

УДК 615.036

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.8 EDN: JMYAPZ

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: АКТУАЛЬНЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ПРОТИВОРЕЧИЯ© Петров В.И.¹, Шаталова О.В.¹, Стецкий Н.П.¹, Клыкова М.С.¹, Комиссарова И.А.²¹Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1²Поликлиника №2, Россия, 400007, Волгоград, ул. Metallургов, 8*Резюме*

Цель. Проанализировать эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов в различных дозах у пациентов с COVID-19 после стационарного лечения на основании данных крупных рандомизированных исследований.

Методика. Произведен обзор завершенных, рандомизированных, контролируемых исследований на тему терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с COVID-19, выписанных из стационара. Были использованы такие ресурсы, как PubMed, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials и UpToDate. Поиск проводился по ключевым словам: COVID-19 и коагулопатия; COVID-19 и ривароксабан, COVID-19 и тромбоз, COVID-19 и антикоагулянты.

Результаты. Завершенные рандомизированные, контролируемые исследования на тему терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с COVID-19 демонстрируют, что продленная профилактика прямыми пероральными антикоагулянтами после госпитализации пациентов с COVID-19 может снизить риски венозных тромбоэмболических осложнений и улучшить течение болезни, в первую очередь, у пациентов с 2-3 баллами и более по шкале IMPROVE VTE и повышенным уровнем D-димера. В тоже время, в амбулаторной практике замечена тенденция к избыточному назначению антикоагулянтов, особенно при легком течении COVID-19.

Заключение. На основании анализа завершенных крупных рандомизированных, контролируемых исследований по вопросу продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 можно сделать вывод, что применение прямых пероральных антикоагулянтов способствует снижению риска возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, выписанных из стационара, улучшает клинические исходы и прогноз для жизни. В тоже время, применение ривароксабана в дозе 20 мг в сутки увеличивало риск возникновения клинически значимых кровотечений, при этом не улучшая прогноз, а применение антикоагулянтов при легком течении COVID-19 у пациентов, получающих лечение амбулаторно было, вероятно, нецелесообразным.

Ключевые слова: COVID-19 и коагулопатия; COVID-19 и ривароксабан; COVID-19 и антикоагулянты; COVID-19 и тромбоз; COVID-19 и смертность

USE OF ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH COVID-19: CURRENT SEARCHES AND CONTRADICTIONSPetrov V.I., Shatalova O.V.¹, Stetsckiy N.P.¹, Klikova M.S.¹, Komissarova I.A.²¹Volgograd State Medical University, 1, Pavshih Borzov Sq., 400131, Volgograd, Russia²Polyclinic N2, 8, Metallurgov Ave., 400007, Volgograd, Russia*Abstract*

Objective. To analyse the efficacy and safety (based on data from large randomized trials) of oral anticoagulants at different doses in patients with COVID-19 after hospital treatment.

Methods. Completed RCTs on the topic of therapy with oral anticoagulants in COVID-19 patients after hospital treatment were reviewed. Such resources like PubMed, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials and UpToDate were used. The search was performed by keywords: COVID-19 and coagulopathy; COVID-19 and rivaroxaban, COVID-19 and thrombosis, COVID-19 and anticoagulants.

Results. The results of completed RCTs on oral anticoagulant therapy in patients with COVID-19 demonstrate that prolonged prophylaxis with oral anticoagulants after hospital treatment can reduce the risks of VTE and improve the course of the disease (primarily in patients with ≥ 2 -3 points on the IMPROVE VTE scale and elevated D-dimer level). At the same time, in dispensary practice, there is a tendency to over-prescribe anticoagulants, especially with a mild course of COVID-19.

Conclusion. Based on the analysis of large completed RCTs on the topic of prolonged prevention of VTE in patients with COVID-19, it can be concluded that using of oral anticoagulants reduces the risk of thromboembolic complications in patients with COVID-19 after hospital treatment, improves clinical outcomes and prognosis for life. At the same time, the use of rivaroxaban at a dose of 20 mg per day increased the risk of clinically significant bleeding, while not improving the prognosis, and the use of anticoagulants for mild COVID-19 in patients receiving outpatient treatment was probably inappropriate.

