



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Мусаева Лола Жураевна

Абдумажидова Нозима Хамидуллаевна

Содинова Самирахон Абдувалиевна

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7672692>

Резюме

COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий у всех госпитализированных пациентов. При ретроспективном анализе историй болезни было отмечено, что применение перорального антикоагулянта ривароксабана и антиагреганта клопидогреля у больных с коронавирусной инфекцией и сопутствующей коморбидной патологией снижал вероятность тяжёлого течения заболевания и неблагоприятных исходов, что указывает на наличие нарушений в различных звеньях гемостаза в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, гиперкоагуляция, анти тромботическая терапия

Summary

COVID-19 is associated with increased blood clotting. The mechanism of hypercoagulability in patients with COVID-19 is thought to be associated with severe endothelial dysfunction and induction of platelet aggregation. Coagulopathy associated with COVID-19 should be treated with anticoagulant therapy aimed at preventing venous thrombosis and thromboembolism in all hospitalized patients. In a retrospective analysis of medical histories, it was noted that the use of the oral anticoagulant rivaroxaban and the antiplatelet agent clopidogrel in patients with coronavirus infection and concomitant comorbid pathology reduced the likelihood of severe disease and adverse outcomes, which indicates the presence of disorders in various parts of hemostasis in the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: COVID-19, hypercoagulation, antithrombotic therapy

Согласно последним данным, коронавирусная инфекция — это острое инфекционное заболевание с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. В основе патогенеза COVID-19 лежит вирусемия с локальным и системным иммуновоспалительным процессом, повышенной активностью коагуляционного каскада, дисфункцией эндотелия, что приводит к гипоксии [1].

Одним из наиболее значимых неблагоприятных прогностических признаков для пациентов с COVID-19 является развитие нарушений в системе гемостаза. Коронавирусная инфекция часто вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микро-ангиопатии, локальному образованию тромбов и системному нарушению коагуляции,

приводящему у тяжелых пациентов к тромбозу крупных сосудов и тромбоэмболическим осложнениям, включая ТЭЛА. Это состояние также получило название COVID-19-ассоциированная коагулопатия. COVID-19-ассоциированная коагулопатия проявляется в виде повышения уровня фибриногена и D-димера и небольших изменений ПТВ, АЧТВ и уровня тромбоцитов на ранней стадии инфекции. Повышение уровня фибриногена коррелирует с увеличением содержания ИЛ-6. Высокий уровень D-димера при поступлении ассоциирован с повышенной смертностью пациентов, а повышение его уровня после поступления предшествует развитию полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома.

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. Важные для гемостаза в норме, в патологических обстоятельствах эти реакции тромбоцитов могут способствовать процессам тромбовоспаления [4].

Развитие системного воспаления, активации системы гемостаза, дисфункции эндотелия, депрессии бронхоальвеолярного фибринолиза у многих пациентов с COVID-19 приводит к повышенному риску развития артериальных и венозных тромбозов, что диктует необходимость назначения антитромботических препаратов. Предотвращение патологического тромбо- и фибринообразования при помощи антитромботических препаратов дает возможность снизить риск развития тромбозов и эмболий, дыхательной недостаточности и смерти пациентов, в последующем облегчает реабилитацию [6].

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. [2]. Следуя основным положениям данного руководства пациенты, получающие антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию по поводу основного заболевания, должны продолжать принимать эти препараты и после того, как у них диагностировали COVID-19.

Цель исследования: ретроспективно изучить тактику введения больных с коронавирусной инфекцией, получающие антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты.

Материал и методы: проанализировано 50 историй болезней пациентов, получавших лечение в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии в период 2021 года. У всех пациентов была подтверждена коронавирусной инфекцией (средне-тяжелая форма заболевания). Анализ медицинской документации, клинической картины, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии (КТ) лёгких у наблюдавшихся нами пациентов проведён методом сплошного скрининга. В первую (основную) группу вошли 25 больных, получавшие ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки. Во вторую (контрольную) группу вошли 25 больных, получавшие клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки. После оценки жалоб, анамнеза и физикального осмотра всем больным было назначено лечение в соответствии с

актуальной на момент начала терапии 8 версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Республике Узбекистан».

