



Обзорная статья / Review article

Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, alexey.erlikh@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Представлен обзор последних научных данных и основных положений клинических руководств по использованию антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с COVID-19. Отдельная часть работы фокусируется на использовании прасугрела у этой группы пациентов. Основной тенденцией в использовании антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов при COVID-19-инфекции можно считать снижение медикаментозной активности. Так, эксперты Американского гематологического общества предлагают для тромбопрофилактики у госпитализированных пациентов использовать низкие дозы пероральных или парентеральных антикоагулянтов, предпочтя их промежуточным или высоким дозам. Практически все эксперты сходятся во мнении, что в клинической практике следует избегать профилактического использования антикоагулянтов у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении (независимо, было ли оно выбрано изначальной тактикой или стало продолжением стационарного лечения). Принципы использования при COVID-19 антикоагулянтов с лечебной целью должны быть основаны на уже существующих клинических руководствах по тем заболеваниям, из-за которых антикоагулянты должны использоваться (фибрилляция предсердий, венозный тромбоз или тромбоземболия, наличие механических клапанов и проч.). Использование антиагрегантов у пациентов с COVID-19 вне их зарегистрированных показаний в настоящее время продолжает изучаться в нескольких клинических исследованиях. При этом в рамках двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства при COVID-19 желательно продолжать это лечение, не отменяя любой из его компонентов без особых показаний. Это же касается и использования прасугрела, который остается одним из первых рекомендованных к использованию мощных ингибиторов P2Y₁₂.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, прасугрел, антикоагулянт, антиагрегант, венозные тромбоземболии, тромбоз

Для цитирования: Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):58–66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era

Alexey D. Erlikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, alexey.erlikh@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia
Bauman Citi Clinical Hospital №29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 123001, Russia

Abstract

Review of the latest scientific data and the main provisions of clinical guidelines on the use of anticoagulants and antiaggregants in patients with COVID-19 is presented. A separate part of the paper focuses on the use of prasugrel in this group of patients. The main trend in the use of anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in COVID-19 infection can be considered as a decrease in drug activity. Thus, the experts of the American Hematological Society suggest using low doses of oral or parenteral anticoagulants for thromboprophylaxis in hospitalized patients, preferring them to intermediate or high doses. Virtually all experts agree that prophylactic anticoagulant use should be avoided in clinical practice in patients with COVID-19 who are on outpatient treatment (whether it was chosen as an initial tactic or was a continuation of inpatient treatment). The principles for the therapeutic use of anticoagulants in COVID-19 should be based on already existing clinical guidelines for the conditions that require anticoagulants (atrial fibrillation, venous thrombosis or thromboembolism, presence of mechanical valves, etc.). The use of antiaggregants in patients with COVID-19 outside their registered indications is currently continuing to be studied in several clinical trials. That said, as part of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for COVID-19, it is advisable to continue this treatment without cancelling any of its components without a specific indication. The same is true for prasugrel, which remains one of the first recommended potent P2Y₁₂ inhibitors.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, prasugrel, anticoagulant, antiaggregant, venous thromboembolism, thrombosis

For citation: Erlikh A.D. Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era. *Atherotrombоз = Atherothrombosis*. 2020;11(1):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся с начала 2020 г. пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) в своем начале вызвала много вопросов, касающихся патогенеза, вероятностей осложнений, особенностей лечения. Спустя почти два года какие-то из этих вопросов уже закрыты, какие-то по-прежнему остаются без ответа. Важной особенностью COVID-19, которая широко обсуждается медицинским и научным сообществом, является вовлеченность в инфекционный процесс механизмов тромбообразования [1].

Среди сохраняющихся вопросов можно выделить те, которые касаются инкорпорирования традиционного и привычного использования антикоагулянтов и антиагрегантов в лечение пациентов с COVID-19. Эти вопросы касаются довольно широкого круга пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), фибрилляцией предсердий, венозным тромбозом и тромбозом, а также многих других, которые нуждаются в продленном или пожизненном использовании антикоагулянтов и/или антиагрегантов.

