

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

**На тему: “КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОБМЕЖЕННЯ ПРИЗНА-
ЧЕННЯ РИВАРОКСАБАНУ ПРИ COVID-19 У КАРДІОЛОГІЧНИХ ПА-
ЦІЄНТІВ”**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8801

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація. Промислова фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Ільченко Діана Олександрівна

Завідувач кафедри:

професор, д.мед.н. М.В. Хайтович

Науковий керівник:

професор, д.мед.н. Л.Л. Пінський

Київ – 2023 р.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури.....	7
1.1.Коронавірусна інфекція КОВІД-19: етіологія, клінічні прояви, лікування.....	7
1.2. Ривароксабан: механізм дії та метаболізм.....	13
1.3.Використання ривароксабану у кардіологічних пацієнтів, взаємодія з іншими препаратами.....	16
1.4. КОВІД-19 та кардіологічні ускладнення: тромботичні ризики, мікро- та макросудинні тромбози.....	20
1.5. Особливості призначення ривароксабану при КОВІД-19.....	23
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	26
2.1. Вибірка пацієнтів.....	26
2.2. Дослідження фармакокінетичних властивостей ривароксабану.....	26
2.3. Збір та аналіз даних.....	26
2.4. Контроль якості.....	26
Розділ 3. Результати власних досліджень.....	27
3.1. Результати вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану.....	27
3.2. Результати аналізу груп пацієнтів в постковідному періоді.....	27
3.3. Результати аналізу частоти призначення аміодарону разом із ривароксабаном в постковідному періоді.....	28
3.4. Результати досліджень частоти призначення статинів разом із	29

ривароксабаном в постковідному періоді.....	
3.5. Результати аналізу призначення бета-блокаторів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.....	31
3.6. Результати аналізу призначення блокаторів кальцієвих каналів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.....	33
3.7. Результати аналізу найбільш небезпечних комбінацій ЛЗ щодо виникнення ознак гіпокоагуляції.....	34
Розділ 4. Обговорення результатів.....	36
4.1. Обговорення ролі ривароксабану в профілактиці та лікуванні тромботичних ускладнень при КОВІД-19.....	36
4.2. Обговорення результатів дослідження впливу ривароксабану на клінічний перебіг КОВІД-19 при одночасному призначенні ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів.....	37
Висновки.....	39
Наукова новизна роботи.....	40
Практична значущість роботи.....	41
Практичні рекомендації.....	42
Список використаних джерел.....	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АльфаКоВ - альфакоронавірус
АЛТ - аланін-трансаміназа
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
АСТ - аспартат-трансаміназа
БетаКоВ – бета-коронавірус
ГаммаКоВ - гамма-коронавірус
ГКС - гострий коронарний синдром
ДельтаКоВ - дельтакоронавірус
ІМ - інфаркт міокарда
КоВ - коронавірус
ЛДГ - лактатдегідрогеназа
ЛКоВ - людський КоВ
МЕРС - близькосхідний респіраторний синдром
ППК - площа під кривою
ПСРМ - протеїн стійкості до раку молочної залози)
РЗД - рецептор-зв'язуючий домен
САРС-КоВ-2 - коронавірус 2, пов'язаний з важким гострим респіраторним синдромом
СРБ - С-реактивний білок
ТГВ - тромбоз глибоких вен
ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії
ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів
ЯК - янус-кіназа

ВСТУП

Коронавірусна інфекція КОВІД-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала глобальним викликом для систем охорони здоров'я всього світу. Запровадження ефективних методів профілактики, діагностики та лікування КОВІД-19 є важливим завданням сучасної медицини. Особливий інтерес вивченню патогенезу, клініки та лікуванню КОВІД-19 представляють кардіологічні пацієнти, у яких коронавірусна інфекція може призводити до розвитку складних ускладнень, зокрема тромботичних.

Одним з антикоагулянтів, що застосовуються у кардіологічній практиці, є ривароксабан - прямий інгібітор активного центру фактора Ха крові. У даній магістерській роботі ми зосередимо увагу на клініко-фармакологічних обмеженнях призначення ривароксабану у пацієнтів з КОВІД-19 та кардіологічними проблемами.

Актуальність теми дослідження взаємодії ривароксабану та інших лікарських засобів, які мають вплив на серцево-судинну систему, в контексті КОВІД-19 полягає у широкому поширенні коронавірусної інфекції та тромботичних ускладнень, що часто виникають у пацієнтів з цим захворюванням.

У першому розділі огляду літератури розглядаються етіологія, клінічні прояви та принципи лікування КОВІД-19. Другий розділ присвячений фармакологічним властивостям та механізму дії ривароксабану. Третій розділ розглядає особливості використання ривароксабану у кардіологічних пацієнтів. Четвертий розділ аналізує взаємозв'язок між КОВІД-19 та кардіологічними ускладненнями, зокрема тромботичними ризиками, венозними та артеріальними тромбозами. П'ятий розділ присвячений особливостям призначення ривароксабану при КОВІД-19.

Метою даної магістерської роботи є вивчення клініко-фармакологічних обмежень призначення ривароксабану у кардіологічних пацієнтів з КОВІД-19,

а також розробка рекомендацій щодо оптимального застосування цього препарату в зазначеній групі пацієнтів. Для досягнення мети ми проведемо аналіз наукових джерел, що висвітлюють використання ривароксабану у пацієнтів з різними кардіологічними захворюваннями та коронавірусною інфекцією, зосередивши увагу на клінічних дослідженнях та рекомендаціях провідних експертів.

Методи досліджень, які були використані в даному дослідженні, включають: ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів з КОВІД-19, які перебували на лікуванні в стаціонарі. статистичний аналіз отриманих даних з метою виявлення можливих кореляцій між призначенням ривароксабану та інших препаратів, а також наявністю тромботичних ускладнень та побічних реакцій; вивчення літератури щодо механізмів дії різних лікарських засобів та їх взаємодії з ривароксабаном, що допоможе розуміти можливі наслідки комбінованої терапії та її вплив на клінічний перебіг КОВІД-19.

Результати проведеного аналізу дозволять виявити особливості та обмеження призначення ривароксабану у пацієнтів з КОВІД-19 та кардіологічним анамнезом, що сприятиме формуванню рекомендацій щодо вибору найбільш безпечних та ефективних стратегій антитромботичної терапії в даній групі пацієнтів.

Таким чином, дана магістерська робота має на меті забезпечити науково обґрунтоване підґрунтя для оптимізації лікування пацієнтів з кардіологічними захворюваннями та коронавірусною інфекцією, а також зниження ризику тромботичних ускладнень внаслідок адекватного застосування ривароксабану. Результати дослідження можуть бути корисними для лікарів-кардіологів, терапевтів, інфекціоністів та інших фахівців, що займаються діагностикою та лікуванням пацієнтів із зазначеними станами.

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

1.1. Коронавірусна інфекція КОВІД-19: етіологія, клінічні прояви, лікування

Коронавіруси (КоВ) є вірусами з позитивним РНК-ланцюгом, які мають корона-подібний вигляд під електронним мікроскопом (corona - це латинський термін для корони) через наявність глікопротеїнів шипа на оболонці. Підродина Ортокоронавіруси родини Коронавіруси (порядок Nidovirales) класифікується на чотири роди КоВ: Альфакоронавірус (альфаКоВ), Бетакоронавірус (бетаКоВ), Дельтакоронавірус (дельтаКоВ), Гамма-коронавірус (гаммаКоВ)

Рід бетаКоВ подальше розділяється на п'ять підродів або ліній [1]. Геномна характеристика показала, що кажани та гризуни є ймовірними джерелами генів альфаКоВ та бетаКоВ. Навпаки, здається, що птахи є джерелами генів для дельтаКоВ та гаммаКоВ. КоВ стали основними збудниками вибухів захворювань на епідемічні респіраторні хвороби. Члени цієї великої родини вірусів можуть викликати респіраторні, ентеричні, печінкові та неврологічні захворювання у різних видів тварин, включаючи верблюдів, худобу, кішок та кажанів. З невідомих причин ці віруси можуть перетинати видові бар'єри та викликати у людини захворювання, що варіюються від загального застуди до більш важких хвороб, таких як МЕРС та САРС. На сьогоднішній день було виявлено сім людських КоВ (ЛКоВ), здатних інфікувати людину. Деякі ЛКоВ були виявлені в середині 1960-х років, інші - лише на початку нового тисячоліття. В цілому оцінки свідчать, що 2% населення є здоровими носіями КоВ, і ці віруси є відповідальними за близько 5% до 10% гострих респіраторних інфекцій [2].

Звичайні людські КоВ: ЛКоВ-ОС43 та ЛКоВ-НКУ1 (бетаКоВ лінії А); ЛКоВ-229Е та ЛКоВ-NL63 (альфаКоВ). Ці віруси можуть викликати загальний

застуд та самообмежуючі інфекції верхніх дихальних шляхів у імунокомпетентних осіб. Однак у людей зі зниженим імунітетом та літніх людей через ці віруси можуть виникнути інфекції нижніх дихальних шляхів.

Інші людські КоВ: САРС-КоВ та МЕРС-КоВ (бетаКоВ лінії В та С відповідно). Ці віруси вважаються більш вірулентними та здатними викликати епідемії, що проявляються респіраторними та екстрареспіраторними проявами різної клінічної тяжкості [3].

Хоча походження САРС-КоВ-2 наразі невідоме, широко припускається, що він виник з тварин, що свідчить про зоонотичну передачу. Геномні аналізи свідчать, що САРС-КоВ-2, ймовірно, виник зі штаму, знайденого у кажанів. Порівняння геному людського САРС-КоВ-2 з відомими коронавірусами тварин дійсно виявило високу гомологію (96%) між САРС-КоВ-2 та бетаКоВ RaTG13 кажанів (*Rhinolophus affinis*) [4].

Подібно до САРС та МЕРС, було припущено, що САРС-КоВ-2 просунувся від кажанів до проміжних господарів, таких як панголіни та норки, а потім до людей. Нещодавно опублікований доповідь ВООЗ про можливі походження САРС-КоВ-2 була неоднозначною, оскільки вона не вказала чіткого походження вірусу; однак вона повідомила, що циркуляція САРС-КоВ-2 відбувалася вже у грудні 2019 року. У цьому звіті розглядалися декілька можливих гіпотез походження вірусу, які включали походження вірусу від тварини, передачу вірусу проміжному господарю та подальший перехід до людей [5].

Варіанти САРС-КоВ-2 виділені у таблиці 1.1 [6].

Таблиця 1.1

Варіанти, що викликають занепокоєння САРС-КоВ-2

Альфа (лінія В.1.1.7)	Варіант В.1.1.7 включає 17 мутацій у вірусному геномі. З них вісім мутацій є в спайковому (S) білку. N501Y демонструє підвищену спорідненість спайкового білка до рецепторів АПФ-2 (ангіотензинперетворюючий фермент), посилюючи приєднання вірусу та подальше проникнення в клітини господаря.
-----------------------	---

Бета (лінія В.1.351)	Варіант В.1.351 включає дев'ять мутацій у спайковому білку, з яких три мутації знаходяться в РЗД (рецептор-зв'язуючий домен) і збільшують афінність зв'язування з рецепторами АПФ.
Гамма (Р.1 походження)	Варіант В.1.1.28 містить десять мутацій у спайковому білку. Три мутації розташовані в РЗД, подібно до варіанту В.1.351.
Дельта (лінія В.1.617.2)	Варіант В.1.617.2 містить десять мутацій у спайковому білку.
Омікрон (рід В.1.1.)	Омікрон (В.1.1.529) став домінуючим ЛОС у багатьох країнах, і було ідентифіковано багато підваріантів, таких як ВА.1, ВА.2, ВА.3, ВА.4, ВА.5.

Клінічні прояви КОВІД-19:

Середній інкубаційний період САРС-КоВ-2 оцінюється в 5,1 дня, і у більшості пацієнтів симптоми з'являться протягом 11,5 днів після зараження [7].

