

Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19

О. Г. Ни¹, Д. В. Трошчанский¹, Д. Н. Проценко^{1,2}, И. Н. Тюрин¹, Э. А. Баланык¹

¹ Городская клиническая больница №40,
Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of COVID-19

Oksana G. Ni¹, Dmitry V. Troshchansky¹, Denis N. Protsenko^{1,2},
Igor N. Tyurin¹, Eleanor A. Balanyuk¹

¹City Clinical Hospital № 40,
7 Kasatkina Str., 129301 Moscow, Russia
²N.I. Pirogov Medical Research University,
1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

Для цитирования: О.Г. Ни, Д.В. Трошчанский, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин, Э.А. Баланык. Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 42–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-42-49> [На русск. и англ.]

For citation: Oksana G. Ni, Dmitry V. Troshchansky, Denis N. Protsenko, Igor N. Tyurin, Eleanor A. Balanyuk. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 42–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-42-49> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Одним из состояний, сопровождающих течение COVID-19, является коагулопатия и связанные с ней тромботические осложнения. В связи с этим назначение антикоагулянтов является неотъемлемой частью терапии пациентов с COVID-19.

Цель исследования — сравнить эффективность оральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов при профилактике тромбоэмболии легочной артерии и их безопасность в плане возникновения значимых кровотечений, а также оценить экономическую целесообразность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19.

Материалы и методы. Сравнивали два этапа: до и после начала широкого применения оральных антикоагулянтов (ОАК). Для оценки эффективности и безопасности препаратов анализировали частоту выявления тромбоэмболии легочной артерии и желудочно-кишечных кровотечений на сравниваемых этапах. Для оценки экономической целесообразности сравнивали затраты на антикоагулянты на 1 койко-день и на 1 пациента.

Результаты. Частота выявления тромбоэмболии легочной артерии и желудочно-кишечных кровотечений на сравниваемых этапах не отличались. Несмотря на повышение частоты потребления антикоагулянтов, затраты на 1 койко-день и на 1 пациента снизились после начала широкого применения ОАК.

Заключение. По результатам исследования, включение ОАК в протоколы терапии пациентов с COVID-19 позволяют сократить затраты на лечение без ущерба для его эффективности и безопасности. Однако непродолжительный период сравнения не позволяет делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Ключевые слова: COVID-19; оральные антикоагулянты; профилактика тромбоэмболии

Summary

Coagulopathy and associated thrombotic complications are common conditions seen in COVID-19. Therefore, anticoagulants are an integral part of the treatment of patients with COVID-19.

The aim of the study was to compare the efficacy of oral anticoagulants and low molecular weight heparins in the prevention of pulmonary embolism and their safety in terms of major bleeding incidence, as well as to evaluate the cost-effectiveness of using oral anticoagulants in the treatment of COVID-19.

Materials and methods. Two stages of patient management were compared: before and after the start of a widespread use of oral anticoagulants (OAC). The incidence of pulmonary embolism and gastrointestinal

Адрес для корреспонденции:

*Оксана Геннадьевна Ни
E-mail: ni.oksana@gmail.com

Correspondence to:

*Oksana G. Ni
E-mail: ni.oksana@gmail.com

bleeding during the compared time periods was analyzed to assess the efficacy and safety of anticoagulants. To assess the cost-effectiveness, we compared the cost of anticoagulants per day of treatment and per patient.

Results. The incidence of pulmonary embolism and gastrointestinal bleeding did not differ during the compared time periods. Despite the increased frequency of anticoagulant use, the costs per day of treatment and per patient decreased after the start of a widespread use of OACs.

Conclusion. According to the results of the study, inclusion of OACs in COVID-19 management protocols allows to reduce treatment costs without compromising its efficacy and safety. However, the short period of comparison does not allow drawing any firm conclusions. Additional large-scale comparative studies are needed.

Keywords: COVID-19; oral anticoagulants; thromboembolism prevention

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-42-49

Введение

Одним из грозных осложнений новой коронавирусной инфекции является коагулопатия и сопряженные с ней тромботические осложнения [1, 2]. В связи с этим адекватное применение антикоагулянтов становится неотъемлемой частью терапии пациентов с COVID-19, что нашло отражение в рекомендациях по лечению COVID-19, в том числе и во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Согласно рекомендациям, все госпитализированные пациенты в отсутствии противопоказаний должны получать как минимум профилактические дозы антикоагулянтов, при этом предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам (НМГ) [3–12].

