

Эффективность и безопасность нового селективного перорального ингибитора фактора Ха амидина гидрохлорида в профилактике тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19: результаты многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования

© И.А. СУЧКОВ¹, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ¹, А.А. ШУЛЬДЯКОВ², З.Г. ТАТАРИНЦЕВА³, Н.В. КИРИЧЕНКО⁴, Д.А. СЫЧЕВ⁵, Л.К. БРИЖАНЬ⁶, О.Е. БАЛАШОВ⁷, А.А. ЧОБАНЯН¹, Д.А. МАКСАЕВ¹, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ⁸, Н.В. ЛОМАКИН⁵

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁴ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», Иваново, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁷ООО «ФармаДиол», Москва, Россия;

⁸ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность нового селективного перорального ингибитора фактора Ха (амидина гидрохлорид, DD217) в качестве средства профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в сравнении с эноксапарином натрия у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19.

Материал и методы. В многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включен 401 пациент, госпитализированный в стационар с диагнозом COVID-19. Пациенты, рандомизированные в 1-ю группу ($n=198$), получали амидина гидрохлорид перорально 60 мг 1 раз в сутки. Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу ($n=202$), получали эноксапарин натрия подкожно 40 мг 1 раз в сутки. Оценивали случаи тромботических осложнений, включая ВТЭО, перевод в реанимацию, частоту крупных и клинически значимых некропных кровотечений.

Результаты. В анализ эффективности вошли данные 177 пациентов в 1-й группе и 194 — во 2-й группе. Тромботических событий не зафиксировали в группе амидина гидрохлорида, но зарегистрировали у 7 пациентов в группе эноксапарина натрия (3,61%; $p=0,015$). При этом доля пациентов, переведенных в реанимацию в связи с утяжелением COVID-19 или возникновением осложнений, составила 17 (8,7%) в группе амидина гидрохлорида и 10 (5,0%) в группе эноксапарина натрия ($p=0,14$). Крупных и клинически значимых некропных кровотечений в группе амидина гидрохлорида не выявили, в то время как частота этих осложнений составила 1,0% (2 пациента) в группе эноксапарина натрия ($p=0,499$).

Заключение. У госпитализированных пациентов с COVID-19, не нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии, амидина гидрохлорид перорально в дозе 60 мг 1 раз в сутки показал не меньшую эффективность в профилактике тромботических осложнений в сравнении с подкожным введением эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки, продемонстрировав тенденцию к более высокой эффективности в профилактике ВТЭО. Препарат продемонстрировал сравнимый с эноксапаринем натрия профиль безопасности в отношении крупных и клинически значимых некропных кровотечений.

Ключевые слова: COVID-19, тромботические осложнения, амидина гидрохлорид, ВТЭО.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сучков И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Мжаванадзе Н.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Шульдьяков А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

Татаринцева З.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-3868-8061>

Кириченко Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4272-9540>

Сычев Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Брижань Л.К. — <https://orcid.org/0000-0002-0391-8912>

Балашов О.Е. — <https://orcid.org/0009-0004-5521-1718>

Чобанян А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>

Максаев Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>

Пшеничная Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Ломакин Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>

Автор, ответственный за переписку: Сучков И.А. — e-mail: suchkov_med@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Шульдьяков А.А., Татаринцева З.Г., Кириченко Н.В., Сычев Д.А., Брижань Л.К., Балашов О.Е., Чобанян А.А., Максаев Д.А., Пшеничная Н.Ю., Ломакин Н.В. Эффективность и безопасность нового селективного перорального ингибитора фактора Ха амидина гидрохлорида в профилактике тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19: результаты многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования. *Флебология*. 2024;18(2):154–162. <https://doi.org/10.17116/flebo202418021154>

Efficacy and Safety of a New Selective Oral Factor Xa Inhibitor Amidine Hydrochloride for Prevention of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients with COVID-19: a Multiple-Center Prospective Randomized Controlled Study