Клінічний спектр КОВІД-19 варіюється від безсимптомних або слабосимптомних форм до клінічних захворювань, що характеризуються гострою дихальною недостатністю, що потребує штучної вентиляції легень, септичним шоком і поліорганною недостатністю.

Більшість пацієнтів, зазвичай, мають лихоманку, кашель і задишку, іноді біль у горлі, аносмію, анорексію, нудоту, нездужання, міалгії та діарею.

У США 70% з підтверджених випадків КОВІД-19 мали лихоманку, кашель, задишку, 36% міалгію, а 34% головний біль [8].

Але за оцінками від 17,9% до 33,3% інфікованих пацієнтів залишатимуться безсимптомними.

Мета-аналіз, що оцінював клініко-патологічні характеристики пацієнтів із КОВІД-19 у Китаї, повідомив про лімфопенію, підвищений рівень С-реактивного білка, підвищений рівень серцевих ферментів та патологію печінки. Інші відхилення лабораторних показників включали лейкопенію, підвищення рівня D-димеру, підвищення швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз, підвищення прокальцитоніну і порушення функції нирок [9].

Ще один мета-аналіз показав, що тяжкий перебіг захворювання спостерігався приблизно у 23% із рівнем смертності близько 6% пацієнтів, інфікованих КОВІД-19.

Підвищене співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, похідне відношення нейтрофілів до лімфоцитів і співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів вказує на запальний шторм, спричинений цитокінами [10].

Хоча КОВІД-19, хвороба, спричинена САРС-КоВ-2, переважно вражає дихальну систему, КОВІД-19 можна вважати системним вірусним захворюванням. (таблиця 1.2) [11].

Таблиця 1.2

Позалегеневі прояви коронавірусної інфекції

Ниркові прояви.	Гостре ураження нирок є найбільш частим позалегеневим проявом КОВІД-19. Інші клінічні та лабораторні прояви включають протеїнурію, гематурію, порушення електролітного балансу, такі як гіперкаліємія, гіпонатріємія, порушення кислотно-лужного балансу, такі як метаболічний ацидоз.
Серцеві прояви	Ураження міокарда, що проявляється ішемією/інфарктом міокарда (ІМ) та міокардитом. Інші поширені серцеві прояви включають ГКС, аритмії, кардіоміопатію та кардіогенний шок.
Гематологічні прояви	Лімфопенія. Інші відхилення лабораторних показників включають тромбоцитопенію, лейкопенію, підвищення рівня ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) і лейкоцитоз. КОВІД-19 також пов'язаний із гіперкоагуляцією, про що свідчить висока поширеність венозних і тромбоемболічних подій, таких як ТЕЛА, ТГВ, ІМ, ішемічні інсульти та артеріальні тромбози
Шлунково-кишкові прояви	Діарея, нудота та/або блювання, анорексія та біль у животі. Також описані випадки гострої мезентеріальної ішемії та тромбозу ворітної вени.

Гепатобіліарні прояви	Підвищення функціональних проб печінки, що проявляється різким підвищенням аспартат-трансамінази (АСТ) і аланін-трансамінази (АЛТ)
Ендокринологічні прояви	У пацієнтів з основними ендокринологічними розладами: аномальний рівень глюкози в крові, еуглікемічний кетоз і діабетичний кетоацидоз.
Неврологічні прояви	Крім аносмії та агевзії, інші неврологічні ознаки включають головний біль, інсульт, порушення свідомості, судомні розлади та токсичну метаболічну енцефалопатію.
Шкірні прояви	Акральні ураження, схожі на псевдоохолодження.

Спочатку, на початку пандемії, розуміння КОВІД-19 та його терапевтичного лікування було обмеженим, що викликало термінову необхідність пом'якшити цю нову вірусну хворобу за допомогою експериментальних методів лікування та перепрофілювання препаратів. З тих пір завдяки інтенсивним зусиллям клінічних дослідників у всьому світі було досягнуто значного прогресу, який призвів до кращого розуміння не тільки КОВІД-19 та його лікування, але також призвів до розробки нових терапевтичних засобів і розробки вакцини з небувалою швидкістю [12].

Наразі доступні різноманітні терапевтичні варіанти, які включають проти-вірусні препарати (ремдесивір, молнупіравір, паксловід), моноклональні анти-тіла проти SARS-CoV-2 (бебтеловімаб), анти-протизапальні препарати (дексаметазон), імуномодулятори (тоцилізумаб) доступні відповідно до дозволу на екстрене використання, або оцінюються для лікування КОВІД-19 [13].

Клінічна корисність цих методів лікування є специфічною та залежить від тяжкості захворювання або певних факторів ризику. Клінічний перебіг хвороби КОВІД-19 відбувається у 2 фази, рання фаза, коли реплікація SARS-CoV-2 найбільша до або незабаром після появи симптомів [14]. Протівірусні препарати

та лікування на основі антитіл, імовірно, будуть більш ефективними на цій стадії реплікації вірусу. Пізніша фаза хвороби обумовлена гіперзапальним станом, спричиненим вивільненням цитокінів і активацією системи згортання крові, що викликає протромботичний стан. Протизапальні препарати, такі як кортикостероїди, імуномодуюча терапія або комбінація цих терапій можуть допомогти в боротьбі з цим гіперзапальним станом більше, ніж противірусна терапія [15].

У таблиці 1.3 наведено короткий перелік останніх потенційних терапевтичних варіантів, запропонованих, дозволених або схвалених для клінічного використання при лікуванні КОВІД-19 [16].

Таблиця 1.3

Терапевтичних варіанти лікування КОВІД-19

Противірусна терапія	Молнупіравір, паксловід (ритонавір, ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір/ритонавір).
Нейтралізуючі антитіла проти	Реконвалесцентна плазма, РЕГН-КоВ2 (Касірівімаб та Імдевімаб): РЕГН-КоВ2 — це суміш антитіл, що містить два неконкуруючих антитіла IgG1.
Імуномодуючі засоби	Кортикостероїди, інтерферон- β -1a (IFN- β -1a), антагоністи інтерлейкіну (IL)-1, моноклональні антитіла до рецептора IL-6, тоцилізумаб
Оксигенація та вентиляція під	Традиційна киснева терапія, носова канюля з високим потоком, неінвазивна вентиляція з позитивним тиском, ендотрахеальна інтубація та інвазивна механічна вентиляція або екстракорпоральна мембранна оксигенація
Профілактика КОВІД-19	Вакцинація для запобігання інфекції SARS-CoV-2. Передконтактна профілактика для запобігання інфекції SARS-CoV-2

1.2. Ривароксабан: механізм дії та метаболізм.

Ривароксабан (Xarelto®; виробництва компанії Bayer Pharma AG, заснованої в Берліні, Німеччина) є прямим інгібітором активованого фактору згортання крові X з підвищеною селективністю (рисунок 1.1). Препарат складається з відносно невеликої молекули (її молекулярна маса становить 436 г/моль), яка майже нерозчинна у воді, і має високий рівень зв'язування з білками плазми (92-95%) (альбумін як домінуюча зв'язуюча речовина).

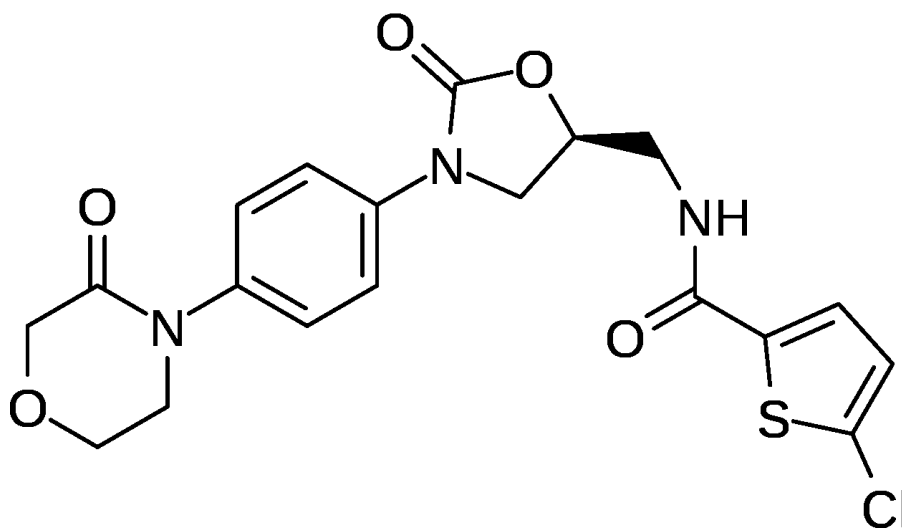


Рисунок 1.1. Структура ривароксабану [Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-rivaroxaban-17_fig1_256378229 [accessed 20 Apr, 2023]]

Механізм дії ривароксабану полягає в інгібуванні вільного активованого фактору згортання крові X, активованого фактору згортання крові X, зв'язаного з протромбіназою, і активованого фактору згортання крові X, пов'язаного з тромбом, залежно від концентрації. Однак він не має прямого впливу на агрегацію тромбоцитів, спровоковану аденозиндифосфатом, колагеном і тромбі-

ном. У 2008 році було підтверджено, що ривароксабан став першим новим пероральним прямим інгібітором активованого фактору згортання крові X, який отримав дозвіл на клінічне застосування, а точніше для профілактики венозної тромбоемболії (ТГВ) у дорослих людей, які мають планове хірургічне втручання з заміни колінного або кульшового суглоба [17].

Ривароксабан швидко всмоктується з досягненням максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) через 2-4 години після одноразового прийому (1,25-80 мг) і багаторазових доз (до 30 мг 2 рази на добу) (рисунок 1.2).

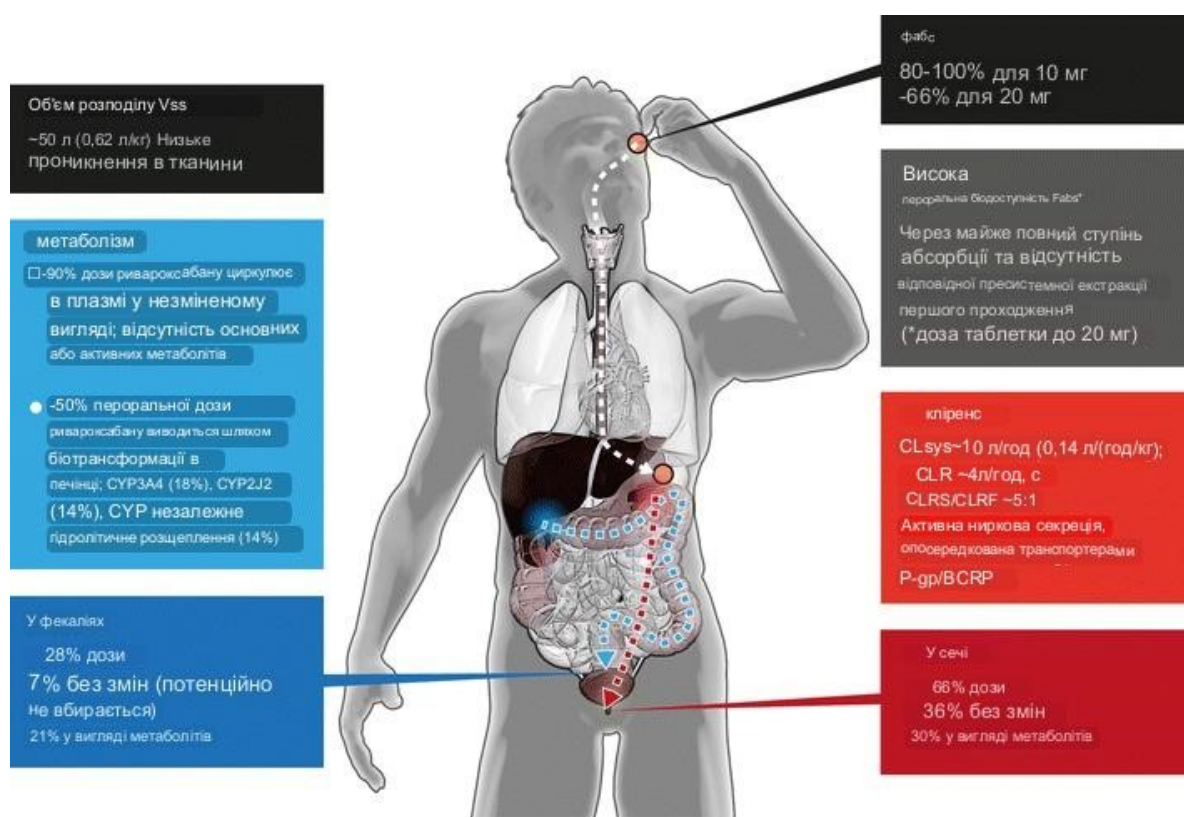


Рисунок 1.2. Короткий опис абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ривароксабану [Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-absorption-distribution-metabolism-and-elimination-of-rivaroxaban-3-16_fig2_256378229 [accessed 20 Apr, 2023]].