В такой ситуации затраты на приобретение антикоагулянтов составляют значимую долю от общих затрат на медикаменты в стационарах, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19.

Замена НМГ оральными антикоагулянтами (ОАК) позволила бы снизить затраты медицинских организаций. Эта группа препаратов широко применяется для профилактики и лечения тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов хирургического и терапевтического профилей без COVID-19 [13–16]. Также, согласно последним версиям временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, ОАК вошли в схемы лечения пациентов с высоким риском тромбообразования на амбулаторном этапе [7, 8].

В ГКБ №40 Департамента Здравоохранения города Москвы ОАК апиксабан, дабигатран и ривароксабан с октября 2020 года включили в протоколы терапии COVID-19 у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии, не имеющих противопоказаний к их назначению.

Цель исследования — сравнить эффективность оральных антикоагулянтов и низко-

Introduction

Coagulopathy and associated thrombotic events are considered to be major complications of the novel coronavirus infection [1, 2]. In this regard, adequate use of anticoagulants becomes an integral part of therapy of patients with COVID-19, which was echoed in the provisional guidelines on prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. According to the guidelines, all hospitalized patients should receive at least prophylactic doses of anticoagulants, preferentially low molecular weight heparin (LMWH) unless contraindicated [3–12].

In this context, the purchase costs of anticoagulants represent a significant share of the total costs of medications in hospitals providing medical care to patients with COVID-19.

Replacement of LMWH with oral anticoagulants (OACs) would reduce costs for medical organizations. This group of drugs is widely used for prevention and treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in surgical and therapeutic patients without COVID-19 [13–16]. Also, according to the latest versions of the provisional guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection, OACs were included in the treatment regimens of outpatients with high risk of thrombosis [7, 8].

In the Moscow City Clinical Hospital No. 40, oral anticoagulants apixaban, dabigatran and rivaroxaban have been included in COVID-19 therapy protocols since October 2020 in non-ICU inpatients unless contraindicated.

The aim of the study was to compare the efficacy of oral anticoagulants and low molecular weight heparins in the prevention of pulmonary embolism and their safety in terms of major bleeding incidence, as well as to evaluate the cost-effectiveness of using oral anticoagulants to treat the COVID-19.

Materials and Methods

A retrospective cohort pharmacoepidemiological study was conducted.

молекулярных гепаринов при профилактике тромбоэмболии легочной артерии и их безопасность в плане возникновения значимых кровотечений, а также оценить экономическую целесообразность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19.

Материал и методы

Провели ретроспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование.

Анализировали понедельную динамику потребления НМГ и ОАК за период с 18-й по 52-ю неделю 2020 года. Нумерацию недель проводили по международному стандарту, когда первой неделей года считается неделя, содержащая первый четверг года, и неделя начинается с понедельника.

Информацию об объеме потребления получили из программы учета движения лекарственных препаратов (количество выданных в отделения антикоагулянтов). Объем потребления выражался в средних поддерживающих суточных дозах (DDD) на 1 койко-день и на 1 пролеченного пациента. Из анализа исключили антикоагулянты, выданные в отделения реанимации и интенсивной терапии, поскольку ОАК в этих отделениях не применяли.

После первичного анализа потребления антикоагулянтов в исследуемый период выбрали этапы для сравнения. На этапе до начала широкого применения антикоагулянтов пролечили 3237 пациентов, что соответствует 22253 койко-дням, на этапе после внедрения препаратов апиксабан, дабигатран и ривароксабан в рутинную практику эти показатели составили 3611 и 26563, соответственно.

Информацию о выявленных случаях ТЭЛА получили из журнала исследований отделения лучевой диагностики, о случаях желудочных кровотечений (ЖК) — из журнала исследований отделения эндоскопии.

Частоту выявления ТЭЛА и ЖК рассчитывали в количестве случаев на 1000 койко-дней и на 1000 пролеченных пациентов. Сравнивали относительные показатели частоты выявления ТЭЛА и ЖК, а также рассчитывали относительный риск возникновения ТЭЛА и ЖК на этапах сравнения. Из исследования исключили случаи ТЭЛА и ЖК, выявленные в ОРИТ, а также случаи ТЭЛА и ЖК, выявленные в первые сутки пребывания пациентов в стационаре.