© I.A. SUCHKOV¹, N.D. MZHAVANADZE¹, A.A. SHULDYAKOV², Z.G. TATARINTSEVA³, N.V. KIRICHENKO⁴, D.A. SYCHEV⁵, L.K. BRIZHAN⁶, O.E. BALASHOV⁷, A.A. CHOBANIAN¹, D.A. MAKSAEV¹, N.YU. PSHENICHNAYA⁸, N.V. LOMAKIN⁵

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

³Research Institute — Ochapovsky Regional Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

⁴Ivanovo City Clinical Hospital, Ivanovo, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁷PharmaDiol LLC, Moscow, Russia;

⁸Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of a new selective oral factor Xa inhibitor amidine hydrochloride (DD217) as compared to enoxaparin sodium in prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients hospitalized with COVID-19.

Material and methods. A multi-center prospective randomized controlled trial AM217_03 (clinicaltrials.gov identifier NCT05185804) included 401 patients hospitalized with the novel coronavirus infection COVID-19. Patients randomized to group 1 ($n=198$) received amidine hydrochloride orally at a dose of 60 mg once a day. Patients randomized to group 2 ($n=202$) received enoxaparin sodium subcutaneously at a dose of 40 mg once daily. The primary end point characterizing the effectiveness was the overall number of cases of thromboembolic events, including VTE. The primary endpoint characterizing safety was the incidence of major and clinically significant non-major bleedings during the study therapy (maximum 30 days).

Results. The efficacy analysis included data from 177 patients in group 1 and 194 in group 2. No thrombotic events as part of the composite primary endpoint was observed during study therapy in the amidine hydrochloride group and was reported in 7 patients in the enoxaparin sodium group (3.61%; $p=0.015$). At the same time, the proportion of patients requiring intensive care due to worsening COVID-19 or the occurrence of complications during study therapy was 17 (8.7%) in the amidine hydrochloride group and 10 (5.0%) in the enoxaparin group ($p=0.14$). No major and clinically significant non-major bleeding was registered in the amidine hydrochloride group compared with 1.0% (2 patients) in the enoxaparin sodium group ($p=0.499$).

Conclusion. In hospitalized patients with COVID-19 who did not require an intensive care stay, oral factor Xa inhibitor amidine hydrochloride 60 mg once daily was noninferior to subcutaneous enoxaparin sodium 40 mg once daily in preventing thromboembolic complications, demonstrating a trend towards superior effectiveness in the prevention of VTE. Amidine hydrochloride demonstrated a safety profile comparable to enoxaparin in relation to major and clinically significant non-major bleeding.

Keywords: COVID-19, thromboembolic complications, amidine hydrochloride, VTE.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Suchkov I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Mzhavanadze N.D. — <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Shuldyakov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

Tatarintseva Z.G. — <https://orcid.org/0000-0002-3868-8061>

Kirichenko N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4272-9540>

Sychev D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Brizhan L.K. — <https://orcid.org/0000-0002-0391-8912>

Balashov O.E. — <https://orcid.org/0009-0004-5521-1718>

Chobanian A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>

Maksaev D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>

Pshenichnaya N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Lomakin N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>

Corresponding author: Suchkov I.A. — e-mail: suchkov_med@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Shuldyakov AA, Tatarintseva ZG, Kirichenko NV, Sychev DA, Brizhan LK, Balashov OE, Chobanian AA, Maksaev DA, Pshenichnaya NYu, Lomakin NV. Efficacy and Safety of a New Selective Oral Factor Xa Inhibitor Amidine Hydrochloride for Prevention of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients with COVID-19: a Multiple-Center Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(2):154–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202418021154>

Введение

Активация процессов тромбообразования — неотъемлемый компонент патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). При нарастании

тяжести заболевания увеличивается и частота тромбозов, среди которых преобладают венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) [1]. Возникновение тромботических осложнений сопряжено с более высокой смертностью пациентов с COVID-19.