Після багаторазового дозування ривароксабан не накопичується до відповідної міри. Абсолютна біодоступність ривароксабану є відносно високою (80-

100%) для дози 10 мг незалежно від умов голодування чи їжі. За умов харчування суб'єктів таблетки 10 мг, 15 мг і 20 мг ривароксабану показують дозозалежну пропорційність. При пероральному прийомі натще біодоступність ривароксабану в дозі 20 мг знижується до 66 %. Коли таблетку ривароксабану по 20 мг приймають разом з їжею, у порівнянні з прийомом натще, середня площа під кривою (ППК) збільшується на 39 %. Це вказує на майже абсолютну абсорбцію та одночасно високу біодоступність ривароксабану при пероральному прийомі. Таблетки в дозі 10 мг можна приймати незалежно від прийому їжі. Таке застосування з їжею не впливає на ППК або C_{max} ривароксабану, отриманого при дозі 10 мг. Таблетки з дозою ривароксабану 15 мг і 20 мг слід приймати під час їжі. Зв'язування з білками плазми крові людини досягає приблизно 92–95 % із сироватковим альбуміном як домінуючою зв'язуючою речовиною. Через підвищене зв'язування з білками плазми ривароксабан не виводиться за допомогою діалізу. Його об'єм розподілу в стабільних умовах становить приблизно 50 л (0,62 л/кг), що підкреслює його низьку, відповідно помірну спорідненість до периферичних тканин. Виведення ривароксабану відбувається за подвійною системою: видалення незміненого препарату нирками та метаболічна трансформація та розпад агента. Близько третини (36%) дози виводиться у незміненому вигляді у вигляді діючої речовини із сечею. Беручи до уваги 36% дози ривароксабану, що виводиться із сечею, активна ниркова секреція становить 30%, а клубочкова фільтрація – 6% такого виведення [18].

Дослідження препарату *in vitro* та *in vivo* показують, що транспортери, включені в активну ниркову секрецію ривароксабану, представляють П-глікопротеїн (П-гп) і білок, що відповідає за резистентність до раку молочної залози [ПСРМ (ABCG2)]. Близько двох третин дози розщеплюється під час метаболізму. Ривароксабан метаболізується ферментами цитохрому P450 (CYP3A4/5, CYP2J2) і CYP-незалежними шляхами. CYP3A4 бере участь приблизно в 18 %, а CYP2J2 – приблизно в 14 % загального виведення ривароксабану. На додаток

до цієї окислювальної біотрансформації, гідроліз амідних зв'язків, не пов'язаний із СУР, становить 14% загального виведення ривароксабану. Метаболіти виводяться нирками та гепатобіліарною системою [19].

Нетрансформований ривароксабан є найважливішою речовиною в плазмі людини без домінуючих або активних циркулюючих метаболітів. Маючи системний кліренс приблизно 10 л/год, ривароксабан можна вважати препаратом із низьким кліренсом. Виведення ривароксабану з плазми досягає кінцевого періоду напіввиведення 5-9 годин у молодих суб'єктів і 11-13 годин у літніх пацієнтів. У той час як у людей похилого віку концентрація ривароксабану в плазмі є вищою, ніж у молодших, із приблизно в 1,5 раза вищим середнім значенням ППК, переважно через зниження загального та ниркового кліренсу без необхідності модифікації дози. Немає результатів для конкретних груп пацієнтів, таких як діти та підлітки. Клінічно значущих міжетнічних відмінностей між кавказькими, латиноамериканськими, афроамериканськими, японськими та китайськими пацієнтами щодо фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей ривароксабану не повідомлялося. Ці результати вказують на те, що фіксовані дози ривароксабану можна вводити без впливу етнічної приналежності [20].

1.3. Використання ривароксабану у кардіологічних пацієнтів, взаємодія з іншими препаратами.

Антагоністи вітаміну К (АВК) використовуються для антикоагуляції у людей з 1954 року і навіть були призначені тодішньому президенту Дуайту Ейзенхауеру після інфаркту міокарда. Однак через різні обмеження АВК (наприклад, взаємодія між ліками, вузьке терапевтичне вікно та необхідність аналізу крові для моніторингу терапевтичного ефекту), які впливають на специфічні мішені фактор Ха та/або фактор II, виявилися потенційно кращими терапевти-

чна стратегія подолання цих обмежень. Ривароксабан є прямим інгібітором фактора Ха і вивчався при різних тромбоемболічних та атеротромботичних станах [42]. Фактор Ха відіграє ключову роль як у внутрішньому, так і зовнішньому шляхах згортання крові, що призводить до подальшої активації тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан — це невелика молекула, яка оборотно пригнічує як вільний, так і пов'язаний із згустком фактор Ха. До недавнього часу він використовувався здебільшого для неклапанної фібриляції передсердь і глибокого венозного тромбозу або венозної емболії, але його використання зростає при дедалі більшій різноманітності судинних станів, зокрема при захворюваннях коронарних артерій, захворюваннях периферичних артерій і тромбопрофілактиці [21].

Стани при яких показаний ривароксабан та дози які належить примати в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) представлені у таблиці 1.3 [22].

Таблиця 1.3

Дозування ривароксабану за різними показаннями.

Стан	ШКФ	Доза
Неклапанна ФП	>50 мл/хв	20 мг щодня
	15-50 мл/хв	15 мг щодня
	<15 мл/хв.	Не рекомендується
Лікування ТГВ/ТЕЛА	>30 мл/хв	15 мг 2 рази на день протягом 3 тижнів, потім 20 мг щодня.
	<30 мл/хв.	Не рекомендується
Профілактика ТГВ/ТЕЛА при хірургічних втручаннях на кульшовому та колінному суглобах	>30 мл/хв	10 мг щодня
	<30 мл/хв.	Не рекомендується
Профілактика ТГВ/ТЕЛА при	>30 мл/хв	10 мг щодня
	<30 мл/хв.	Не рекомендується

гострих медичних захворюван- нях		
Стабільна ішемічна хвороба се- рця	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на день 2,5 мг 2 рази на день з обере- жністю Не рекомендується
Захворювання периферичних артерій	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на день 2,5 мг 2 рази на день з обере- жністю Не рекомендується
Синдром гострої коронарної ар- терії	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на добу 2,5 мг 2 рази на день з обере- жністю Не рекомендується

Ривароксабан вивчався за різними показаннями та має надійні позитивні дані щодо численних серцево-судинних показань, включаючи неклапанну фібриляцію передсердь, лікування та профілактику тромбозу глибоких вен і легеневої емболії, захворювання периферичних артерій, стабільне захворювання коронарних артерій, гострий коронарний синдром і венозну тромбоемболію у хворих на рак. Ці дані підтверджені обсерваційними дослідженнями, рандомізованими дослідженнями, систематичним оглядом і мета-аналізом. Ривароксабан також доведено, що він є економічно ефективним у всьому світі порівняно зі стандартними методами лікування за різними показаннями [23].

З іншого боку, рандомізовані клінічні дослідження ривароксабану при транскатетерному аортальному клапані, тромботичному антифосфоліпідному синдромі та серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду та обсерваційне когортне дослідження тромбу лівого шлуночка були негативними, тому ривароксабан не слід застосовувати цим пацієнтам [24].

Ривароксабан має низький потенціал взаємодії з іншими ліками, на відміну від вітаміну К антагоністів. У дослідженнях фази I зі здоровими добровольцями, ривароксабан не був змінений за допомогою антагоніста H₂-рецепторів ранітидину (150 мг двічі на день) або антациду. Значимого впливу на фармакокінетичні параметри ривароксабану також не спостерігалось при одноразовому застосуванні 20 мг ривароксабану після прийому омепразолу (40 мг) протягом 5 днів [25].

Досліджувалася можлива взаємодія ривароксабану з іншими поширеними ліками, такими як напроксен, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, еноксапарин та варфарин, але їх спільне введення не вплинуло на фармакокінетику ривароксабану.

Однак через залучення CYP3A4 та CYP2J2 у оксидативний метаболізм ривароксабану та П-гп/ПСРМ (Протеїн стійкості до раку молочної залози) у його активну ниркову секрецію, очікувалося, що спільне прийняття препаратів, які взаємодіють з цими шляхами, може вплинути на його показники. Спільне введення ривароксабану з сильними інгібіторами CYP3A4 та П-гп/ПСРМ (наприклад, кетоконазолом та ритонавіром) суттєво збільшило показники ривароксабану [26].

Внаслідок цього рекомендується уникати одночасного застосування ривароксабану з сильними інгібіторами CYP3A4 та П-гп, щоб знизити ризик кровотеч. З іншого боку, сильні інгібітори або CYP3A4, або П-гп, або помірні інгібітори обох цих шляхів викликали менш виражені ефекти. Наступні ліки помірно впливають на показники ривароксабану, але не у клінічно значній мірі: еритроміцин (помірний інгібітор CYP3A4/П-гп; збільшення на 34%), кларитроміцин (сильний інгібітор CYP3A4/помірний інгібітор П-гп; збільшення на 54%) та флуконазол (помірний інгібітор CYP3A4/можливий інгібітор ПСРМ; збільшення на 42%).

Відповідно, спільне вживання ривароксабану та еритроміцину (а також інших помірних інгібіторів CYP3A4 та П-гп) у пацієнтів з порушенням функції

нирок може збільшити показники ривароксабану. Одночасне застосування ривароксабану та сильних індукторів CYP3A4 та P-гп, таких як антибіотик рифампіцин, призводить до зменшення показників ривароксабану, тому така комбінація має використовуватися обережно [27].

Ривароксабан - антикоагулянт, який може взаємодіяти з ліками, що впливають на систему згортання крові. Напроксен, аспірин та клопідогрель не впливають на інгібування активності фактора Ха або показники згортання крові, викликані ривароксабаном. Однак, спільне застосування ривароксабану з цими ліками може збільшити тривалість кровотечі. Крім того, ривароксабан та еноксапарин мають схожу активність щодо інгібування фактора Ха, а їх комбінація посилює цю активність. Перехід від варфарину до ривароксабану або навпаки може викликати додатковий ефект на подовження протромбінового часу протягом початкового періоду транзиції.

У випадках гострого передозування ривароксабаном, консервативне лікування без використання протейн-С-концентрату (PCC) або інших факторів згортання може бути достатнім, якщо функція нирок нормальна і кровотечі не спостерігається. Найважливішим підходом у лікуванні таких пацієнтів є госпіталізація та моніторинг, а також застосування активованого вугілля, якщо пацієнт звернувся до лікаря незабаром після прийому ривароксабану. Стандартні показники згортання крові, такі як PT, aPTT та INR, можуть використовуватися для оцінки швидкості виведення лікарського засобу.

1.4. КОВІД-19 та кардіологічні ускладнення: тромботичні ризики, мікро- та макросудинні тромбози.

