

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

НИСКА СМЪРТНОСТ ОТ COVID-19 ИНФЕКЦИЯ
ПРИ ПЪЛНА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ С НИСКОМОЛЕКУЛЯРЕН ХЕПАРИН

С. Марчев, Й. Пейчев, Л. Сичанова, А. Симидчиев
Медицински институт на МВР – София

LOW MORTALITY FROM COVID-19
BY FULL ANTICOAGULATION WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN

S. Marchev, J. Peychev, L. Sichanova, A. Simidchiev
Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

Резюме:	<p><i>Тема:</i> Резултати от едноцентрово, проспективно, нерандомизирано проучване по отношение на смъртност, преживяемост и тежест на клинично протичане при хоспитализирани пациенти със SARS COV 2 инфекция на лечение с терапевтична доза антикоагулантна терапия. <i>Методи:</i> Проследени са всички пациенти, хоспитализирани в специално обособено COVID-19 отделение на Медицински институт на МВР, София, в периода от 06.04.2020 г. до 11.09.2020 г. При всички проследени са проведени RT PCR (real time reverse transcriptase polymerase chain reaction) тестове и бързи тестове за наличие на антитела (IgM или IgG) срещу SARS COV 2. Събрани са данни за демографска характеристика, клинична симптоматика, лабораторни резултати, придружаващи заболявания и краен изход. При всички пациенти е проведено рентгеново изследване на бял дроб и сърце. Основна цел на проучването е оценка на смъртността и преживяемостта на фона на рано започната пълна терапевтична доза на антикоагулантна терапия. <i>Резултати:</i> включени са 71 пациенти (52 мъже и 19 жени). Средната възраст на пациентите е $54,1 \pm 16,3$ г., най-младият пациент е на 18 години, най-възрастният на 84 г. Най-често изявените симптоми са обща отпадналост, фебрилитет, кашлица, диспнея. Почти всички пациенти (n:70) са лекувани от деня на постъпването си с терапевтична доза на нискомолекулярен хепарин (НМХ) – Nadroparine calcium x 86 anti-factor Xa IU на кг телесно тегло, двукратно дневно и 100% от тях са били на поне един широкоспектърен антибиотик. Средната продължителност на болничния престой е $11,6 \pm 5,9$ дни (минимално 1 ден, максимално 27 дни). Регистрирани са два смъртни случая (2.8%). Леталният изход при тези двама пациенти не е бил пряко свързан с клиничното развитие на инфекциозния процес. <i>Изводи:</i> Ранното приложение на терапевтична доза антикоагулантна терапия при инфекция със SARS-COV2 води до по-лека клинична изява на заболяването и до намаляване на смъртността. Необходимо е потвърждаване на тези резултати от по-големи рандомизирани проучвания за потвърждаване на предоставените данни.</p>
Ключови думи:	коронавирус, демография, антикоагулация, нискомолекулярен хепарин, смъртност
Адрес за кореспонденция:	<i>Доц. Сотир Марчев, дмн, Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР, бул. „Скобелев“ № 79, 1606 София, e-mail: sotir@4xm.com</i>

