

УДК: 616.15-085:615.273:616.98:578.834

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

Сабитходжаева С.У., Шодиева Г.Р.

Ташкентский медицинский университет,
Самаркандский Государственный медицинский университет,
(Узбекистан)

АННОТАЦИЯ

Илмий мақолада COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларда веноз тромбоэмболизмнинг олдини олиш учун Rivaroxsabандан фойдаланиш хавфсизлиги ва самарадорлиги тақдим этилди.

Калит сузлар: COVID-19, протромбин индекси, ферритин, эноксапарин

ABSTRACT

The paper presented the safety and efficacy of Rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, prothrombin index, ferritin, enoxaparin.

Введение: Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных раз-

вивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [1].

По данным Американского общества Гематологов (American Society of Hematology, ASH) в настоящее время нет однозначных данных, которые бы показывали сравнительную эффективность различных типов антикоагулянтов. Выбор определенного средства может быть основан на доступности, удобстве применения, противопоказаниях пациента и других факторах. Как отмечают авторы рекомендаций в

курсе промежуточных итогов трех клинических исследований антикоагулянтов при COVID-19, таких как REMAP-CAP, ACTIV-4 и ATTACC, которые были представлены недавно. ASH ожидает финальных результатов этих испытаний, на их основании в дальнейшем обновит текущие рекомендации. Терапевтические дозы антикоагулянтов не показали пользы у участников с коронавирусной инфекцией в критическом состоянии, но улучшали состояние пациентов со среднетяжелой формой заболевания [3].

Использование антикоагулянтной терапии с низкомолекулярными гепаринами (НМГ), снижают смертность госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, вероятно, из-за его противовоспалительных и противовирусных свойств [5]. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При подозрении на развитие венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтная терапия в лечебных дозах может быть начата до подтверждения диагноза: в период стационарного лечения следует отдавать предпочтение НМГ в особенности Енохарапин sodium или НФГ, после выписки из стационара рекомендуется перевод на прямые оральные антикоагулянты, в частности Rivaroxaban на срок не менее 3 месяцев [1].

Научная новизна:

В научной статье впервые было представлено безопасность и эффективность использования ПОАК- Rivaroxaban для профилактики венозного

тромбоэмболизма у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Цель настоящей работы – провести сравнительную оценку влияния антикоагулянтов на клинико-лабораторное течение и исход коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы исследования

В 1-Зангиатинской инфекционной клинике с августа по декабрь месяца 2020 года были изучены 372 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 средне-тяжелого течения. Возраст пациентов колебался от 29 до 85 лет, средний возраст который составил- $57,4 \pm 6,77$ лет. Соотношение мужчин и женщин составило—1,6/1. В исследования включены пациенты, госпитализированные с COVID-19, которые прошли курс профилактики венозного тромбоза в соответствии с действующими международными рекомендациями. Во время госпитализации и в период наблюдения изучались клинический статус, лабораторные показатели, инструментальные (МСКТ и УЗИ грудной клетки) данные пациентов с коронавирусной болезнью. В ходе исследования в сравнительном аспекте оценена антитромботические и геморрагические эффекты перорального антикоагулянта Rivaroxaban (n=122) в сравнении с парентеральным антикоагулянтом Енохарапин sodium (n=250). На основании риска венозного тромбоэмболизма были применены стандартные лечебные дозы для Rivaroxaban (Сербан) прием 20 мг/день и Енохарапин sodium (Эноксель) подкожно 80 мг/день. Сравнива-

емые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Результаты статистически обрабатывали с помощью компьютерной программы Excel2017. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Непараметрические признаки сравнивали по таблицам сопряженности признаков, используя критерий χ^2 . За уровень достоверности статистических показателей приняли $p < 0,05$.

Результаты исследования

С целью контроля эффективности антикоагулянтной терапии у больных коронавирусной инфекцией с риском развития венозных тромбоэмболий определены показатели коагулограммы — Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ); тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген (FIB) и время свертывания крови (ВСК) (Таб.1.) при поступлении и в динамике лечения Енохарапина и Ривароксабана в течение 10-12 дней.

Таблица 1.

Показатели коагулограммы в исследуемых группах при поступлении и в динамике ($M \pm m$)

Показатели	1 группа – Rivaroxaban (n=120)		2 группа - Енохарапин sodium – (n=250)	
	Исход	В динамике	Исход	В динамике
АЧТВ, сек	25,6±0,99	37,2±1,40	25,19±0,93	38,7±1,62
ТВ, сек	21,0±1,31	23,3±1,27	20,36±1,28	22,8±1,09
ФИБ, мг/dl	456,3±16,11	318,1±11,43	458,7±16,96	309,7±10,12
ПВ, сек	10,59±0,66	15,3±1,04	10,41±0,67	16,3±1,32
ПТИ, %	116,1±5,31	85,2±7,28	115,7±5,12	83,2±6,98
МНО	0,93±0,04	1,5±0,12	0,95±0,04	1,5±0,11
ВСК, сек	1.50-2.20	4.20-4.50	1.55-2.25	4.40-5.10