Пацієнти з КОВІД-19, особливо ті, хто потрапляє в відділення інтенсивної терапії з гострим респіраторним дистрес-синдромом, мають високий ризик ускладнень та смерті. У таких пацієнтів спостерігаються гемостатичні порушення, зокрема підвищені рівні d-димеру, фібриногену, тромбоцитопенія та

зміни в протромбіновому часі та аЧТЧ. Ці аномалії частіше виникають у пацієнтів з тяжким станом [28].

В дослідженнях виявлено мікро- та макросудинний тромбоз, мікроангіопатію, легеневий васкуліт, легеневу емболію та тромбоз глибоких вен. Через швидке виявлення зв'язку між КОВІД-19 та тромбозом і відсутність достатніх доказів, клінічна практика відрізняється. Деяким пацієнтам з КОВІД-19 призначають посилену тромбопрофілактику або повні терапевтичні дози антикоагулянтів, хоча наслідки та безпека такого лікування ще не є чітко встановленими [29].

Дослідники запропонували кілька механізмів пов'язаного з КОВІД-19 тромбозу, пов'язаного зі спорідненістю SARS-CoV-2 до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АСЕ-2), які широко експресуються в ендотелії судин, що призводить до прямого пошкодження ендотелію та екзоцитозу (рисунок 1.3). Пошкодження ендотеліальної тканини, спричинене SARS-CoV-2, призводить до гіперзапальної відповіді, апоптозу, експозиції та вивільнення тканинного фактора (фактора фон Віллебранда, інтерлукіну-6 та Р-селектину), активації каскаду коагуляції разом із рекрутуванням лейкоцитів і тромбоцитів з подальшим агрегації, яка, у свою чергу, викликає мікросудинний тромбоз [30]. Крім того, вірус також запускає вроджений імунітет, що призводить до активації мононуклеарних фагоцитів, які посилюють регуляцію тканинних факторів, вивільнення прозапальних цитокінів і активацію комплементу, що сприяє цитокіновим штормам. Більш важливо те, що було виявлено, що нейтрофіли відіграють важливу роль у формуванні мікротромбів через посилене вивільнення позаклітинних пасток (NET), що призводить до подальшого пошкодження тканин, вивільнення тромбоцитарного фактора, утворення тромбіну та відкладення фібрину, пригнічення фібринолізу та тромбоцитів. агрегація нейтрофілів, що призводить до імунного тромбозу. Спочатку цей процес обмежується пошкодженими легеньми, але гемостатична дисрегуляція може поширюватися на інші судинні русла, що призводить до мікро- та макросудинного тромбозу [31].

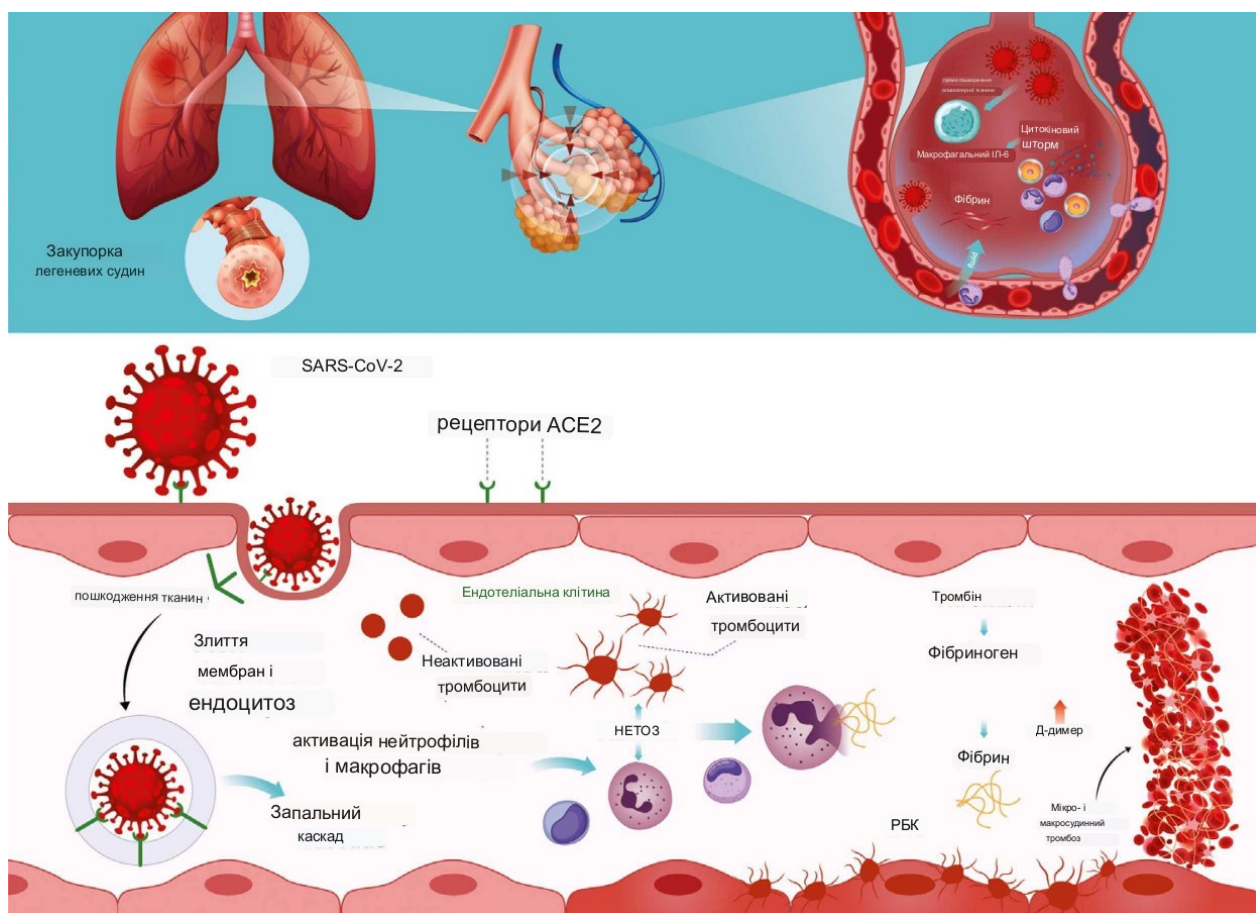


Рисунок 1.3. Патофізіологія тромбозу, асоційованого з КОВІД-19 [J Infect Public Health. 2022 Jun; 15(6): 689–702. Published online 2022 May 14. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.003].

Тромбоз мікросудин. Кілька посмертних досліджень порівнювали гістопатологічні характеристики померлих пацієнтів з КОВІД-19 із померлими пацієнтами з вірусною пневмонією, не зараженою КОВІД-19, і неінфікованими контрольними групами. У той час як більшість вірусно-асоційованих гострих респіраторних дистрес-синдромів проявляється дифузним альвеолярним пошкодженням, КОВІД-19 має відмінні ангіоцентричні ознаки, включаючи важке ендотеліальне пошкодження, пов'язане з внутрішньоклітинним вірусом і руйнуванням клітинної мембрани, а також поширений судинний тромбоз з мікроангіопатією та альвеолярною капілярною оклюзією [32].

Інші знахідки включають тромбози дрібних легеневих судин і фібринові мікротромби альвеолярних капілярів, які в дев'ять разів частіше зустрічаються серед пацієнтів з КОВІД-19, ніж у хворих на грип, включаючи як пошкоджену, так і збережену паренхіму легень. Цікаво, що мікросудинний тромбоз може бути присутнім при менш тяжкому захворюванні. Серія випадків із п'яти пацієнтів із КОВІД-19, у яких відсутні ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, також повідомила про значні відкладення кінцевих компонентів комплексу в мікроциркуляторному руслі легенів, що додатково підтверджує помітний судинний процес. Фокс та ін. описав посмертні знахідки у чотирьох пацієнтів, у дрібних легеневих судинах виявлено тромбоцити та фібрин, що спричиняє агрегацію запальних клітин із захопленням нейтрофілів та утворенням невеликих тромбів [33].

Тромботичні явища не обмежувалися легеневою судинною системою; тромбоемболічні явища також були виявлені в нирках, причому в 30% досліджених зразків виявлено тромби в клубочкових капілярах [34].

Макросудинний тромбоз. Дослідження аутопсії також описують наявність тромбів у великих судинних руслах, найчастіше в судинах легенів. В одній посмертній серії (n = 12 пацієнтів) раніше не діагностований тромбоз глибоких вен був виявлений у 58% пацієнтів, у яких не було підозри на венозну тромбоемболію (ТГВ), причому ТЕЛА була визначена як безпосередня причина смерті у чотирьох пацієнтів. Подібним чином серія випадків із 80 посмертних випадків КОВІД-19 виявила тромбоз глибоких вен приблизно у 40% із них.

Також повідомлялося про ішемію кінцівок, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда та тромбоз простатичного венозного сплетення [35].

1.5. Особливості призначення ривароксабану при КОВІД-19

При КОВІД-19 особливості призначення ривароксабану пов'язані з його можливістю попереджати або зменшувати ризик ускладнень, пов'язаних з коагулопатією. Коагулопатія є поширеною проблемою серед пацієнтів з КОВІД-

19, особливо у тяжких випадках, і може призвести до тромбозу, легеневої емболії та інших ускладнень [36].

Основні особливості призначення ривароксабану при КОВІД-19:

Профілактика коагулопатії: Ривароксабан може використовуватися для профілактики КОВІД-19-пов'язаної коагулопатії у пацієнтів з легким та помірним захворюванням.

Зручність використання: Ривароксабан є пероральним антикоагулянтом, що забезпечує зручність використання та менше неприємностей для пацієнтів порівняно з парентеральними антикоагулянтами, такими як еноксапарин.

Нижчий ризик побічних ефектів: Відповідно до досліджень, ривароксабан показав нижчий ризик кровотечі та інших небажаних подій у порівнянні з еноксапарином [37].

Продовження терапії: Лікування Ривароксабаном може продовжуватись безперервно після виписки з лікарні, на відміну від еноксапарину.

Дозування та індивідуальний підхід: Лікар повинен призначити ривароксабан з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, його стану здоров'я та наявності супутніх захворювань [43].

Важливо пам'ятати, що призначення ривароксабану та інших ліків повинно здійснюватися тільки за рекомендацією лікаря, який враховує індивідуальні особливості кожного пацієнта [38].

Моніторинг та налагодження дози: Лікарі мають регулярно моніторити стан пацієнтів, які приймають ривароксабан, і, за необхідності, налаштовувати дозу або прийом ліків для оптимального результату лікування.

Взаємодія з іншими ліками: Ривароксабан може взаємодіяти з деякими іншими ліками, тому пацієнти та лікарі повинні співпрацювати, щоб забезпечити безпечне та ефективне поєднання лікування. Лікарі повинні звернути особливу увагу на пацієнтів, які приймають антикоагулянтні препарати перед призначенням ривароксабану [39].

Клінічні дослідження та зміни рекомендацій: Оскільки КОВІД-19 є новим захворюванням, рекомендації щодо лікування можуть змінюватися з часом. Лікарі повинні слідкувати за новими дослідженнями та рекомендаціями, щоб надавати найбільш актуальне та ефективне лікування для своїх пацієнтів.

Потенціал для досліджень у тяжких випадках КОВІД-19: В майбутньому можуть з'явитися дослідження, які досліджують ефективність ривароксабану в тяжких випадках КОВІД-19. Це може допомогти розширити можливості використання ривароксабану для ширшого спектра пацієнтів з КОВІД-19.

Враховуючи все вищевказане, ривароксабан може виявитися корисним та ефективним засобом профілактики коагулопатії, пов'язаної з САРС-КоВ-2, у пацієнтів з легким та помірним КОВІД-19. Однак, як і в будь-якому випадку лікування, важливо, щоб лікарі враховували індивідуальні потреби та обставини своїх пацієнтів та слідкували за новими дослідженнями та рекомендаціями з метою надання найкращого можливого лікування.

