



Корсунов В.А., Скорик В.С.

ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕНОКСАПАРИНУ НА ПЕРЕБІГ ТА ВИХОДИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ФОРМОЮ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Резюме. Порушення системи гемостазу відіграють одну з ключових ролей в механізмі патогенезу коронавірусної хвороби. Поширеність тромбоемболічних ускладнень у хворих з важким перебігом COVID-19 досягає 20-30%. Ключові керівництва містять рекомендації щодо необхідності використання профілактичних доз еноксапарину. Проте результати інтенсивної терапії залишаються незадовільними і продовжується пошук оптимального режиму дозування еноксапарину.

Мета дослідження – порівняти вплив різних режимів використання еноксапарину на результати інтенсивної терапії у хворих з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), викликаним SARS-nCoV.

Матеріали і методи. Було проведено одноцентрове проспективне порівняльне дослідження, до якого за період травень-жовтень 2020 р. включено 91 пацієнта з тяжким перебігом коронавірусної хвороби з розвитком двобічної пневмонії та ГРДС.

Залежно від режиму дозування еноксапарину, хворих було розподілено на три групи. Пацієнти групи 1 (n=14) отримували 4000 анти-Ха МО еноксапарину на добу, групи 2 (n=20) – 8000-1200 анти-Ха МО, групи 3 (n=57) – 1600-2000 анти-Ха МО /добу.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою програми «Statistica 10». Оцінювали медіану, мінімальні і максимальні значення, стандартне відхилення. Достовірність відмінностей показників оцінювали з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. Результати вважались достовірними при значеннях $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$ [min-max]. Проводилась оцінка відносного ризику (RR) і відношення шансів (OR) розвитку несприятливих подій (тромбоемболічних ускладнень і летальності).

Результати. В групі 1 було зафіксовано 9 епізодів тромбоемболій легеневої артерії, що відповідає 64,3 %, в групі 2 – 7 епізодів (35,0 %), а в групі 3 – 13 (22,4 %), ($p_{13}=0,04$).

Загальний рівень летальності склав 69,23% і був достовірно нижчим в групі 3 – 56,9 %, ніж в групі 1 – 92,9 %, і в групі 2 – 85,0%.

Висновки. Використання лікувальних доз еноксапарину є одним з ключових напрямків терапії і позитивно впливає на виходи у хворих з коронавірусною хворобою, зменшуючи частоту розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес синдром, тромбоемболія легеневої артерії, тромбопрофілактика, низькомолекулярні гепарини.

ВСТУП

Перші повідомлення про вірус SARS-nCoV з'явилися наприкінці 2019 року в Китаї. Набувши масштабів пандемії, на теперішній час коронавірусна хвороба зафіксована в 219 країнах світу у 50 266 033 осіб, що призвело до 1 254 567 летальних випадків. Рівень летальності в деяких країнах перевищує 15% [1].

Більшість осіб, інфікованих вірусом SARS-nCoV мають легкий або середній ступінь тяжкості перебігу хвороби. За даними різних країн від 10% до 15% інфікованих пацієнтів мають тяжкий перебіг COVID-19, що вимагає лікування у відділенні інтенсивної терапії [2,3]. Клінічний перебіг у цих хворих супроводжуються розвитком тяжкого ГРДС, цитокінового шторму, сепсису і коагулопатії

Для кореспонденції: Скорик Віта, асистент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58 vitaskoryk@gmail.com

з розвитком обструктивного легеневого тромбоваскуліту [4].

Поширеність коагулопатії досягає 50% у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Розглядається 2 патогенетичних механізми порушення загортальної системи згортання крові. В органах (і в легенях) відбувається місцеве ураження ендотелію судин, що веде до ангіопатії, активації і агрегації тромбоцитів з формуванням тромбів. Інший шлях – системна гіперкоагуляція і підвищення рівню фібриногену, які посилюють ризик тромбозу крупних судин і тромбоемболічних ускладнень [5]. Згідно даних італійського дослідження, ТЕЛА зустрічається у 30% пацієнтів, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії з приводу тяжкого та критичного перебігу COVID-19 [6].