В настоящем материале будут изложены некоторые общие вопросы анти тромботической терапии у пациентов с COVID-19, и особое внимание будет уделено использованию у этих пациентов прасургрела – важного антиагрегантного препарата, пока еще мало изученного в рамках проблемы «пандемия COVID-19».

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ COVID-19

Принято считать, что повышенная напряженность процессов тромбообразования при COVID-19 может быть обусловлена передачей провоспалительных сигналов через рецепторы к ангиотензину II (с ними взаимодействует вирус SARS-CoV-2), которые способствуют высвобождению на поверхности клеток гликопротеинового тканевого фактора – рецептора для фактора свертывания крови VII [2, 3]. Этот эффект

развивается в ответ на повреждение и воспаление в разных типах клеток, включая эндотелиальные, альвеолярные эпителиальные клетки, фибробласты и клетки врожденного иммунитета (например, макрофаги и нейтрофилы), в результате чего инициируется внешний путь коагуляции, что в итоге приводит к образованию тромбина из циркулирующего протромбина [4].

Активность синтеза и экспрессии тканевого фактора, а значит и тромботической активности, в ответ на воспалительные сигналы может быть неодинаковой у разных людей. Показано, что повышенный синтез ТФ, в частности из клеток эндотелия и воспалительных клеток, может наблюдаться у пациентов с метаболическим синдромом (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, избыточной массой тела) [5], что способствует избыточной коагулопатии, нередко наблюдаемой у этой категории пациентов. Хорошо известно, что наличие ожирения связано с более тяжелым течением COVID-19 [6, 7], что, вероятно, вызвано избыточной экспрессией ТФ на фоне воспаления/повреждения и, как следствие, повышенным риском тромбоза у этих пациентов.

Вовлеченным в избыточную тромботическую активность при COVID-19 оказывается также и тромбоцитарное звено гемостаза. Повышенное образование тромбина закономерно инициирует активацию тромбоцитов, их агрегацию и, как следствие, – секрецию ими провоспалительных и прочих агентов (например, тромбоксана A₂), которые дополнительно стимулируют процессы тромбообразования [8]. Важные для гемостаза в норме, в патологических обстоятельствах эти реакции тромбоцитов могут способствовать процессам тромбовоспаления [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ COVID-19

В настоящее время существует несколько клинических руководств различных научных

медицинских сообществ, касающихся особенностей использования антикоагулянтов и антиагрегантов при COVID-19.

Одним из самых последних подобных документов являются руководства Американского национального института здоровья, выпущенные в феврале 2021 г.¹ Ниже приведены основные их положения:

Лабораторное тестирование:

- для амбулаторных пациентов с COVID-19 в настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость определения маркеров коагуляции (например, D-димера, протромбинового времени, числа тромбоцитов, фибриногена и проч.);
- в стационаре пациентам с COVID-19 обычно измеряются показатели свертывания крови, хотя в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать выполнение этих исследований или отказ от них для принятия медицинских решений.

Хроническая антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия:

- пациенты, получающие антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию по поводу основного заболевания, должны продолжать принимать эти препараты и после того, как у них диагностировали COVID-19.

Профилактика и скрининг венозных тромбоэмболий (ВТЭ):

- амбулаторным пациентам с COVID-19 не следует начинать прием антикоагулянтов и антитромбоцитарную терапию для профилактики ВТЭ или артериального тромбоза, если у пациента нет других показаний для лечения или он не участвует в клинических исследованиях;
- госпитализированные взрослые (небеременные) пациенты с COVID-19 должны получать профилактическую дозу антикоагулянтов. Антитромботическую терапию не следует

использовать для предотвращения артериального тромбоза вне обычных подходов к лечению у пациентов без COVID-19;