Keywords: COVID-19 and coagulopathy; COVID-19 and rivaroxaban; COVID-19 and anticoagulants; COVID-19 and thromboembolism; COVID-19 and mortality

Введение

Тромбоэмболические события, возникающие на фоне COVID-19, продолжают оставаться актуальной проблемой на сегодняшний день. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 20.02.2023 г. было зарегистрировано более 750 млн. подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе более 6 млн. летальных исходов [24]. Оказывая значительное влияние на систему гемостаза, коронавирусная инфекция COVID-19 вызывает нарушения параметров коагуляции, приводя к возникновению артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), особенно у пациентов с коморбидной патологией [2, 9, 14, 25]. Заметно повышенный уровень D-димера также свидетельствует о повышенном риске микротромбоза, связанного с высокой смертностью при COVID-19 [4, 5]. Наиболее тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями, требующими к себе особого внимания, являются ишемический инсульт, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии. При этом частота распространения ВТЭО зависит от тяжести течения COVID-19 (табл. 1). Так, тромботические события могут достигать 31% у пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии. [6], [7, 8]. Однако, по данным нескольких исследований, основанных на анализе регистров пациентов с COVID-19, у 70-80% пациентов наблюдались легкая или бессимптомная формы, и они лечились амбулаторно [16, 17]. На сегодняшний день недостаточно данных о риске тромбоэмболии у таких пациентов. Некоторые авторы сообщают о частоте ВТЭО в диапазоне от 0% до 1% у амбулаторных пациентов с COVID-19 [18, 19, 20].

Таблица 1. Частота регистрации тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 [3, 21, 23]

Лечение	Госпитализированные пациенты	Пациенты, находящиеся в ОРИТ	Амбулаторные пациенты	Пациенты, выписанные из стационара
НМГ/НФГ в профилактических дозах	14,15%	27,9%	Н/Д	Н/Д
НМГ/НФГ в лечебных дозах	9,7%	23,6%	Н/Д	Н/Д
ПОАК	Н/Д	Н/Д	1,2%	3,14%

Примечание: *Н/Д – нет данных или недостаточно данных, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

В настоящее время нет единого мнения о целесообразности продленной профилактики тромбоза после выписки из стационара. Согласно актуальной на сегодняшний день версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 продленная профилактика ВТЭО может быть использована при наличии одного из следующих факторов риска: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, концентрация D-димера в крови, в 2 раза превышающая верхнюю границу нормы [1].

Коагулопатия при COVID-19 требуют поиска оптимальной антикоагулянтной терапии и более детального, глубокого изучения проблемы. Наиболее информативными и масштабными

исследованиями в области применения ПОАК при COVID-19 – ассоциированной коагулопатии являются крупные рандомизированные контролируемые испытания – MICHELLE и ACTION [10, 13].

Цель исследования – проанализировать эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов в различных дозах у пациентов с COVID-19 после стационарного лечения на основании данных крупных рандомизированных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из первых крупномасштабных рандомизированных исследований, в котором была затронута проблема назначения продленной антикоагулянтной терапии, является исследование MICHELLE [10]. В исследовании принимали участие пациенты, которые были выписаны из стационара, где проходили лечение по COVID-19.

В исследовании принимало участие 318 пациентов [10]. Критериями включения являлись: пациенты, выписанные из стационара, где проходили лечение по COVID-19 не менее 3 дней; подтвержденным ПЦР-тестом на SARS-CoV2, антиген-тестом либо IgM; повышенный риск ВТЭО, возраст 18 лет и старше. В условиях стационара пациенты получали профилактические дозы нефракционированного гепарина (5000 МЕ 2-3 раза в сутки), эноксапарина (40 мг подкожно 2 раза в сутки) либо фондапаринукса (2,5 мг 1 раз в сутки).