Коагулопатія при коронавірусній інфекції проявляється значним підвищенням Д-димеру і фібриногену. При цьому порушення з боку інших показників коагулограми (протромбінового часу, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) спостерігаються дуже рідко [7,8]. В сучасних публікаціях автори акцентують увагу на Д-димер, як найбільш імовірний предиктор несприятливого виходу і ризик тромбоемболічних ускладнень.

Невизначеним залишається алгоритм вибору препаратів серед антикоагулянтів, дезагрегантів і тромболітиків для боротьби з тромбоемболічними ускладненнями. Від моменту розуміння проблем гіперкоагуляції у пацієнтів з коронавірусною інфекцією в більшість гайдлайнів було внесено використання фармакологічної тромбопрофілактики для госпіталізованих хворих [9]. Розглядають використання нефракціонованого гепарину і низькомолекулярного гепарину – еноксапарину. Окрім відомих переваг використання низькомолекулярних гепаринів (безпечність, зручність застосування) автори публікацій підкреслюють опосередкований вплив на гіперзапальну відповідь у вигляді зниження викиду інтерлейкіну-6 (IL-6).

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) і American Society of Hematology (ASH) рекомендують використовувати профілактичне дозування еноксапарину для хворих з SARS-nCOV. Стандарти медичної допомоги хворим з коронавірусною хворобою, затвержені в Україні також містять рекомендації щодо використання профілактичних доз еноксапарину [10-16]. Оскільки інцидентність тромбозів у хворих з COVID-19 залишається високою, для покращення результатів терапії інші автори рекомендують розглядати більш високі дози, спираючись на індивідуальні ризики виникнення тромбозу, кровотеч і значення д-димеру [17].

Отже, питання вибору оптимальних доз еноксапарину залишається остаточно не вирішеним.

МЕТА РОБОТИ

Порівняти вплив різних режимів використання еноксапарину на результати інтенсивної терапії у хворих з ГРДС, викликаним SARS-nCoV.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено одноцентрове проспективне порівняльне дослідження, до якого за період травень-жовтень 2020 р. включено 91 пацієнта з тяжким перебігом коронавірусної хвороби з розвитком двобічної пневмонії та ГРДС. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри анестезіології, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти у відділенні інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня».

Залежно від режиму дозування еноксапарину, хворих було розподілено на три групи. Пацієнти групи 1 (n=14) отримували 4000 анти-Ха МО еноксапарину на добу, в групі 2 (n=20) – 8000-1200 анти-Ха МО, а в групі 3 (n=57) – 1600-2000 анти-Ха МО /добу.

Хворі були ретельно обстежені. Діагноз коронавірусної хвороби був встановлений методом ПЛР з виділенням РНК SARS-nCoV з носоглоткового змиву.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$$

За віком і індексом маси тіла (ІМТ) хворі не відрізнялися достовірно між групами (p>0,05) (табл.1).

Клінічний аналіз крові проводили за допомогою аналізатору «BC – 2800 Mindray» (КНР). Рівень глюкози крові визначали глюкозооксидазним методом, загальний білірубін – з використанням ванадієвої кислоти, АлАТ – за кінетичним методом (набори Sorma, Польща). Креатинін у крові визначали за методом Яффе. Концентрацію ЛДГ визначали кінетичним методом, вміст загального білку в венозній крові – за допомогою біуретового методу, альбуміну – з бромкризоловим зеленим (набори Гранум, Іспанія). Вміст С-реактивного протеїну (СРП) визначали турбідиметричним методом (набори Biosystems, Іспанія). Всі біохімічні

Таблиця 1. Антропометрична характеристика пацієнтів обстежених груп (Mediana±SD)