- в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать использование тромболитиков или антикоагулянтов в дозах выше профилактических для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19 вне клинических исследований;
- обычно не следует продолжать прием антикоагулянтов для профилактики ВТЭ после выписки пациентов с COVID-19 из стационара. Продолжение антикоагуляции для профилактики ВТЭ после выписки из больницы может быть рассмотрено для пациентов с низким риском кровотечения и высоким риском ВТЭ в соответствии с протоколами для пациентов без COVID-19;
- в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать использовать рутинный скрининг для выявления тромбоза глубоких вен у пациентов с COVID-19 без признаков или симптомов ВТЭ, независимо от значения маркеров коагуляции;
- для госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых наблюдается быстрое ухудшение легочной, сердечной или неврологической функции или внезапная локальная потеря периферической перфузии, следует оценить возможность тромбоэмболии.

Лечебная антикоагуляция:

- если диагностическая визуализация невозможна, пациентов с COVID-19, у которых возникло эпизодическое тромбоэмболическое событие или у которых имеется высокая степень подозрения на тромбоэмболическое заболевание, следует лечить с помощью терапевтических доз антикоагулянтов;
- пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация, или постоянная заместительная почечная терапия, или у которых есть тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров,

¹ Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Available at: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy>.

должны получать анти тромботическое лечение в соответствии со стандартными протоколами для пациентов без COVID-19.

По-прежнему ведутся клинические споры относительно дозы антикоагулянта для профилактики ВТЭ, связанных с COVID-19. Довольно распространено мнение, что из-за высокого тромботического риска у многих госпитализированных пациентов использование обычной профилактической дозы антикоагулянта может быть недостаточным и требуется большая доза.

Этому вопросу посвящены основные положения последнего Клинического руководства Американского общества гематологов по использованию антикоагулянтов для тромбопрофилактики, которое было опубликовано в марте 2021 г. [10]:

- антикоагулянтную терапию в профилактических дозах (вместо доз средней интенсивности или лечебных) предлагается использовать у пациентов в тяжелом состоянии (с респираторной или сердечно-сосудистой недостаточностью, требующих лечения в отделениях интенсивной терапии), связанным с COVID-19, у которых нет подозреваемой или подтвержденной ВТЭ;
- антикоагулянтную терапию в профилактических дозах (вместо доз средней интенсивности или лечебных) предлагается использовать у пациентов с острым течением COVID-19, требующих госпитализации, у которых нет подозреваемых или подтвержденных ВТЭ.

Таким образом, можно видеть, что современные подходы к тромбопрофилактике при COVID-19 почти не оставляют места так называемым промежуточным и высоким дозам антикоагулянтов, отдавая предпочтение использованию низких, так называемых профилактических, доз. При этом авторы рекомендаций отмечают, что вопрос пока остается открытым, так как продолжаются клинические исследования на эту тему. Кроме того, они указывают, что принятие решения о дозе профилактического

антикоагулянта должно быть индивидуализировано и должно основываться на соотношении риска ВТЭ и риска кровотечений. Для пациентов, продолжающих лечение дома, рутинная профилактическая антикоагуляция вообще не требуется, но ее использование также может быть рассмотрено у отдельных категорий пациентов с очень высоким риском ВТЭ.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ

Как уже отмечалось выше, тромбоцитарное звено гемостаза также играет роль в регулировании реакции организма на инфекционный процесс. Известно, что тромбоциты также обладают противовоспалительным потенциалом, регулируя функции макрофагов, Т-клеток [11]. Эти знания дают основание предполагать, что именно у пациентов с инфекционным заболеванием антиагреганты могут играть дополнительную важную роль. Хотя антиагреганты и являются ключевыми препаратами для лечения и профилактики артериальных тромбозов, их роль в профилактике ВТЭ очевидна. Говоря о COVID-19 и высоком риске ВТЭ, при этом надо отметить, что есть доказательства пользы анти тромбоцитарного лечения для профилактики ВТЭ. Так, в исследованиях WARFASA [12], ASPIRE [13] и INSPIRE [14] было показано, что использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) связано с снижением риска развития ВТЭ-осложнений.

