

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

PREVIOUS DIRECT ORAL ANTICOAGULANT THERAPY AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

**D. Abramov
A. Smolkina
V. Kitaeva**

Summary. COVID-19-associated hypercoagulation quite often leads to the development of venous thromboembolism (VTE), especially in hospitalized patients with any pathology. In Russia to prevent VTE in this group of patients, it is recommended to prescribe anticoagulant therapy, at least in prophylactic doses. according to the recommendations, direct oral anticoagulants in prophylactic doses. We conducted a retrospective study in a random sample of patients admitted to a hospital for treatment of patients with a new coronavirus infection, who had risk factors for VTE and received direct oral anticoagulants at a prophylactic dose at the outpatient stage. The control group included patients who had risk factors for VTE but were not receiving anticoagulants at the outpatient stage. Episodes of VTE in the form of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism were evaluated in patients. The results showed that the risk of VTE in patients receiving direct oral anticoagulants at the outpatient stage after hospitalization was comparable to the risk of VTE in patients not receiving anticoagulant therapy at the outpatient stage.

Keywords: COVID-19, venous thromboembolism, antithrombotic therapy, direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, D-dimer.

Абрамов Дмитрий Викторович

Аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»;
Врач-анестезиолог, Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»
dmdockap@mail.ru

Смолякина Антонина Васильевна

Доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»
smolant1@yandex.ru

Китаева Виктория Николаевна

Кандидат медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»
kitaeva-vn@yandex.ru

Аннотация. COVID-19-ассоциированная гиперкоагуляция достаточно часто приводит к развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), особенно у госпитализированных пациентов с любой патологией. В России, согласно рекомендациям, для профилактики ВТЭО у данной группы пациентов рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии, как минимум, в профилактических дозах на амбулаторном этапе, имеющих высокий риск развития данных осложнений. Нами было проведено ретроспективное исследование в случайной выборке пациентов, поступивших на стационарное лечение в госпиталь для лечения больных с коронавирусной инфекцией, имевших факторы риска ВТЭО и получавших на амбулаторном этапе прямые оральные антикоагулянты в профилактической дозе. В контрольную группу были включены пациенты, имевшие факторы риска ВТЭО, но не получавшие антикоагулянты на амбулаторном этапе. У пациентов оценивались эпизоды ВТЭО в виде тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии. В результате были получены данные, что риск развития ВТЭО у пациентов, получавших прямые оральные антикоагулянты на догоспитальном этапе после поступления в стационар, оказался сопоставим с риском ВТЭО у пациентов, не получавшим антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, антитромботическая терапия, прямые оральные антикоагулянты, аписабан, ривароксабан, D-димер.

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19, впервые широко распространившаяся в Китайской Народной Республике в конце 2019 года, вызвала масштабную пандемию и серьезный кризис системы здравоохранения во многих странах. Мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эндотелиальные клетки, имеющие рецепторы ACE2. В результате повреждается эндотелий сосудов, прежде всего в таких органах, как легкие, сердце, почки, костный мозг, что вызывает эндотелиальную микрососудистую дисфункцию, а также сопровождается прокоагулянтным состоянием крови. Вследствие этого могут развиваться тромботические и тромбоэмболические осложнения. Во многих исследованиях было показано, что инфекция COVID-19 приводит к высокой частоте тромбоэмболических осложнений, особенно среди тяжелобольных пациентов [1]. Аутопсийные исследования пациентов с COVID-19 показали, что микротромбы могут обнаруживаться в разных органах, наиболее частыми из них являются легочные макро— и микротромбы [2, 3]. В некоторых исследованиях отмечено, что антикоагулянтная терапия улучшает выживаемость у тяжелобольных пациентов, наряду со снижением частоты тромбоэмболических осложнений [4–7]. При этом в разных исследованиях зачастую дается разная оценка эффективности низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с COVID-19 [5–8].

Согласно действующим Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, достаточных фактов, позволяющих сформулировать показания для профилактики ТГВ у больных вне стационара, пока не накоплено [9]. И в некоторых исследованиях отмечается низкая эффективность ПОАК у пациентов с COVID-19 при их рутинном назначении на амбулаторном этапе [10, 11].