Показник	Група1	Група2	Група3
Вік, роки	71,0±10,9 [48,0-83,0]	70,0±8,9 [51,0-81,0]	67,0±10,4 [39,0-81,0]
ІМТ, кг/м ²	29,9±5,6 [25,0-42,2]	30,5±5,5 [23,8-42,5]	31,3±7,4 [24,0-54,5]

дослідження проводили на біохімічному аналізаторі «Chemray 120 Mindray» (КНР). Для контролю за станом системи гемостазу визначався Д-димер методом ІФА (набори Вектор-Бест, Україна). Рівень ІЛ-6 визначався імуноферментним методом (набори eBioscience, США). Показники системи згортання (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), протромбіновий індекс (ПТИ), протромбін час (ПТЧ) і активований тромбoplastинний час (АЧТЧ) вимірювалися коагулометром «Rayto RT-2202» (КНР), (набори Diagon Dia-PT 10, Угорщина).

Розраховувалися індекс сатурації (OSI) за формулою:

$$OSI = (FiO_2 * P_{mean} * 100) / SpO_2,$$

де FiO_2 -фракція кисню в газовій суміші, P_{mean} – середній тиск в дихальних шляхах, SpO_2 – сатурація методом пульсоксиметрії.

Моніторне спостереження за хворими включало електрокардіографію з визначенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), вимірювання середнього артеріального тиску (САТ) осцилометричним методом та пульсоксиметрію ($SpO_2\%$), Comen, Mindray iMEC12, Біомед 800 (КНР).

Інтенсивна терапія хворих проводилася відповідно до чинних наказів МОЗ України [10–16].

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою програми «Statistica 10». Оцінювали медіану, мінімальні і максимальні значення, стандартне відхилення. Достовірність відмінностей показників оцінювали з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. Результати вважалися достовірними при значеннях $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$ [min-max]. Проводилася оцінка відносного ризику (RR) і відношення шансів (OR) розвитку несприятливих

подій (виникнення тромбоемболічних ускладнень і настання несприятливих виходів).

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні показників запальної відповіді на момент госпіталізації в стаціонар у хворих обстежених груп відмічено помірний лейкоцитоз із зсувом формули ліворуч з лімфопенією без достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать на користь вірусної природи запального процесу і узгоджуються з публікаціями на цю тематику у фахових виданнях (табл. 2).

Рівень СРП в досліджуваних групах перевищував нормальні значення більш, ніж в 10 разів і не мав достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Середнє значення прокальцитоніну у обстежених хворих було менше 1 нг/мл, що відображає перебіг гіперзапальної відповіді на вірус SARS-CoV-2 без бактеріальної коінфекції.

Рівень інтерлейкіну-6 в групі 2 склав $47,7 \pm 378,0$ пг/мл, а в групі 3 – $68,3 \pm 56,0$ що значно перевищувало нормальні значення і не мало достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Індекс сатурації (OSI) в групі 1 склав $12,9 \pm 3,7$, в групі 2 – $11,5 \pm 2,6$, в групі 3 – $11,3 \pm 3,9$ і не мав достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать про наявність у хворих всіх груп ГРДС середньотяжкого і тяжкого ступеню.

Отже, на момент госпіталізації до ВІТ всі обстежені хворі відповідали визначенню тяжкого перебігу коронавірусної хвороби з розвитком ГРДС, гіперзапальної відповіді і відповідно високим ризиком тромбоемболічних ускладнень

У хворих обстежених груп не було визначено достовірних відмінностей між відповідними показниками. У хворих трьох груп відмічено значне підвищення рівню ЛДГ, що згідно літературних

Таблиця 2. Характеристика показників запальної відповіді у хворих обстежених груп ($M \pm SD$)

