

*На правах рукописи*



**Давтян Паруйр Артакович**

**Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на  
развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с  
COVID-19**

**3.1.20. Кардиология**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Загидуллин Науфаль Шамилевич**

**Официальные оппоненты:**

**Явелов Игорь Семенович** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

**Ломакин Никита Валерьевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «09» сентября 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) связана с высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. Повышенная частота тромботических событий, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ), тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальную тромбоэмболию (АТЭ), а также инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), были описаны в группе тяжелобольных госпитализированных пациентов [Hanif M. et al., 2020; Klok F. et al., 2020; Spyropoulos A. et al., 2020]. Патологоанатомические исследования показывают, что у 60-100% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, на вскрытии обнаруживаются ВТЭ или ТЭЛА [Lax S. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020]. Имеется незначительное число данных о частоте тромботических осложнений и смертности в период после выписки пациентов с COVID-19, при этом предыдущие исследования ограничивались небольшими размерами выборки, ретроспективным дизайном и нестандартизированным наблюдением [Roberts L. et al., 2021; Patel U. et al., 2022]. Рекомендации по расширенной профилактике тромбозов после выписки пациентов с COVID-19 также противоречивы, предполагая либо отсутствие рутинной профилактики, либо индивидуальный подход с учётом факторов риска тромбообразования и кровотечения [Spyropoulos A. et al., 2020; Moores L. et al. 2022].

Ранее предпринимались попытки оценить предикторы тромбоза или смерти в постгоспитальном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 с сопутствующими соматическими заболеваниями. Результаты рандомизированных исследований указывали на повышенную частоту серьезных и фатальных тромботических осложнений, однако при использовании расширенной тромбопрофилактики наблюдалось снижение риска на 28–38% [Gibson C. et al, 2017; Spyropoulos A. et al., 2020]. Таким образом, недостаточное количество данных о влиянии антитромботической терапии на частоту развития смертности и сердечно-сосудистых событий в постгоспитальном отдалённом периоде

наблюдения у пациентов, перенёсших COVID-19, нуждается в уточнении и дальнейшем изучении.

### **Степень разработанности темы исследования**

Вопрос о назначении тромبوпрофилактической терапии в постгоспитальном периоде, у госпитализированных пациентов с COVID-19, является предметом постоянных дискуссий. В середине 2020 г., в нескольких медицинских центрах, дипиридамола и профилактическая терапия пероральными антикоагулянтами (ПОАК) рутинно назначались в раннем послевыписном периоде (через 30 дней после выписки) на основании рекомендаций экспертов. В сентябре 2020 г. этот подход был принят в международных рекомендациях класса С по профилактическому приему ПОАК [Spyropoulos A. et al., 2020]. Данные из реестра госпиталей США, подтверждают, что антикоагулянты применялись в течение 90 дней после выписки пациентов, госпитализированных с COVID-19 [Giannis D. et al., 2021] Результаты, полученные из реестра госпиталей Бразилии, указывают, что профилактический прием ривароксабана улучшает краткосрочные (35 дней) результаты пациентов с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений [Ramacciotti E. et al., 2022]. В РФ профилактические дозы ПОАК и дипиридамола применялись в нескольких медицинских центрах в ранний период после выписки (30 дней после выписки). Тем не менее, доказательная база антитромботической терапии ПОАК и дипиридамолом и их влияние на смертность и сердечно-сосудистые события у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в постгоспитальном отдалённом периоде была неоднозначна, а эффективность и безопасность описанной стратегии не подвергались систематической оценке.

### **Цель и задачи исследования**

Оценка влияния ПОАК и дипиридамола на развитие отдалённых сердечно-сосудистых событий у госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией.

1. Провести клинико-демографический анализ особенностей госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией.

2. Оценить данные общей смертности и сердечно-сосудистых событий пациентов, госпитализированных и выписанных из COVID-стационара, через 1 год наблюдения.

3. Провести анализ смертности и сердечно-сосудистых событий через 1 год наблюдения в зависимости от приёма рекомендованной анти тромботической терапии: приём ПОАК (ривароксабан, апискабан, дабигатран) и дипиридамола в профилактических дозировках в течение 1 мес. после выписки из стационара или отсутствия анти тромботической терапии.

4. Изучить динамику смертности и сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара с использованием Propensity Score Matching анализа в зависимости от рекомендованной анти тромботической терапии: ПОАК и дипиридамола.

### **Научная новизна**

1. На значительном числе госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией через 1 год после госпитализации показана динамика развития общей смертности и сердечно-сосудистых событий в зависимости от применяемой анти тромботической терапии.

2. Доказано влияние ПОАК и дипиридамола в снижении развития общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение первого года по сравнению с контрольной группой.

3. Показано влияние ПОАК и дипиридамола на риск развития сердечно-сосудистых событий через 1 год у пациентов с COVID-19 пневмонией по сравнению с контрольной группой.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

У пациентов с COVID-19 пневмонией было исследовано влияние анти тромботической терапии ПОАК и дипиридамола на развитие смертности и

сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в сравнении с контрольной группой, что позволяет определить раннюю тактику лечения пациентов группы высокого риска.

### **Методология и методы исследования**

В рамках данного одноцентрового ретроспективного исследования с историческим контролем, после выписки из стационара инфекционного госпиталя Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России было обследовано 2294 пациента, перенесших COVID-19, и на основе этих данных создан регистр. Исследование состояло из 3 этапов. На первом этапе был проведён поиск и анализ данных пациентов, госпитализированных в COVID-госпиталь, согласно критериям отбора, в исследование было включено 1746 пациентов. На втором этапе исследования был проведен анализ общей смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных и выписанных из COVID-стационара, в течение первого года наблюдения. На третьем этапе наблюдения была проведена оценка частоты развития общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий - ИМ, инсульта, ТЭЛА через 1 год наблюдения в зависимости от терапии ПОАК и дипиридамола или отсутствия антитромботической терапии. События отслеживались с помощью системы программы дистанционного подхода к данным, телефонных контактов и визитов в клинику. Если пациент умер до запланированного контакта, проводилось телефонное интервью с близкими родственниками. Пациентов исключали из дальнейшего исследования, если он не принимал рекомендованный режим антитромботической терапии, или сбор достаточной информации о режиме терапии был невозможен. Средством статистического анализа служило статистическое моделирование с открытым кодом R Studio.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с COVID-19 пневмонией имеют высокое бремя смертности и сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после выписки из стационара.