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 от 28.04.2020 (версия 6 ВМР), всем госпитализированным пациентам рекомендуется назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах, а при недоступности НМГ возможно применение НФГ [12]. Впервые применение ПОАК, в виде профилактических доз апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) и ривароксабана (10 мг 1 раз в сутки), для профилактики ВТЭО при COVID-19 было рекомендовано в версии 9 ВМР от 26.10.2020, при этом указано, что при амбулаторном лечении антикоагулянты в первичной профилактике тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии изучены недостаточно. При этом, пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим

показаниям, при не тяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить [13].

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета, рекомендуется проведение профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с применением НМГ или НФГ в стандартных профилактических дозах при отсутствии противопоказаний. При этом, в алгоритмах лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System допускается профилактическое применение апиксабана или ривароксабана при уровне D-димера ≥ 5 мг/л [14].

В версии 18 ВМР от 26.10.2023 оценка риска ВТЭО у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе в виде шкалы не представлено, имеются набор показателей из разных шкал риска ВТЭО, в основном, из шкалы Padua, при этом в некоторых исследованиях имеются попытки систематизации факторов риска ВТЭО у данной группы пациентов [15, 16]. На данный момент разрешены к применению на амбулаторном этапе следующие ПОАК: ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат. При этом указано, что доказательств пользы от рутинного назначения антикоагулянтов пациентам с COVID-19, которые не были госпитализированы, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не получено [15].

В отличие от догоспитального применения ПОАК, имеется достаточно много исследований об эффективности приема ПОАК у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара, если у них имеются показания для длительной антикоагулянтной терапии [17–19]. При этом в версии 18 ВМР имеется шкала оценки риска ВТЭО для данной категории пациентов [15].

Цель нашего исследования является изучить, влияет ли терапия ПОАК в амбулаторных условиях на риск развития ВТЭО у пациентов с COVID-19 при их последующей госпитализации.

Методы исследования

В ходе ретроспективного исследования нами было проанализировано 113 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в госпитале для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией на базе ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова» с 1 ноября 2020 г. по 30 апреля 2021 г. Критерии включения: подтвержденный COVID-19 методом ПЦР-диагностики, запись в амбулаторной карте и данные анамнеза о приеме ПОАК на амбулаторном этапе, D-димер при поступлении 1000 мкг/л и более,

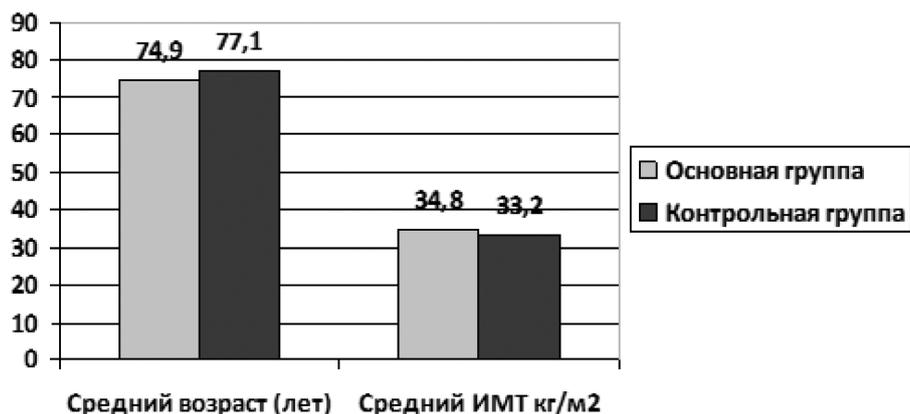


Рис. 1. Состав групп

тромбоз глубоких вен (ТГВ) подтвержденный методом компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования (ультразвуковой сканер Sonoscape S6PRO), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) подтвержденная методом КТ-ангиопульмонографии (компьютерный томограф Siemens Somatom Drive) и/или по результатам патологоанатомического исследования. Критерии исключения: ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (как фактор существенно повышающий риск ВТЭО); госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации (как фактор существенно повышающий риск ВТЭО), наличие ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), в связи с их низкой распространенностью в популяции; длительный прием НОАК по другим показаниям. Контрольную группу составила случайная выборка 50 историй болезней больных без указания на прием антикоагулянтов на амбулаторном этапе, находившихся на стационарном лечении в том же стационаре, в тот же промежуток времени. При этом для более равномерного распределения в группах, в контрольную группу пациентов были включены только пациенты, имеющие два и более факторов риска ВТЭО, согласно BMR версии 9, уровень D-димера при поступлении 1000 мкг/л и более. Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS.