Риск ВТЭО (табл.2) рассчитывался с помощью шкалы IMPROVE VTE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) (2-3 балла) и уровнем D-димера более 500 нг/мл или 4 балла по шкале IMPROVE VTE (не зависимо от уровня D-димера) [10].

Таблица 2. Оценка риска развития венозных тромбозомболических осложнений – шкала IMPROVE VTE [15]

Факторы риска	Баллы
Венозные тромбозомболические осложнения в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме не меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 7 дней (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст >60 лет	1

Примечание: низкий риск – 0-1 балл, умеренный риск – 2-3 балла, высокий риск – 4 и более баллов

Через 24 ч. после завершения стационарного лечения пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала ривароксабан 10 мг в сутки на протяжении 35 дней (n=159 [50%]), вторая группа не получала антикоагулянты (n=159 [50%]). Было организовано два контрольных визита пациентов: на 7 день после рандомизации (мог быть использован телефонный опрос) и на 35 день. На втором визите выполняли КТ-ангиографию легких и двухстороннюю ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей.

Первичными конечными точками эффективности являлись симптоматические или фатальные тромбозомболии, бессимптомные тромбозомболии [11], выявленные с помощью УЗИ и КТ-ангиографии, и симптоматической артериальной тромбозомболии (инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Также, использовались вторичные точки эффективности: комбинация смертность от всех причин, включая смерть от сердечно-сосудистых событий. Безопасность оценивалась возникновением больших и клинически значимых небольших кровотечений, в соответствии с критериями международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [11].

У 3,14% пациентов, получавших ривароксабан, и у 9,43% пациентов из контрольной группы были зафиксированы ВТЭО (ОР 0,33, 95% ДИ 0,13–0,90; p=0,0293), что отражает снижение относительного риска на 67%. Вторичными исходами эффективности являлись симптоматическая и фатальная венозная тромбозомболия, которая возникла у 0,63% пациентов, получавших ривароксабан по сравнению с 5,03% пациентов контрольной группы (ОР 0,13, 95% ДИ 0,02-0,99, p=0,0487); симптоматическая венозная тромбозомболия и смертность от всех причин наблюдалась

у 2,52% пациентов в группе ривароксабана и у 5,66% пациентов контрольной группы (ОР 0,44, 95% ДИ 0, 14-1,41; $p=0,1696$); сочетание симптоматической венозной тромбоземболии, инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти произошло у 0,63% пациентов в группе ривароксабана и у 5,66% пациентов в контрольной группе (ОР 0,11, 95% ДИ 0,01-0,87, $p=0,0360$).

В обеих группах не было зафиксировано клинически значимых кровотечений, определяемых по шкале ISTH. Наблюдались малые, не имеющие клинической значимости кровотечения, что соответствовало профилю безопасности, наблюдаемому в исследовании MARINER [12] (рис. 1), которое служило основой для данного исследования.