Кроме того, имеются доказательства косвенной противовоспалительной роли антиагрегантов, блокирующих P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. Есть данные о том, что терапия клопидогрелом может улучшить исходы у пациентов, госпитализированных с пневмонией. Так, ретроспективное когортное исследование, в котором изучалось влияние анти тромбоцитарной терапии на частоту и тяжесть внебольничной пневмонии, выявило тенденцию

к уменьшению количества случаев искусственной вентиляции легких и смертности на фоне приема клопидогрела [15]. В субанализе исследования PLATO было показано, что использование тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было связано со значительно меньшей смертностью у пациентов с последующими легочными инфекционными заболеваниями и сепсисом [16]. Механизм противовоспалительного действия тикагрелора, вероятно, может быть связан с его возможностью снижать уровень интерлейкина-6, а также число связанных с тромбоцитами лейкоцитов. В исследовании было показано, что у пациентов с пневмонией, которые получали тикагрелор, отмечалась тенденция к лучшим результатам функциональных легочных тестов, а также им требовалось меньше дополнительного кислорода [17].

Действие прасугрела, который, как и клопидогрел, является тиенопиридиновым ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, также может быть связано как с улучшением функции эндотелия, так и улучшением показателей маркеров воспаления [18]. Важно, что по этому действию прасугрел в чем-то лучше или по крайней мере не хуже клопидогрела. В экспериментальном исследовании использование прасугрела устраняло взаимодействие тромбоцитов с провоспалительными маркерами, что позволило предположить, что действие антиагрегантов может быть прямым (подавление активности тромбоцитов) и косвенным (через подавление активности воспалительной реакции) [19]. Интерес к противовоспалительным эффектам прасугрела стал основанием для проведения клинического исследования, в котором будет протестирована гипотеза о возможности использования прасугрела у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, не находящихся в критическом состоянии. Данные этого исследования PARTISAN – рандомизированное многоцентровое двойное слепое сравнение прасугрела и плацебо у 128

пациентов – пока еще не опубликованы и ожидаются в 2021 г.²

ПРАСУГРЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Место прасугрела в лечении пациентов с ОКС в настоящее время хорошо известно и подтверждено. Прасугрел, превосходя клопидогрел по антиагрегантной активности, в фармакодинамическом исследовании [20] и рандомизированном клиническом испытании TRITON-TIMI-38 продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом [21]. При этом по результатам клинического исследования удалось выделить группы пациентов, у которых соотношение эффективности и безопасности для прасугрела по сравнению с клопидогрелом было наиболее выгодным. Это пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, с сахарным диабетом, с массой тела более 60 кг и те, кому меньше 75 лет. Также были определена группа пациентов, у которых использование прасугрела нежелательно, – те, кто в прошлом перенес инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Несколько исследований было посвящено прямому сравнению двух мощных антиагрегантов – прасугрела и тикагрелора. В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 ($n = 1230$) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) не было выявлено значимых различий между препаратами по критериям эффективности (смерть от сердечно-сосудистой причины, ИМ, инсульт) и безопасности (большие кровотечения) [22]. Однако в недавно опубликованном открытом рандомизированном исследовании сравнения тикагрелора и прасугрела при ОКС и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) ISAR-REACT-5 были получены несколько иные результаты [23]. В это исследование были включены 4018 пациентов с ОИМ с подъемом

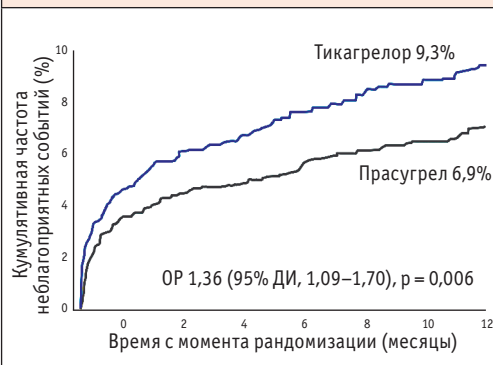
² Prasugrel in Severe COVID-19 Pneumonia (PARTISAN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445623>.

