

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS DOSES OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19

■ Тусенова М.Т.

■ Салибекова Ч.З.

■ Абыжанова Ж.А.

■ Муратбек А.А.

■ Дюсембаева Н.К.

■ Калиева Ш.С.

■ Мясникова Ж.В.

■ Медицинский университет Караганды

■ Tussenova M.T.

■ Salibekova Ch.Z.

■ Abyzhanova Zh.A.

■ Muratbek A.A.

■ Dyusembayeva N.K.

■ Kaliyeva Sh.S.

■ Myasnikova Zh.V.

■ Karaganda Medical University

E-mail: Tusenova@qmu.kz

Резюме

В статье представлены анализ эффективности различных доз антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19, рекомендованные клиническим протоколом МЗ РК. В качестве метода оценки эффективности антикоагулянтной терапии был использован «латинский квадрат» (четырёхпольной таблицы). В исследовании более высокие дозы антикоагулянтов не показали более высокую специфичность по сравнению с профилактическими дозами антикоагулянтов.

Ключевые слова: пациенты с COVID-19, антикоагулянтная терапия, риск тромбэмболических осложнений, оценка эффективности различных доз антикоагулянтов.

Summary

The article presents an analysis of the effectiveness of various doses of anticoagulant therapy in patients with COVID-19, recommended by the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. As a method for assessing the effectiveness of anticoagulant therapy, we used «Latin square» (four-field table). In the study, higher doses of anticoagulants did not show higher specificity compared with prophylactic doses of anticoagulants.

Key words: patients with COVID-19, anticoagulant therapy, risk of thromboembolic complications, assessment of the effectiveness of various doses of anticoagulants.

Библиографическая ссылка на статью

Тусенова М.Т., Салибекова Ч.З., Абыжанова Ж.А., Муратбек А.А., Дюсембаева Н.К. [и др.]. Эффективность различных доз антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 3. - С.60-65.

References to the article

Tussenova M.T., Salibekova Ch.Z., Abyzhanova Zh.A., Muratbek A.A., Dyusembayeva N.K. [et al.]. The effectiveness of various doses of anticoagulant therapy in patients with COVID-19 // Innova. - 2024. - T. 10. - № 3. - P.60-65.

Относительно высокая смертность от COVID-19 привлекает внимание, и многие эксперты единогласно рекомендовали применение антикоагулянтной терапии при COVID-19 из-за риска диссеминированного

внутрисосудистого свертывания крови и венозной тромбэмболии. Наличие большого количества фенотипов вируса обуславливает как бессимптомное течение, так и тяжелую полиорганную недостаточность и даже смерть.

При развитии полиорганной недостаточности предполагаемых механизмов достаточно много, но они включают в себя гиперкоагуляцию с образованием тромбов как в микро-, так и в микроциркуляторном руслах [1]. По рекомендациям экспертов [2,3] это вызвало пристальный интерес к потенциалу применения антикоагулянтов у больных COVID-19.

Согласно Евразийским рекомендациям, всем пациентам с COVID-19 рекомендуется назначение антикоагулянтов в профилактических дозах, при чем назначение нефракционированного гепарина является предпочтительным. Назначение же антикоагулянтов в терапевтических дозах может быть целесообразным для пациентов из группы высокого риска развития коагулопатии, или при подтверждении у них тромбозмболии крупных сосудов [4].

Повсеместной практикой у пациентов с тяжелым течением COVID-19 стало назначение антикоагулянтов в профилактической дозе для профилактики венозной тромбозмболии. При этом отмечено, что такое лечение снижает смертность у пациентов с COVID-19 [5,6]. Но при этом, до сих пор нет четких критериев к назначению антикоагулянтной терапии в различных ситуациях, пока что нет строгих

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы различные дозы антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с COVID-19. Данные были взяты из электронных медицинских карт, было 166 взрослых пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2, которые находились на стационарном лечении в 10 клиниках г. Караганды и Карагандинской области (Казахстан) за период с января по май 2021 года. 90% (n=75) пациентов из основной группы были госпитализированы в отделение, 10% (n=8) пациентов были госпитализированы сразу в ОАРИТ по причине тяжелого состояния. Из пациентов, проходивших лечение в отделении 86,7% (n=72) были переведены в ОАРИТ ввиду ухудшения состояния и прогрессирования болезни. Длительность нахождения пациентов до перевода в ОАРИТ составила 4,6 дней. Длительность нахождения пациентов в реанимации составила 6,1 дней. 6% (n=5) пациентов умерли в отделении без перевода в реанимацию либо непосредственно в день перевода в ОАРИТ. Время нахождения в стационаре в среднем составило 10 дней.