Анализ результатов, полученных в ходе исследования показал, что основные показатели коагулограммы, в особенности АЧТВ, ФИБ, ПВ, ПТИ и МНО на фоне антикоагулянтной терапии в динамике достигли референсные значения, средняя величина которых не составила достоверной разницы

между группой с применением Енохарапина и группой с Ривароксабаном ($p > 0,05$). Примечательно что, рекомендуемое увеличение показателя АЧТВ в 1,5–2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто как первой

группе, так и во второй группе исследуемых в 82% (n=98) и 87% (n=217) случаев, соответственно.

Следует отметить, что практикующими врачами достаточно часто (у 50% пациентов) для оценки эффективности и безопасности гепаринотерапии определялся такой лабораторный параметр, как ВСК. Так, ВСК в группе на фоне терапии ПОАК увеличилось с 1.50-2.20 сек до 4.20-4.50, а в группе с НМГ со среднего значения 1.55-2.25 сек повысилось до 4.40-5.10 сек, что также различия показателей в группах не оказались статистически значимыми ($p > 0.05$).

По показателям гемокоагуляционного баланса крови у пациентов с COVID-19 при поступлении отмечалась тенденция к гиперкоагуляции из-за повышенного уровня D-димера в исследуемых группах, 856 нг/мл и 872 нг/мл, соответственно. В динамике антикоагулянтной терапии у пациентов COVID-19 принимавших Rivaroxaban среднее значения D-димера снизилось в 2,2 раза, тогда как у больных получавших инъекции Енохарапарин натрия средние показатели сократились в 2,5 раза. Так в обеих группах было достигнуто достоверное понижения уровня D-димера, ключевого биомаркера риска развития тромбоэмболических осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

При оценке развития неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией в ходе исследования тромбоэмболические осложнения наблюдались у 26 (7%) исследуемых-

пациентов с COVID-19. В сравнительном аспекте в группе больных, получивших Енохарапарин натрия тромбоэмболические осложнения, наблюдались в 6,8% (n=17) случаев, а в группе Rivaroxaban – 7,4% (n=9) ($\chi^2 = 0,042$, $p = 0,84$). При этом риск развития (OR) тромбоэмболических осложнений составил 1.092.

Далее проведен анализ развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии с применением НМГ и ПОАК. У 12 (3,2%) госпитализированных пациентов наблюдались кровотечения. В основном источниками кровотечения были язвы двенадцатиперстной кишки и геморроидальные узлы. Общая частота кровотечений составила 4% (n=10) случаев в группе больных, получивших Енохарапарин натрия по сравнению с 1,6% (n=2) случаев в группе с Rivaroxaban ($\chi^2 = 1,46$, $p = 0,23$). По этим данным вероятность риска развития кровотечения составила 0.4, что указывает на безопасность применения обеих антикоагулянтных средств.

По данным оценки развития неблагоприятных исходов COVID-19 за время наблюдения, у 42 (11,3%) пациента формировался острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Общий уровень заболеваемости ОРДС составил 9,6% (n=24) случаев в группе пациентов, принимавших Енохарапарин натрия против 14,8% (n=18) случаев в группе Rivaroxaban ($\chi^2 = 2,17$, $p = 0,14$). При этом риск развития ОРДС составил - 1.63. Среди исследуемых пациентов 24 (6,5%) умерли в период наблюдения. Показатель летальности от всех причин составил 6% (n=15) в группе

Эноксапарина по сравнению с 7,4% (n=9) в группе Rivaroksaban ($\chi^2=0,26$, $p=0,61$). Риск развития летального исхода при этом приравнивался к -1,25.

Таким образом, применения того или иного антикоагулянтного препарата для профилактики венозного тромбоэмболизма не привело к значительному увеличению или уменьшению риска тромбоза, кровотечений, ОРДС или госпитальная смертность среди пациентов с COVID-19.

Обсуждение

Высокий уровень коагулопатии и венозного тромбоэмболизма среди госпитализированных пациентов с COVID-19 было показано несколькими исследованиями [11]. Однако мало что известно о потенциальной связи между антитромботической терапией и клинической картиной COVID-19. Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать фармакологическую профилактику сНМГ для профилактики тромбоза у пациентов с COVID-19 [7, 9].

Однако, несмотря на систематическую профилактику тромбозов с НМГ частота тромбозов среди пациентов с COVID-19 остается очень высоким по сравнению с другими клиническими состояниями, характеризующимися путем диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6,12]. Недавний метаанализ Fontana et al. показали, что риск тромбоэмболических осложнений колеблется от 4,4 до 8,2% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19[5]. Самый высокий риск, до 53,8%, был зарегистрирован среди

тяжелобольных пациентов с пневмонией COVID-19 госпитализированных в реанимацию.