Наголосимо, що ривароксабан є лише одним з багатьох можливих інструментів у боротьбі з КОВІД-19. Лікування цього захворювання повинно бути комплексним, включаючи вакцинацію, симптоматичну терапію та дотримання рекомендацій щодо громадського здоров'я. Ривароксабан може використовуватися як частина загального підходу до лікування КОВІД-19, коли це відповідає потребам конкретного пацієнта і рекомендаціям лікаря [40].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибірка пацієнтів

Для проведення дослідження було відібрано 78 пацієнтів, які перенесли КОВІД-19 та отримували ривароксабан в постковідному періоді в щоденній дозі 10-20 мг. Вибірка була здійснена на підставі медичної документації та враховуючи вік, стать, супутню патологію та прийом інших лікарських засобів.

2.2. Дослідження фармакокінетичних властивостей ривароксабану

Для аналізу фармакокінетичних властивостей ривароксабану було проведено літературний огляд наукових статей, рекомендацій, та баз даних лікарських препаратів.

2.3. Збір та аналіз даних

Збір даних був проведений за допомогою аналізу медичних карт пацієнтів. Для аналізу результатів було використано статистичний пакет програмного забезпечення. Порівняння груп було проведено за допомогою t-критерію Стьюдента або критерію Манна-Уїтні, в залежності від розподілу даних. Для аналізу відсоткових показників використовувався критерій χ^2 -квадрат.

2.4. Контроль якості

З метою забезпечення достовірності та об'єктивності отриманих результатів, було проведено ряд заходів. По-перше, всі дослідники мали доступ до однакової медичної документації. По-друге, під час збору даних враховувалися лише ті пацієнти, які відповідали критеріям включення та виключення. По-третє, при аналізі даних було використано відповідні статистичні методи.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Результати вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану.

Аналізуючи фармакокінетичні властивості ривароксабану було встановлено, що його біотрансформацію здійснюють ізоферменти CYP 3A4, CYP 2J2, також ривароксабан є субстратом для білків-переносників P-gp (P-глікопротеїну) [41].

3.2. Результати аналізу груп пацієнтів в постковідному періоді.

За результатами аналізу групи хворих, які перенесли КОВІД-19, і яким в постковідному періоді був призначений ривароксабан, було відібрано 78 пацієнтів для подальшого дослідження.

Загальний середній вік пацієнтів складав $50,6 \pm 1,2$ років (рисунок 3.1).

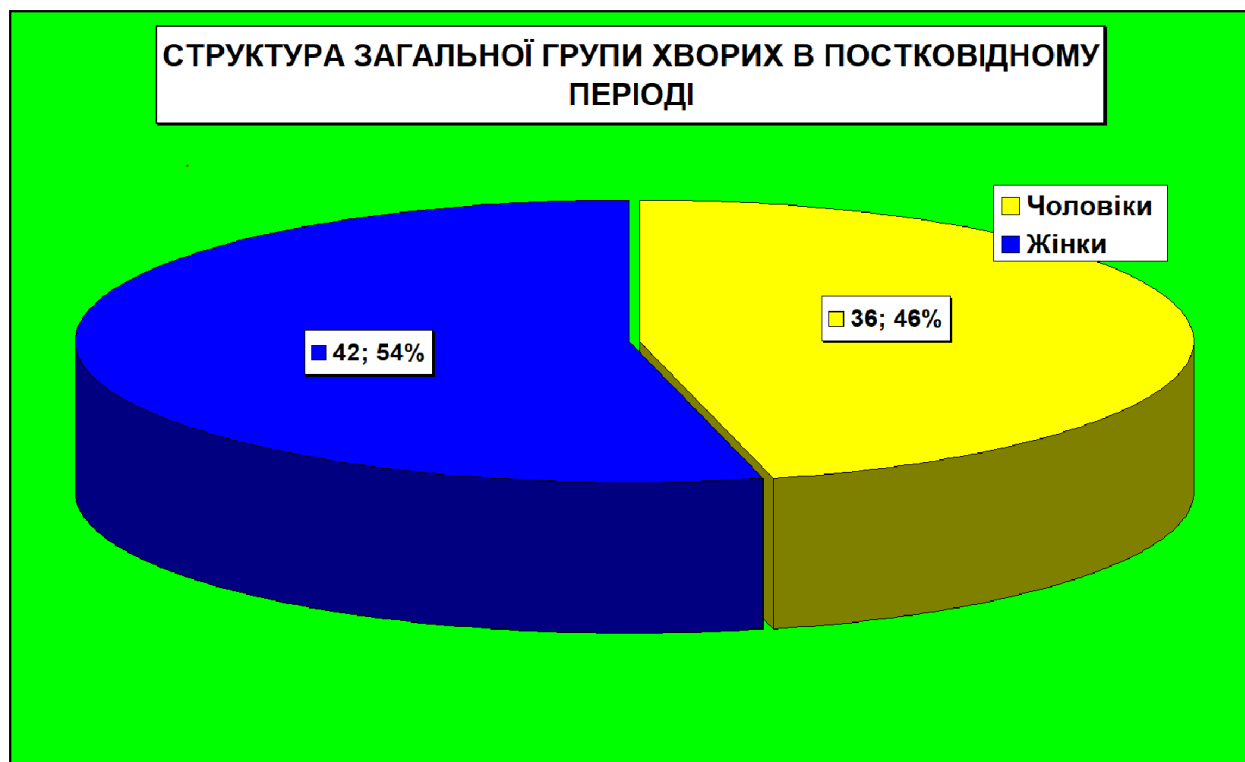


Рисунок 3.1. Структура загальної групи хворих в постковідному періоді.

З них було 36 чоловіків у середньому віці $47,2 \pm 1,8$ років та 42 жінки середнім віком $53,6 \pm 1,5$ років (рисунок 3.2).

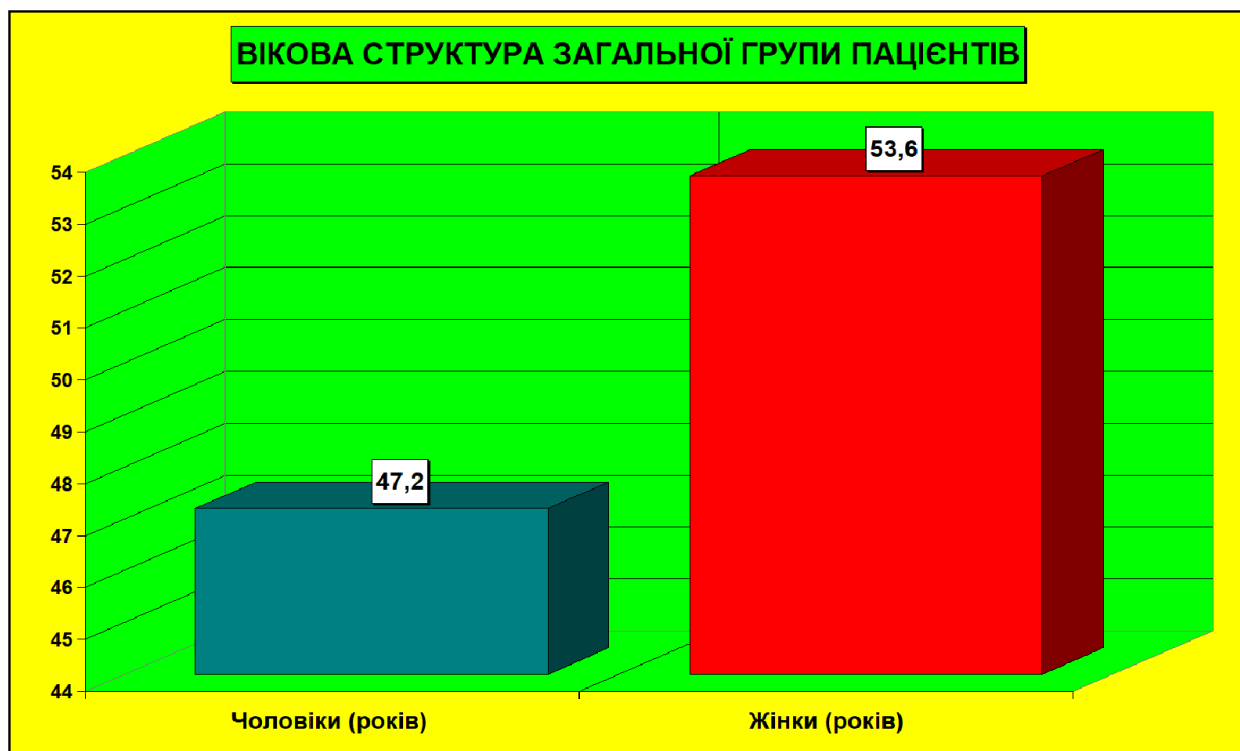


Рисунок 3.2. Вікова структура загальної групи пацієнтів.

3.3. Результати аналізу частоти призначення аміодарону разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

Аміодарон, як антиаритмічний препарат III класу, був призначений 3 жінкам разом із ривароксабаном, що складає:

3,8% з загальної групи тобто з 78 пацієнтів;

7,1% з групи жінок (42 хворих) (рисунок 3.3).

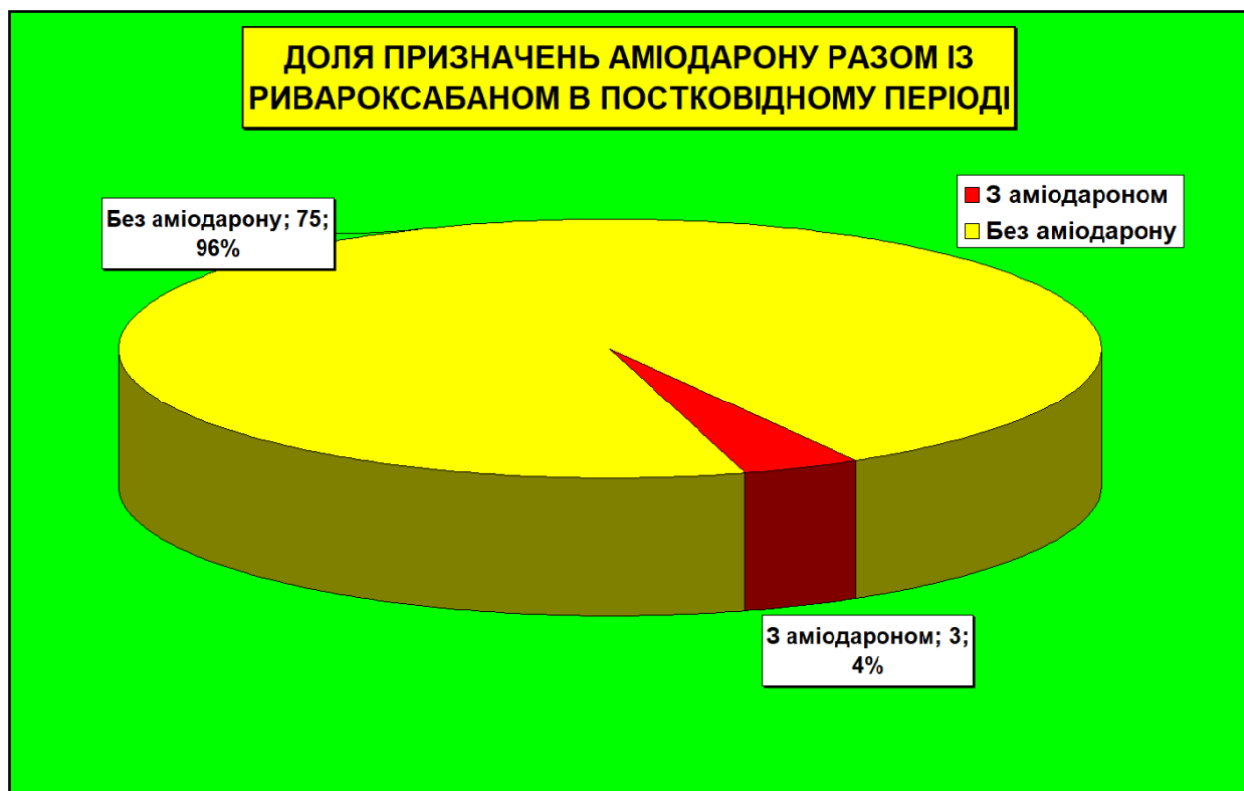


Рисунок 3.3. Доля призначень аміодарону разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

3.4. Результати досліджень частоти призначення статинів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

Аналізуючи частоту сумісного призначення статинів (симвастатин, розувастатин, аторвастатин) разом із ривароксабаном в постковідному періоді в загальній групі нами встановлено, що ця комбінація ЛЗ мала місце у 29 з 78 пацієнтів (37,2%) (рисунок 3.4).