Abstract:	<i>Subject:</i> Results of a single-center, prospective, non-randomized study in terms of mortality, survival and severity of clinical course in hospitalized patients with SARS COV 2 infection with a therapeutic dose of anticoagulant therapy. <i>Methods:</i> All patients hospitalized from 06 April 2020 to 11 September 2020 in a specially designated COVID-19 Department of the Medical Institute of Ministry of Interior, Sofia, were followed. Real time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT PCR) tests and rapid antibody tests (IgM or IgG) against SARS COV 2 were conducted in all patients. Data on demographic characteristics, clinical symptomatology, laboratory results, accompanying diseases and final outcome were collected. In all patients, an X-ray examination of the lung and heart was conducted. The main goal of the study is an assessment of mortality and survival with early start of full therapeutic dose of anticoagulant therapy. <i>Results:</i> 71 patients (52 men and 19 women) were included. The average age of patients was 54.1 ± 16.3 years, the youngest patient was 18 years old, the oldest at the age of 84. Almost all patients ($n = 70$) were treated from the day of their admission with a therapeutic dose of low molecular weight heparin (NMX) – Nadroparine calcium $\times 86$ anti-factor Xa IU per kg body weight, twice daily and 100% of them were on at least one broad-spectrum antibiotic. The average length of hospital stay is 11.6 ± 5.9 days (minimum 1 day, maximum 27 days). Two deaths (2.8%). The lethal outcome in these two patients was not directly related to the clinical development of the infectious process. <i>Conclusions:</i> Early administration of a therapeutic dose of anticoagulant therapy in SARS-COV2 infection leads to a lighter clinical manifestation of the disease and a decrease in mortality. The results from larger randomized studies are required to confirm the data provided.
Key words:	coronavirus, demography, anticoagulation, low-molecular heparin, mortality
Address for correspondence:	<i>Assoc. Prof. Sotir Marchev, DM, DSci, Cardiology Clinic, Medical Institute of the Ministry of Interior, 79 Skobelev Blvd, Bg – 1606 Sofia, e-mail: sotir@4xm.com</i>

Увод

Коронавирусите представляват голямо семейство от едноврижни РНК вируси, които са известни на науката от няколко десетилетия. Тяхното клинично и епидемиологично значение става обект на интерес с появата на епидемиите от тежкия остър респираторен синдром COV (SARS COV) и респираторния синдром от Средния Изток (MERS), съответно през 2002 г. и 2012 г. Причинителите на тези две епидемии предизвикват различни по степен заболявания на дихателната система, от лека настинка до тежък остър респираторен синдром, свързан с висока честота на леталитет особено при пациентите в напреднала възраст (10% за SARS и 37% за MERS съответно) [1, 2].

В края на 2019 г. в китайския град Ухан са съобщени серия от случаи на респираторна инфекция с неустановен причинител и характерни компютър-томографски рентгенови промени. Впоследствие от епителните клетки на горните дихателни пътища на тези пациенти е изолиран нов тип Коронавирус и е наречен тежък остър респираторен синдром вирус 2 (SARS COV 2). По-късно причиненото от него заболяване доби-

ва известност като COVID-19. Започнала от пазар за морска храна в Ухан, епидемията от COVID-19 бързо се разраства из цялата територия на Китай и съседните страни, след което за няколко месеца достига пределите на европейските страни и останалата част от света. На 11 март 2020 г. СЗО обявява новопоявилата се зараза за пандемия. Данните за смъртността (4-5%) при инфекция с новия SARS COV 2 са пониски в сравнение с причинителите на предходните две пандемии от коронавирус (SARS и MERS), но значително по-големият брой заболели и съответно абсолютният брой на починалите пациенти определят значимостта на новата пандемия и определянето ѝ като световна здравна криза.

Вирусът на SARS CoV 2 прониква в гостоприемника основно през носната лигавица, устната кухина и конюнктивите, при вдишване на заразени аерозоли и контакт със замърсени повърхности. Механизмът на навлизане на вирусните частици в клетките се осъществява посредством свързване на така наречени spike глюкопротеини, разположени като „корона“ на повърхността на всеки вирус, към рецептори на

ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE 2), експресирани върху различни популации на човешките клетки [3]. Широкото разпределение на тези рецептори в човешкия организъм обяснява разнообразната клинична манифестация на инфекциозния процес и затруднява поставянето на диагноза. Основни патогенетични механизми в развитието на болестта представляват директното токсично увреждане на клетките от навлезлите вирусни частици и активираната имунна система, в крайната фаза на която се инициира възпалителна каскада с освобождаване на голямо количество цитокини и общо хиперкоагулбилно състояние [3].