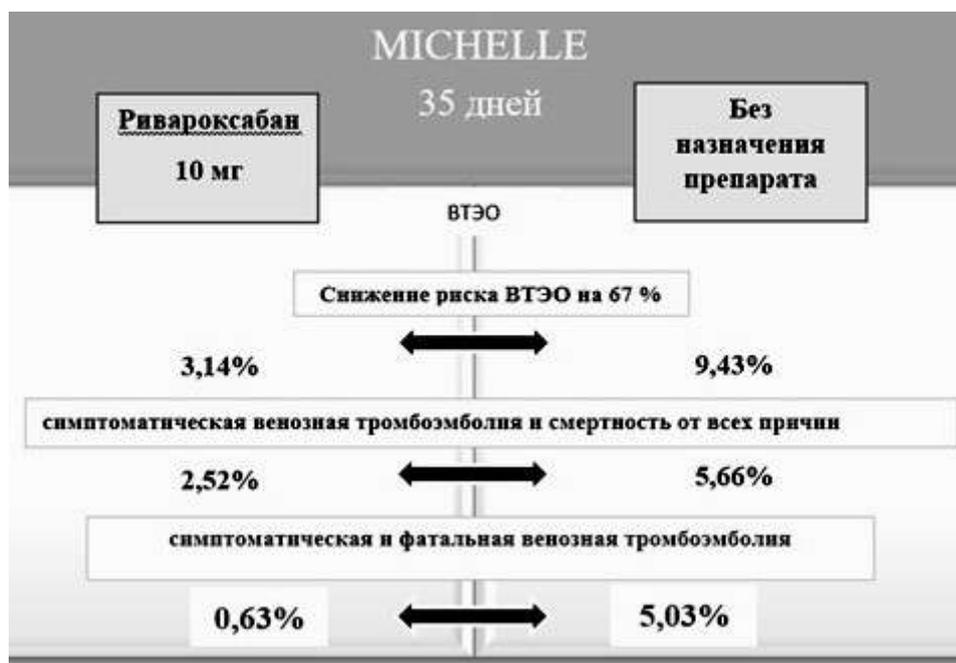


Рис. 1. Результаты исследования MICHELLE [10]

Таким образом, данные, полученные в исследовании MICHELLE, свидетельствуют о том, что продленная антикоагулянтная терапия после госпитализации по случаю COVID-19 улучшает клинические исходы, снижая риск возникновения ВТЭО, по сравнению с ее отсутствием.

Провести сравнение эффективности и безопасности применения ПОАК и парентеральных антикоагулянтов при COVID-19 позволило исследование ACTION [13].

ACTION – открытое, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование. В данном исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии ривароксабаном и парентеральными антикоагулянтами в течение 30 дней с начала госпитализации.

В исследовании приняли участие 614 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (также подтвержденной тестом ПЦР, антиген-тестом либо IgM), которые были рандомизированы в две группы: в первой группе (50%) пациенты получали антикоагулянтную терапию в течение 30 дней ривароксабаном в дозе 20 мг в сутки либо эноксапарином 1 мг/кг два раза в сутки (у нестабильных пациентов), с последующим переходом на ривароксабан. Пациенты второй группы (50%) получали профилактические дозы нефракционированного гепарина (5000 МЕ 2-3 раза в сутки) или эноксапарина (40 мг подкожно 2 раза в сутки), до достижения АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше среднего нормального значения. Пациентам, с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин или тем, кто принимал азитромицин, получали уменьшенную дозу ривароксабана 15 мг один раз в сутки.

Основными критериями включения были повышенная концентрация D-димера > 500 нг/мл и сохраняющиеся симптомы COVID-19 в течении 14 дней до рандомизации и возраст, 18 лет и старше.

В терапевтической группе 9% пациентов первоначально получали эноксапарин, а <1% получали нефракционированный гепарин; из этих 9% пациентов семеро были в стабильном состоянии при

рандомизации, но стали нестабильны до приема первой дозы ривароксабана. Остальные 90% пациентов в терапевтической группе получали ривароксабана, из которых 76% получали 20 мг один раз в день, а 24% – 15 мг один раз в день. Из группы профилактической антикоагулянтной терапии 84% пациентов начали лечение эноксапарином и 16% – нефракционированным гепарином. Один пациент был выписан в день поступления. 13% пациентам была назначена расширенная профилактика после выписки из стационара (тем, кто имел повышенный риск ВТЭО).

Первичными конечными точками эффективности являлись анализ смертности, продолжительности пребывания в стационаре или продолжительность оксигенотерапии в течение 30 дней, а также два вторичных комбинированных исхода: ВТЭО, в том числе инфаркт миокарда, инсульт и смертность от всех причин. Безопасность оценивалась возникновением больших и клинически значимых небольших кровотечений, в соответствии с критериями ISTH.

Частота тромботических событий на 30-й день существенно не отличалась между группами, также как и сочетание венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, инсульта, системной эмболии или серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей (ОР 0·). 75 [95% ДИ 0,45–1,26], $p=0,32$).