Информацию о затратах на лекарственные препараты получили из программы учета движения лекарственных препаратов. Анализировали стоимость лекарственных препаратов, выданных в терапевтические отделения на этапах сравнения. Затраты рассчитывали в рублях на 1 койко-день и на 1 пролеченного пациента.

Результаты и обсуждение

Данные о недельном потреблении антикоагулянтов представили на рис. 1.

Из представленных данных видно, что потребление антикоагулянтов происходило неравномерно. Особенно это заметно на примере НМГ. Наиболее значимый пик потребления НМГ приходился на 22-ю неделю. Это было

We analyzed the weekly trends in the consumption of LMWH and OACs during the period from the 18th to the 52nd week of 2020. Weeks were numbered according to the international standard, when the first week of the year refers to the week containing the first Thursday of the year, and the week begins on Monday.

The consumption data were obtained from the Hospital medication accounting registries (the number of anticoagulants prescribed in the wards). Consumption was expressed as defined daily doses (DDD) per 1 day of treatment and per patient treated. We excluded anticoagulants prescribed in intensive care units, because the OACs were not used there.

After the primary analysis of anticoagulant consumption during the study period, we chose the time periods (stages of the study) for comparison. During the time period prior to the wide-spread use of anticoagulants, 3,237 patients were treated, which corresponds to 22,253 days of treatment; during the period after the introduction of apixaban, dabigatran and rivaroxaban into routine practice these parameters reached 3,611 and 26,563, respectively.

The data on the cases of PE were obtained from the registry of the Radiology department, that of gastrointestinal bleeding (GIB) — from the registry of the Endoscopy unit.

The incidence of PE and GIB was calculated as the number of cases per 1,000 days of treatment and per 1,000 treated patients. We compared the relative incidence of PE and GIB and calculated the relative risk of PE and GIB during the compared periods. Cases of PE and GIB detected in the ICU, as well as those diagnosed during the first day of hospitalization were excluded from the study.

Information on drug costs was obtained from the Hospital medication accounting registry. We analyzed the cost of drugs dispensed to the therapeutic departments during the studied periods. Costs were calculated in rubles per day of treatment and per patient treated.

Results and Discussion

Data on weekly consumption of anticoagulants are presented in Fig. 1.

From the data presented, we can see that the consumption of anticoagulants did not follow a regular pattern. This is most noticeable with the LMWH. The highest peak of LMWH consumption was recorded during the 22nd week of the year. This was due to the inclusion of anticoagulants in the treatment regimens by the provisional guidelines for prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. The increase in LMWH consumption at week 41 was associated with the deployment of additional hospital units and creation of a ten-day medication stock therein. The increase in the consumption of LMWH during week 52 was associated with the accumulation of an additional supply for the time of weekends and holidays.

The active use of the OACs was started from the 45th week, which is also shown in Fig. 1.

For comparison, we chose the time periods that did not include abrupt fluctuations in LMWH