Към момента липсва специфично етиологично лечение на причинителя на COVID-19, поради което опитите за повлияване на заболяването са насочени именно към тези познати патогенетични механизми. В настоящата статия ще бъде споделен нашият опит в лечението на 71 заболели с доказана SARS COV 2 инфекция. Основен акцент е ниската смъртност и клиничното протичане на заболяването на фона на рано започнатата пълна антикоагулантна терапия и едновременно антибиотично лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В периода от 06.04.2020 г до 11.09.2020 г в отделението за лечение на пациенти с COVID-19 на Медицински институт на МБР, София, са хоспитализирани 71 пациенти. При всички са проведени RT PCR (real time reverse transcriptase polymerase chain reaction) тестове и бързи тестове за наличие на антитела (IgM и/или IgG) срещу SARS CoV 2. Всички взети проби за PCR тест са изработени в собствена референтна лаборатория. Заболяването е доказано при 63 от пациентите на базата на клиничната симптоматика и позитивен резултат на проведените RT-PCR тестове за SARS COV 2. При останалите осем пациенти, при които е отчетен отрицателен резултат от RT-PCR тестовете, диагнозата е поставена на базата на клиничната картина, типични компютър-томографски образи и наличие на антитела срещу COVID-19 (IgM и/или IgG). Събрана е информацията относно демографските данни (пол, възраст), тежест на клиничното протичане, лабораторни резултати, рентгенови и компютър-томографски изследвания, придружаващи заболявания и изход от заболяването. Дозата на провежданата антикоагулантна терапия с Nadroparine calcium е определяна на базата на телесното тегло в килограми по формулата – 86 anti-factor Xa IU на кг телесно тегло, двукратно

дневно. Антибиотичната терапия е определена спрямо дадена антибиограма за конкретен изолиран причинител или по емпиричен принцип при липса на положителна посявка. Останалата терапия е съобразена с придружаващите заболявания и клиничния статус на пациента. Основна цел на проследяването е отчитане на честотата на преживяемост и смъртност.

РЕЗУЛТАТИ

От всички 71 анализирани пациенти 52 (73%) са от мъжки пол, останалите 19 (27%) са от женски пол. Средната възраст на хоспитализираните болни е $54,1 \pm 16,3$ г. и варира в границите от 18 до 84-годишна възраст. Най-често проявените симптоми са фебрилитет (при 98%), обща отпадналост (75%), кашлица, предимно суха (78%); диспнея (65%); стомашно-чревен дискомфорт (45%), болки в гърлото (45%) и др. Средният период, в който пациентите са диагностицирани след изява на симптоматика е 5 дни (1-10 дни). Преобладават случаите с леко до умерено тежко клинично протичане (64.8%), при 25 (35.2%) от пациентите се наблюдава тежко развитие на болестта с различно по степен органно засягане, включващо тежка пневмония и остра дихателна недостатъчност (13.4%), чернодробна увреда (25%), остро бъбречно засягане (13.4%) и в два случая полиорганна недостатъчност и летален изход (2.8%). С повишен риск се очертават пациентите в напреднала възраст и с придружаващи заболявания. Тридесет и трима (46%) от всички проследени са със съпътстваща артериална хипертония (АХ), осем (11%) имат исхемична болест на сърцето (ИБС); шестнадесет (23%) имат захарен диабет тип 2 (ЗД), шест (8%) са с хронична пулмопатия, същият брой пациенти имат придружаващо хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), мозъчносъдова болест (МСБ) и малигнено заболяване с различна първична локализация, осемнадесет (25%) не са съобщили за известни придружаващи заболявания.

В деня на хоспитализацията на всички проследени е направена рентгенография на бял дроб и сърце, като при четиридесет и четири (62%) са установени възпалителни изменения на белодробния паренхим, при пет от тях е направена повторна рентгенография. Единадесет от всички изследвани (15%) са подложени на компютър-томографско (КТ) изследване на гръдния кош, като при десет (91% от скенираните) са установени фокуси на опациетни зони тип „матово стъкло“. В един от случаите се е

наложило провеждане на повторна КТ на торакас, като е констатирана негативна динамика в развитието на белодробните изменения и белези на консолидация на възпалителните огнища, кореспондираща с влошаване на клиничния статус и параклиниката на пациента.