2. У пациентов с COVID-19 пневмонией, приём ПОАК и дипиридамола в течение 1 месяца после выписки приводит к снижению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года по сравнению с контрольной группой после выписки из стационара.

3. У пациентов с COVID-19 пневмонией, приём ПОАК и дипиридамола в течение 1 месяца после выписки приводит к снижению развития сердечно-сосудистых конечных точек (инсульт, ТЭЛА) в течение 1 года по сравнению с контрольной группой после выписки из стационара.

4. По данным Propensity Score Matching анализа показано, что приём ПОАК или дипиридамола у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение 1 месяца после выписки приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности через 1 год наблюдения по сравнению с контрольной группой. Приём дипиридамола снизил риск возникновения ТЭЛА, а приём ПОАК снижал частоту развития инсультов и ТЭЛА.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам паспорта кардиология – 4, 13, 15, 11.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования подтверждены проведенной статистической обработкой, также была проверена достоверность первичных документов: баз данных, историй болезни и копий выписок из них.

Исследование проводилось в рамках гранта РНФ «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдалённых последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)» (№ 22-18-20123).

Результаты исследований представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов г. Казань (2022г.), III Евразийском (Российско-Китайском) конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний г. Уфа (2022г.), X Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» г. Санкт-Петербург (2023г.), XIV Конгрессе кардиологов Республики Казахстан, г. Алматы, Казахстан (2022г.), Всероссийской научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», г. Уфа (2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 26 мая 2024г. на совместном заседании комиссии по специальности «Кардиология» и кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационной работы «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» внедрены в лечебно-диагностическую практику клиники БГМУ (г. Уфа) и образовательный процесс на кафедре Госпитальной терапии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования. Автору принадлежит ведущая роль в планировании работы, анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, наборе участников согласно критериям включения и невключения, проведении

клинического обследования и динамического наблюдение больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, составлении базы данных, статистической обработке с использованием необходимых методов, анализе полученных результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Основные положения диссертационной работы опубликованы в научных журналах и были лично доложены автором на отечественных и международных конференциях.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus ; 2 – иные статьи; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материалы и методы исследований; результаты работы и обсуждение полученных данных), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 132 страниц машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 37 рисунками, список литературы состоит из 182 источников: 14 отечественных и 168 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследовании принимало участие 1746 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонией, в период с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г. Пациенты были последовательно обследованы при выписке после госпитализации в инфекционном госпитале Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа). На постгоспитальном этапе через 1 год после выписки

из стационара оценивалась частота возникновения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий - ИМ, ТЭЛА и инсульта, кровотечений. Проведена оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от предложенной антитромботической терапии после выписки из стационара: приём дипиридамола 75 мг 3 раза в день или ривараксобана 10 мг 1 раза в день или дабигатрана 110 мг 2 раза в день или апиксабана 2,5 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель. Неблагоприятные события в динамике отслеживались через медицинскую информационную систему «РМИАС».

Средством статистического анализа служила среда статистического моделирования с открытым кодом R Studio. Описание признаков по группам исследования представлялось в виде медианы  $Me$  и межквартильного размаха (IQR)  $Q1-Q3$ . Медианы в трех и в двух группах сравнивались с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки различий в выживаемости строились кривые выживаемости  $S(t)$  с различными конечными точками (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) по методу Каплана-Майера. Выявление предикторов риска по рассматриваемым конечным точкам в разные периоды динамики наблюдения проводилось на основе построения однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса. Признак достоверно является предиктором риска наступления неблагоприятного события (конечной точки) в период  $t$ , если нулевая гипотеза о том, что  $\beta=0$  отклонялась согласно критерию Вальда при  $p < 0,05$ . Анализ проводился ретроспективно и для групп исследования не были соблюдены требования рандомизации, для доказательства эффективности предложенного лечения относительно частоты конечных точек была проведена процедура псевдорандомизации по методу Propensity Score Matching. После балансировки был проведен взвешенный логистический регрессионный анализ для предопределенных конечных точек исследования с использованием пакета «surveys» в R. Считали, что признак  $x$  достоверно оказывает влияние на вероятность наступления конечной точки для  $i$ -ого пациента, если коэффициент  $\beta$  значительно отличался от нуля при уровне  $p < 0,05$ .

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Исследование было ретроспективным, сплошным, нерандомизированным с историческим контролем.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Результаты собственных исследований

На первом этапе исследования проведена клинко-демографическая оценка. Анализ данных показал, что среди исследуемых 1746 пациентов, госпитализированных и выписанных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, преобладали женщины (1007, 57,6%) и медианный возраст составил 59 (48; 66) лет. По результатам КТ ОГК пациенты, включенные в исследование, имели поражение легких 40% (25; 50). Среди сопутствующих патологий наиболее частыми были АГ (36,7%), СД (11,39%), ИБС (8,3%), ХСН (7,9%), ХБП (3,5%), ХОБЛ (3,14%), перенесённый инфаркт миокарда (2,7%) и инсульт (1,9%).