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, степени тяжести на момент начала лечения, времени появления первых симптомов коронавирусной инфекции, а также по характеру назначенной стартовой терапии. Возраст пациентов составлял от 42 до 75 лет. Срок от начала заболевания составлял от 1 до 5 сут. Признаки поражения лёгочной ткани (от 15 до 25% объёма) (КТ-1) выявлены у 21 (84%) больных в основной группе и у 22 (88%) – в контрольной. В качестве этиотропного лечения всем пациентам был назначал противовирусный препарат ремдесевир. По показаниям для снижения температуры тела использовали парацетамол. При признаках пневмонии были назначены антибактериальные препараты: азитромицин, цефтриаксон или цефоперазон+сульбактам (при неэффективности левофлоксацин); муколитические (ацетилцистеин, амброксол) и дезинтоксикационные (реосорбилакт) препараты. В качестве антиоксидантной терапии пациенты получали аскорбиновую кислоту. У всех исследуемых ежедневно проводился мониторинг клинической симптоматики, температуры тела, сатурации крови кислородом. Так же были изучены: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, исследование концентрации D-димера; по показаниям – биохимический анализ крови с определением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровней креатинина, С-реактивного белка, прокальцитонина и ферретина.

Сравнение показателей проводили с помощью программы Statistica v.10. Оценивали средние значения, стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение:

При сопоставлении показателей возраста и пола особых различий в основной и контрольной группе не было выявлено. В основной группе средний возраст пациентов составил $63,7 \pm 3,9$ лет, а в группе контроля – $64,5 \pm 4,1$ лет ($p < 0,01$).

Большинство пациентов обеих групп страдали сочетанной коморбидной патологией. Наиболее часто среди больных регистрировались артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ. В основной группе у 4 больных (16%) была диагностирована фибрилляция предсердий, у 7 больных (28%) – варикозная болезнь нижних конечностей. У пациентов группы контроля также имелись практически те же хронические заболевания. Все больные с коморбидной патологией получали стандартную терапию согласно национальным рекомендациям (антигипертензивные, антиангинальные, гипогликемические, бронходилатирующие препараты).

Применение антитромботической терапии в профилактических дозах (ривароксабан 10 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут) у пациентов с коронавирусной инфекцией в сравниваемых группах, сопровождалось положительным эффектом, что может быть связано как с улучшением функции эндотелия, так и улучшением показателей маркеров воспаления. В обеих группах по показателям клинической симптоматики выраженных отличий не отмечалось ($p < 0,01$).

В первой группе больных в результате проводимой терапии у госпитализированных пациентов благоприятный исход (выздоровление) был

достигнут в 21 (84%) случаев. Спустя 1 мес у 23 (92%) пациентов было отмечено полное выздоровление, при этом фиброзные изменения в лёгких сохранялись у 6 (24%) из них. У 2 (8%), пациентов на момент выписки из стационара, несмотря на проводимую терапию, сатурация кислорода в крови оставалась ниже 90 и этим пациентам была рекомендована поддерживающая оксигенотерапия. Так же у этих больных сохранялись различные выраженные клинические проявления COVID-19 (кашель, эпизоды повышения температуры тела, одышка, слабость). В лабораторных исследованиях сохранялось повышение СОЭ, лейкоцитоз. Нежелательных реакций ривароксабана во время терапии в историях болезни не было выявлено.

Во второй группе течение инфекционного процесса также было благоприятным. Из 25 больных, получавших терапию клопидогрелем в течение месяца выздоровели 22 (88%) пациентов. Спустя месяц при выписке из стационара у всех 25 (100%) отсутствовали клинические симптомы COVID-19. Фиброзные изменения в легких сохранялось у 5 (20%) больных. Нежелательных реакций клопидогреля во время терапии в историях болезни не было выявлено.

Наиболее значимые изменения были обнаружены при исследовании коагулограммы в первой группе больных ($p < 0,05$). У 72% пациентов ($n = 18$) выявлено снижение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), при этом 60% ($n = 15$) из них были с поражением легких. У 100% ($n = 25$) было выявлено повышение уровня фибриногена и ПТИ, при этом у 84% ($n = 21$) среди них были выявлены изменения в легких на КТ. У 76 % пациентов ($n = 19$) с коронавирусной инфекцией имели повышенный уровень Д-димера в крови, у всех этих больных была диагностирована пневмония.