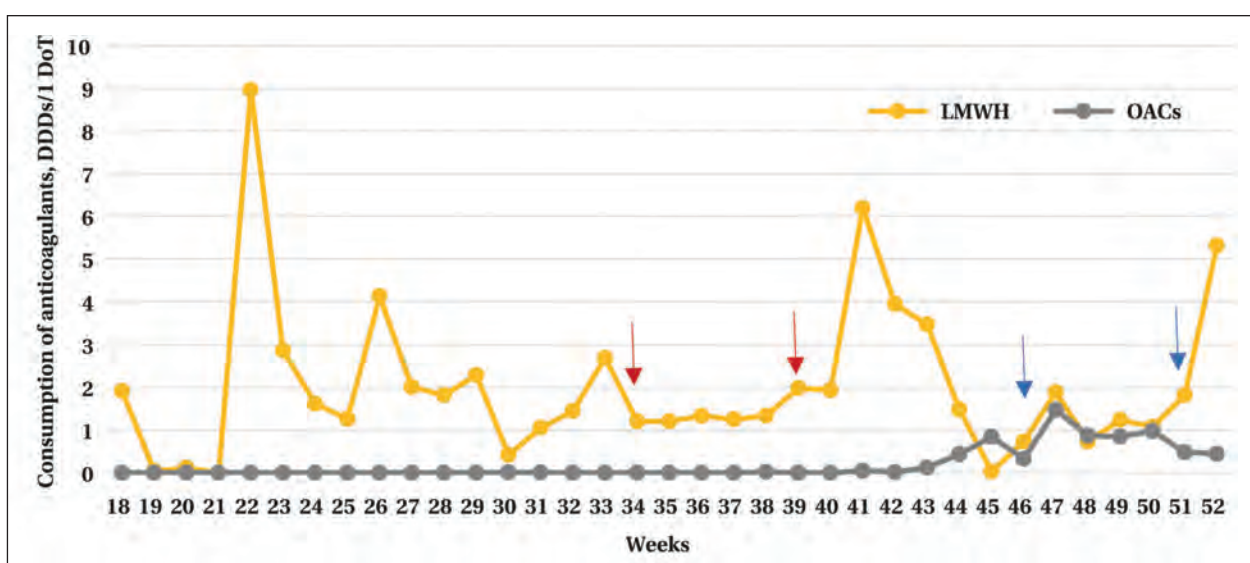


Рис. 1. Потребление антикоагулянтов за период с 18 по 52 недели 2020 года.

Fig. 1. Consumption of anticoagulants during weeks 18 to 52 of 2020.

Note. The red arrows indicate the stage before the start of OAC use, and the blue arrows indicate the stage of active OAC use. Abbreviations for fig.1,2 and table 1: LMWH — low molecular weight heparins; OACs — oral anticoagulants; DDDs — defined daily doses; DoT — day of treatment.

Примечание. Для рис.1, 2, табл. 1: LMWH — низкомолекулярные гепарины; OACs — оральные антикоагулянты; DDDs — средние поддерживающие суточные дозы; DoT — койко-день; weeks — недели. Для рис. 1, 2: Consumption of anticoagulants — потребление антикоагулянтов. Красными стрелками отмечен этап до начала применения OAC; синими — этап активного применения OAC.

обусловлено включением антикоагулянтов в схемы лечения во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Рост потребления НМГ на 41-й неделе был связан с развертыванием дополнительных отделений и формированием в них десятидневного запаса. Повышение потребления НМГ на 52-й неделе было связано с формированием дополнительного запаса на время выходных и праздничных дней.

Активно применять OAC начали с 45-й недели, что также отображено на рис. 1.

Для сравнения выбрали этапы, не включающие резких колебаний уровня потребления НМГ, а именно: этап до начала применения OAC — с 34-й по 39-ю неделю, этап активного применения OAC — с 46-й по 51-ю неделю.

На этапе с 34-й по 39-ю неделю в отделениях терапевтического профиля число пролеченных пациентов составило 3237, что соответствует 22253 койко-дням. На этапе с 46-й по 51-ю неделю эти показатели составили 3611 и 26563, соответственно.

Среднее потребление НМГ и OAC на 1 койко-день и на 1-го пролеченного пациента на сравниваемых этапах представили в табл. 1.

Суммарное потребление антикоагулянтов значительно возросло, несмотря на снижение уровня потребления НМГ. Вероятно, рост потребле-

consumption, namely, the pre-OAC stage from week 34 to week 39, and the active OAC stage from week 46 to week 51.

During weeks 34–39, the number of patients treated in the therapeutic departments was 3,237, which corresponds to 2,253 days of treatment. During weeks 46–51, these parameters were 3,611 and 2,563, respectively.

The average consumption of LMWH and OACs per 1 day of treatment and per 1 treated patient during the compared periods is presented in table 1.

The total consumption of anticoagulants increased significantly, despite the decrease in the consumption of LMWH. This rise is probably associated with an increased proportion of patients with a moderate to severe disease, which required prescribing higher doses of anticoagulants.

During weeks 34–39, 9 cases of PE were detected, which amounted to 0.4 cases per 1,000 days of treatment or 2.78 cases per 1,000 patients treated. During weeks 46–51, 10 cases of PE were diagnosed, which corresponded to 0.37 cases per 1,000 days of treatment, or 2.77 cases per 1,000 treated patients. The relative risk of PE was 0.6 (95% CI, 0.21–1.67).

To assess the safety of OACs, we analyzed the incidence of gastrointestinal bleeding (GIB) as the most common and life-threatening hemorrhagic complication. During weeks 34–39, we recorded 5 cases of GIB in the non-ICU patients, which equates to 0.22 cases

Таблица 1. Потребление антикоагулянтов на сравниваемых этапах.
Table 1. Consumption of anticoagulants during the study stages.