Впоследствии 1746 пациента с перенесённым COVID-19 были разделены на три группы на основе рекомендуемого режима антитромботической терапии после выписки из стационара. Рекомендации по приёму антитромботической терапии после выписки из стационара соответствовали временным методическим рекомендациям версии №4 от 27.03.2020 г., №5 от 08.04.2020 г., №6 от 27.04.2020 г., №7 от 03.06.2020 г., №8 от 03.09.2020 г., №9 от 26.10.2020 г. временных

методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 57,4% пациента (n=1002) получали ПОАК (ривароксабан: 91,6% (n=918), 7,1% аликсабан (n=71), 1,3% дабигатрана (n=13) и 17,4% (n = 304) получали дипиридамолом. Контрольная группа состояла из 440 (25,2%) пациентов исследуемой популяции. При сравнении клинико-демографических данных между группами было показано, что пациенты в группе приёма ПОАК были старше - 59 (48;66) лет, по сравнению с группами дипиридамола - 56 (46;65, p<0,001) и контроля - 55 (43;63) лет (p<0,001, Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение клинико-демографических характеристик между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

Параметры больных	Группа с ПОАК Медиана (Q1; Q3) или %	Группа с дипиридамолом Медиана (Q1; Q3) или %	Группа без антитромботической терапии (Контроль) Медиана (Q1; Q3) или %	p
n	1002	304	440	
Пациенты, ж/м, %	56,4/43,6	58,7/41,3	61,1/38,9	0,270
Возраст, лет	59 (48; 66)	56 (46; 65)	55 (43; 63)	<0,001*
Поражение легочной ткани на КТ, %	40 (28; 50)	45 (25; 52)	36 (20; 50)	0,280
Примечание: * - статистически значимые различия при p <0,001 по точному критерию Фишера.				

Сравнение частоты встречаемости сопутствующих заболеваний между группами показало, что пациенты в группе приёма ПОАК имели более высокую частоту АГ - составив 39% (n=391), по сравнению с группами дипиридамола и контроля - 35,9% (n=109; p=0,012) и 30,8% (n=135; p=0,012) соответственно.

Сравнение встречаемости сопутствующих заболеваний между группами пациентов представлено на Рисунке 2.

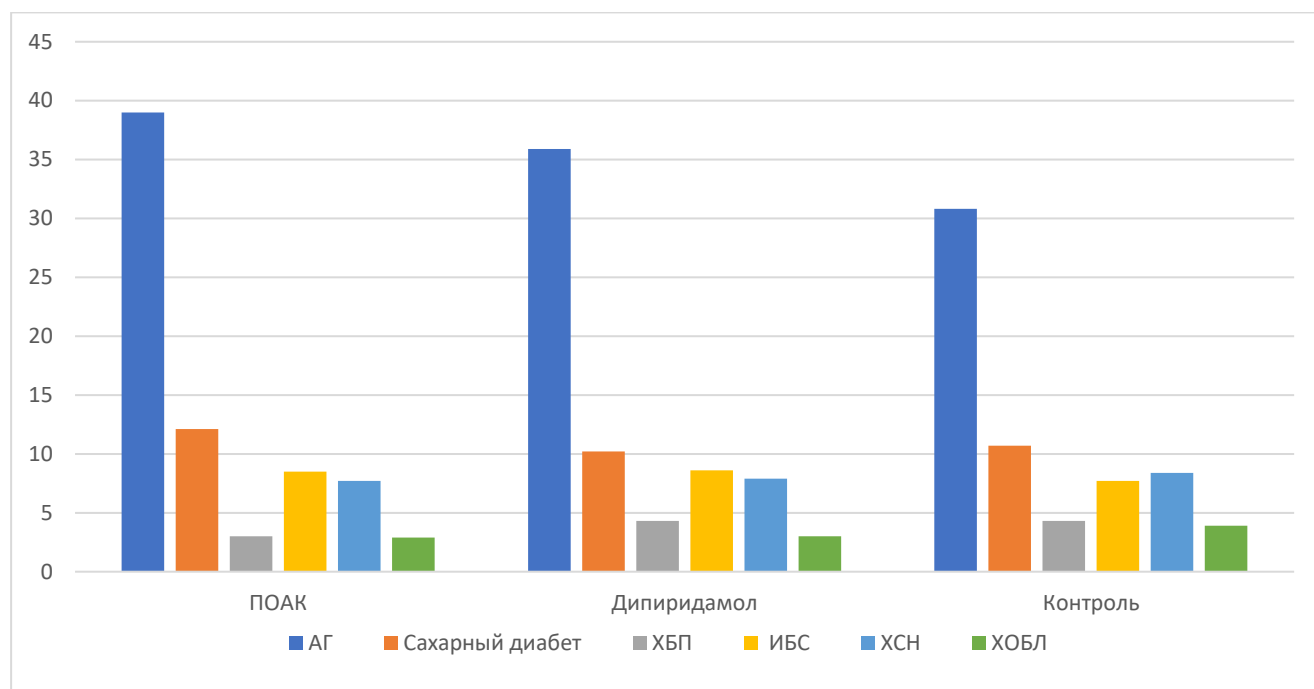


Рисунок 2 – Частота сопутствующих заболеваний между группами, получающими ПОАК, дипиридамолом и контролем

Сравнение показателей общего анализа крови на госпитальном этапе лечения не показало достоверных различий между тремя исследуемыми группами, статически значимые различия не были выявлены также и при сравнении параметров коагулограммы. Анализ биохимических параметров выявил достоверно более высокий уровень СРБ - 26,15 (48;66) ммоль/л в группе дипиридамола, по сравнению с группой приёма ПОАК - 26,00 (0;58,23) ммоль/л ( $p=0,002$ ) и контроля - 18 (0;48) ммоль/л ( $p=0,002$ ).

Сравнение терапии на госпитальном этапе лечения показало, что пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией группы ПОАК чаще получали глюкокортикостероиды ( $p<0,001$ ), антикоагулянты ( $p<0,001$ ) и ингибиторы ИЛ-6 ( $p<0,001$ ), по сравнению с группами дипиридамола и контроля (Таблица 2). По шкале IMPROVEDD-VTE группы статистически значимо не различались ( $p=0,127$ ) и не наблюдалось различий по постгоспитальной терапии ( $p=0,724$ ).