В связи с отсутствием шкалы риска ВТЭО у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе, при назначении ПОАК врачи на догоспитальном этапе руководствовались данными из BMR версия 6 и последующих, поэтому пациенты основной группы имели средний ИМТ= 34,8 ± 1,4 кг/м², а средний возраст = 74,9 ± 2,1 года. При этом терапию НОАК практически не назначали пациентам старше 80 лет, опасаясь высокого риска кровотечения. При этом пациенты старше 65 лет и с ИМТ более 30 кг/м² входили в группы более тяжелого течения COVID-19 и, следовательно, более высокого риска госпитализации в инфекционный стационар. При этом контрольную группу составили пациенты со средним ИМТ 33,2 ± 1,6 кг/м²,

средним возрастом 77,1 ± 1,9 года (см. рисунок 1). В основной группе мужчин было 54 %, женщин — 46 %, в контрольной группе мужчин — 64 %, женщин — 36 % соответственно.

77 % пациентов основной группы получали ривароксабан (10 мг 1 раз в сутки), 33 % пациентов получали апиксабан (2,5 мг 2 раза в сутки), ни одному пациенту не был назначен дабигатрана этексилат (см. рисунок 2). После поступления в стационар всем пациентам был отменен прием ПОАК и назначена антикоагулянтная терапия Эноксапарином в профилактической дозе (4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл 1 раз в сутки подкожно). Такая же антикоагулянтная терапия была назначена всем пациентам контрольной группы.

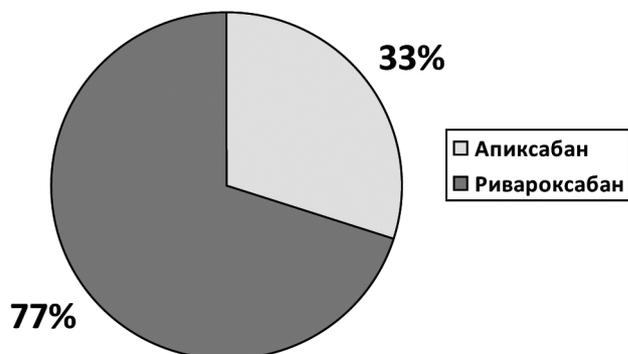


Рис. 2. Лекарственные препараты

В основной группе среднее значение D-димера при поступлении был 1535 ± 85 мкгFEU/л, а в контрольной группе составил 1650 ± 95 мкгFEU/л (см. рисунок 3).

Результаты

В основной группе ВТЭО были диагностированы у 21 пациента или в 18,6 % случаев (19 случаев ТГВ и 3 случая ТЭЛА), в контрольной группе ВТЭО были диагностированы у 9 пациентов или в 18 % случаев (8 случаев ТГВ и 1 случай ТЭЛА). При этом показатели в обеих группах пациентов были выше средних показателей заболеваемо-

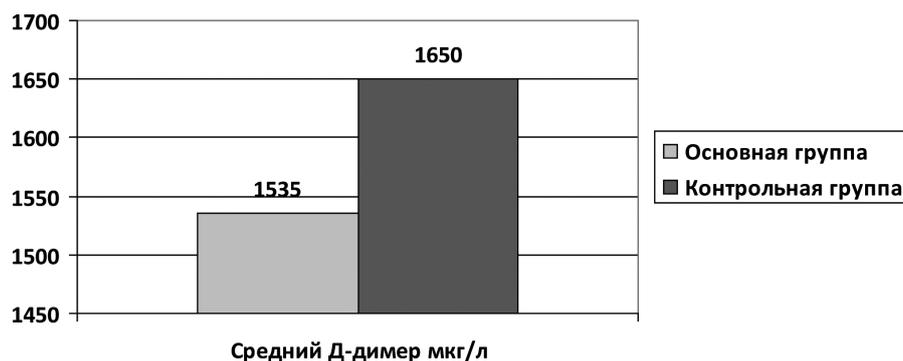


Рис. 3. Среднее значение D-димера по группам

сти ВТЭО для палат общего профиля госпиталя для лечения больных с COVID-19 (12,5 %), что вполне ожидаемо в связи с наличием у пациентов основной и контрольной групп как минимум двух факторов риска ВТЭО и высоких показателей D-димера. При этом различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (значение критерия хи-квадрат = 0,017, уровень значимости $p=0.897$), были статистически незначимы ($p>0,05$). Следовательно, риск развития ВТЭО у пациентов с COVID-19 после госпитализации в стационар не зависит от предшествующей терапии ПОАК.