Stages	DDD _s					
	LMWH		OACs		Total	
	Per 1 DoT	Per 1 patient	Per 1 DoT	Per 1 patient	Per 1 DoT	Per 1 patient
33–39 weeks	1.42	9.96	0	0	1.42	9.78
46–51 weeks	1.24	9.11	0.8	5.89	2.04	15.01

Примечание. Для табл. 1, 2: stages — этапы; total — всего; per 1 day of treatment — на 1 койко-день; per 1 patient — на 1 пролеченного пациента.

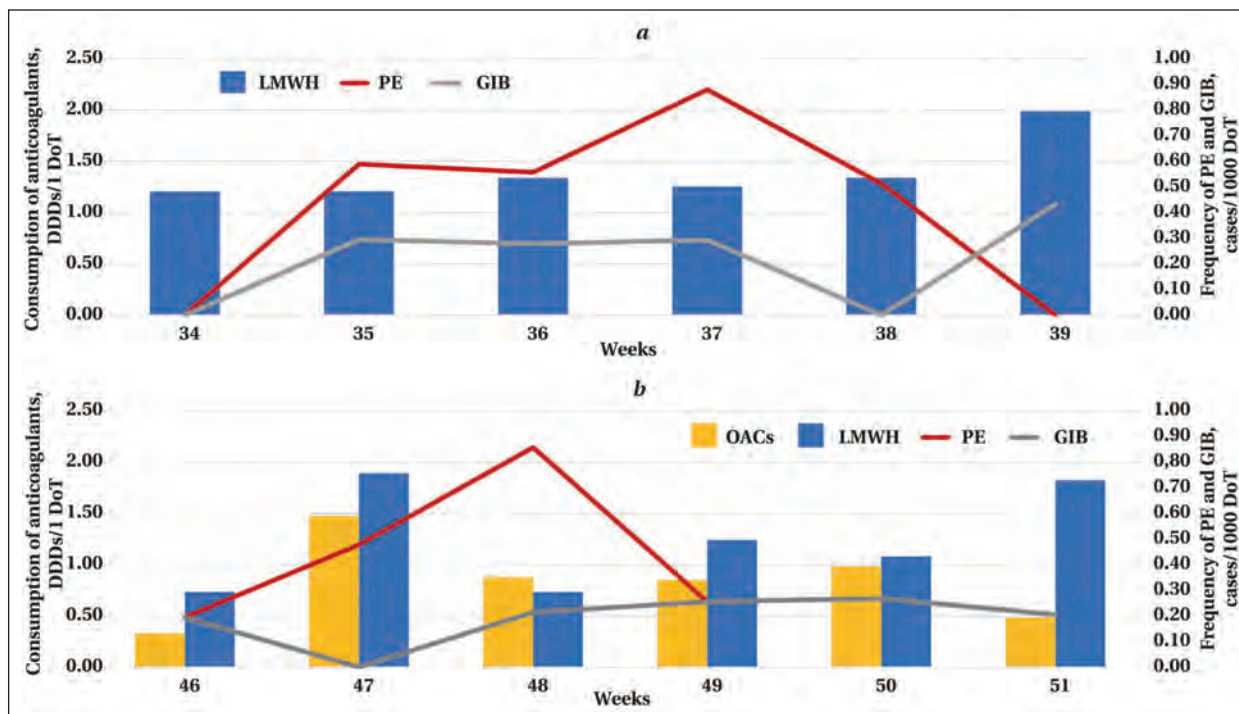


Рис. 2. Понедельная динамика потребления антикоагулянтов и частоты выявления ТЭЛА и ЖКК на этапе с 34 по 39 недели.

Fig. 2. Weekly changes in the consumption of anticoagulants and the incidence of PE and GIB between weeks 34 and 39.

Note. PE — pulmonary embolism; GIB — gastrointestinal bleeding.

Примечание. Frequency of PE and GIB, cases/1000 DoT — частота ТЭЛА и ЖКК, случаи/1000 койко-дней; PE — тромбоэмболия легочной артерии; GIB — желудочно-кишечные кровотечения.

ния антикоагулянтов связан с увеличением доли пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что требовало назначения более высоких доз антикоагулянтов.