Таблица 2 - Сравнение госпитальной терапии между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

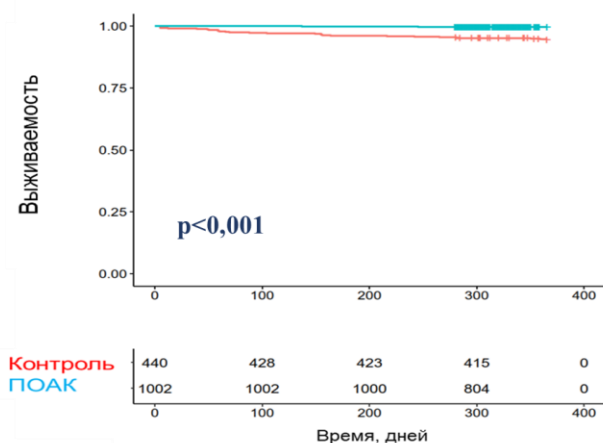
Лекарственный препарат	ПОАК (n=1002)		Дипиридамола (n=304)		Контроль (n=440)		p
	%	n	%	n	%	n	
Глюкокортикостероиды	90,6	908	88,8	270	69,5	306	p < 0,001*
Терапевтическая антикоагулянтная терапия	81,0	812	67,1	204	30,9	136	p < 0,001*
Ингибиторы янус-киназ	8,4	84	9,2	28	5,2	23	p=0,064
Антагонисты интерлейкина-6	60,9	610	51,3	156	34,1	150	p < 0,001*
Ремдесевир	7,7	77	7,9	24	8,4	37	p=0,724
Прим.: *- значимость различий в группах согласно критерию Фишера.							

В дальнейшем была проведена оценка частоты возникновения общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых событий: кровотечений, ИМ, инсульта, ТЭЛА и ФП через 1 год наблюдения в общей популяции пациентов (n=1747). Показано, что в общей когорте пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в отдалённом периоде отмечался высокий уровень неблагоприятных событий - общая смертность составила 2,11%, сердечно-сосудистая – 0,68%, частота возникновения инфаркта миокарда - 1,26%, инсульта - 0,63%, ТЭЛА - 0,22%, кровотечений – 0,057% и фибрилляции предсердий - 0,29%. Также проведена оценка развития общей и сердечно-сосудистой смертности через 1 год наблюдения в зависимости от рекомендуемой антитромботической терапии. Достоверно показано, что в группах приёма ПОАК и дипиридамола наблюдалось снижение общей смертности на протяжении 1 (p=0,005), 3 (p<0,001), 6 (p<0,001) и 12 мес наблюдения (p<0,001) (Таблица 3, Рисунок 3).

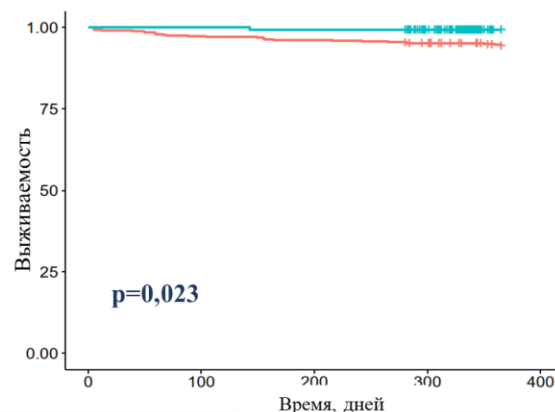
Таблица 3 - Сравнение общей и сердечно-сосудистой смертности между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

Параметры	ПОАК (n=1002)		Дипиридамола (n=304)		Контроль (n=440)		p
	%	n	%	n	%	n	
30-дневная общая смертность	0,0	0	0,0	0	0,9	4	0,005*
3-мес общая смертность	0,0	0	0,0	0	2,7	12	<0,001*
6-мес общая смертность	0,1	1	0,7	2	3,9	17	<0,001*
12-мес общая смертность	0,6	6	0,7	2	5,9	26	<0,001*
Сердечно-сосудистая смертность	0,6	6	0	0	2,0	9	<0,001*

Примечание: Статистически значимые различия при  $p = 0,05$  и  $p < 0,001$  по точному критерию Фишера.



Группа ПОАК - 0,6% vs. Контроль - 5,9%  
(OR 0,19 (95% ДИ 0,07–0,55),  $p < 0,001$ )



Группа дипиридамола - 0,7% vs. Контроль - 5,9%  
(OR 0,20 (95% ДИ 0,05–0,86),  $p = 0,023$ )

Рисунок 3 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития общей смертности пациентов в группах ПОАК и дипиридамола

Сердечно-сосудистая смертность через 12 месяцев наблюдения чаще встречалась в группе контроля - 2,0% случаев ( $n=9$ ,  $p < 0,001$ ), в группе ПОАК - 0,3%, а в группе, принимавшей дипиридамола, сердечно-сосудистая смертность не наблюдалась через 1 год. Результаты представлены на Рисунке 4.