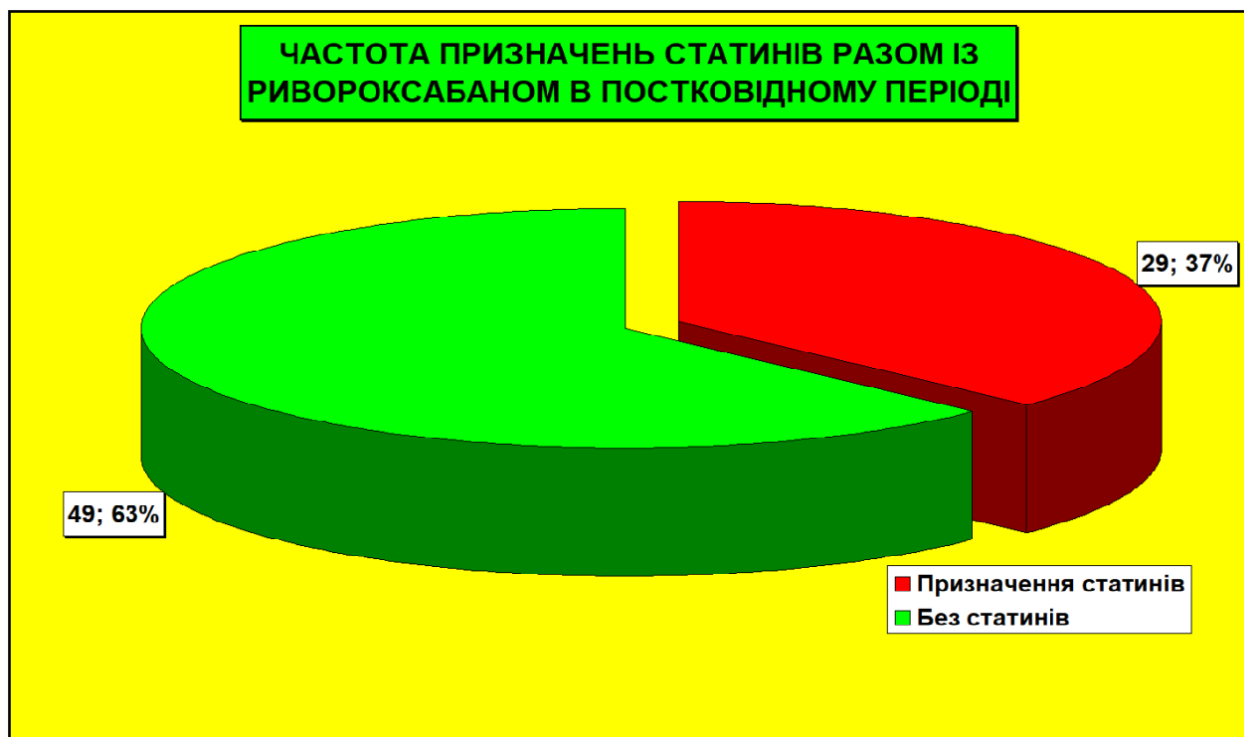


Рисунок 3.4. Частота призначень статинів разом із ривароксабаном в постковідному періоді

При аналізі частоти цих призначень також було встановлено, що у чоловіків ця комбінація була у 11 з 36 хворих (30,6%) при середньому віці пацієнтів - $47,2 \pm 1,8$ років.

В групі жінок частота призначень статинів разом із ривароксабаном була - 42,9% (18 з 42 жінок) у середньому віці $53,6 \pm 1,5$ років, що було вірогідно вищим, ніж у чоловіків ($p < 0,05$ за Mann-Whitney) (рисунок 3.5).

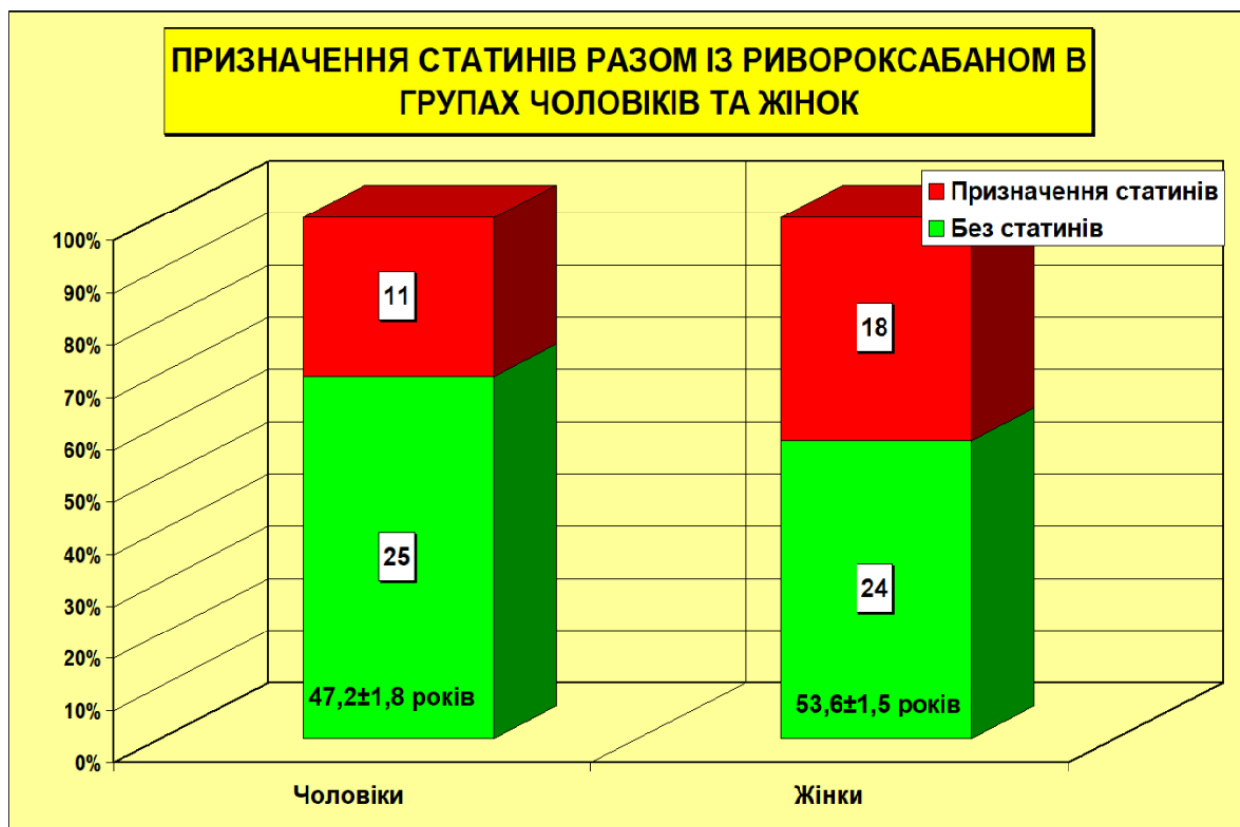


Рисунок 3.5. Призначення статинів разом із ривароксабаном в групах в групах чоловіків та жінок.

3.5. Результати аналізу призначення бета-блокаторів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

Одночасне призначення бета – блокаторів (бісопролол, карведилол, лабеталол) із ривароксабаном було встановлено у 15 хворих з 78 пацієнтів (19,2%) (рисунок 3.6).

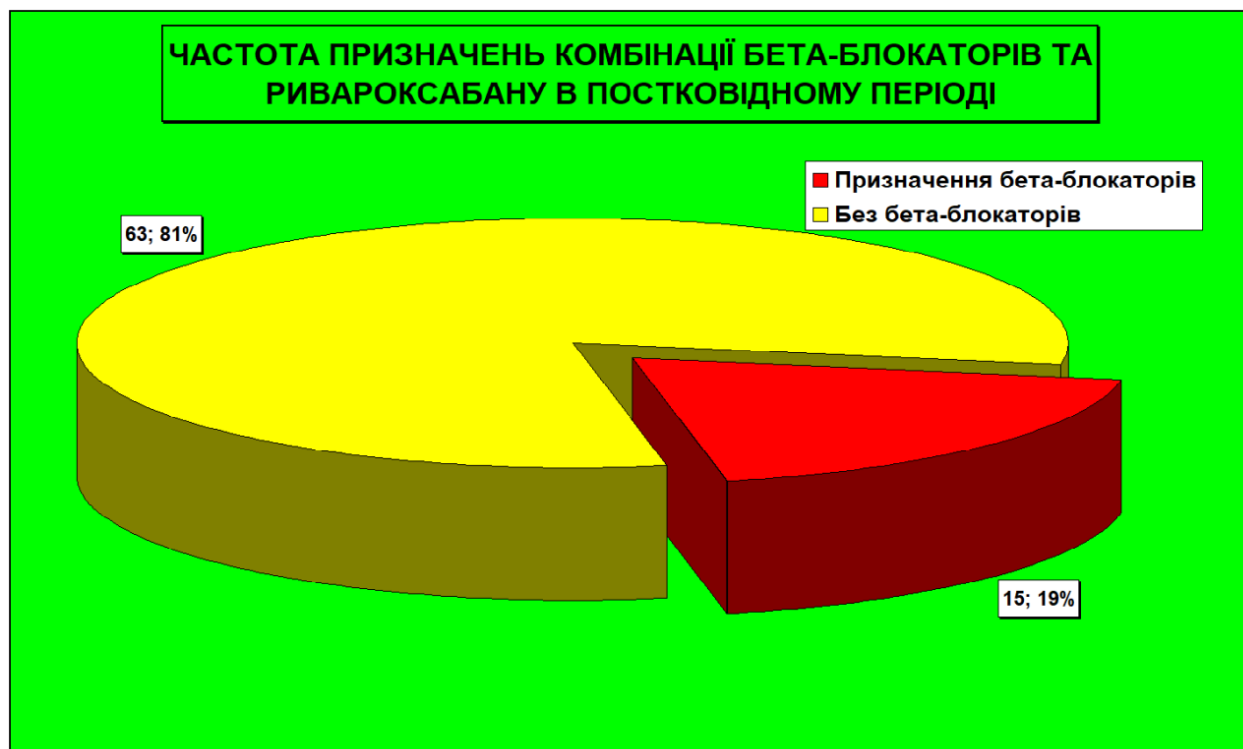


Рисунок 3.6. Частота призначень комбінації бета-блокаторів та ривароксабану в постковідному періоді.

Причому частота цих комбінацій була у чоловіків - 16,6% (6 з 36 хворих; середній вік - $47,2 \pm 1,8$ років), а у жінок - 21,4% (9 з 42 пацієнток у середньому віці - $53,6 \pm 1,5$ років)(рисунок 3.7).