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=57)
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	$9,5 \pm 4,1$ [3,6-16,0]	$8,1 \pm 7,1$ [2,8-27,1]	$9,1 \pm 4,7$ [4,2-21,5]
Нейтрофіли, %	$80,5 \pm 11,1$ [56,0-94,0]	$83,0 \pm 11,5$ [50,0-91,0]	$82,0 \pm 8,3$ [58,0-96,0]
Лімфоцити, %	$11,5 \pm 10,2$ [4,0-37,0]	$12,0 \pm 12,3$ [4,0-49,0]	$11,0 \pm 6,5$ [2,0-30,0]
ШОЕ, %	$40,0 \pm 10,5$ [15,0-57,0]	$39,0 \pm 19,2$ [10,0-80,0]	$45,0 \pm 15,4$ [3,0-69,0]
С-реактивний протеїн, мг/л	$96,0 \pm 54,1$ [36,0-192,0]	$83,4 \pm 40,8$ [29,0-149,5]	$62,0 \pm 64,7$ [6,3-358,0]
Прокальцитонін, нг/мл	$0,34 \pm 1,9$ [0,01-5,8]	$0,42 \pm 3,1$ [0,01-8,0]	$0,28 \pm 0,72$ [0,01-3,6]
Інтерлейкін – 6, пг/мл	$45,3 \pm 18,4$ [25,1-78,1]	$47,7 \pm 378,0$ [25,1-1000,0]	$68,3 \pm 56,0$ [4,9-200,0]
Феритин, мкг/л	$676,0 \pm 3689,45$ [616,0-9747,0]	$1198,0 \pm 5110,1$ [421,0-11131,0]	$960,0 \pm 857,3$ [158,0-3837,0]

даних підтверджує важкість перебігу COVID-19 ($p>0,05$) (табл.3).

Отже, хворі, включені до дослідження, мали тяжкий перебіг коронавірусної хвороби і не відрізнялися між групами достовірно ($p>0,05$). Таким чином, можна вважати, що обстежені групи хворих були співставними за тяжкістю стану.

При дослідженні стану системи гемостазу у всіх пацієнтів були констатовані нормальні значення наступних показників коагулограми: МНВ, ПТІ, ПТЧ і АЧТЧ. У всіх групах визначено значне підвищення рівню Д-димеру, що свідчить про високу ймовірність тромботворення, несприятливий прогноз і необхідність тромбопрофілактики у цих хворих ($p>0,05$), (табл. 4).

Після повторної оцінки коагулограми на третю добу в стаціонарі, показники залишались в нормальних межах і не відрізнялися статистично в групах з різним режимом використання еноксапарину ($p>0,05$) (табл. 5).

Всім хворим була проведена оцінка ризику виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболій легеневої артерії (ТЕЛА) за шкалою Padua. В групі 1 цей показник склав $7,0\pm 1,6$ [4,0-10,0] балів, в групі 2 – $7,0\pm 1,5$ [5,0-12,0], а в групі 3 – $8,0\pm 1,3$ [5,0-10,0] балів без достовірної відмінності між групами ($p>0,05$). Тобто за цим критерієм всі хворі мали високий ризик ТГВ і ТЕЛА і потребували проведення тромбопрофілактики.

Таблиця 3. Характеристика біохімічних розладів у хворих обстежених груп (M±SD)

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=57)
Глюкоза, ммоль/л	7,0±4,1 [5,3-18,5]	5,6±3,9 [3,7-17,5]	8,0±4,3 [2,9-20,5]
Загальний білок, г/л	67,2±3,8 [60,9-72,8]	64,7±4,7 [62,0-71,2]	69,4±5,3 [61,0-86,0]
Альбумін, г/л	35,6±2,9 [30,1-41,1]	33,3±3,6 [31,0-40,4]	34,9±5,8 [21,6-53,9]
Сечовина, ммоль/л	9,0±5,6 [3,5-24,6]	5,9±3,0 [3,3-12,1]	8,0±6,2 [4,1-30,4]
Креатинін, мкмоль/л	114,0±84,1 [63,0-352,0]	94,0±51,2 [53,0-255,0]	92,0±36,4 [33,0-193,0]
АЛТ, од/л	36,5±28,2 [15,0-129,0]	33,0±4,6 [13,0-102,0]	33,9±18,4 [10,0-95,0]
ЛДГ, од/л	625,0±154,0 [394,0-748,0]	949,0±533,0 [470,0-2393,0]	928,5±438,7 [273,0-2514,0]

Таблиця 4. Характеристика показників коагулограми у хворих обстежених груп на момент госпіталізації (M±SD).