В контрольной группе все больные (83 человека) были госпитализированы в отделение, из них 8% (n= 7) пациентов были переведены в

рекоме́н­да­ций, какие препараты, в каких дозах использовать. [7].

Согласно руководству NICE, профи­лак­ти­ку венозной тромбозмболии реко­мен­ду­ет на­чи­нать ле­че­ние как можно скорее, в течение суток после госпитализации и продолжать как минимум две недели или до выписки. В качестве стандартной профилактики тромбообразования данное руководство реко­мен­ду­ет при­ме­нять в качестве препарата первой линии низкомолекулярный гепарин, а фондапаринукс или нефракционированный гепарин использовать у больных, которым противопоказан низкомолекулярный гепарин [8]. Отмечается, что при отсутствии достоверных показаний для пероральной антикоагуляции следует воздержаться от назначения пероральных антикоагулянтов прямого действия. При этом четко не разработаны оптимальные дозы антикоагулянтной терапии. Например, у пациентов без показаний к антикоагуляции, рекомендованы стандартные профилактические дозы в режимах промежуточных и полных терапевтических доз [9].

Цель исследования: определение эффективности различных доз антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

отделение ввиду ухудшения состояния. Средняя длительность нахождения пациентов в отделении составила 11 дней, в ОАРИТ - 12 дней. Общее время нахождения в стационаре составило в среднем 12 дней в группе контроля.

В ходе исследования в качестве основной группы были взяты пациенты, поступившие в отделение и получавшие профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов. В качестве альтернативного метода было назначение пациентам более высоких доз гепарина (промежуточной и лечебной). Промежуточная доза подбиралась пациентам с ИМТ >30, ВТЭ в анамнезе, при наличии активного рака и с увеличенным уровнем Д-димера > 4 раз. Промежуточная доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) составляла 0,8 мл (0,4 мл 2 раза в сутки) подкожно. Фондапаринукс являлся препаратом выбора при тромбоцитопении (при снижении тромбоцитов <100 000x10⁹/л).

В качестве метода оценки эффективности антикоагулянтной терапии выбрано построение «латинского квадрата» (четырёхпольной таблицы), поскольку сведенные в латинский квадрат результаты позволяют вычислить операционные характеристики способа лечения: чувствительность (Se) =

D/(B+D) и лечения профилактическими дозами и лечебными и промежуточными дозами анитикоагулянтной терапии (АКТ) группе пациентов. Специфичность (sptcificity) – доля негативных результатов лечения профилактическими дозами и лечебными и промежуточными дозами анитикоагулянтной терапии (АКТ) [10]. Чувствительность и

Результаты и обсуждение. В клиническом протоколе Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) всем госпитализированным пациентам с COVID-19 после оценки риска тромбэмболических осложнений и степени тяжести заболевания (шкала PADUA-риск венозных тромбэмболий/ модель оценки риска IMPROVE) и риске оценки кровотечения (шкала IMPROVE-риск кровотечений) рекомендуется профилактическая доза низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [11]. Данная рекомендованная тактика лечения принята была за стандартное лечение. Из антикоагулянтных препаратов использовались Эноксапарин, Нодрапарин, профилактическая доза которых составляла 0,4 мл 1 раз в сутки подкожно. В ходе исследования в качестве основной группы были взяты пациенты, поступившие в отделение и получавшие профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов.

В качестве альтернативного метода было назначение пациентам более высоких доз гепарина (промежуточной и лечебной). Промежуточная доза подбирается пациентам с ИМТ >30, ВТЭ в анамнезе, при наличии

специфичность являются стабильными характеристиками, которые означают, что они относительно независимы от преваленса (частоты больных в общей группе пациентов). Для оценки эффективности различных доз НМГ не существует минимально необходимой величины чувствительности или специфичности.