Използван е широк диапазон от лабораторни изследвания. Диференциалното броене на белите кръвни клетки в повечето случаи показва понижен брой на лимфоцитите, неутрофилите и еозинофилите. С прогресията на заболяването се наблюдава парадоксален ефект с увеличаване общия брой на белите кръвни клетки и изява на гранулоцитоза. Лабораторните възпалителни маркери hsCRP (референтна граница < 5 mg/ml) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) (референтна граница < 20 s) са повишени съответно при 50 (70.4%) и 52 (73.2%) от пациентите. При една част от проследените пациенти (n: 12, 23.0%) е изследван прокалцитонин (референтна стойност < 0,255 mg/l), който е повишен в 10 от случаите (19.2%). Силно повишените стойности на hsCRP > 100 mg/l и завишените стойности на прокалцитонин са свързани с тежко клинично протичане, по-изразени рентгенови и КТ промени и данни за насложена бактериална инфекция, доказана посредством микробиологично изследване на носогърлен секрет или храчка. Изолирани са причинители *St. aureus* (n:3), *Str. alpha haemolytic* (n:2), *E. coli* (n:3), *Candida albicans* (n:5). Наблюдавано е повишаване на стойностите на чернодробните трансаминази (AsAT и AlAT) или холестазните ензими (GGT) при 27 пациенти (38.0%). В хода на хоспитализацията 45 (63.3%) от изследваните са имали лабораторна констелация за различна степен на дихателна недостатъчност, дефинирана като Sat O₂ < 92% и pO₂ < 75 mm Hg. Както е известно, хиперкоагубилното състояние на организма е важна част от общия възпалителен процес, развиващ се в хода на COVID-19 инфекцията [4]. При 27 (38.0%) от нашите пациенти са установени повишени стойности на d-dimer (> 0,255) и фибрин-деградационните продукти. Наблюдава се корелация между стойностите на коагулационните показатели и тежестта в развитието на болестния процес, като пациентите с нормални или леко завишени стойности на d-dimer имат значително по-малко и по-леки по степен симптоми.

Двата основни стълба в лечението са рано започнатата антикоагулантна и антибиотична терапия. При почти всички пациенти (n:70) е приложено антикоагулантно лечение с Nadropar-

ine calcium в терапевтична доза. Антикоагулацията е започната в първите часове след хоспитализацията в отделението, независимо от изходните коагулационни показатели и е провеждана до края на болничния престой. В единствен случай е редуцирана наполовина дозата на НМХ с оглед скорошно кървене от ГИТ на фона на терапия с орален антикоагулант и тежък анемичен синдром. При по-голямата част от групата (50%) е приложена двойна антибиотична терапия, при 23% монотерапия и съответно в 27% от случаите се е наложило преминаване на повече от два препарата. Използвани са антибиотиките Азитромицин (n:51); Цефтриаксон (n:38); Левофлоксацин (n:19). Меропенем (n:9); Ципрофлоксацин (n:4); Ванкомицин (n:3); Амоксицилин/Клавулонова киселина (n:4); Пиперацилин/Тазобактам (n:1), Метронидазол (n:5). Терапията е определена емпирично с изключение на случаите, в които има изолиран конкретен причинител от микробиологично изследване и е дадена антибиограма. При 51 (71,8%) са прилагани антипиретици вследствие на трудно повлияващ се фебрилитет (дефиниран като аксиларна температура над > 38° C). Всички пациенти с прояви на дихателна недостатъчност са били на кислородна терапия, дозирана на базата на актуален артериален кръвногазов анализ. Използвани са назални катетри, лицеви маски и маска тип „Вентури“. Не е прилагана инвазивна изкуствена белодробна вентилация. Наблюдавана е корелация между тежестта на клиничната картина, интензитета на рентгеновите промени в белите дробове и степента на нарушение на кръвногазовата обмяна. Очаквано групата без дихателна недостатъчност е имала по-малко симптоми, по-леко изразено протичане и по-малък болничен престой (средно 9 дни) в сравнение с останалите пациенти (средно 15 дни). В случаите на тежко и протрахирано протичане на болестта и недостатъчно повлияване от водената терапия е проведен курс с Дексаметазон в начална доза 2 x 4 mg дн., последвана от 4 mg дн., средно за 8 дни (n случай : 11 ; 15.4%). Скоро след иницирането му е наблюдавана положителна динамика по отношение на общото състояние на пациентите, редукация на симптоматиката, овладяване на дихателната недостатъчност.