Обсуждение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о низкой эффективности профилактических доз ПОАК у пациентов с COVID-19 и высоким риском ВТЭО на амбулаторном этапе. Возможно применение НМГ в профилактических дозах более целесообразно у пациентов с наличием факторов риска ВТЭО на амбулатор-

ном этапе, хотя это и менее комфортно [4–8, 11]. Но также нужно принимать в расчет и трудности при объективной оценке лечения на амбулаторном этапе и особенно при ретроспективном исследовании, а именно приверженность терапии, соблюдение дозировок и кратности приема препарата пациентом, находящемся вне стационара. А, также, в нашем исследовании не учитывалось возможное снижение числа средне-тяжелого и тяжелого COVID-19 на фоне приема ПОАК, и, как следствие, снижение числа госпитализаций в стационар в данной группе пациентов.

Выводы

Риск развития ВТЭО у пациентов с COVID-19, получавших терапию апиксабаном и ривароксабаном в профилактических дозах на амбулаторном этапе, после поступления в стационар сопоставим с риском ВТЭО у пациентов с COVID-19 не получавшим антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M et al. COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
- Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertolotti L, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021 Oct;76(10):970–979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33622981.
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
- Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В. [и др.] Основные направления антикоагулянтной терапии при COVID-19 // *Лечебное дело.* — 2020. — № 2. — С. 66–73. — DOI 10.24411/2071-5315-2020-12213. — EDN WNKSAU.
- Bulanov AY, Bulanova EL, Simarova IB, Bovt EA et al. Integral assays of hemostasis in hospitalized patients with COVID-19 on admission and during heparin thromboprophylaxis. *PLoS One.* 2023 Jun 2;18(6):e0282939. doi: 10.1371/journal.pone.0282939. PMID: 37267317; PMCID: PMC10237390.
- Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, et al. FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2023 May 9;81(18):1747–1762. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.041. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36889611; PMCID: PMC9987252.
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, et al. ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2253–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34097856; PMCID: PMC8177770.
- Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691–1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186991; PMCID: PMC7869055.
- Божерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. [и др.] Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) // *Флебология.* — 2015. — Т. 9, № 4–2. — С. 1–52. — EDN XIOPYZ.

10. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020;(45):18–22. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22>
11. Rauch-Kröhnert U, Puccini M, Placzek M, Beyer-Westendorf J, et al. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2023 Nov;112(11):1620–1638. doi: 10.1007/s00392-023-02240-1. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37407731; PMCID: PMC10584737.
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6» (утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г.).
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.).
14. YNNHS Treatment Guidance for Hospitalized ADULTS with COVID-19 <https://medicine.yale.edu/>: Yale School of Medicine; Available from: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/2cf322ca-f33d-49ca-819b-db7d2949c24c?sv=2020-08-04&se=2023-11-20T19%3A18%3A32Z&sr=b&sp=r&sig=52tNmdBF8GY3%2FecZeTkWTLdJuyE3oAWzrkZsr885Uko%3D>.
15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2023 г.).
16. Ahuja N, Bhinder J, Nguyen J, Langan T Jr et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 infection: risk factors, prevention, and management. *Semin Vasc Surg*. 2021 Sep;34(3):101–116. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.06.002. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34642030; PMCID: PMC8336977.
17. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1347–1350. doi: 10.1182/blood.2020008086. PMID: 32746455; PMCID: PMC7483432.
18. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018 Sep 20;379(12):1118–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1805090. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30145946.
19. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):50–59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921756; PMCID: PMC8673881.

© Абрамов Дмитрий Викторович (dmdockap@mail.ru); Смолькина Антонина Васильевна (smolant1@yandex.ru);

Китаева Виктория Николаевна (kitaeva-vn@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»