Показник	Норма	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=57)
МНВ	0,82-1,18	1,05±0,11 [0,89-1,27]	1,25±0,15 [1,1-1,47]	1,11±0,11 [0,9-1,46]
ПТІ, %	73,0-122,0	95,4±10,1 [78,3-115,0]	78,3±8,9 [68,0-90,2]	87,0±15,7 [16,1-114,6]
ПТЧ, с	11,0-15,0	13,7±1,5 [11,6-16,7]	16,4±1,7 [14,3-18,1]	14,3±1,5 [11,7-19,0]
АЧТЧ, с	22,5-35,5	30,6±3,0 [27,5-36,8]	35,2±4,3 [30,2-42,0]	32,5±3,7 [27,5-41,3]
Д-димер, нг/мл	До 250,0	665,0±1795,4 [117,0-4900,0]	1037,0±2432,3 [165,0-7500,0]	846,0±2614,8 [76,0-7500,0]

Таблиця 5. Характеристика показників коагулограми у хворих обстежених груп на третю добу (M±SD).

Показник	Норма	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=57)
МНВ	0,82-1,18	1,25±0,15 [1,1-1,47]	1,08±0,19 [0,97-1,48]	1,12±0,07 [1,03-1,28]
ПТІ, %	73,0-122,0	78,3±8,9 [68,0-92,0]	89,6±13,1 [66,0-92,0]	85,0±6,9 [75,3-98,3]
ПТЧ, с	11,0-15,0	16,4±1,6 [14,3-18,1]	14,3±2,5 [12,7-19,2]	14,5±0,9 [13,4-16,6]
АЧТЧ, с	22,5-35,5	35,2±4,3 [30,2-42]	32,3±7,2 [28,5-48,2]	34,1±2,9 [28,6-39,7]

В групі 3 було зафіксовано достовірно нижчий показник розвитку тромбоемболічних ускладнень – 13 епізодів (22,4%) у порівнянні з групою 1 – 9 (64,3%), ($p=0,04$). В групі 2 цей показник склав 7 епізодів (35,0%) і не мав достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$).

При оцінці відносного ризику і відношення шансів настання ТЕЛА в групі 3 відмічено достовірне зниження цього показнику у порівнянні з групою 1 – $OR_{13} = 6,1$ [1,7–21,4] ($p= 0,005$), $RR_{13} = 2,8$ [1,5–5,2], ($p=0,001$). Між іншими групами достовірної різниці не було ($p>0,05$).

Загальний рівень летальності склав 69,23%: в групі 1, пацієнти якої отримували профілактичні дози еноксапарину померло 13 пацієнтів (92,9%), в групі 2 – 17 (85%), а в групі 3 – 33 (56,9%). Тобто рівень летальності був достовірно нижчим в групі 3 ($p_{13}=0,0005$, $p_{23}=0,0001$). Між першою і другою групою достовірних відмінностей не було ($p>0,05$).

В групі 3 визначено достовірно менший відносний ризик настання летальних виходів: $RR_{13}=1,6$ [1,23–2,09] ($p_{13}=0,0005$), $RR_{23}=1,47$ [1,10–1,96] $p_{23}=(0,0089)$. В структурі причин смертності переважали тромбоемболічні ускладнення з достовірно нижчим відношенням ризику в 3 групі $RR_{13}=2,11$ [1,04–4,27] ($p=0,004$). Таким чином використання лікувальних доз еноксапарину є одним з ключових напрямків терапії і позитивно впливає на виходи у хворих з коронавірусною хворобою, зменшуючи ризики настання тромбоемболій.