активного рака и с увеличенным уровнем Д-димера > 4 раз. Промежуточная доза НМГ составляла 0,8 мл (0,4 мл 2 раза в сутки) подкожно. Фондапаринукс является препаратом выбора при тромбоцитопении (при снижении тромбоцитов <100 000x10⁹/л).

Из 83 пациентов, поступивших в инфекционный госпиталь, 57 человек получали лечение в отделениях, остальные 26 поступили сразу в ОАРИТ. Из 57 пациентов основной группы 46 человек получали низкомолекулярные гепарины (НМГ), 8 человек получали нефракционированный гепарин (НФГ), 3 человека не получали антикоагулянтную терапию (АКТ). В контрольной группе 50 пациентов получали низкомолекулярные гепарины (НМГ), 5 человек получали нефракционированный гепарин (НФГ), 2 человека не получали антикоагулянтную терапию (АКТ).

Оценка эффективности различных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) была дана по параметрам чувствительности и специфичности. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Оценка эффективности различных доз НМГ

Тактика АКТ	А – основная группа	В – контрольная группа	Всего
Профилактическая доза НМГ	19	17	A+B=36
	С - основная группа	Д - контрольная группа	
Лечебная и промежуточные дозы НМГ	27	33	C+D=60
Всего	A+C=46	B+D=50	
Чувствительность			41,3%
Специфичность			66%
Риск тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой НМГ= A/(A+B)			0,53
Риск тромбэмболических осложнений при лечении лечебной и промежуточной дозами НМГ = C/(C+D)			0,45

Шанс определить фактор риска тромбэмболических осложнений в основной группе		1,12
Шанс определить фактор риска тромбэмболических осложнений в контрольной группе		0,82
Отношение шансов (OR) $OR = (A/B) / (C/D)$.		1,37
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		0,423
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		0,596
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		3,129

Из 46 пациентов основной группы 19 пациентов получали профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ), 27 – лечебную и промежуточную дозы НМГ. В контрольной группе 17 пациентов получали профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов, 33 человека – лечебную и промежуточную дозы НМГ.

Специфичность лечения профилактическими дозами НМГ была невысока (66%), что не позволяет принимать его за стандартное лечение и использовать у всех больных, поступающих в инфекционный госпиталь. Это характерно для малоизученного заболевания, каким является COVID-19. Об этом свидетельствует, и низкая чувствительность антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе, которая составила 41,3%.

Для количественного выражения результата вмешательства, размера эффекта, были использованы риски тромбэмболических осложнений при проведении лечения профилактической дозой НМГ и шансы определить фактор риска. Полученные результаты свидетельствуют, что риски

тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой НМГ составляют 0,53 и незначительно отличаются от рисков при лечении промежуточными и лечебными дозами НМГ (0,45).

Шанс определить факторы риска тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой НМГ в основной группе (1,12) и в контрольной группе (0,82), были примерно равны, что не позволяет сделать заключение о преимуществе профилактических доз НМГ с лечебными дозами НМГ.

Отношение шансов составило 1,37 (ДИ 3, 1:0,6) при стандартной ошибке 0,42, это означает, что в группе, получавших лечение профилактической дозой НМГ, вероятность не иметь тромбэмболические осложнения была больше, чем в группе, получавших более высокие дозы НМГ. Хотя отношение шансов и превышает 1,0, но, учитывая чувствительность на уровне 41,3%, требуются дополнительные исследования в этом направлении.

При лечении пациентов в отделениях части больным с антикоагулянтной целью был назначен нефракционированный гепарин (НФГ). Оценка эффективности лечения различными дозами НФГ представлена в таблице 2.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения различными дозами НФГ

Тактика АКТ	А – основная группа	В – контрольная группа	Всего
Профилактическая доза НМГ	2	4	A+B=6
	С - случай	D - контроль	
Лечебная доза НМГ	6	1	C+D=7
Всего	A+C=8	B+D=5	
Чувствительность	25%		
Специфичность	20%		

Чувствительность	25%
Специфичность	20%
Риск тромбэмболических осложнений при проведении лечения профилактической дозой НФГ = $A/(A+B)$	0,25
Риск тромбэмболических осложнений при проведении лечения лечебной и промежуточной дозами НФГ = $C/(C+D)$	0,86
Шанс определить фактор риска тромбэмболических осложнений в основной группе	0,5
Шанс определить фактор риска тромбэмболических осложнений в контрольной группе	6,0
Отношение шансов (OR) $OR = (A/B) / (C/D)$.	0,08
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,38
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,06
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,28

Пациентов, получавших нефракционированный гепарин в различных дозах, как в основной группе, так и в контрольной группе было немного. Профилактическую дозу получали 2 пациента в основной группе, 6 – лечебную дозу НФГ. В группе контроля 4 пациента получали профилактическую дозу НФГ, 1 человек – лечебную дозу нефракционированного гепарина.