На этапе с 34-й по 39-ю неделю выявили 9 случаев ТЭЛА, что составило 0,4 случая на 1000 койко-дней или 2,78 случая на 1000 пролеченных пациентов. На этапе с 46-й по 51-ю неделю выявили 10 случаев ТЭЛА, что составило 0,37 случая на 1000 койко-дней или 2,77 случая на 1000 пролеченных пациентов. Относительный риск возникновения ТЭЛА составил 0,6 (95% ДИ 0,21; 1,67).

С целью оценки безопасности ОАК провели анализ частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) как наиболее частого и жизнеугрожающего геморрагического осложнения. На этапе с 34-й по 39-ю неделю у пациентов вне ОРИТ зарегистрировали 5 случаев ЖКК, что составило 0,22 случая на

per 1,000 days of treatment or 1.54 cases per 1,000 treated patients. During weeks 46–51, 5 cases of GIB occurred, which amounted to 1.88 cases per 1,000 days of treatment or 1.38 cases per 1,000 treated patients. The relative risk of GIB was 0.9 (95% CI, 0.29–2.78).

The weekly changes in anticoagulant consumption, diagnosis of PE and GIB during the periods compared are presented in Fig. 2.

The presented data do not confirm the effect of OACs on the diagnosis of PE and GIB during the studied periods.

The cost-effectiveness of including OACs in the treatment protocols was assessed by trends in anticoagulant costs during the studied periods. The results of the analysis are shown in Table 2.

Table 2 demonstrates that the cost per day of treatment and per patient treated decreased after the start of the use of OACs.

The feasibility of using OACs in patients with COVID-19 is discussed in various publications and

Таблица 2. Динамика затрат на антикоагулянты на сравниваемых этапах.**Table 2. Changes in anticoagulant cost during the periods of the study.**

Stages	Sum, rubles		
	per stage	per 1 day of treatment	per 1 patient
34–39 weeks	5,862,910.94	263.47	1,811.22
46–51 weeks	6,282,995.72	236.53	1,740.20
		26.9 rubles (10.2%) less	71 rubles (3.9%) less

Примечание. Stage(s) — этап(ы); sum, rubles — сумма, рубли; per stage/per 1 day of treatment/per 1 patient — на этапе/на 1 койко-день/на одного пролеченного пациента; less — меньше.

1000 койко-дней или 1,54 случая на 1000 пролеченных пациентов. На этапе с 46-й по 51-ю неделю также выявили 5 случаев ЖКК, что составило 1,88 случая на 1000 койко-дней или 1,38 случая на 1000 пролеченных пациентов. Относительный риск возникновения ЖКК составил 0,9 (95% ДИ 0,29; 2,78).

Понедельную динамику потребления антикоагулянтов, выявления ТЭЛА и ЖКК на сравниваемых этапах представили на рис. 2.

Представленные данные не подтверждают влияния применения ОАК на частоту выявления ТЭЛА и ЖКК на сравниваемых этапах.

Экономическую целесообразность внедрения ОАК оценивали по динамике затрат на антикоагулянты на сравниваемых этапах. Результаты анализа представили в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что после внедрения ОАК снизились затраты как на 1 койко-день, так и на 1-го пролеченного пациента.

Вопрос о возможности применения ОАК у пациентов с COVID-19 поднимается в различных публикациях и рекомендациях [10, 12, 17–19]. В большинстве случаев предполагается применение этой группы препаратов пациентам, не требующим госпитализации, или пациентам, завершившим стационарное лечение, но по-прежнему имеющими высокий риск тромботических осложнений после выписки.

В отношении госпитализированных пациентов предлагается продолжить применение ОАК, назначенных ранее по другим показаниям, у пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести [6–12].

Кроме того, часть клинических рекомендаций, в частности, временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, допускают применение ОАК у пациентов, ранее не получавших анти тромботическую терапию, при недоступности гепаринов [8, 10]. Все авторы сходятся во мнении, что для пациентов с тяжелым течением инфекции, требующих наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин.

guidelines [10, 12, 17–19]. In most cases, this group of drugs is suggested for patients who do not require hospitalization, or those who have completed inpatient treatment but still have a high risk of thrombotic complications after discharge.

In hospitalized patients, it is suggested to continue the use of OACs previously prescribed for other indications in those with moderate coronavirus infection [6–12].