Высокая частота наблюдений венозного тромбоэмболизма, несмотря на фармакологическую тромбопрофилактику НФГ/НМГ может объясняется многофакторным генезом COVID-19-ассоциированного коагулопатией. В частности, чрезмерный выброс многих воспалительных цитокинов и хемокинов, такие как фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) - 1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [4,5,7,13], которые приводит к легочным микрососудистым тромбозам, отекам сосудов и геморрагических последствий. Относительно высокая совокупная частота кровотечений (3,2%), вероятно, из-за нескольких распространенных сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, такие как диабет, перенесенный инсульт и артериальная гипертензия, предрасполагающая к частым кровотечениям [10,11].

Нами проведено исследования оценки эффективности и влияние на исход COVID-19 антикоагулянтной терапии, в сравнительном аспекте применения НМГ- Енохпаринсодий и ПОАК – Rivaroksaban. По результатам полученных в ходе данного исследования можно полагать о клинико-лабораторной эффективности как Енохпарин sodium, так и Rivaroksaban по отношению к риску развития тромбозов и коррекции гиперкоагуляционных нарушений у пациентов с среднетяжелой степенью COVID-19. При оценки безопасности антикоагулянтной терапии у больных коронавирусом

ной инфекции, не отмечены статистические отличия по развитию геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов получивших НМГ и ПОАГ, что дает возможность рекомендовать ПОАК наряду с НМГ с целью профилактики тромбозов, ассоциированных COVID-19.

Необходимо отметить, что одной из потенциальных проблем при использовании НФГ является использование для мониторинга гепаринотерапии такого лабораторного теста как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У пациентов с COVID-19 наблюдается неоднородность ответа при определении АЧТВ. Это может быть обусловлено высоким уровнем фактора VIII, фибриногена или присутствием волчаночного антикоагулянта. При введении НМГ необходимо измерение уровня анти-Ха фактора для того, чтобы убедиться в том, достигнут ли терапевтический уровень гепарина (17-18). Данные условия антикоагулянтной терапии с применением НМГ, что определяет выбор применения ПОАК в профилактике тромбогенных осложнений у пациентов с COVID-19 в случаях пред-

почтительного применения пероральных форм антикоагулянтов, с последующей продленной тромбопрофилактики в период реабилитации пациентов в постковидный период.

Выводы

Главный вывод нашего исследования заключался в том, что частота развития как тромбогенных исходов, так и случаи кровотечения не показали статистически значимые различия между клиничко-лабораторными показателями пациентов с COVID-19, с рекомендованной тромб профилактикой Rivaroxaban, по сравнению с Енохарапаринсодиум, однако Енохарапаринсодиум показал более значимую клиническую эффективность по сравнению с Rivaroxaban. С другой стороны, в процессе использования Rivaroxaban не отмечены достоверные отличия по частоте количества случаев ОРДС и смертельных исходов, по сравнению с Енохарапаринсодиум. Таким образом, наше исследование подтверждает гипотезу о безопасности и эффективности использования ПОАК- Rivaroxaban для профилактики венозного тромбоза у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Список литературы

22. Cuker A., Tseng EK., Nieuwlaat R. 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.
23. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imperato M, Rodolfi S, Cardillo G, et al. Clotting factors in COVID-19: epidemiological association and prognostic values in different clinical presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med*. (2020) 9:1371.
24. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. (2020) 150:w20301.

25. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* (2020) 8:e46–7.
26. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* (2020) 41:543–603.
27. Levi M., M. Scully, How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* (2018) 131:845–54.
28. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. *EpidemiolInfect.* (2020) 148:e22.
29. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* (2020) 158:1143–63.
30. Russo V, Bottino R, Carbone A, Rago A, Papa AA, Golino P, et al.COVID-19 and heart: from clinical features to pharmacological implications.*JClin Med.* (2020) 9:E1944.
31. Russo V, Rago A, Carbone A, Bottino R, Ammendola E, Della Cioppa N, et al. Atrial fibrillation in COVID-19: from epidemiological association to pharmacological implications. *J CardiovascPharmacol.* (2020) 76:138–45.
32. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J ThrombHaemost.* (2020) 18:1094– 9.
- 33.Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(01):9–19.
- 34.Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–1330.
- 35.Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(06):513–523.
- 36.Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al; MARINER Investigators. Rivaroxabanfor thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–1127.
37. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al; APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *NEnglJMed* 2016;375(06):534–544.

38. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации прикоронавирусной инфекции(COVID-19), Версия 8, 2020. (03.09.2020).
39. Громов А.А.,КручининаМ.В.,Рабко А.В.Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии.РМЖ. 2020, №9. С.2-6.