Первичный результат безопасности большого или клинически значимого небольшого кровотечения, определяемого ISTH, наблюдался у 8% пациентов, получавших терапевтическую антикоагулянтную терапию, и у 2% пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию (ОР 3,64 [95% ДИ 1,61–8,27], $p=0,0010$).

Одно фатальное внутричерепное кровотечение произошло у клинически нестабильного пациента в терапевтической группе во время приема эноксапарина. Различные по степени тяжести кровотечения возникли у 12% пациентов, получавших терапевтическую антикоагулянтную терапию, и у 3%, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию (ОР 3,92 [95% ДИ 1,92–8,00], $p < 0,0001$).

В результате, исследование ACTION (рис. 2) демонстрирует нам, что антикоагулянтная терапия ривароксабаном или эноксапарином с последующим назначением ривароксабана в дозе 20мг до 30-го дня у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и повышенной концентрацией D-димера, не улучшала клинические исходы, при этом увеличивала риск возникновения кровотечений, по сравнению с профилактической антикоагулянтной терапией.

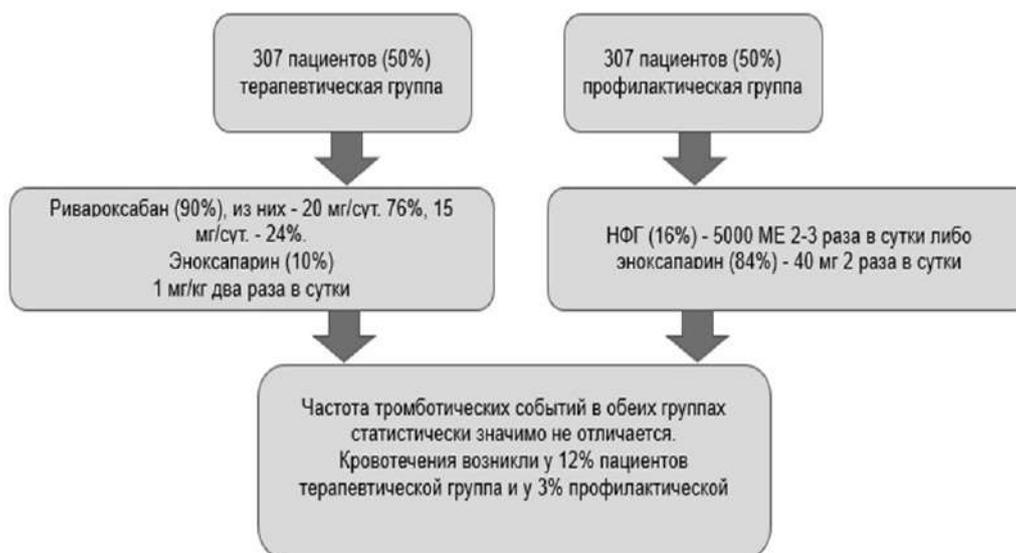


Рис. 2. Результаты исследования ACTION [13]

Не менее интересным исследованием, открывающим иной взгляд на проблему COVID-19 – ассоциированной коагулопатии является ретроспективное, наблюдательное исследование, проведенное в Тунисе, результаты которого опубликованы в августе 2022 г. [21]. Целью исследования были оценка частоты ВТЭО, а также исходы антикоагулянтной терапии и геморрагических осложнений. В исследовании приняли участие 2089 пациентов с COVID-19, которые проходили лечение амбулаторно. Критериями включения были: возраст 18 лет и старше,

положительный тест на SARS-CoV2 (ПЦР либо экспресс-тест) и амбулаторное лечение. Не были включены в исследование пациенты, которые имели показания к госпитализации, но отказались от нее и те, кто принимает ПОАК на постоянной основе по сопутствующей патологии. Конечными точками эффективности являлись симптоматические венозные тромбозы, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и острой ишемии конечностей. Безопасность оценивалась по возникновению больших и малых кровотечений, в соответствии с рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза [22]. Перед началом исследования были зарегистрированы демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, клиническая картина COVID-19, D-димер, препараты для лечения COVID-19, сопутствующие лекарственные препараты, антикоагулянты.