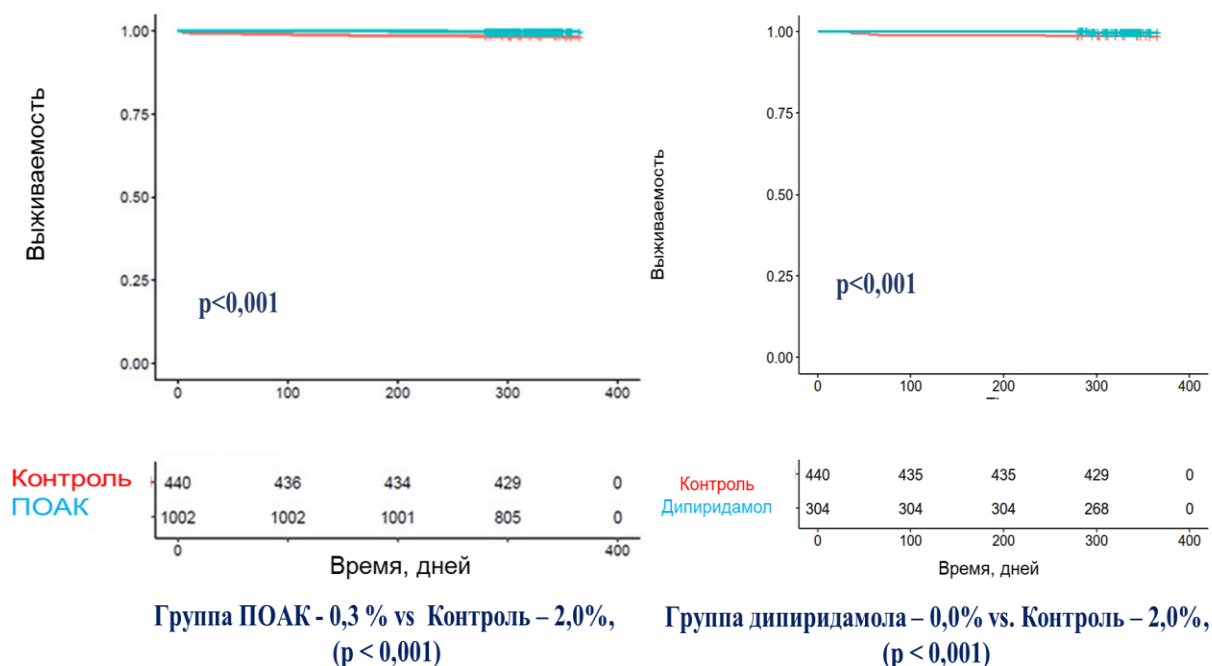


Рисунок 4 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития сердечно-сосудистой смертности в группах ПОАК и дипиридамола

Последующий анализ отдалённых сердечно-сосудистых событий показал, что у пациентов контрольной группы наблюдалась более высокая частота развития инсульта - 1,6% (n=7), по сравнению с группами дипиридамола - 0,3% (n=1, p=0,016) и ПОАК - 0,3% (n=3, p=0,014) соответственно. Данные различия были статистически значимыми (Рисунок 5)

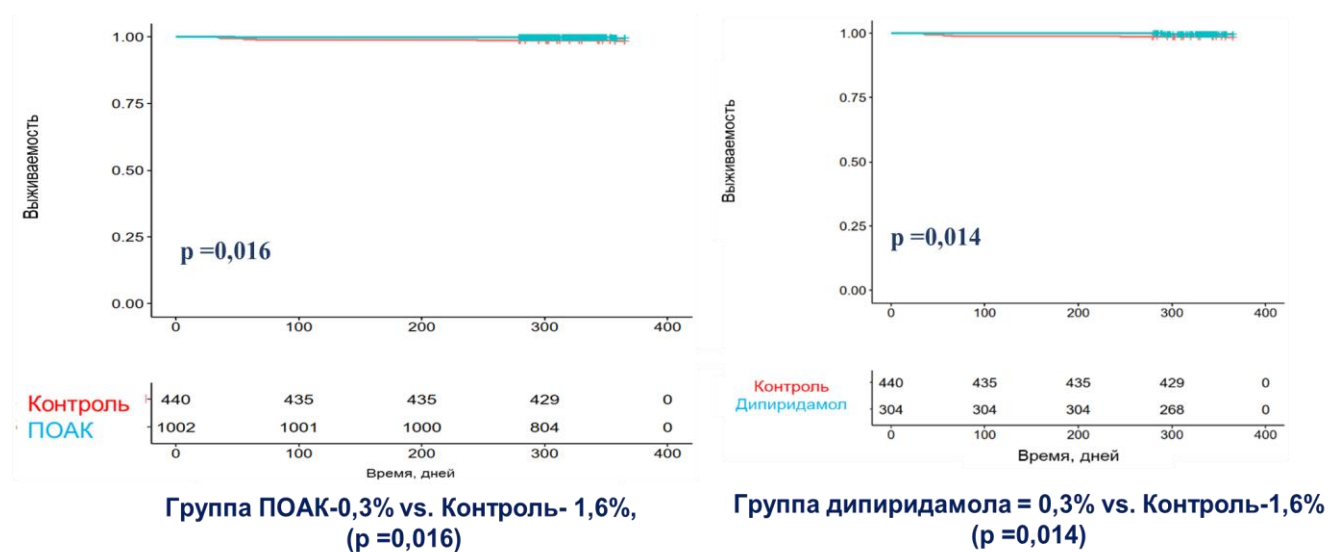


Рисунок 5 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития инсульта в группах ПОАК и дипиридамола

В течение всего периода наблюдения не было выявлено статистически значимых различий в распространенности инфаркта миокарда между группами ПОАК - 1,5% ( $p=0,63$ ) и дипиридамола - 0,7% ( $p=0,24$ ) по сравнению с группой контроля - 1,1%. Также не было выявлено достоверных различий частоты развития ТЭЛА в группах приема дипиридамола ( $p=0,053$ ) и ПОАК ( $p=0,081$ ).

В одномерной модели пропорциональных рисков Кокса лечение как ПОАК и дипиридамолом было связано со снижением риска смертности. Отношение рисков (ОР) для ПОАК составило 0,08 (95% ДИ 0,03-0,22,  $p < 0,001$ ). ОР смертности при приеме дипиридамола составило 0,35 (95% ДИ 0,17-0,72,  $p=0,005$ ).