Средният престой на пациентите е 11,6 ± 5,9 дни, като варира в границите между 1 и 27 дни. Шейсет и девет (97.2%) от всички проследени са преживели периода на хоспитализация и са изписани в дома след стабилизиране на общото

състояние и повлияване на симптоматиката. При $n:26$ (36.6%) е доказано напълно изчистване на вируса след двукратно изследван PCR в рамките на 24 часа, останалите $n:43$ (60.5%) са дехоспитализирани с домашна карантина след поне един положителен резултат. Двама от пациентите завършват летално (2.8%). И в двата регистрирани случая проследените са от женски пол, на по-висока от средната възраст (63 и 75 г.), с множество придружаващи заболявания и при хоспитализацията са оценени в крайно тежко увредено общо състояние. При пациентката на 63-годишна възраст смъртният изход е настъпил вследствие на авансирал колоректален карцином с вторична дисеминация и развитие на полиорганна недостатъчност скоро след приемането в COVID отделение. Инфекцията е установена случайно след взет задължителен RT PCR при постъпване в друго отделение, като при проведеното рентгеново изследване на бял дроб не са установени типични изменения. Във втория случай смъртният изход е настъпил вследствие на тежък анемичен синдром след остра кръвозагуба от ГИТ на фона на провеждана орална антикоагулантна терапия. Отново не са били установени значими рентгенови промени в белите дробове и водещата клинична картина е представена от тежката анемия. Въпреки тежката анемия и след изключване на активно кървене от ГИТ пациентката е поставена на редуцирана доза антикоагулант предвид наличие на абсолютни показания за антикоагулация (ПМ и ДВТ).

ОБСЪЖДАНЕ

Проведеното от нас ограничено едноцентрово, нерандомизирано клинично проучване сред 71 пациенти с доказана SARS CoV 2 инфекция потвърждава натрупания до момента опит по отношение на разнообразната клинична изява и начин на протичане на това ново инфекциозно заболяване, развитието на характерни органични увреди и честота на леталитет. Хетерогенността в клиничната картина се определя от полипатогенетичните механизми, чрез които се реализира болестният процес. Основна роля в тези механизми заема активираната коагулационна каскада вследствие на локален и системен възпалителен отговор или в резултат на директно вирусно активиране [4].

Към момента не е установен специфичен лекарствен препарат срещу SARS CoV 2 и липсват големи рандомизирани клинични проучвания, които да предоставят точен и сигурен алго-

ритъм в лечението на това състояние. Решението за провеждане на пълна антикоагулантна терапия при проследените от нас пациенти е взето на базата на схващането на COVID-19 като заболяване в чийто ход се развива значим васкулит. Оценката на съобщените резултати показва, че смъртността може да бъде повлияна при приложение на антикоагулант. След задълбочен анализ на съобщените два летални случая става ясно, че инфекцията със SARS CoV 2 е придружаваща на основното заболяване и не е непосредствена причина за смърт. Изключването им от статистическия анализ по отношение на главната цел определя 100% преживяемост при останалите пациенти. Освен ниската смъртност е наблюдавано преобладаване на пациентите с леко до умерено тежко протичане на заболяването и по-кратък период на възстановяване в сравнение с други центрове в страната.

