ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЗМА АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

Сабитходжаева Саида Ульмасовна
Шамсутдинова Максуда Ильясовна
Бергер Инна Викторовна
Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Государственное учреждение «Специализированная больница Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией» (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация*. В статье представлены безопасность и эффективность ривароксабана в профилактике венозной тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с COVID-19.*
Ключевые слова*: COVID-19, протромбиновый индекс, ферритин, эноксапарин.*

COVID-19 BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOEMBOLIYANI ANTIKOAGULYANT PREPARAT BILAN OLDINI OLISH

Хулоса. *Илмий мақолада COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларда веноз тромбоэмболизмнинг олдини олиш учун ривароксабандан фойдаланиш хавфсизлиги ва самарадорлиги тақдим этилди.*
Калит сўзлар*:COVID-19,протромбин индекси, ферритин, эноксапарин.*

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 развивается 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 Societyof 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 Enoxaparin sodium или НФГ, после выписки из стационара рекомендуется перевод на прямые оральные антикоагулянты, в частности Rivaroksaban на срок не менее 3 месяцев [1].

Научная новизна. В научной статье впервые было представлено безопасность и эффективность использования ПОАК - Rivaroksaban для профилактики венозного тромбоэмболизма у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Цель настоящей работы – провести сравнительную оценку влияния антикоагулянтов на

клинико-лабораторное течения 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 подтверждённым COVID-19 средне-тежелого течения. Возраст пациентов колебался от 29 до 85 лет, средний возраст, который составил- 57,4± 6,77 лет. Соотношение мужчин и женщин составило–1,6/1. В исследования включены пациенты, госпитализированные с COVID-19, которыепрошли 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 Rivaroksaban (n=122) в сравнении с парентеральным атикоагулянтом Enoxaparinsodium (n=250). На основании риска венозного тромбоэмболизма были применены стандартные лечебные дозы для Rivaroksaban (Сербан) прием 20 мг/день и Enoxaparinsodium (Эноксель) подкожно 80 мг/день. Сравниваемые 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 Стъюдента. 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 Enoxaparinsodium и Rivaroksaban в течении 10-12 дней.

Таблица 1.

Показатели коагулограммы в исследуемых группах при поступлении и в динамике (M±m)

Показатели	**1 группа –** Rivaroksaban (Сербан)**(n=120)**		**2 группа -** Enoxaparinsodium – (Эноксель)**(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 Enoxaparinsodium , и группой с Rivaroksaban (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) дляоценки 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 Rivaroksaban среднее значения D-димера снизилось в 2,2 раза, тагда как у больных, получавших инъекции Enoxaparinsodium 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 входе исследования тромбоэмболические осложнения наблюдались у 26 (7%) исследуемыхпациентов с COVID-19. В сравнительном аспекте в группе больных, получивших Enoxaparin sodium тромбоэмболические осложнения, наблюдались в6,8% (n=17) случаев, а в группе Rivaroksaban –7,4% (n=9) (χ^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 Enoxaparin sodium по сравнению с 1,6% (n=2) случаев в группе с Rivaroksaban (χ^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 Enoxaparin sodium против 14,8% (n=18) случаев в группе Rivaroksaban (χ^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 (χ^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 (ФНОα), 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-19антикоагулянтной терапии, в сравнительном аспекте применения НМГ- Enoxaparinsodium и ПОАК – Rivaroksaban. По результатам полученных в ходе данного исследования можно полагать о клинико-лабораторной эффективности как Enoxaparin sodium, так и Rivaroksaban по отношению к риску развития тромбозов и коррекции гиперкоагуляционных нарушений у пациентов с среднетяжёлой степенью COVID-19. При оценке безопасности антикоагулянтной терапии у больных коронавирусной инфекции, не отмечены статистические отличия по развитию геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов получивших НМГ и ПОАГ, что дает возможность рекомендовать ПОАК на ряду 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 предпочтительного 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 клинико-лабораторными показателями пациентов с COVID-19, с рекомендованной тромб профилактикой Rivaroksaban, по сравнению с Enoxaparinsodium, однако Enoxaparinsodium показал более значимую клиническую эффективность по сравнению с Rivaroksaban. С другой стороны, в процессе использования Rivaroksaban не отмечены достоверные отличия по частоте количества случаев ОРДС и смертельных исходов, по сравнению с Enoxaparinsodium. Таким образом, наше исследование подтверждает гипотезу о безопасности и эффективности использования ПОАК-Rivaroksaban для профилактики венозного тромбоэмболизма у госпитализированных пациентов с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cuker A., Tseng EK., NieuwlaatR. 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.

2. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imparato M, Rodolfi S, Cardillo G, et al. Clotting factors in COVID-19: epidemiological association andprognostic values in different clinical presentations in an Italian Cohort.JClin Med. (2020) 9:1371.

3. 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.

4. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. (2020) 8:e46–7.

5. 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.

6. Levi M., M. Scully, How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood. (2018) 131:845–54.

7. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. EpidemiolInfect. (2020) 148:e22.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации прикоронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 8, 2020. (03.09.2020).

18. Громов А.А., КручининаМ.В., Рабко А.В.Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии.РМЖ. 2020, №9. С.2-6.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM WITH ANTICOAGULANT DRUGS IN PATIENTS WITH COVID-19

Summary. *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.*