



Значення тромбопрофілактики в пацієнтів із коронавірусною інфекцією



На початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) вважалося, що основним її ускладненням є неконтрольована імунна відповідь організму з активацією та проліферацією лімфоцитів й альвеолярних макрофагів – так званий цитокінівий шторм. Високий рівень зазначених цитокінів спричиняє генералізацію запальної реакції, підвищує проникність судинної стінки, що може призвести до розвитку поліорганної недостатності. Згодом стало відомо, що перебіг COVID-19 часто супроводжується тромботичними ускладненнями (венозний тромбоз, інфаркт міокарда, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, неврологічні порушення), ризик яких зростає у віддаленому періоді захворювання. Деякі дослідники вважають COVID-19 мікроvasкулярним захворюванням, оскільки вона супроводжується вираженим запаленням і тромбозом на рівні капілярів. Спробуємо розібратись, які патогенетичні процеси лежать в основі цих змін і які методи їх профілактики можна застосувати в пацієнтів із COVID-19.

Добре відомо, що для проникнення в клітину вірус SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), широко експресований на епітеліютах дихальних шляхів. Утім, рецептори АПФ-2 у значній кількості також представлені й на поверхні ендотеліальних клітин, які виступають внутрішню судинну стінку. На сьогодні отримано докази прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію. Зокрема, було доведено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліюцити кровоносних судин людини *in vitro* [1].

Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом, а також їх опосередковане пошкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами може зумовити виражену дисфункцію ендотелію. Ендотелій судин є активним паракринним, ендокринним й аутокринним органом, він необхідний для регуляції тону судин і підтримання гомеостазу [2].

Ендотеліальна дисфункція вважається провідним фактором порушень мікроциркуляції шляхом зміцнення судинного тону в бік вазоконстрикції з подальшого ішемією

органа, запаленням, асоційованим набряком тканини, а також із прокоагулянтним станом крові [3]. Ендотеліїт може пояснити системні порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19.

На сьогоднішній день ушкодження ендотеліальних клітин вважається базовим механізмом, який пов'язує запалення та тромбоз у разі тяжкого перебігу COVID-19. Патоморфологічні дослідження показали наявність як ендотеліального запалення, так і мікрovasкулярного тромбозу в таких хворих [4].

Основним проявом ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є артеріальні та венозні тромбози, що можуть траплятися в багатьох судинних басейнах. Так, поширеність венозного тромбозу серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії досягає 20-35%, тоді як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок був виявлений у 70-100% хворих, які померли від COVID-19 [5]. Клінічно значущі артеріальні тромбози, котрі призводять до розвитку інфаркту міокарда й інсультів, спостерігаються в середньому в 4% пацієнтів із COVID-19.

Водночас у хворих на COVID-19 має місце стан гіперзапалення, що характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) й інтерлейкін-6 – IL-6), які здатні зумовлювати запальні реакції з боку судинної стінки й асоціюються з тяжким перебігом захворювання [6, 7]. Ці порушення можуть спричинити тяжку дисфункцію ендотелію шляхом індукції рецептора ангіотензину II та С-реактивного протеїну, а також шляхом прямого пригнічення ендотеліальної NO-синтази [8]. Варто звернути увагу й на те, що при тяжкій COVID-19 вивільнення прозапальних цитокінів індукуює експресію тканинного фактора ендотелієм і мононуклеарами, що призводить до активації коагуляції й утворення тромбіну [9, 10].

Varga та співавтор. вважають, що важливу роль у пошкодженні ендотеліальних клітин у пацієнтів із COVID-19 відіграє індукція апоптозу та піроптозу. Це може пояснити системні порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах і клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19. Зазначена гіпотеза надає теоретичне обґрунтування для терапії, спрямованої на захист і стабілізацію ендотеліальних клітин. Така стратегія може виявитися особливо актуальною для вразливої категорії пацієнтів, які вже мають ендотеліальну дисфункцію (чоловіки, наявність в анамнезі куріння, артеріальної гіпертензії, діабету, ожиріння, встановлених серцево-судинних захворювань).

Якщо брати до уваги ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, виникає необхідність у застосовуванні антитромбоцитарних препаратів із метою профілактики первинних і повторних кардіоваскулярних подій. Оскільки важливими чинниками патогенезу цих ускладнень у пацієнтів із COVID-19 є не лише традиційні фактори ризику тромбоутворення, а й запальні процеси (цитокіновий шторм), логічно припустити доцільність застосування антитромбоцитарного препарату, котрий зміг би поєднати протизапальні й ендотеліопротекторні властивості. Саме таким лікарським засобом є трифлузал, представлений на українському фармацевтичному ринку препаратом Дісгрєн. Трифлузал характеризується антитромбоцитарною ефективністю, зіставною з такою ацетилсаліцилової кислоти (АСК), але має сприятливіший профіль безпеки, доведений результатами клінічних досліджень [11].