Чувствительность антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином в профилактической дозе составила 25%. Специфичность данного вида лечения составила 20%. Данные показатели свидетельствуют, что профилактические дозы НФГ не могут быть определены в качестве рекомендуемого лечения COVID-19 и требуются дополнительные исследования с большей выборкой пациентов.

Риски тромбэмболических осложнений при проведении лечения профилактической дозой нефракционированным гепарином (НФГ) составляют 0,25, что в 3,5 раза меньше, чем подобные риски при лечении промежуточными и лечебными дозами НМГ, риск которых составил 0,86.

Шанс определить фактор риска тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой НФГ в основной группе оказался значительно ниже (0,5), чем в контрольной группе (6,0). Отношение шансов составило 0,08 (ДИ 1,26:0,006) при стандартной

ошибке 1,38, что означает: в группе, получавших лечение профилактической дозой нефракционированным гепарином и в группе, получавших более высокие дозы НМГ, вероятность иметь тромбэмболические осложнения была одинакова.

Вывод. Результаты нашего исследования показали, что из-за недостаточной изученности заболевания COVID-19 в исследуемый период, подходы к назначению антикоагулянтной терапии были разными. Полученные результаты свидетельствуют, что риски тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой низкомолекулярными гепаринами незначительно отличались от рисков тромбэмболических осложнений при лечении промежуточными и лечебными дозами НМГ.

Шанс определить факторы риска тромбэмболических осложнений при лечении профилактической дозой низкомолекулярных гепаринов в основной группе и в контрольной группе, были примерно равны, что не позволяет сделать заключение о преимуществе лечебных доз НМГ с профилактическими дозами НМГ.

В проведенном исследовании было выявлено, что принятые в Клиническом протоколе МЗ РК по лечению коронавирусной инфекции у взрослых рекомендации по использованию профилактических доз низкомолекулярных гепаринов в данном

исследовании более высокие дозы антикоагулянтов не показали более высокую специфичность по сравнению с профилактическими дозами антикоагулянтов, в связи с чем требуются дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов.

Литература.

1. [Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun](#) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
2. Нарушения свертывания крови у пациентов с COVID-19: рекомендации экспертов. <https://cardioweb.ru/news/item/2129-narusheniya-svertyvaniya-krovi-u-patsientov-s-covid-19-rekomendatsii-ekspertov>
3. [Yogesh Acharya, Aqeel Alameer, Gavin Calpin, Maha Alkhattab, Sherif Sultan](#) A comprehensive review of vascular complications in COVID-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
4. Всесторонний обзор сосудистых осложнений при COVID-19. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-021-02593-2>
5. Коагулопатия у больных COVID-19: обзор и рекомендации. https://euat.ru/covid-19/publications/koagulopatija_u_bolnyh_covid_19_o_bzor_i_rekomendatsii
6. [Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez, Taylor Chuich](#) COVID-

[19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.04.031>](#)

7. Anticoagulation therapy using unfractionated heparin at a therapeutic dose for coronavirus disease 2019 patients with severe pneumonia: a retrospective historical control study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8245744/>

8. Быстрое руководство NICE [NG191] по COVID-19: как справиться с COVID-19. Опубликовано: 23 марта 2021 г. Последнее обновление: 6 мая 2022 г. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>.

9. Руководство по лечению коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Последнее обновление: May 13, 2022. Доступно по адресу: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

10. Хей Дж. Введение в методы байесовского статистического вывода. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 335 с.

11. Клинический протокол диагностики и лечения Коронавирусная инфекция covid-19 у взрослых (6 редакция от 25.07.2022) <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-взрослых-6-редакция-кп-рк-2022/17238>