Многочисленные международные исследования и опыт повседневной врачебной практики указывают, что антикоагулянты должны быть обязательным компонентом лечения COVID-19, требующего госпитализации в стационар [2–10].

Роль прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 остается недостаточно изученной. Так, по данным рандомизированного контролируемого исследования ACTION, у преимущественно стабильных пациентов с повышенным уровнем D-димера лечебная доза ривароксабана, применяемая в течение 30 сут, не была эффективнее, чем профилактические дозы гепарина в стационаре [6]. В настоящее время прямые пероральные антикоагулянты предлагается продолжить использовать в стационаре только у нетяжелых пациентов с COVID-19, которые уже принимают их по другим показаниям (например, из-за наличия фибрилляции предсердий) [10]. Роль препаратов этой группы у различных категорий пациентов с COVID-19 нуждается в уточнении. Это касается как уже давно представленных на фармацевтическом рынке лекарственных средств, так и возможности разработки и использования новых лекарственных препаратов.

Амидина гидрохлорид — новый пероральный прямой селективный ингибитор фактора Ха свертывающей системы крови, разработанный в России. В ходе доклинических исследований амидина гидрохлорида было установлено отсутствие эмбриотоксичности и мутагенного эффекта; показана хорошая переносимость на этапе доклинических испытаний и при проведении клинических исследований фаз I и II. Амидина гидрохлорид отличается достаточно длинным периодом полувыведения (в среднем 25 ч в суточной дозе 60 мг), почти линейной фармакокинетикой и хорошей переносимостью. Применяется в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, 1 раз в сутки; не требует подбора дозы, его свойства не зависят от возраста, пола и массы тела пациента.

В настоящий момент препарат Димолегин (амидина гидрохлорид, DD217) зарегистрирован как средство профилактики ВТЭО у взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, средней степени тяжести (номер регистрационного удостоверения ЛП-008704, от 14.12.22). Во время проведения исследования этого препарата использовали рабочие наименования «амидина гидрохлорид» и «DD217».

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность нового селективного перорального ингибитора фактора Ха амидина гидрохлорида в качестве средства профилактики тромботических осложнений в сравнении с эноксапаринем натрия у пациентов, госпитализированных с диагнозом: COVID-19 среднетяжелого течения.

Материал и методы

Исследование было запланировано как рандомизированное многоцентровое с параллельными группами контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности нового селективного перорального ингибитора фактора Ха амидина гидрохлорида в профилактике ВТЭО у госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения.

Исследование было одобрено Минздравом России (разрешение МЗ РФ №695 от 11.12.20), зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификационный номер NCT05185804) и выполнено согласно рекомендациям ICH E6 «Надлежащая клиническая практика» и Правилам надлежащей клинической практики, утвержденным Евразийской экономической комиссией.

Набор больных в исследование осуществляли в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации с 08.02.21 по 06.08.21. Спонсором являлось ООО «ФармаДиол» (Российская Федерация).

Критерии включения и исключения в исследование представлены в табл. 1.

Рандомизацию осуществляли с помощью электронной системы IWRS в соотношении 1:1 блоками с учетом стратификации по возрасту (до 65 лет включительно и старше 65 лет) и наличию или отсутствию сахарного диабета в анамнезе.

Пациенты, рандомизированные в 1-ю группу, получали исследуемый препарат амидина гидрохлорид (производство ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России) перорально в дозе 60 мг 1 раз в сутки (6 таблеток по 10 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой). Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу, получали эноксапарин натрия (Клексан, «Санофи», Франция) подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки.

Первый прием (или введение) препарата производили в день скрининга/рандомизации. Далее предпочтительно в утреннее время пациенты получали препараты согласно распределению по группам до выписки из стационара, или до 30 дней нахождения пациента в стационаре, или до решения исследователя об отмене приема препаратов по иным причинам. Во всех группах специфическую анти тромботическую профилактику проводили только в период стационарного лечения; исследуемые препараты на руки пациенту не выдавали.