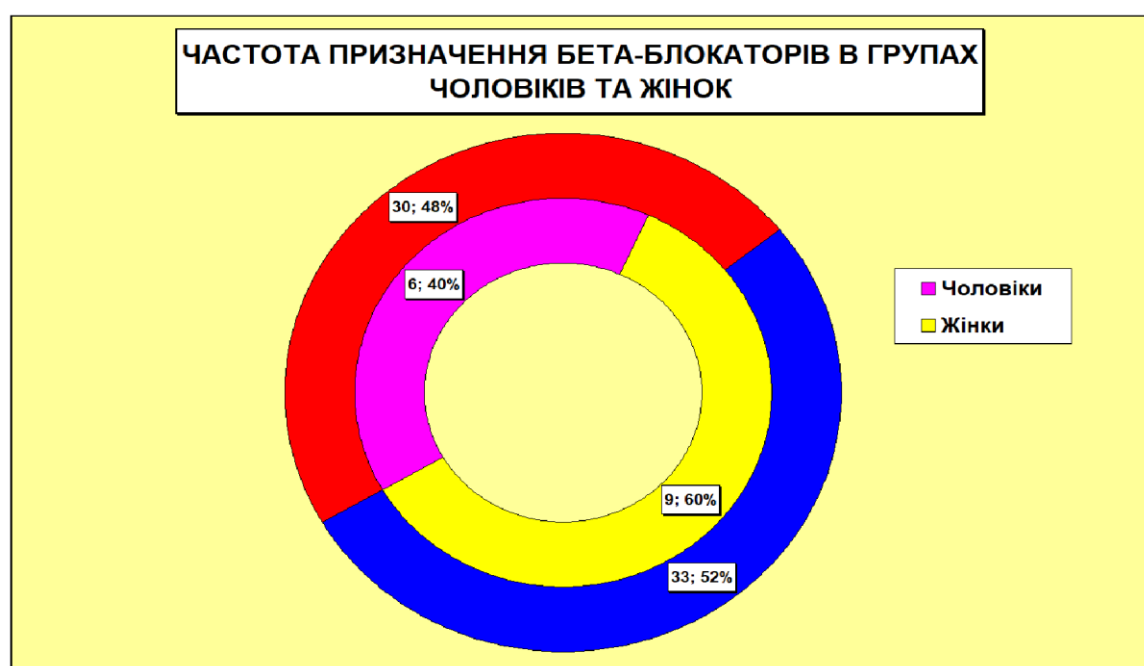


Рисунок 3.7. Частота призначень бета-блокаторів в групах чоловіків та жінок

3.6. Результати аналізу призначення блокаторів кальцієвих каналів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

При аналізі частоти сумісних призначень ривароксабану із блокаторами кальцієвих каналів, зокрема верапамілу, дилтіазему, ніфедипіну, нами встановлено, що 17 з 78 пацієнтів (21,8%) були призначені така комбінація ЛЗ (рисунок 3.8).



Рисунок 3.8. Частота призначення блокаторів кальцієвих каналів разом із ривароксабаном в постковідному періоді.

В групі чоловіків у середньому віці $55,5 \pm 2,6$ років частота призначень такої комбінації ЛЗ мала місце в 16,7% спостережень (у 6 з 36 чоловіків). В жіночій групі мали місце такі призначення у 11 з 42 хворих (26,2%) при середньому віці - $60,1 \pm 1,6$ роки (рисунок 3.9).

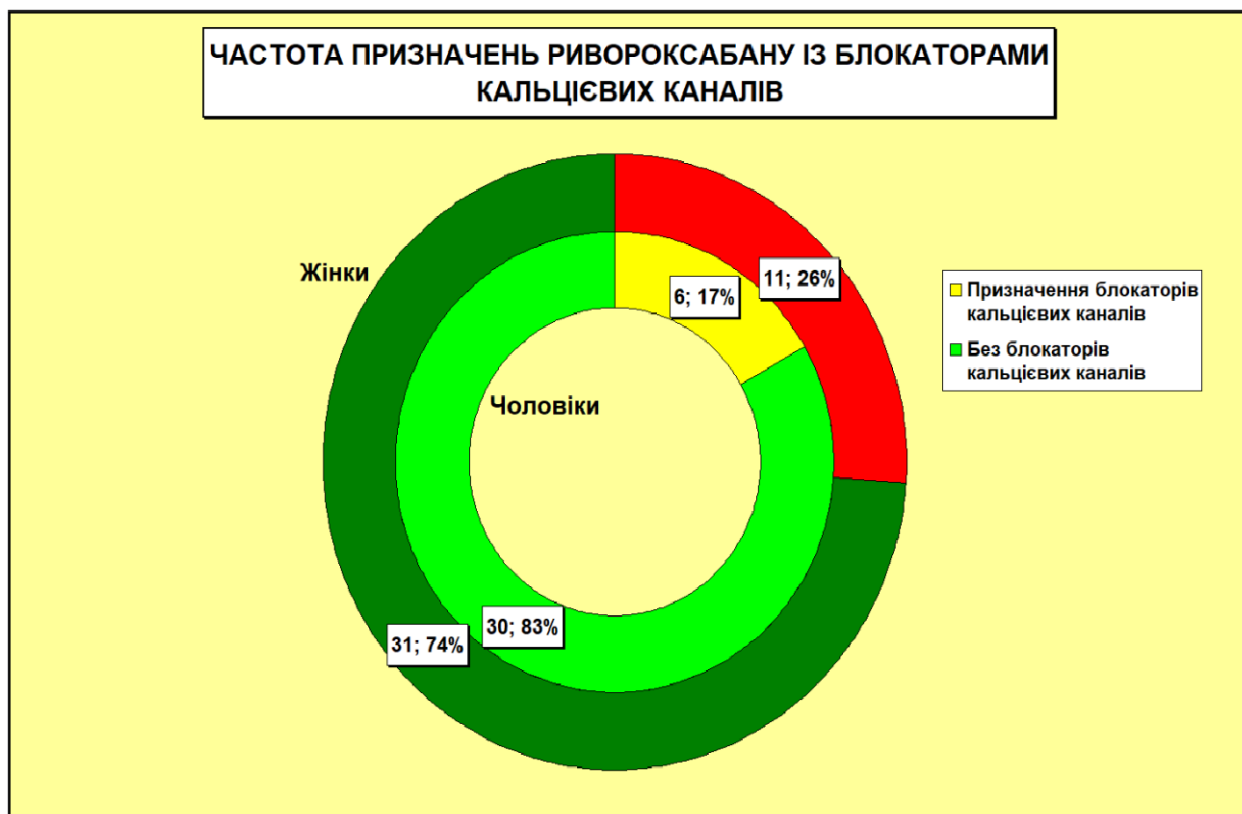


Рисунок 3.9. Частот призначень ривароксабану із блокторами кальцієвих каналів.

3.7. Результати аналізу найбільш небезпечних комбінацій ЛЗ щодо виникнення ознак гіпокоагуляції.

При аналізі наявності клінічних та лабораторних ознак найбільш небезпечного зниження згортання крові із появою гематурії, підвищення кровоточивості ясен із зменшенням міжнародного нормалізованого співвідношення в сироватці крові (менш 1,0) нами була встановлена комбінація одночасного призначення ривароксабану, статинів та блокторів кальцієвих каналів.

При вживанні комбінації цих лікарських засобів в постковідному періоді у 3 з 11 хворих (27,3%) (рисунок 3.10) мав місце стан гіпокоагуляції з необхідністю зменшення добової дози прямого інгібітора фактора Ха – ривароксабану.

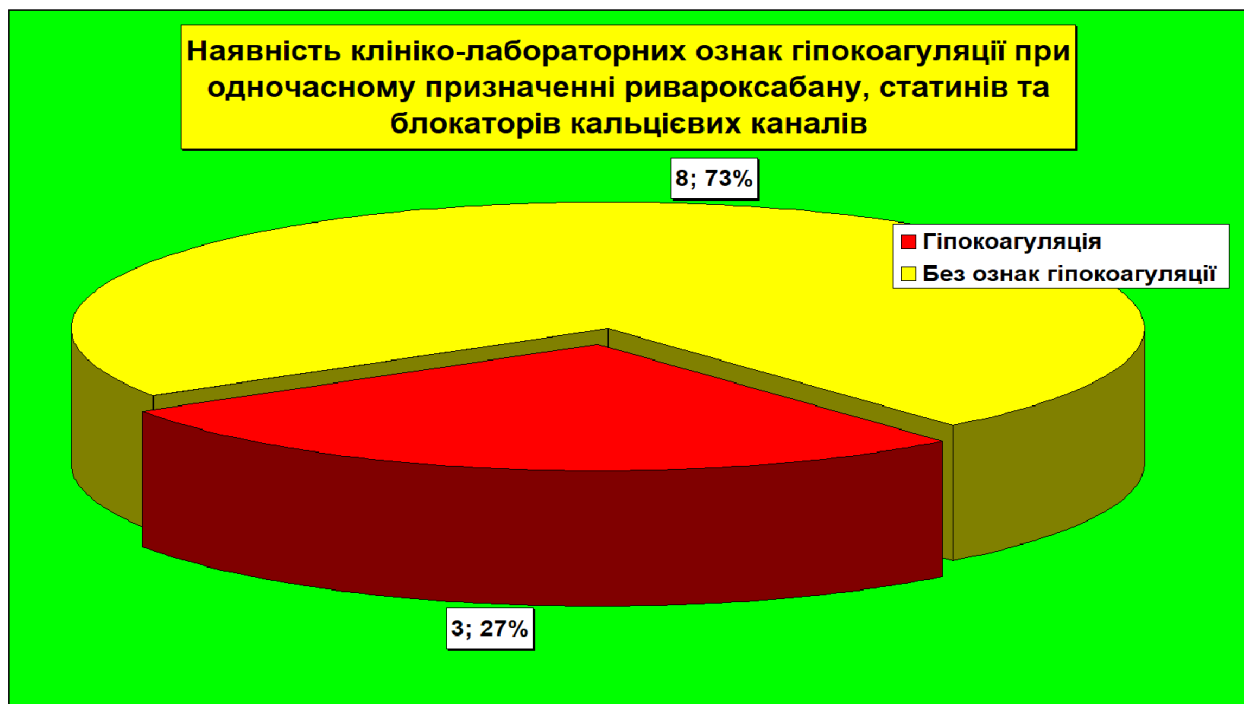


Рисунок 3.10. Наявність клініко-лабораторних ознак гіпокоагуляції при одночасному призначенні ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів.

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

4.1. Обговорення ролі ривароксабану в профілактиці та лікуванні тромботичних ускладнень при КОВІД-19

КОВІД-19, викликана коронавірусом SARS-CoV-2, є глобальною пандемією, яка суттєво впливає на здоров'я людей. Однією з найбільш важливих та поширених ускладнень при КОВІД-19 є тромботичні ускладнення, такі як венозні та артеріальні тромбози, які можуть призвести до тромбоемболії, інфаркту міокарда, інсульту та інших небезпечних станів.

Ривароксабан - це новітній пероральний антикоагулянт, який безпосередньо інгібує фактор Ха. Цей препарат широко використовується для лікування та профілактики венозного тромбоемболізму, а також для профілактики інсульту та системного емболізму у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

У контексті КОВІД-19 ривароксабан може відігравати важливу роль у профілактиці та лікуванні тромботичних ускладнень з наступними показаннями:

1. Профілактика венозного тромбоемболізму у пацієнтів з підвищеним ризиком ускладнень, особливо у тих, хто лежить у лікарні або має важкі форми КОВІД-19.
2. Лікування пацієнтів з підтвердженим тромбозом чи тромбоемболією під час або після КОВІД-19, з метою зменшення ризику розвитку послідовних тромботичних подій.
3. Профілактика артеріального тромбозу у пацієнтів з КОВІД-19 із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, такими як фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця та стентування коронарних артерій.
4. Застосування ривароксабану може допомогти знизити вплив системної запальної реакції, спричиненої КОВІД-19, на коагуляційну систему, таким чином знижуючи ризик тромбозів.

5. Оскільки ривароксабан є пероральним препаратом, його можна використовувати амбулаторно, що забезпечує зручність для пацієнтів та лікарів порівняно з ін'єкційними антикоагулянтами, такими як гепарин.

6. Відсутність необхідності регулярного моніторингу коагуляції під час прийому ривароксабану може забезпечити додаткові переваги в умовах обмеженого доступу до медичних послуг через пандемію КОВІД-19.

Однак, слід зауважити, що при прийомі ривароксабану можуть виникнути певні протипоказання та побічні ефекти, такі як підвищений ризик кровотеч. У зв'язку з цим, призначення ривароксабану повинно базуватися на індивідуальному оцінюванні пацієнта, враховуючи його стан, ризик тромботичних ускладнень та можливих протипоказань. Лікарі повинні ретельно відстежувати пацієнтів на прийомі ривароксабану і адаптувати дозування або припинити лікування у разі виникнення побічних ефектів.