In addition, some clinical guidelines, in particular, the provisional Russian guidelines, suggest the use of OACs in patients who have not previously received antithrombotic therapy, when heparins are not available [8, 10]. All authors agree that low-molecular-weight heparins or unfractionated heparin are the drugs of choice for patients with severe disease, requiring monitoring in the intensive care unit.

Lack of a sufficient evidence, as well as potentially significant interactions between direct OACs and drugs used to treat COVID-19, are most often cited as reasons limiting the wider use of OACs in hospitalized patients with moderate disease [9, 10, 12, 17]. However, the most cited example of such interaction is the one of OACs with a combination antiretroviral drug containing lopinavir and ritonavir.

This drug is currently considered ineffective in the treatment of COVID-19 and is not included in the guidelines [8, 11, 12]. Considering potentially significant interactions with other drugs used to treat COVID-19, only co-administration with dexamethasone could cause decreasing OAC levels due to induction of CYP3A4 and glycoprotein P by dexamethasone, although the clinical importance of this interaction is not clear [20].

Thus, most authors admit using OAC to prevent thromboembolic complications in patients with COVID-19, but some limitations in the use of this drug group cannot be ignored.

Our data support the hypothesis on the efficacy of OACs in preventing pulmonary embolism in hospitalized patients with moderate COVID-19 infection.

Conclusion

The analysis demonstrates that the routine use of OACs in selected groups of patients does not result in changes in the incidence of pulmonary embolism. There were also no changes in the inci-

В качестве причин, ограничивающих более широкое применение ОАК у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением заболевания, наиболее часто приводятся отсутствие достаточной доказательной базы, а также потенциально значимые взаимодействия между прямыми ОАК и препаратами, применяемыми для лечения COVID-19 [9, 10, 12, 17]. Однако в качестве примера подобных взаимодействий приводится преимущественно взаимодействие ОАК с комбинированным антиретровирусным препаратом, в состав которого входит лопинавир и ритонавир.

Известно, что в настоящее время этот препарат признан неэффективным при лечении COVID-19 и не входит в рекомендации [8, 11, 12]. Если же говорить о потенциально значимых взаимодействиях с другими препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, то лишь при совместном назначении с дексаметазоном можно говорить о вероятном снижении концентрации ОАК за счет индукции дексаметазоном CYP3A4 и гликопротеина Р, причем клиническое значение такого взаимодействия не ясно [20].

Таким образом, большинство авторов не отрицают категорически возможности применения ОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, но говорят о ряде ограничений в применении этой группы препаратов.

Полученные нами данные подтверждают гипотезу об эффективности ОАК в предотвращении тромбоэмболии легочной артерии у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что внедрение в рутинную практику ОАК для определенных групп пациентов не привело к изменению частоты тромбоэмболии легочной артерии. Также не выявили изменений в частоте

возникновения желудочно-кишечных кровотечений. Таким образом, сопоставимая эффективность и безопасность НМГ и ОАК, описанная при лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений в других клинических ситуациях [13–16], подтверждается и у пациентов с COVID-19.

Анализ динамики потребления НМГ и ОАК и затрат на эту группу препаратов в периоды сравнения продемонстрировал снижение затрат несмотря на увеличение уровня потребления антикоагулянтов. Это позволяет говорить об экономической целесообразности внедрения ОАК в протоколы лечения пациентов с COVID-19.

Несмотря на полученные результаты, следует отметить, что непродолжительный период сравнения, а также в целом низкая частота возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии не позволяют делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Анализ динамики потребления НМГ и ОАК и затрат на эту группу препаратов в периоды сравнения продемонстрировал снижение затрат несмотря на увеличение уровня потребления антикоагулянтов. Это позволяет говорить об экономической целесообразности внедрения ОАК в протоколы лечения пациентов с COVID-19.

Несмотря на полученные результаты, следует отметить, что непродолжительный период сравнения, а также в целом низкая частота возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии не позволяют делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Несмотря на полученные результаты, следует отметить, что непродолжительный период сравнения, а также в целом низкая частота возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии не позволяют делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Литература

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
2. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.E., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.L., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995-2002. DOI: 10.1111/jth.14888
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 6): 28.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 7): 03.06.2020. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 8): 03.09.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/03092020_COVID-19_v8.pdf

References

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
2. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.E., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.L., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995-2002. DOI: 10.1111/jth.14888
3. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 6): 28.04.2020 [In Russ.]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
4. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 7): 03.06.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
5. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 8): 03.09.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/03092020_COVID-19_v8.pdf