Во время исследуемой терапии было предусмотрено 3 очных визита наблюдения: день 3-й $\pm$ 1, день 5-й $\pm$ 1 после рандомизации и день 7–30-й (окончание терапии). После окончания терапии пациентов включали в фазу наблюдения, визит 60 $\pm$ 2 дня после окончания терапии проводили в виде дистанционного опроса.

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Table 1. Inclusion and non-inclusion criteria

Критерии включения	Критерии невключения
Диагноз у госпитализированных пациентов: коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный лабораторным тестированием, независимо от тяжести клинических признаков, не позднее 72 ч до скрининга (U07.1 — вирус идентифицирован) или коронавирусная инфекция COVID-19, когда инфекция диагностируется не позднее 72 ч до скрининга клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны (U07.2 — вирус не идентифицирован), среднетяжелого течения*. Пол — любой Возраст от 18 до 85 лет. Способность пациента соблюдать все требования протокола исследования. Для женщин — согласие использовать адекватные методы контрацепции в течение всего исследования и после окончания исследования не менее 7 дней. Подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании	Терапия: лечение антикоагулянтами или фибринолитиками до включения в исследование. Необходимость в назначении антикоагулянтов в лечебных дозах. Активное кровотечение в настоящее время или в течение 6 мес до скрининга, высокий риск кровотечения. Тяжелая форма анемии. Тяжелая форма тромбоцитопении. Врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G2010A и др.). Иные нарушения свертывания крови и показания, по которым назначение антикоагулянтов, по мнению исследователя, невозможно. Необходимо наблюдение и терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 мес. Операции на головном или спинном мозге, позвоночнике, офтальмологическая или большая операция или травма в течение последних 90 сут. Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание исследуемого препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.). Острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит с повышенным риском кровотечения. Активное заболевание печени (вирусный гепатит В или С, цирроз печени) и желчевыводящих путей, за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальным уровнем печеночных трансаминаз. Нефротический синдром, значимые заболевания почек с явлениями нефротического синдрома. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Активный рак (исключая рак кожи, не являющийся меланомой), определяемый как рак без ремиссии или требующий активной химиотерапии или дополнительных методов лечения, таких как иммунотерапия или лучевая терапия. ВИЧ, сифилис в анамнезе. Туберкулез в анамнезе. Значимое, по мнению исследователя, злоупотребление наркотиками или алкоголем в анамнезе или в настоящее время. Развитие трофических нарушений нижних конечностей, которые не поддаются медикаментозному лечению. Уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$. Индекс массы тела <18,5 или >40 кг/м²; масса тела ниже 40 кг или выше 130 кг. Систолическое АД >180 мм рт.ст., и/или диастолическое АД >110 мм рт.ст., и/или систолическое АД <90 мм рт.ст., и/или диастолическое АД <60 мм рт.ст. Гиперчувствительность или наличие противопоказаний к назначению амида гидрохлорида или эноксапарина натрия. Беременные или кормящие грудью женщины. Женщины, планирующие беременность во время клинического исследования. Женщины, способные к деторождению (в том числе не стерилизованные хирургическим путем и в периоде постменопаузы менее 2 лет), которые не хотят или не могут использовать адекватные методы контрацепции в течение всего исследования. Участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в течение 30 дней до скрининга, применение любого исследуемого препарата в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения (что дольше) до скрининга. Неспособность читать или писать; нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования. Неспособность соблюдать режим приема препаратов или выполнения процедур, которая, по мнению исследователя, может повлиять на результаты исследования или безопасность пациента и препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании. Любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в клиническом исследовании.

Примечание. * — для отнесения к среднетяжелому течению у пациента должен быть хотя бы один из перечисленных критериев: температура тела >38 °C; частота дыхательных движений (ЧДД) >22 в 1 мин; одышка при физических нагрузках; изменения при компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний, КТ 1—2); насыщение крови кислородом <95%; концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови >10 мг/л.