4.2. Обговорення результатів дослідження впливу ривароксабану на клінічний перебіг КОВІД-19 при одночасному призначенні ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів.

Сумісне застосування ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів може мати більш виражений антитромботичний ефект, а також покращувати стан серцево-судинної системи пацієнтів з КОВІД-19. Статини можуть знижувати рівень холестерину та запобігати атеросклерозу, а блокатори кальцієвих каналів можуть зменшувати артеріальний тиск та знижувати ризик ішемічних ускладнень.

Однак, при одночасному призначенні ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів може збільшитися ризик гіпокоагуляції, що може призвести до підвищення кровоточивості та гематурії. В результаті, може виникнути необхідність зменшення дози ривароксабану для запобігання небажаних побічних реакцій.

Лікарі повинні уважно підбирати дозу ривароксабану при одночасному призначенні статинів та блокаторів кальцієвих каналів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта, його стан та ризик розвитку тромботичних ускладнень.

Лікарі також повинні ретельно стежити за станом пацієнта під час такої комбінованої терапії, регулярно оцінювати клінічні та лабораторні показники, та вчасно коригувати дозу лікарських засобів за потреби.

Враховуючи результати дослідження, рекомендується проводити подальші дослідження з вивченням більшої кількості пацієнтів, а також з врахуванням різних доз ривароксабану та інших антикоагулянтів у комбінації зі статинами та блокаторами кальцієвих каналів. Це допоможе зрозуміти оптимальні дози та схеми лікування для кожного пацієнта, а також виявити можливі протипоказання та побічні реакції.

У зв'язку з тим, що КОВІД-19 є новою хворобою, існує потреба у розвитку уніфікованих клінічних рекомендацій та протоколів для використання ривароксабану та інших антикоагулянтів в комбінації зі статинами та блокаторами кальцієвих каналів у пацієнтів з КОВІД-19. Це дозволить лікарям більш впевнено застосовувати таку комбіновану терапію та забезпечити належну профілактику та лікування тромботичних ускладнень.

Загалом, результати дослідження свідчать про перспективність використання ривароксабану в комбінації зі статинами та блокаторами кальцієвих каналів для профілактики та лікування тромботичних ускладнень у пацієнтів з КОВІД-19. Однак, необхідно ретельно підбирати дозу ривароксабану та контролювати стан пацієнта, щоб запобігти розвитку небажаних побічних реакцій, таких як гіпокоагуляція та кровотечі.

ВИСНОВКИ

1. Найбільшу небезпеку щодо розвитку стану гіпокоагуляції із зменшенням міжнародного нормалізованого співвідношення у постковідному періоді має місце одночасне призначення ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів. Ця комбінація потребує ретельного контролю коагулограми у хворих із кардіальною патологією в постковідному періоді.
2. Контроль згортання крові та його подальший моніторинг потребує одночасне призначення субстрату СYP450 3A4 і П-глікопротеїну (П-гп) – ривароксабану із їх помірними подвійними інгібіторами – блокаторами кальцієвих каналів, бета-блокаторами, статинами.
3. Найбільше розповсюдження в постковідному періоді має місце комбінація ривароксабану та статинів (симвастатин, розувастатин, аторвастатин) - 37,2% (29 з 78 пацієнтів). Ця проблема більш значуща для жінок у віці після 50 років, коли частота призначень статинів разом із ривароксабаном складає більше 43%.
4. Широке розповсюдження призначень блокаторів кальцієвих каналів (верапамілу, дилтіазему, ніфедипіну) разом із ривароксабаном обумовлює потенційну небезпеку щодо розвитку гіпокоагуляції. Найбільша розповсюдженість цієї комбінації мала місце у жінок (11 з 42 хворих; 26,2%) при середньому віці в цій групі - $60,1 \pm 1,6$ роки.
5. Призначення ривароксабану в постковідному періоді разом з кардіотропними лікарськими засобами (статинами, блокаторами кальцієвих каналів) потребує ретельного контролю показників коагулограми протягом всього періоду превентивного лікування.

Наукова новизна роботи.

У даному дослідженні було проведено аналіз ефективності та безпеки одночасного призначення ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів у пацієнтів з КОВІД-19 для попередження тромботичних ускладнень. Виявлено, що така комбінація препаратів може призвести до небезпечного зниження згортання крові, викликаючи стан гіпокоагуляції. Внаслідок цього, пацієнти можуть стикатися з підвищеною кровоточивістю, гематурією та іншими геморагічними проявами.

Це важливе спостереження може допомогти уникнути побічних реакцій та кровотеч при комбінованому лікуванні пацієнтів з КОВІД-19 та в постковідному періоді при профілактиці тромботичних ускладнень. Розуміння взаємодії цих лікарських засобів дозволить лікарям індивідуально підходити до підбору терапії, коригувати дози препаратів та перевіряти показники згортання крові.

Враховуючи отримані результати, рекомендується враховувати можливі ризики при комбінованому застосуванні ривароксабану, статинів та блокаторів кальцієвих каналів, забезпечуючи адекватну профілактику та лікування тромботичних ускладнень у пацієнтів з КОВІД-19. Особлива увага має бути приділена пацієнтам з існуючими серцево-судинними захворюваннями та тим, хто має підвищений ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Практична значущість роботи.

Практична значущість отриманих результатів полягає в тому, що вони допомагають лікарям, фармакологам та кардіологам краще розуміти взаємодію ривароксабану з іншими лікарськими засобами, які мають вплив на серцево-судинну систему. Це забезпечує більш інформований підхід до вибору лікування пацієнтів у постковідному періоді та дозволяє забезпечити більш безпечну та ефективну терапію.

Застосування отриманих результатів дозволить лікарям індивідуально підходити до підбору терапії, забезпечуючи адекватну профілактику та лікування тромботичних ускладнень, що виникають у пацієнтів з КОВІД-19. Окрім того, ці результати допоможуть запобігти можливим побічним реакціям та небезпечним ускладненням, таким як гіпокоагуляція, пов'язані з комбінованою терапією.

Також, враховуючи отримані дані, лікарі зможуть працювати над розробкою рекомендацій щодо оптимальних доз та схем комбінованого застосування ривароксабану з іншими лікарськими засобами. Це дозволить покращити якість лікування та підвищити його ефективність, а також знизити ризики небажаних наслідків для пацієнтів з КОВІД-19, які зазнають тромботичних ускладнень.

Отримані результати мають важливе значення для медичної науки та практики, оскільки вони розширюють наші знання про можливі взаємодії різних препаратів та допомагають оптимізувати підхід до лікування пацієнтів у постковідному періоді. Вони також сприяють розвитку нових методів та стратегій ведення таких пацієнтів, спрямованих на підвищення якості та ефективності лікувального процесу.

Крім того, отримані результати можуть сприяти розвитку нових досліджень у сфері фармакології та клінічної медицини, спрямованих на вивчення взаємодій різних груп лікарських засобів та розробку нових комбінованих препаратів з більш безпечним профілем.

Застосування отриманих результатів у практиці може привести до розробки нових клінічних протоколів та рекомендацій щодо лікування пацієнтів з КОВІД-19, які зазнають тромботичних ускладнень. Враховуючи широке поширення КОВІД-19 та потенційні проблеми з серцево-судинною системою, отримані результати мають велике значення для системи охорони здоров'я та забезпечення кращої допомоги пацієнтам.

У підсумку, практична значущість отриманих результатів полягає в тому, що вони допомагають удосконалити підхід до лікування пацієнтів з КОВІД-19, що зазнають тромботичних ускладнень, забезпечуючи більш безпечну та ефективну терапію та запобігаючи розвитку небажаних наслідків, пов'язаних з комбінованим застосуванням ривароксабану та інших лікарських засобів, які мають вплив на серцево-судинну систему.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013 Oct;21(10):544-55.
2. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res.* 2018 Jan;149:58-74.
3. Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Ferris A, Miller D, Weaver W, Zeitouni NE, Freeburger D, Dabisch P, Wahl V, Hevey MC, Altamura LA. CAPC-KoB-2 is rapidly inactivated at high temperature. *Environ Chem Lett.* 2021;19(2):1773-1777.
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (KOBID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 05;172(9):577-582.
5. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in KOBID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul;84:106504.
6. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of KOBID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1632-1648.
7. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate KOBID-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.
8. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. CAPC-KoB-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1037-1038.
9. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with CAPC-KoB-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 09;372:n579.

10. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020 May 25;11(1):29.
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
12. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With CAPC-KoB-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 01;4(4):e216556.
13. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the CAPC coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018 Aug;14(8):e1007236.
14. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against CAPC-KoB-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). *Trends Immunol*. 2020 Jun;41(6):545.
15. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against CAPC-KoB-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020 May;41(5):355-359.
16. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8.
17. Patel, M.R.; Hellkamp, A.S.; Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warafarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Analysis from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin k antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61, 651-658.
18. Mega, J.L.; Braunwald, E.; Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 9-19.

19. Mueck, W.; Kubitza, D.; Becka, M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 76, 455-466.
20. Kubitza, D.; Becka, M.; Roth, A.; Mueck, W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 53, 249-255.
21. Mueck W., Stampfuss J., Kubitza D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014;53(1):1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.
22. Cabral K. P., Ansell J. E. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:117–123. doi: 10.2147/VHRM.S39726.
23. Ajmal M., Naik H., Kocheril A. Left atrial appendage closure in patients with intracranial hemorrhage and nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(4):p. 104685.
24. Amerena J., Ridley D. An update on anticoagulation in atrial fibrillation. *Heart, Lung & Circulation*. 2017;26(9):911–917.
25. Mtwesi V., Amit G. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Medical Clinics of North America*. 2019;103(5):847–862.
26. Jain N., Reilly R. F. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(2):278–287.
27. Vimalasvaran K., Dockrill S. J., Gorog D. A. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vascular Health and Risk Management*. 2018;Volume 14:13–21.
28. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.

29. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
31. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128.
32. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209.
33. Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–277.
34. Lemos A.C.B., do Espirito Santo D.A., Salvetti M.C., Gilio R.N., Agra L.B., Pazin-Filho A., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESAKoBID) *Thromb Res*. 2020;196:359–366.
35. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122–124. Qun Li, M Med, Xuhua Guan, Peng Wu, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207, *The New England Journal of Medicine*.
36. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. s.l. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.

37. Yi-Hsin Chan, Lai-Chu See, Hui-Tzu Tu et al. s.l. Efficacy and safety of Apixaban, Dabigatram, Rivaroxaban and Warfarin in Asians with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of American Heart Association* 2018 Haykal T, Zayed Y, Deliwala S. s.l. : Direct oral anticoagulant versus LMWH for treatment of cancer associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2020.
38. Goldin M, Giannis D, Diab W, s.l. : HEP KoBID trial - Full Dose Heparin Vs. Prophylactic Or Intermediate Dose Heparin in High Risk KOBIД-19 Patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 2021.
39. Gunduz R, Yildiz BS, Ozdemir IH, et al. s.l. CHA2DS2- VASc score and modified CHA2DS2-VASc score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in KOBIД-19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021.
40. Quisi A, Alici G, Harbalıođlu H, s.l. The CHA2DS2-VASc score and in-hospital mortality in patients with KOBIД-19. *Archives of the Turkish Society of Cardiology* 2020.
41. Šimičević L, Slišković A, Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events—Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. *Pharmacy (Basel)*. 2023 Feb; 11(1): 29.
42. Hügl B, Horlitz M, Clinical significance of the rivaroxaban–dronedarone interaction: insights from physiologically based pharmacokinetic modelling. *Eur Heart J Open*. 2023 Jan; 3(1): head004.
43. Lenoir C, Terrier J, Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and П-гп on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting, *J Pers Med*. 2022 Apr; 12(4): 526.