Во второй группе больных сдвиги коагулограммы носили умеренный характер. У 52 % ($n = 13$) пациентов отмечалась гиперкоагуляция по показателям АЧТВ. Удлинение протромбинового времени и ПТИ наблюдали у 44% ($n = 11$). У 56 % ($n = 14$) больных отмечали повышение уровня Д-димера в крови и у 68 % у ($n = 17$) пациентов повышение уровня фибриногена, у всех этих больных был подтвержден диагноз пневмонии.

Выраженной тромбоцитопении в обеих группах не наблюдали. Сниженный уровень тромбоцитов ($130-140 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с COVID-19 наблюдали в первой группе у 8% ($n = 12$). больных, на фоне приеме ривароксабана.

В первой (основной) группе больных в результате проводимой терапии ривароксабаном у госпитализированных пациентов нормализация показателей коагулограммы отмечалась у 92 % ($n = 23$) больных. На момент выписки их стационара у 8% ($n = 2$) наблюдали повышенный уровень фибриногена и Д-димера. Во второй группе, получавших клопидогрел, у 96 % ($n = 24$) больных при выписке наблюдали нормальные показатели коагулограммы.

В обеих группах лечения летальные исходы не были зарегистрированы.

При сравнение подобранной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии заболевание в целом протекало благоприятно, несмотря на большое количество факторов риска тромбообразования и дыхательной недостаточности. Среди исследуемых основной и контрольной групп не наблюдали тромбоэмболических осложнений, выраженной дыхательной или почечной недостаточности. Этот факт подчёркивает высокую значимость подбора адекватного противотромботического

лечения с целью профилактики осложнений COVID-19 у больных при сопутствующей коморбидной патологии.

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 [5]. 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 венозных тромбозов очевидна.

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 антитромбоцитарной терапии на частоту и тяжесть внебольничной пневмонии, выявило тенденцию к уменьшению количества случаев искусственной вентиляции легких и смертности на фоне приема клопидогрела [3].

Хотя это заболевание считается многофакторным, тем не менее тромботические осложнения играют важную роль в дальнейшем прогнозе у этой категории пациентов. Полученные результаты подтверждают существенный вклад нарушений механизмов коагуляции в патогенезе коронавирусной инфекции и роль гемореологических нарушений в её прогрессировании. В то же время данные исследования свидетельствуют о возможности применения в профилактических дозах ривараксана и клопидогреля при отсутствии необходимости коррекции доз и схем приёма препаратов при средне-тяжелом течении COVID-19.

Таким образом, перед назначением антитромботической терапии необходимо проводить комплексную оценку показателей системы свертывания крови: D-димера, фибриногена, протромбина по Квику, протромбинового времени, АЧТВ. Безусловно, во всех случаях наличия хронических заболеваний, особенно у пожилых людей, требуются тщательный мониторинг клинической симптоматики и системы гемостаза, при необходимости адекватная коррекция терапевтических схем с учётом особенностей течения заболевания. Решение о выборе антитромботического препарата и дозы должно приниматься индивидуально с учетом риска тромботических осложнений и кровотечений. Так же подбор антикоагулянтов или антиагрегантов у пациентов с COVID-19 рекомендуется осуществлять с учетом потенциального взаимодействия данных препаратов с другими используемыми лекарственными средствами.

При ретроспективном анализе историй болезни было выявлено, что приём ривараксана и клопидогреля у больных с коронавирусной инфекцией и сопутствующей коморбидной патологией снижал вероятность тяжёлого течения заболевания и неблагоприятных исходов, что указывает на наличие нарушений в различных звеньях гемостаза в патогенезе COVID-19.

Список литературы:



1. Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В., Яснопольская Н.В. Основные направления антикоагулянтной терапии при COVID-19 // Лечебное дело 2020;2:66-71. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12213.
2. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19 // atherothrombosis specialized medical journal. 2021;11(1):58-66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Margraf A., Zarbock A. Platelets in Inflammation and Resolution. J Immunol. 2019;203(9):2357-2367. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900899>.
6. 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. Thromb. Haemost. 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.