и без подъемов ST, а также с нестабильной стенокардией. Все пациенты получали АСК и были рандомизированы либо к приему тикагрелора (180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки), либо к приему прасугрела (60 мг нагрузочно и далее 10 мг 1 раз в сутки, а для пациентов 75 лет и старше или с массой тела более 60 кг – 60 мг нагрузочно и далее 5 мг 1 раз в сутки). Несмотря на ожидаемое превосходство эффективности тикагрелора, результат исследования был совершенно противоположный: частота неблагоприятных событий первичной «конечной точки» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт) на фоне приема тикагрелора оказалась достоверно выше (9,3% vs 6,9%; относительный риск – ОР 1,36; 95% доверительный интервал – ДИ 1,09–1,70; $p = 0,006$); рис., а частота больших кровотечений (3–5 типы по BARC) между группами сравнения значимо не различалась (5,4% vs 4,8%; ОР 1,12; 95 ДИ 0,83–1,51; $p = 0,46$). Надо отметить, что эффективность прасугрела была достигнута преимущественно за счет меньшей частоты развития новых ИМ.

Результаты нескольких исследований (6 рандомизированных и 8 наблюдательных; $n = 40\,188$) сравнения прасугрела и тикагрелора были обобщены в метаанализе [24], который показал отсутствие различий между ними по критериям эффективности в рандомизированных исследованиях и значимо меньшую общую смертность (ОР 0,63; 95 ДИ 0,43–0,92; $p = 0,02$) и меньшую частоту тромбоза стента (0,46; 95 ДИ 0,28–0,75; $p = 0,002$) на фоне приема прасугрела в наблюдательных исследованиях.

Похожие результаты были получены еще в одном метаанализе (7 рандомизированных и 20 наблюдательных исследований; $n = 118\,266$), где прием прасугрела по сравнению с тикагрелором был связан с достоверно меньшей частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных неблагоприятных событий (ОР 0,75; 95 ДИ 0,67–0,85; $p < 0,0001$) и с меньшей смертностью (ОР 0,65; 95 ДИ 0,59–0,71;

РИСУНОК. Сравнение эффективности тикагрелора и прасугрела в исследовании ISAR-REACT-5. Частота случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта за 12 мес.
FIGURE. Comparison of the effectiveness of ticagrelor and prasugrel in the ISAR-REACT-5 study. Frequency of death, myocardial infarction, or stroke over 12 months



$p < 0,0001$) [25]. При этом, несомненно, нужно учитывать, что интерпретация данных наблюдательных исследований должна проводиться с учетом наличия неоднородности в различных характеристиках пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАСУГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Следуя тенденциям, описанным в современных клинических руководствах, пациенты с COVID-19, которые получают антикоагулянтную или антиагрегантную терапию по причине сердечно-сосудистого заболевания, должны продолжать прежнюю терапию. Этот же постулат может относиться и к пациентам с ОКС, развившимся после начала COVID-19, а также к тем, у кого COVID-19 развился на фоне приема двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Таким образом, практическое использование прасугрела в этой клинической ситуации может проводиться в рамках существующих клинических руководств по лечению ОКС.

Пациенты с ОКС с подъемом *ST* в дополнение к АСК должны получить мощный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел), а если они недоступны или противопоказаны, то клопидогрел до (или, в крайнем случае, во время) ЧКВ, и лечение должно быть продолжено в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как избыточный риск кровотечения. Прасугрел должен быть назначен в нагрузочной дозе 60 мг с последующим приемом 10 мг 1 раз в сутки [26].

Пациенты с ОКС без подъема *ST* в дополнение к АСК должны получать ингибитор P2Y₁₂ рецепторов на 12 мес., если нет противопоказаний или избыточного риска кровотечения. Это должен быть прасугрел у пациентов, которые не получали ранее ингибитор P2Y₁₂ и которым выполняется ЧКВ, или тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения, или клопидогрел в том случае, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны [27].