Антитромбоцитарний вплив трифлузал поєднує з іншими важливими плеїотропними ефектами. На відміну від АСК, він потенціює дію ендотеліального фактора вазодилатації NO, здатен стимулювати синтез NO ендотелієм, а також збільшувати експресію ендотеліальної NO-синтетази приблизно на 57%. Трифлузал блокує циклооксигеназу-1 і фосфодієстеразу-3, що сприяє пригніченню синтезу тромбоксану A₂ та зменшенню кальційзалежної агрегації тромбоцитів. Препарат стимулює

синтез природного антиагреганта й вазо-протектора простацикліну, а також циклічного аденозинмонофосфату, що відіграє важливу роль у регуляції судинного тону́су [12].

Трифлузал має кілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). На відміну від аспірину, він перешкоджає виділенню медіаторів запалення IL-1, IL-6, TNF- α , а також достовірно знижує рівень такого маркера запалення, як С-реактивний протеїн [13, 14].

Ендотеліопротекторний ефект і зменшення активності внутрішньосудинної агрегації сприяють поліпшенню реологічних властивостей крові: зниженню в'язкості крові в судинах різного діаметра, відновленню стабільності гемоваскулярного гомеостазу та зменшенню агрегаційної активності еритроцитів. Проявом зазначених ефектів є збільшення перфузії на рівні мікросудин (що підтверджується достовірним підвищенням об'ємної швидкості кровотоку) та поліпшення кисневого забезпечення тканин [15, 16].

Важливість антитромботичної терапії в пацієнтів із COVID-19 не викликає сумнівів, але, враховуючи високий ризик як артеріальних, так і венозних тромбозів, доцільним є поєднання антитромбоцитарного препарату з антикоагулянтом. У цьому випадку Дістрен також демонструє суттєві переваги порівняно з АСК, оскільки характеризується значно нижчим ризиком геморагічних ускладнень у разі комбінованого прийому з антикоагулянтом. Це особливо актуально в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, котрі мають підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту (ішемічний інсульт в анамнезі).

Здатність комбінації трифазалу й антикоагулянта додатково знижувати ризик тромбоемболічних подій була доведена у великому рандомізованому проспективному багатопроцентному клінічному дослідженні NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation), у якому брали участь пацієнти з фібриляцією передсердь.

При комбінованому лікуванні середній рівень міжнародного нормалізованого відношення в обох групах був нижчим, аніж у разі антикоагулянтної терапії (1,93 vs 2,47 відповідно; $p < 0,001$), що значно зменшує ризик виникнення судинних подій, не підвищуючи ризику розвитку геморагічних ускладнень. Досліджені раніше комбінації варфарину з АСК таких характеристик не мали.

Переваги Дісгрену порівняно з АСК щодо співвідношення користь/ризик геморагічних ускладнень доведено результатами метааналізів. Згідно з даними кокранівського огляду, пацієнти, котрі приймали трифлузал, мали суттєво нижчу частоту кровотеч порівняно з АСК – як малих (BP 1,60; 95% ДІ 1,31-1,95), так і великих (BP 2,34; 95% ДІ 1,58-3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів.



EUROPEAN STROKE ORGANISATION **RECOMMENDED (Class I, Level A)¹**

Дісгрєн

Трифлузал

КОМПЛЕКСНА ДІЯ, БЕЗПЕКА ТА НАДІЙНІСТЬ:

- ❖ ПОТРІЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ДІЯ¹
- ❖ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЯ СУДИН²
- ❖ ЗМЕНШЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ³
- ❖ ПОЛІПШЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА ПЕРФУЗІЇ ТКАНИН⁴
- ❖ МІНІМІЗАЦІЯ ГЕМОРАГІЧНИХ РИЗИКІВ⁵



Grupo Uriach

1. Drago, 1998 Arc5506821-33
2. "Epilobium cyprianum a gjuževacima", 2014, 23. 9P 3. – C. 52 – 59
3. 11.0000001, November 1, 2004, 373 (6) 5735-5726
4. Warner Med J. 2015; Sept/Oct/55:1227-34. doi: 10.3390/jmg.2015.56.5.1227
5. Cochrane Database Syst Rev 2005; (11)CD 004296

[illegible]

Отже, у вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК. При цьому трифлузал значно рідше спричиняє кровотечі навіть у разі супутнього застосування антикоагулянтної терапії, має значну перевагу в проти- запальному й ендотеліопротекторному ефектах, що гарантує високу якість і безпечне застосування, особливо в пацієнтів із коморбідністю та в умовах пандемії COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**