Основным критерием оценки эффективности была сумма случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), ишемического инсульта, острого инфаркта миокарда (ИМ), артери-

альных тромботических осложнений иных локализаций (тромбоз мезентериальных артерий, артерий почек, селезенки, верхних и нижних конечностей) во время исследуемой терапии (максимально 30 дней).

Для выявления тромботических осложнений использовали такие методы, как ультразвуковое дуплексное ангиосканирование при окончании терапии или внепланово при клиническом подозрении на тромбоз, а также при возникновении необходимости, флебография, магнитно-резонансная томография или КТ, электрокардиография, биохимические исследования.

Дополнительные критерии эффективности:

1. Доля пациентов, переведенных в отделение реанимации и неотложной терапии (ОРИТ) в связи с осложнениями COVID-19 во время проведения исследуемой терапии (максимально 30 дней);
2. Частота наступления смерти пациента по любым причинам во время исследуемой терапии (максимально 30 дней);
3. Частота наступления смерти пациента по любым причинам во время исследования (максимально 90 ± 2 дня);
4. Доля пациентов, проведенных в стационаре более 30 дней (исследуемая терапия прекращается по истечении 30 дней);
5. Количество дней, проведенных пациентом в стационаре до момента выписки в связи с выздоровлением или положительной динамикой, в том числе на амбулаторное долечивание до истечения 30 дней;
6. Частота выздоровления (температура тела $< 37,2$ °C; насыщение крови кислородом на воздухе $> 96\%$; отрицательный результат лабораторных исследований биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2);
7. Доля пациентов, требующих высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких.

Основным критерием оценки безопасности была частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений во время проведения исследуемой терапии (максимально 30 дней).

Дополнительные критерии оценки безопасности:

1. Общая частота всех геморрагических осложнений во время исследуемой терапии (максимально 30 дней);
2. Частота развития тромбоцитопении.

Оценивали также нежелательные и серьезные нежелательные явления, возникшие после начала лечения, лабораторные показатели безопасности.

Статистическая обработка данных.

В исследовании тестировалась гипотеза о не меньшей эффективности амида гидрохлорида (препарата DD217) в сравнении с эноксапаринатом натрия в отношении первичного показателя эффективности, которую констатировали при сохранении не менее 60% предполагаемого эффекта. При этом односторонняя гипотеза оценивалась с общим уровнем статистической значимости $\alpha=5\%$. Гипотеза оценивалась путем сравнения нижней границы двусто-

ронного 90% ДИ с пределом не меньшей эффективности $\Delta=10\%$.

При определении размера выборки с учетом доступных к его началу данных были приняты следующие предположения: вероятность тромботических осложнений у госпитализированных больных с COVID-19 вне ОРИТ 14,7%. С учетом ожидаемого относительного риска ВТЭО при применении профилактических доз эноксапарина у нехирургических больных 0,37 и принятых границ эквивалентности при уровне $\beta=0,2$ (мощность 80%) требуется включение в каждую группу 197 пациентов.

Анализ эффективности проводился для пациентов, закончивших исследование без нарушения протокола («по протоколу» — *per protocol*). Анализ вторичных показателей эффективности «доля пациентов, переведенных в ОРИТ в связи с осложнениями COVID-19» и «доля пациентов, требующих высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких» проводился в популяции всех включенных в исследование («по намерению лечить» — *intention-to-treat*).

Анализ безопасности проводили у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов.