Известно е, че вирусните инфекции водят до често наслагване на бактериална суперинфекция, която води до бързо влошаване на клиничната картина. Въпреки липсата на сигурни доказателства като неизменна част от лечебния процес се очертава антибиотичната терапия. При нашето проследяване установихме, че приложението на поне един широкоспектърен антибиотик води до благоприятно повлияване на инфекциозния процес. Във връзка с излезлите научни публикации за антивирусното действие на Азитромицин, реализирано основно чрез ограничаване на вирусната инвазия в клетките [5], той е предпочетен в преобладаващата част на проучената група. Включването на втори или трети антибиотик се налага при неповлияваща се инфекция. Нашите наблюдения са особено положителни върху едновременното приложение на Азитромицин и Левофлоксацин, и при силно резистентните причинители – след добавянето на Меропенем.

Допълнителен ефект при тежко протичащите и протрахираните случаи е постигнат след започване на кортикостероидна терапия. Разнопосочни са мненията относно ползата от нейното приложение. Както вече беше споменато, основна роля в патогенезата на COVID-19 заема системният възпалителен отговор, който води до отделяне на проинфламаторни цитокини (IL2, IL7, IL6, TNF- α и др.) и при тежко протичащите случаи – до така наречената „цитокинова буря“. Опитът ни показва, че краткосрочното кортикостероидно приложение има положителен ефект върху болестния процес и не води до значими нежелани събития.

Малкият брой на проследените пациенти не може да даде статистически значими резултати по отношение на първичната цел на нашето проучване, но очертава положителна тенденция на висока преживяемост при едновременно приложение на антикоагулантна и антибиотична терапия в лечението на пациенти с доказана коронавирусна инфекция.

Библиография

1. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8):523-534.
2. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* 2013; 100(1):286-295.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder, et al. SARS-CoV 2 cell entry depends on ACE 2 and TMPRSS2. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.
4. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, et al. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(7):53. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01328-8>.
5. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, et al. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? *Clin Drug Investig.* 2020; 40:683-686. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00933-3>.

Постъпила за печат на 5 октомври 2020 г.



Сл. Джамбазов, Е. Меков, Г. Славчев, Т. Веков, Пл. Димитров КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ. ТЕОРИЯ, ПРАКТИКА, ПРЕПОРЪКИ

Под ред. на проф. Т. Веков и проф. Пл. Димитров.

Второ прераб. и доп. издание. Централна медицинска библиотека,
Медицински университет – София, 2020, 352 с.

Книгата “Клиничните изпитвания – теория, практика и препоръки” представя процеса на разработване на лекарствените продукти в частта за правилата за организация, провеждане, мониториране и докладване на резултатите от клиничните изпитвания на лекарствени продукти, моделирането и симулацията в клиничните изпитвания. Разгледани са основните статистически понятия, приложими в клиничните изпитвания, като са коментирани в контекста на използваните анализи в клиничните изпитвания. Особено ценни са клиницистите и вземащите решения в сферата на здравеопазването относно избора на една или друга фармакотерапия са главите, касаещи критичната оценка на публикуваните данни от клиничните изпитвания и на източниците на данни. Второто издание е допълнено с 8 нови глави, акцентирани върху биостатистика и доказателства от реалната практика.

Книгата е ценен пътеводител в основните правила на добрата клинична практика, видовете клинични изпитвания и техният дизайн, събирането на информацията и контрола на качеството, оценката на качеството на живот, мониторирането на променливите данни и докладването на нежелани събития. Авторският колектив включва лекари с опит в оценката на здравни технологии, преподаватели по социална медицина и икономика на здравеопазването и специалисти с практически опит в клиничните изпитвания, статистиката и управленски опит от болничната сфера. Това логично определя и многоаспектността на подхода към проблематиката на клиничните изпитвания и богатството на представената информация. Професионалният език, онагледяването на материала и яснотата на представяне правят четивото достъпно за широк кръг потребители. Книгата може да бъде полезна за всички специалисти, ангажирани в разработването на лекарствени продукти и в частност – в клиничните изпитвания, както и за лекари, фармацевти, здравни мениджъри и студенти.