 20-21 день), в группе обычного лечения — 21 день (интерквартильный размах 21-21 день), что соответствовало отношению шансов 0,83 при 95% границах доверительного интервала 0,55-1,25. Аналогичный результат был получен при исключении из анализа 69 больных, не получивших лечебной дозы гепарина. Результат не зависел от пола, возраста, интенсивности дыхательной поддержки при включении в исследование, наличия ожирения (индекса массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>), наличия ССЗ, исходной концентрации D-димера в крови (при учете ее повышения, как минимум, в 2 раза от верхнего референсного уровня), использования стероидов, применении тикагрелора или клопидогрела.

Не было статистически значимых различий между группами и по накоплению суммы случаев смерти и потребности в поддержке функции органов, по частоте тромботических осложнений за 28 дней, а также по смертности в период госпитализации. При этом частота тромботических осложнений в целом была низкой и составляла 2,5%.

Первичная конечная точка, характеризующая безопасность, включала крупные кровотечения до 28-го дня по критериям Международного общества тромбоза и гемостаза. Они отмечались у 2,0% больных в группе блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов и 0,7% случаев в группе обычного лечения (p=0,15).

Соответственно, результаты этого рандомизированного контролируемого исследования не дают оснований для широкого применения блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов в добавление к современному медикаментозному лечению COVID-19, включающему парентеральное введение высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, у госпитализированных больных, исходно не нуждающихся в интенсивной терапии. Вместе с тем, оно не отвечает на вопрос о целесообразности такого подхода при более раннем начале использования антиагрегантов (в частности, до госпитализации), а также при более длительном приеме антиагрегантов. Обращает на себя внимание неожиданно низкая частота крупных кровотечений, указывающая на безопасность применения блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов у изученного контингента больных, несмотря на одновременное использование лечебной дозы препаратов гепарина и частое применение тикагрелора. Частота клинически значимых некрупных кровотечений в этом исследовании не учитывалась.

Фрагмент исследования ACTIV-4a у госпитализированных больных с более тяжелыми проявлениями COVID-19 продолжается.

Таким образом, накопленные к настоящему времени факты не поддерживают широкое применение антиагрегантов для лечения COVID-19 в добавление к парентеральному антикоагулянту у госпитализированных больных. Остается надежда, что монотерапия антиагрегантом может оказаться полезной при более раннем и/или достаточно длительном лечении заболевания у больных, не получающих антикоагулянты, а также при более высоком риске неблагоприятного исхода и сердечно-сосудистых осложнений. Так это или нет — покажут результаты новых рандомизированных контролируемых исследований. Пока представляется очевидным, что имеющиеся данные не отменяют необходимости использования антиагрегантов у больных с известными показаниями к препаратам этой группы, как это предписано современными клиническими рекомендациями.

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего разрешения в данной статье.

## **Литература/References**

1. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e524-33. doi:10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
2. Barrett TJ, Cornwell M, Myndzar K, et al. Platelets amplify endotheliopathy in COVID-19. *Sci Adv.* 2021;7(37):eabh2434. doi:10.1126/sciadv.abh2434.
3. Martha JW, Pranata R, Lim MA, et al. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates. *Int J Infect Dis.* 2021;108:6-12. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.016.
4. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399(10320):143-151. doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0.
5. Berger JS, Kornblith LZ, Gong MN, et al., for the ACTIV-4a Investigators. Effect of P2Y<sub>12</sub> Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327:227-36. doi:10.1001/jama.2021.23605.