На следующем этапе исследования, учитывая несбалансированность исходных характеристик, включенных в исследование пациентов групп ПОАК, дипиридамола и контроля по следующим показателям: артериальная гипертензия ( $p=0,012$ ), возраст ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p=0,002$ ), стационарное лечение кортикостероидами ( $p < 0,001$ ), стационарное лечение антикоагулянтами ( $p < 0,001$ ) и стационарное лечение антагонистами ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ) при сравнении сердечно-сосудистых конечных точек принято решение об использовании Propensity Score Matching анализа. Были использованы обобщенные модели множественного выбора со средним эффектом воздействия фактора (лечения) на объекты (АТТ) для взвешивания групп по шкале склонности, чтобы учесть потенциальный дисбаланс в характеристиках пациентов трех исследуемых групп. В анализ включались те параметры, которые имели статистически значимые различия или стандартизированные различия, превышающие  $>0,25$  между группами. Все перечисленные выше признаки были рассмотрены в качестве кандидатов в конфаундеры, то есть признаки, за счет которых наблюдалось смещение в группах.

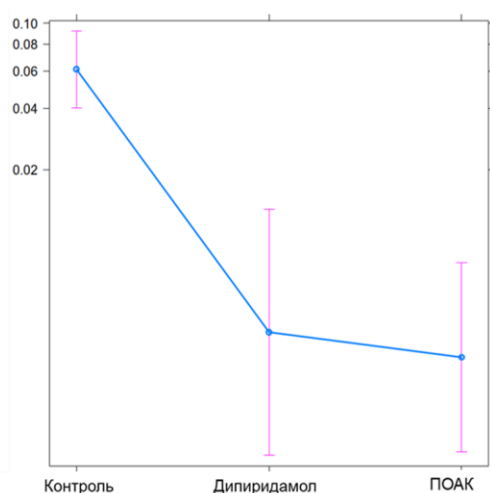
Впоследствии была проведена бинарная логистическая регрессия между тремя группами пациентов в отношении развития неблагоприятных конечных точек в течение всего периода наблюдения ( $393 \pm 87$  дней, Таблица 4).

Таблица 4 - Данные взвешенной бинарной логистической регрессии относительно неблагоприятных конечных точек в течение 1 года наблюдения

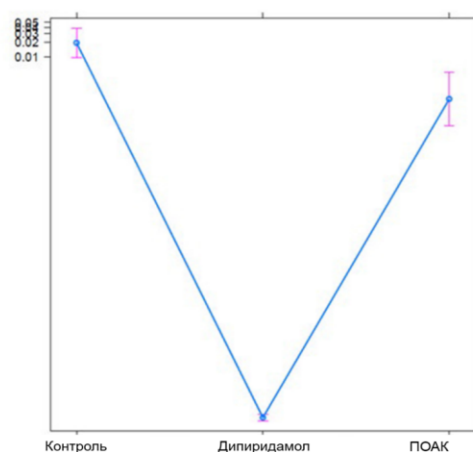
Параметр	ПОАК		Дипиридамо́л	
	$\pm$ SE	p	$\beta \pm$ SE	p
Общая смертность	-3,33 $\pm$ 0,60	<0,001*	-3,04 $\pm$ 0,76	<0,001*
Сердечно-сосудистая смертность	-2,69 $\pm$ 0,74	<0,001*	-17,95 $\pm$ 0,37	<0,001*
Инфаркт миокарда	-0,31 $\pm$ 1,00	0,757	-0,44 $\pm$ 0,65	0,498
Инсульт	-3,08 $\pm$ 1,23	<0,0122*	0,40 $\pm$ 1,23	0,743
ТЭЛА	-3,12 $\pm$ 1,42	0,028*	-17,05 $\pm$ 1,01	<0,001*

Прим.:  $\beta$  – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; \*- значимость различий в группах согласно точному критерию Фишера.

Пациенты, принимавшие ПОАК и дипиридамо́л, имели более низкую частоту смертности от всех причин по сравнению с группой отсутствия приёма антитромботической терапии: ПОАК - 0,2% (95% ДИ 0,1-0,7), дипиридамо́л - 0,3%, (95% ДИ 0,1-1,3) и группа контроля - 5,9%, (95% ДИ 4,0-9,2). Аналогичным образом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также снизилась в обеих группах лечения по сравнению с контролем (ПОАК <0,01%, 95% ДИ 0,0-0,1; дипиридамо́л <0,01%; 95% ДИ 0-0,1; контроль - 0,02%, 95% ДИ 0,01-0,4, Рисунок 6).



Вероятность развития общей смертности:  
Контроль-6.1% (95% ДИ 4,0-9,2) vs. Дипиридамо́л-0,3%  
(95% ДИ 0,1-1,3) vs. ПОАК-0,2% (95% ДИ 0,1-0,7)



Вероятность развития сердечно-сосудистой смертности:  
Контроль-0,02% (95% ДИ 0,01-0,4) vs. Дипиридамо́л<0,01% (95%  
ДИ 0,0-0,1) vs. ПОАК<0,01% (95% ДИ 0,01-0,1)

Рисунок 6 - График взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития общей и сердечно-сосудистой смертности в течение 1 года наблюдения в группах ПОАК, дипиридамо́ла и контроля

Дипиридамо́л значительно снижал риск развития ТЭЛА (<0,01%, 95% ДИ 0-0,1) по сравнению с контролем (0,03%, 95% ДИ 0-0,2), однако не было достоверно показано снижение частоты развития инсульта (дипиридамо́л - 0,8%, (95% ДИ 0,1-5,9); контроль - 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), так и ИМ (дипиридамо́л - 1,1%, 95% ДИ 0,2-5,9); контроль - 1,5%, (95% ДИ 0,6-3,5). Снижение риска развития инсульта наблюдалось в группе приёма ПОАК по сравнению с контрольной группой (ПОАК - 0,02% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль - 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), также наблюдалось снижение риска развития ТЭЛА (ПОАК - <0,01% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль – 0,03% (95% ДИ 0,0–0,2), при этом не было отмечено достоверной связи приёма ПОАК с частотой развития ИМ [ПОАК - 0,8% (95% ДИ 0,4-2,3), контроль – 1,5% (0,6-3,5)] (Рисунок 7).