У пациентов с ОКС без подъемов *ST* прасугрел следует использовать во время или сразу после результатов диагностической коронарографии и коронарного стентирования.

Условия COVID-19 не предполагают значительного изменения традиционной тактики в отношении ДАТ при ОКС.

Вопрос о необходимости использования профилактических антикоагулянтов у госпитализированных пациентов на фоне ДАТ остается

открытым и должен быть решен в индивидуальном порядке с учетом соотношения риска ВТЭ и кровотечений.

Замена любого компонента ДАТ на профилактический антикоагулянт (пероральный или парентеральный) у амбулаторных пациентов с COVID-19 может считаться нецелесообразной, особенно в первые месяцы после проведения коронарного стентирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время подходы к использованию антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 имеют тенденцию к деэскалации, возвращаясь от более высоких к более низким дозам, и касаются преимущественно госпитализированных пациентов.

Использование антиагрегантов, особенно в рамках ДАТ (в том числе в сочетании АСК и прасугрела), предпочтительно не должно быть изменено или отменено у пациентов с COVID-19, особенно в первые месяцы после ЧКВ.

В целом продолжающиеся в настоящий момент клинические исследования в ближайшее время дадут больше информации о состоянии этой важной клинической проблемы.

Поступила / Received 10.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2021

Принята в печать / Accepted 27.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–1191. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
2. Sriram K., Insel P.A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825–4844. <https://doi.org/10.1111/bph.15082>.
3. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(4):709–725. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846>.
4. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5): 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.
5. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;99(6):995–1000. <https://doi.org/10.1160/TH07-11-0682>.

6. Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q. et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392–1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>.
7. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W., Karamanis D., Ognibene J., Arora S. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>.
8. Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., Park J.I., Han J.Y. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9060143. <https://doi.org/10.1155/2016/9060143>.
9. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>.
10. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaat R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–888. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
11. Margraf A., Zarbock A. Platelets in Inflammation and Resolution. *J Immunol*. 2019;203(9):2357–2367. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900899>.
12. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>.
13. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>.
14. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R. et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation*. 2014;130(13):1062–1071. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.008828>.
15. Gross A.K., Dunn S.P., Feola D.J., Martin C.A., Charnigo R., Li Z. et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):147–154. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0833-4>.
16. Storey R.F., James S.K., Siegbahn A., Varenhorst C., Held C., Ycas J. et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014;25(7):517–525. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.842965>.
17. Sexton T.R., Zhang G., Macaulay T.E., Callahan L.A., Charnigo R., Vsevolozhskaya O.A. et al. Ticagrelor Reduces Thromboinflammatory Markers in Patients With Pneumonia. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(4):435–449. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.05.005>.
18. Rudolph T.K., Fuchs A., Klinker A., Schlichting A., Friedrichs K., Hellmich M. et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;248:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.099>.
19. Johnston L.R., La Flamme A.C., Larsen P.D., Harding S.A. Prasugrel inhibits platelet-enhanced pro-inflammatory CD4+ T-cell responses in humans. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):283–286. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.006>.
20. Angiolillo D.J., Badimon J.J., Saucedo J.F., Frelinger A.F., Michelson A.D., Jakubowski J.A. et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J*. 2011;32(7):838–846. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq494>.
21. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482>.
22. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., Hromadka M., Varvarovsky I., Dusek J. et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134(21):1603–1612. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823>.
23. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J. et al. Trial Investigators Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*.

- 2019;381(16):1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>.
24. Khan M.S., Memon M.M., Usman M.S., Alnaimat S., Khan S.U., Khan A.R. et al. Prasugrel vs. Ticagrelor for Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):465–476. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00337-5>.
25. Ullah W., Ali Z., Sadiq U., Rafiq A., Khan S., Mamas M.A. et al. Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2020;132:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.017>.
26. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
27. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Alexey D. Erlikh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia; Head of the Department of Intensive Care for Cardiac Patients, Bauman Citi Clinical Hospital №29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 123001, Russia; alexeyerlikh@gmail.com