- stem/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 8.1): 01.10.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462
 7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 9): 26.10.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
 8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10): 08.02.2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
 9. *McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M.* Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (11): 2467-2486. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030. Epub 2020 Aug 31.
 10. *Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaat R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K., Davila J., DeSancho M.T., Diuguid D., Griffin D.O., Kahn S.R., Klok E.A., Lee A.I., Neumann I., Pai A., Pai M., Righini M., Sanfilippo K.M., Siegal D., Skara M., Tour K., Akl E.A., Akl I.B., Boulos M., Brignardello-Petersen R., Charide R., Chan M., Dearness K., Darzi A.J., Kolb Ph., Colunga-Lozano L.E., Mansour R., Morgano G.P., Morsi R.Z., Noori A., Piggott T., Qiu Y., Roldan Y., Schünemann F., Stevens A., Solo K., Ventresca M., Wiercioch W., Mustafa R.A., Holger J., Schünemann H.J.* American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances.* 2021; 5 (31): 872-888, ISSN 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
 11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance. 25.01.2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 12. COVID-19 Treatment Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 13. *Chen A., Stecker E., Warden B.A.* Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.
 14. *Sikorska J., Uprichard J.* Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol.* 2017; 12 (1): 40-45. DOI: 10.15420/ecr.2017: 11: 2.
 15. *Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux G., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.; The EINSTEIN Investigators.* Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 16. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I.; AM-PLIFY Investigators.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23808982.
 17. *Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.* Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2020; S4: 18-22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22
 18. *Chasek-Saslavsky S., Hernandez-Perez A.L., Moguel R., Gallardo-Hernandez A.G.* Safe and effective early start of oral anticoagulant therapy in ambulatory patients with COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021. 32 (1): 9-15. DOI: 10.35366/98225
 19. *Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В.* Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021. 84: 18-26. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957
 20. The University of Liverpool's list of drug interactions <https://covid19-druginteractions.org/checker>
 21. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE /Anticoagulation: Frequently Asked Questions (Version 9.0; last updated February 25, 2021) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
 6. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 8.1): 01.10.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462
 7. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 9): 26.10.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
 8. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 10): 08.02.2021 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
 9. *McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M.* Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (11): 2467-2486. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030. Epub 2020 Aug 31.
 10. *Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaat R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K., Davila J., DeSancho M.T., Diuguid D., Griffin D.O., Kahn S.R., Klok E.A., Lee A.I., Neumann I., Pai A., Pai M., Righini M., Sanfilippo K.M., Siegal D., Skara M., Tour K., Akl E.A., Akl I.B., Boulos M., Brignardello-Petersen R., Charide R., Chan M., Dearness K., Darzi A.J., Kolb Ph., Colunga-Lozano L.E., Mansour R., Morgano G.P., Morsi R.Z., Noori A., Piggott T., Qiu Y., Roldan Y., Schünemann F., Stevens A., Solo K., Ventresca M., Wiercioch W., Mustafa R.A., Holger J., Schünemann H.J.* American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances.* 2021; 5 (31): 872-888, ISSN 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
 11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance. 25.01.2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 12. COVID-19 Treatment Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 13. *Chen A., Stecker E., Warden B.A.* Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.
 14. *Sikorska J., Uprichard J.* Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol.* 2017; 12 (1): 40-45. DOI: 10.15420/ecr.2017: 11: 2.
 15. *Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux G., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.; The EINSTEIN Investigators.* Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 16. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I.; AM-PLIFY Investigators.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23808982.
 17. *Otdelenov V.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A.* The possibility of using direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events in patients with COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020; S4: 18-22 [In Russ.]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22
 18. *Chasek-Saslavsky S., Hernandez-Perez A.L., Moguel R., Gallardo-Hernandez A.G.* Safe and effective early start of oral anticoagulant therapy in ambulatory patients with COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021. 32 (1): 9-15. DOI: 10.35366/98225
 19. *Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F., Mazaishvili K.V.* Realities of the use of anticoagulant therapy in COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021. 84: 18-26 [In Russ.]. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957
 20. The University of Liverpool's list of drug interactions <https://covid19-druginteractions.org/checker>
 21. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE /Anticoagulation: Frequently Asked Questions (Version 9.0; last updated February 25, 2021) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

Received 17.03.21

Поступила 17.03.21