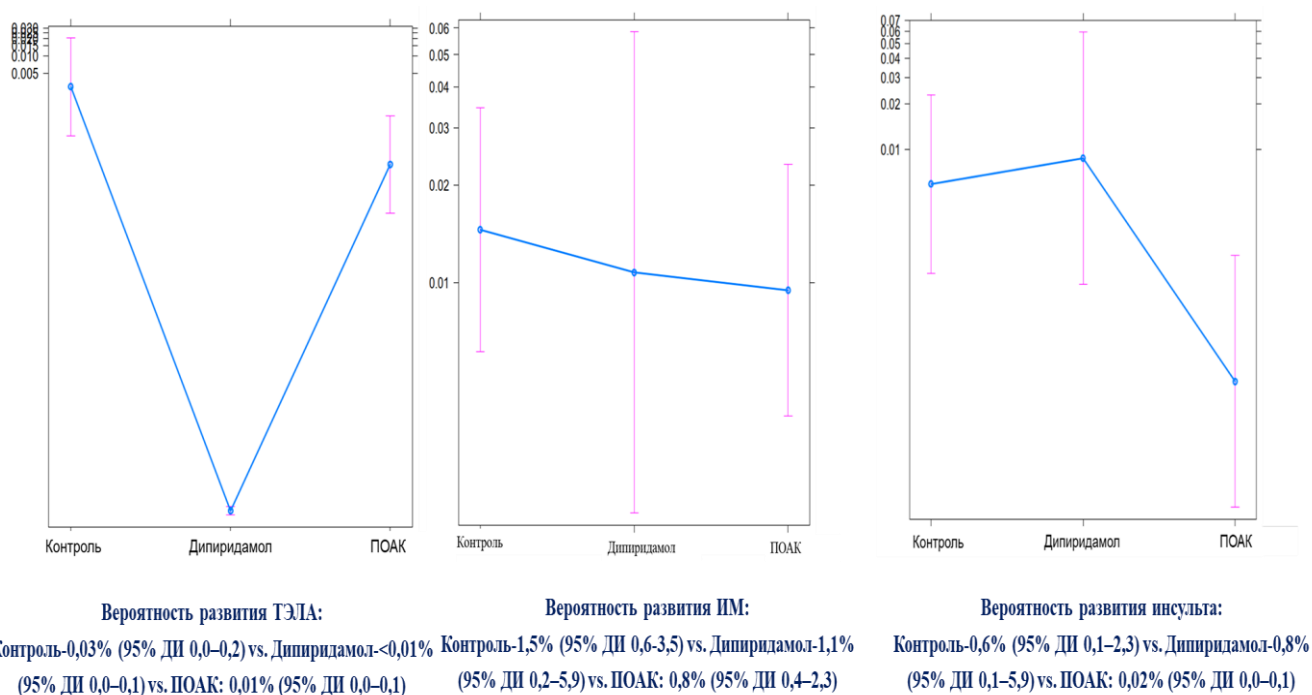


Рисунок 7 - Графики взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития ТЭЛА, инсульта в течение 1 года наблюдения в группах ПОАК, дипиридамо́ла и контроля

В более чем 80% случаев после перенесенной инфекции COVID-19 отмечались ее симптомы и большой проблемой стал постковидный синдром (long-COVID-19). Несмотря на достижения в терапии COVID-19, последствия данного

заболевания, включая широкий спектр сохраняющихся симптомов в постгоспитальном периоде остаются значительной клинической проблемой [Groff D. Et al., Lopez-Leon S. et al., 2023]. Нарушения коагуляции и тромбозэмболические осложнения являются характерными осложнениями COVID-19, приводящие к развитию сердечно-сосудистых событий и смертности в постгоспитальном периоде [П.А. Давтян и др., 2021]. Однако, ранняя диагностика и выявление пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, выписанных после стационарного лечения в COVID-госпитале, с нашей точки зрения, позволит заблаговременно выявить риски развития НССС и начать своевременное лечение.

В проведённом исследовании было показано, что профилактический приём как ПОАК, так и дипиридамола на протяжении 30 дней после выписки из стационара, достоверно приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности через 1 год наблюдения. Полученные результаты могут быть связаны с плейотропными механизмами действия препаратов, включая противовирусную активность, снижение воспалительной нагрузки, секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые представляет ключевые факторы воспаления во время коагуляции, следовательно, антитромботическая терапия может ослабить взаимодействие между воспалительным процессом и тромбозом при COVID-19. Дипиридамола привел к значительному уменьшению ТЭЛА, в то время как значимого влияния на частоту инсультов и инфарктов миокарда не наблюдалось. В тоже время ПОАК способствовали снижению частоты инсульта и ТЭЛА.

Таким образом, пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией в течение 30 дней после выписки из стационара рекомендуется приём ПОАК и дипиридамола в профилактических дозировках для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среди госпитализированных и выписанных с COVID-19 пневмонией пациентов преобладали женщины – 57,6%, наиболее частыми сопутствующими

заболеваниями были АГ – 36,7%, СД – 11,39%, ИБС – 8,3%, ХСН (7,9%), ХБП (3,5%), ХОБЛ (3,14%), перенесённый инфаркт миокарда (2,7%), инсульт – 1,9%.

2. В группе пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших анти тромботическую терапию после выписки из госпиталя, отмечался высокий уровень общей смертности и сердечно-сосудистых событий через 12 мес наблюдения: общая смертность – 5,9 %, сердечно-сосудистая смертность – 2,0%, инфаркт миокарда – 1,26%, инсульт – 0,63% и ТЭЛА – 0,22%,

3. Приём профилактических дозировок ПОАК и дипиридамола у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение 30 дней после выписки снижает общую смертность в течение 1 месяца ( $p=0,005$ ), через 3 месяца ( $p<0,001$ ), 6 месяцев ( $p<0,001$ ) и 12 месяцев наблюдения ( $p<0,001$ ). В группах ПОАК и дипиридамола реже наблюдались случаи сердечно-сосудистой смертности ( $p<0,001$ ) через 1 год наблюдения.