ВИСНОВКИ

Тромбоемболічні ускладнення є серйозною проблемою у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 і вносять суттєвий вклад у формування високого рівню летальних виходів, що за нашими даними відповідає 31,9%.

Існуючі підходи до тромбoproфілактики з використанням низьких (4000 анти-Ха МО на добу) доз низькомолекулярного гепарину (еноксапарин) мають незадовільну ефективність через високу інцидентність (64,3%) розвитку тромботичних та тромбоемболічних подій у пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби.

Модифікація тромбoproфілактики з використанням терапевтичних доз еноксапарину (1600–2000 анти-Ха МО /добу) сприяє достовірному зниженню інцидентності тромбоемболічних ускладнень до 22,4% порівняно з традиційним режимом тромбoproфілактики.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Ця дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 23.10.2020

Опубліковано онлайн / Published online: 29.12.2020

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy./G. Grasselli, ; A. Zangrillo, ; A. Zanella, et al. // JAMA. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
2. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response./ G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi // JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1545-1546. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
3. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China./ Y.Shang, C. Pan, X. Yang, et al. // Ann Intensive Care. 2020; 10: 73. Published online 2020 Jun 6. doi: 10.1186/s13613-020-00689-1.
4. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines./A. Fara, Z. Mitrev, R. A. Rosalia, B. M. Assas // Open Biol. 2020 Sep; 10(9): 200160. Published online 2020 Sep 23. doi: 10.1098/rsob.200160
5. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy./ T.Iba, J. H. Levy, J. M. Connors, et al. // Crit Care. 2020; 24: 360. Published online 2020 Jun 18. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
6. Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2/ B. Pamukcu // AnatolJCardiol.2020.56727/Oct; 24(4): 224–234. Published online 2020 Sep 24. doi: 10.14744/
7. COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications. /Z. T. Mezalek, H.Khibri, W. Ammouri et al. // Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26: 1076029620948137. Published online 2020 Aug 14. doi: 10.1177/1076029620948137
8. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. Pathobiology. /G. D. Wool, J. L. Miller// 2020 Oct 13 : 1–13. Published online 2020 Oct 13. doi: 10.1159/000512007
9. How to Build the Plane While Flying: VTE/PE Thromboprophylaxis Clinical Guidelines for COVID-19 Patients./ A. Costa, E. S. Weinstein, D. R.Sahoo, et al.// . Disaster Med Public Health Prep. 2020 Jun 16 : 1–15. Published online 2020 Jun 16. doi: 10.1017/dmp.2020.195
10. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 “Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)”
11. Наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762 “Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
12. Наказ МОЗ України від 10.04.2020 № 852 “Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
13. Наказ МОЗ України від 30.04.2020 № 994 “Про внесення змін до додатку 6 Стандартів медичної допомоги Коронавірусна хвороба (COVID-19)”
14. Наказ МОЗ України від 16.06.2020 № 1411 “Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги Коронавірусна хвороба (COVID-19)”
15. Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2116 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»»
16. Наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»»
17. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)./A. C.Bertoldi, L.aDouglas, A.Espirito, et al. // Thrombosis ResearchVolume 196, December 2020, Pages 359-366https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026

KORSUNOV V., SKORYK V.

INFLUENCE OF DIFFERENT THROMBOPROPHYLAXIS REGIMENS WITH ENOXAPARIN ON THE COURSE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH SEVERE CORONAVIRUS DISEASE

Resume. Disorders of the hemostasis system play one of the key roles in the mechanism of pathogenesis of coronavirus disease. The prevalence of thromboembolic complications in patients with severe COVID-19 reaches 20–30%. Key guidelines provide guidance on the need for prophylactic doses of enoxaparin. However, the results of intensive care remain unsatisfactory and the search for the optimal dosing regimen of enoxaparin continues. The aim of the study was to compare the effect of different regimens of enoxaparin on the results of intensive care in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by SARS-nCoV.