Клиническая картина COVID-19 была среднетяжелой у 254 пациентов (12,2%), легкой у 1623 пациентов (77,7%) и бессимптомной у 212 пациентов (10,1%). В качестве антикоагулянтов использовались ривароксабан в дозе 10 мг в сутки и эноксапарин в профилактической (4000 ЕД 1 раз в сутки), промежуточной (4000 ЕД 2 раза в сутки) и лечебной (1 мг/кг два раза в день) дозах. Антикоагулянты были назначены 472 пациентам (22,5%): 78 пациентов (3,7%) получали только ривароксабан 10 мг в сутки, 380 пациентов (18,1%) получали только эноксапарин в профилактической дозе, а 14 пациентов сначала получали эноксапарин, а затем перешли на ривароксабан (0,6%). 256 пациентов получали профилактическую дозу эноксапарина, 21 пациент получал терапевтическую дозу и 103 получили промежуточную дозу. Оценка риска ВТЭО оценивалась по шкале IMPROVE. Согласно оценке IMPROVE, только 6% пациентов были отнесены к группе высокого риска осложнений ТЭЛА. Чрезмерное назначение тромбопрофилактики было отмечено у 19,5% пациентов, а недостаточное – у 1,6% пациентов.

Венозные и артериальные ВТЭО произошли в 1% случаев (n = 20), а 30-дневная смертность от всех причин произошла в 0,9% (19 случаев). Наблюдались несмертельные осложнения ВТЭО у 14 пациентов, фатальные осложнения ВТЭО у 6 пациентов и смерть без признаков осложнений ВТЭО у 13 пациентов. В общей сложности 30-дневная смерть наступила у 20 пациентов (1,6%).

Частота венозных и артериальных осложнений ТЭЛА была значительно выше у пациентов старше 70 лет (3,5% против 0,8%), у пациентов с заболеваниями сердца (5,1% против 0,8%), особенно у тех, кто страдает ишемической болезнью сердца, у пациентов с признаками COVID-19 на компьютерной томографии (5,1% против 0,6%) и в случае среднетяжелой клинической формы по сравнению с другими клиническими проявлениями (3,9% против 0,5%). Только у 23,9% когорты был выявлен по крайней мере один фактор высокого риска ВТЭО. В соответствии с бельгийскими рекомендациями, было отмечено чрезмерное назначение антикоагулянтов у 13,5% пациентов и недостаточное назначение у 7,9% пациентов.

Таким образом, частота тромбозов и тромбоэмболических осложнений у амбулаторных пациентов с COVID-19 довольно низкая. Данное наблюдательное исследование показало, что в клинической практике существует чрезмерное назначение антикоагулянтов [21].

В настоящее время идет активное изучение проблемы антитромботической терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19. Учитывая удобство применения, режим дозирования и доступность, прямые пероральные антикоагулянты остаются перспективным объектом исследования и кандидатами на препараты первой линии для лечения коагулопатии COVID-19 в амбулаторной практике. С высокой долей вероятности можно утверждать, что продленная профилактика ПОАК после госпитализации пациентов с COVID-19 может снизить риски ВТЭО и улучшить течение болезни, в первую очередь у пациентов, с 2-3 баллами и более по шкале IMPROVE VTE и повышенным уровнем D-димера. В тоже время, в амбулаторной практике существует тенденция к избыточному назначению антикоагулянтов, особенно при легком течении COVID-19, тем более учитывая относительно низкую вероятность ВТЭО у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении.