4. У пациентов принимающих ПОАК после выписки реже наблюдались инсульты ( $p=0,014$ ) в сравнении с контролем через 1 год наблюдения. В группе приёма дипиридамола инсульты по сравнению с контролем развивались реже ( $p=0,014$ ).

5. При Propensity Score Matching анализе пациенты в группах ПОАК и дипиридамола показали меньшую частоту общей смертности ( $p<0,001$ ) и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ) через 1 год наблюдения.

6. При Propensity Score Matching анализе приём ПОАК приводил к снижению риска развития инсульта ( $p=0,0122$ ), ТЭЛА ( $p=0,028$ ), однако не влиял на частоту ИМ ( $p=0,757$ ), а дипиридамол снижал риск развития ТЭЛА ( $p<0,001$ ), но не влиял на частоту развития инсульта ( $p=0,743$ ) и ИМ ( $p=0,498$ ) через 1 год наблюдения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с COVID-19 пневмонией рекомендуется приём ПОАК в течение 30 дней после выписки из стационара в дозировке: ривароксабан 10 мг

один раз в сутки, дабигатран по 110 мг два раза в сутки или апиксабан по 2,5 мг два раза в сутки для снижения риска развития инсульта, ТЭЛА, общей и сердечно-сосудистой смертности.

2. При наличии противопоказаний к приёму ПОАК, пациентам с COVID-19 пневмонией рекомендуется приём дипиридамола в дозировке по 75 мг три раза в сутки на протяжении 30 дней после выписки из стационара для снижения риска развития ТЭЛА, общей и сердечно-сосудистой смертности.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? / **П. А. Давтян**, Р. М. Гумеров, Ш. З. Загидуллин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 53-58. (Обзор) [Scopus].

2. Сердечно-сосудистые и другие факторы смертности при COVID-19 / Д. Ф. Гареева, З. А. Багманова, И. А. Лакман, А. В. Тюрин, Р. М. Гумеров, Д. И. Еникеев, **П. А. Давтян** // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2021. 21- 23 октября 2021 г., Санкт-Петербург, Россия -2021- С. 71.

3. Сердечно-сосудистые факторы риска летальности при COVID-19 / Т. И. Мусин, З. А. Багманова, **П. А. Давтян**, И. А. Лакман, Р. М. Гумеров, Н. Ш. Загидуллин//Тезисы Ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2021», 7-9 сентября 2021 г. Москва, Россия// Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2-2. – С.11-12.

4. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, **П. А. Давтян** // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 35–41. (Обзор) [Scopus].

5. Влияние ривароксабана на частоту развития впервые выявленной фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти у госпитализированных пациентов перенесших COVID-19 / Е. А. Бадыкова, **П. А. Давтян**, Д. Ф. Гареева //

Сборник тезисов IV Евразийского (Российско-Китайского) конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний 2022. 27-28 ноября 2022 г. Уфа, Россия // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022.– № S8. – С. 37.

6. Ривароксабан после госпитализации пациентов с COVID-19 уменьшает риск сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде / Е. А. Бадыкова, **П. А. Давтян**, Д. Ф. Гареева, М. Р. Бадыков, И. А. Лакман, Н. Ш. Загидуллин // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2022. 29.09.2022 – 01.10.2022. Казань, Россия, -2022 - С. 77

7. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022669161 Российская Федерация.** Программа для оценки риска перевода пациента с COVID-19 на вентиляцию легких / И. А. Лакман, **П. А. Давтян**, Н. Ш. Загидуллин; заявитель и правообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет». – **Заявка № 2022668349; заявл. 07.10.2022; опубл. 17.10.2022, Бюл. № 10.** – 1 с.

8. Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19 / И. А. Лакман, **П. А. Давтян**, В. М. Тимирьянова, Н. Ш. Загидуллин // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2022. – Т. 37, № 4. – С. 38-45. [**Scopus**].

9. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L. J. Motloch, P. Jirak, L. Fiedler, I. A. Lakman, **P. A. Davtyan** // **Frontiers in Cardiovascular Medicine.** – 2022. – Vol. 9. – P. 916156. [**Scopus**].

10. Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors / L. Fiedler, L. J. Motloch, A. M. Dieplinger, P. Jirak, **P. Davtyan** // **Frontiers in Pharmacology** – 2023. – Vol. 14. – P. 1093396. [**Scopus**].

11. Сердечно-сосудистое бремя различных штаммов коронавируса SARS-COV-2 в отделенном периоде после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии / Е.А. Бадыкова, Д.Ф. Гареева, **П.А. Давтян**, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов, 21-23 сентября 2023 г. Москва, Россия - 2023 - С. 377.

12. Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение / И.А. Лакман, Д.Ф. Гареева П.А. Давтян, Загидуллин Н.Ш // **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 68–74. [Scopus].

13. Периоды максимального риска смерти на госпитальном и постгоспитальном этапе у пациентов с COVID-19 / Е.А. Бадыкова, **П.А. Давтян**, Д.Ф. Гареева, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов, 21-23 сентября 2023 г., Москва, Россия - 2023 - С. 373.

14. Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19 / Д. Ф. Гареева, И. А. Лакман, А. А. Агапитов, Л. Ф. Садикова, **П. А. Давтян** // **Терапевтический архив.** – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 29–35. [Scopus].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АТЭ – артериальная тромбоэмболия

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИЛ-6 – интерлейкин-6

МНО – международное нормализованное отношение

НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

ОР – относительный риск

ПОАК – пероральные антикоагулянты

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хронические болезни почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

COVID-19 (SARS-CoV-2) – новая коронавирусная инфекция «Coronavirus disease 2019»