Materials and methods. A single-center prospective comparative study was conducted, which for the period May–October 2020 included 91 patients with severe coronavirus disease with the development of bilateral pneumonia and ARDS. Depending on the dosage regimen of enoxaparin, patients were divided into three groups. Patients of group 1 (n = 14) received 4000 anti-Xa MO of enoxaparin per day, group 2 (n = 20) – 8000–1200 anti-Xa MO, group 3 (n = 57) – 1600–2000 anti-Xa MO / days. Statistical analysis of the results was performed using the program «Statistica 10». Estimated median, minimum and maximum values, standard deviation. Significance of differences in indicators was assessed using the nonparametric Wilcoxon test. The results were considered reliable at values of $p < 0.05$. Data are presented as $M \pm SD$ [min–max]. The relative risk (RR) and the odds ratio (OR) of adverse events (thromboembolic complications and mortality) were assessed.

Results. In group 1, 9 episodes of pulmonary embolism were recorded, which corresponds to 64.3%, in group 2 – 7 episodes (35.0%), and in group 3 – 13 (22.4%), ($p_{13} = 0.04$). The overall mortality rate was 69.23% and was significantly lower in group 3 – 56.9% than in group 1 – 92.9%, and group 2 – 85.0%.

Conclusions. The use of therapeutic doses of enoxaparin is one of the key areas of therapy and has a positive effect on outcomes in patients with coronavirus disease, reducing the incidence of thromboembolic complications.

Key words: coronavirus disease, respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, low molecular weight heparins.

КОРСУНОВ В.А., СКОРИК В.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНОКСАПАРИНА НА ХОД И ВЫХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме. Нарушение системы гемостаза играют одну из ключевых ролей в механизме патогенеза коронавирусной болезни. Распространенность тромбоемболических осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 достигает 20–30%. Ключевые руководства содержат рекомендации о необходимости использования профилактических доз эноксапарина. Однако результаты интенсивной терапии остаются неудовлетворительными и продолжается поиск оптимального режима дозирования эноксапарина.

Цель исследования – сравнить влияние различных режимов использования эноксапарина на результаты интенсивной терапии у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным SARS-nCoV.

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование, к которому за период май–октябрь 2020 г. включено 91 пациента с тяжелым течением коронавирусной болезни с развитием двусторонней пневмонии и ОРДС. В зависимости от режима дозирования эноксапарина, больных были разделены на три группы. Пациенты группы 1 (n = 14) получали 4000 анти-Xa МЕ эноксапарина в сутки, группы 2 (n = 20) – 8000–1200 анти-Xa МЕ, группы 3 (n = 57) – 1600–2000 анти-Xa МЕ/сутки. Статистический анализ результатов проведен с помощью программы «Statistica 10». Оценивали медиану, минимальные и максимальные значения, стандартное отклонение. Достоверность различий показателей оценивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$ [min–max]. Проводилась оценка относительного риска (RR) и отношение шансов (OR) развития неблагоприятных событий (тромбоемболических осложнений и летальности). Результаты. В группе 1 было зафиксировано 9 эпизодов тромбоемболии легочной артерии, соответствует 64,3%, в группе 2 – 7 эпизодів (35,0 %), а в группе 3 – 13 (22,4 %), ($p_{13}=0,04$). Общий уровень летальности составил 69,23% и был достоверно ниже в группе 3 – 56,9%, чем в группе 1 – 92,9%, в группе 2 – 85,0%.

Выводы. Использование лечебных доз эноксапарина является одним из ключевых направлений терапии и положительно влияет на исходы у больных с коронавирусной болезнью, уменьшая частоту развития тромбоемболических осложнений.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, тромбоемболия легочной артерии, тромбoproфилактика, низкомолекулярные гепарины.