Заключение

По результатам завершенных на данный момент исследований можно сделать вывод, что применение ПОАК способствует снижению риска возникновения тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, выписанных из стационара, улучшает клинические исходы и прогноз для жизни. В тоже время, применение ривароксабана в дозе 20 мг в сутки увеличивало риск возникновения клинически значимых кровотечений, при этом, не улучшая прогноз, а применение антикоагулянтов при легком течении COVID-19 у пациентов получающих лечение

амбулаторно было, вероятно, нецелесообразным. Необходимо проведение более крупных исследований в области применения антикоагулянтов у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Литература (references)

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17, 2022. – С. 10-24. *Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19), versija 17*. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 17, 2022. – P. 10-24.
2. Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю. и др. Влияние коморбидной патологии на летальный исход при коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №3. – С. 26-32. [Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – N3. – P. 26-32. (in Russian)]
3. Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2020. – №3. – С. 36-51. [Lobastov K. V., Schastlivtsev I.V., Porembskaya O.Ya. i dr. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. Ambulatory surgery. – 2020. – N3. – P. 36-51. (in Russian)]
4. Рачеева Ю.В., Авчинникова Д.А., Быкова А.В. и др. Динамика состояния и лабораторный профиль пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – №1. – С. 58-64. [Racheeva Yu.V., Avchinnikova D.A., Bykova A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – N1. – P. 58-64. (in Russian)]
5. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – V.46. – P. 1089-1098.
6. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis Research*. – 2020. – V.191. – P. 145-147.
7. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. (2020a) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis // *Thrombosis Research*. – 2020. – V.191. – P. 148-150.
8. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Nature Reviews Neurosciences*. – 2022. – V. 33(6). – P. 631-639.
9. Xu J.-F., Wang L., Zhao L., Li F., Liu J., Zhang L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients // *Respiratory Research*. – 2020. – V.13. – P. 2119-2126.
10. Ramacciotti E., Barile Agati L., Calderaro D., Aguiar V.C.R. et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. – 2022. – V.399(10319). – P. 50-59.
11. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A.C., Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – V.13. – P. 2119-2126.
12. Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W., Elliott C.G. et al. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – V.75(25). – P. 3140-3147.
13. Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al. Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation strategy in patients with coronavirus infection (SARS-CoV-2) admitted to hospital: rationale and design of the ACTION (AntiCoagulation cOroNavirus)–Coalition IV trial // *American Heart Journal*. – 2021. (published online April 20.)
14. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. – 2020. – V.135(23). – P. 2033-2040.
15. Spyropoulos A.C., Anderson F.A. Jr., FitzGerald G., Decousus H. et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE // *Chest*. – 2011. – V.140(3). – P. 706-714.
16. Krittanawong C., Virk H.U.H., Narasimhan B. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular risk: A meta-analysis // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2020. – V.63. – P. 527-528.

17. Giannis D., Allen S., Tsang J et al. Post-Discharge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients: The CORE-19 Registry // Blood. – 2021.
18. Piazza G., Campia U., Hurwitz S. et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19 // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – V.76. – P. 2060-2072.
19. Aktao S., Wu J., Nadarajah R. et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study // Thrombosis Research. – 2021. – V.202. – P. 17-23.
20. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – V.75. – P. 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
21. Hammami R., Jdidi J., Chakroun O., Issaoui F. et al. Thromboembolic events in COVID-19 ambulatory patients: An observational study about incidence, and thromboprophylaxis outcomes // PLoS One. – 2022. – V.17(8). – P. e0270195
22. Gerotziapas G.T., Catalano M., Colgan M.P. et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – V.120. – P. 1597-1628.
23. Reis S., Popp M., Schießer S., Metzendorf M.I. et al. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis // Thrombosis Research. – 2022. – V.219. – P. 40-48.
24. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2022 [cited 2022 01.20]. Available at: <https://covid19.who.int/>.
25. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis // Cell Research. – 2020. – V.30(5). – P. 367-369.

Информация об авторах

Петров Владимир Иванович – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: clinpharmvolg21@gmail.com

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: shov_med@mail.ru

Стецкий Николай Петрович – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением №1 ГУЗ «Поликлиника №2». E-mail: epifen1996@gmail.com

Клыкова Мария Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: marusya8906@mail.ru

Комиссарова Ирина Анатольевна – заведующий терапевтическим отделением №5, врач-инфекционист ГУЗ «Поликлиника № 2», г. Волгоград. E-mail: iasa123i@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.10.2023

Принята к печати 15.12.2023