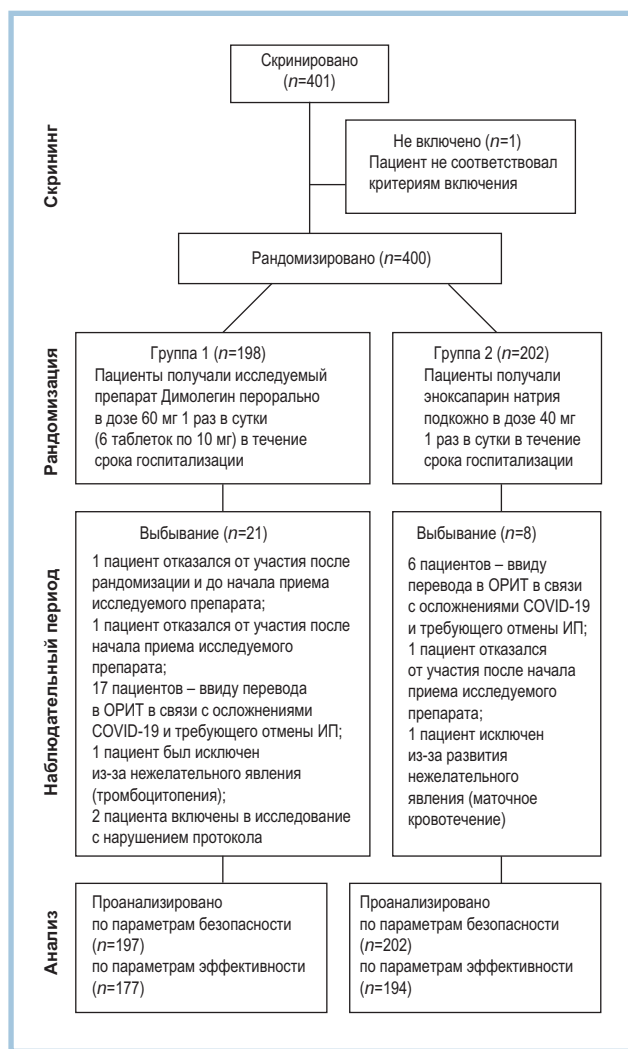
Статистический анализ проведен при помощи пакета программного обеспечения SAS версии 9.3 биостатистиком, не осведомленным, какое лечение получала определенная группа, до момента завершения анализа. Пропущенные данные не дистраивались. Для анализа использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Значение прерывных переменных с нормальным распределением представлено как $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального, указаны медианы, 25-й и 75-й перцентили распределения. Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Проведен скрининг 401 пациента, рандомизированы 400: 198 — в группу амида гидрохлорида и 202 — в группу эноксапарина натрия. Подробное описание согласно блок-схеме CONSORT для рандомизированных клинических исследований представлено на **рисунке**.

Завершили исследование «по протоколу» 364 пациента, досрочно выбыли 36. Причина досрочного прекращения изучения — необходимость перевода пациента в ОРИТ в связи с утяжелением COVID-19 или возникновение осложнений с отменой исследуемых препаратов. Все случаи перевода пациентов в ОРИТ были связаны с ухудшением течения COVID-19 и не были связаны с исследуемым препаратом или препаратом сравнения.

Хотя бы одну дозу исследуемых препаратов получили 399 пациентов: 197 — в группе амида гидрохлорида и 202 — в группе эноксапарина натрия.



Описание исследования согласно блок-схеме CONSORT для рандомизированных клинических исследований.
CONSORT study flowchart.

Показатели эффективности

В анализ эффективности вошли данные о 371 пациенте (популяция «по протоколу»): 177 — в группе амидина гидрохлорида и 194 — в группе эноксапарина натрия (см. рисунок). Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Средний возраст пациентов, включенных в анализ эффективности, составил $52,5 \pm 15,74$ года; преобладали лица женского пола (53,6%). Наиболее частой сопутствующей патологией были гипертоническая болезнь (36,66%), ожирение (18,06%) и сахарный диабет (10,51%), в то время как другие заболевания отмечали существенно реже: ТЭЛА в анамнезе выявлена только у 1 пациента, варикозная болезнь нижних конечностей — у 14 (3,77%).

В большинстве случаев отмечали характерные изменения в легких по данным КТ, положительный результат ПЦР без изменений в легких выявлялся у 19,9% больных.

Тромботических осложнений, входящих в комбинированный критерий оценки, во время исследуемой терапии в группе амидина гидрохлорида не зарегистрировали, в то время как их выявили у 7 пациентов в группе эноксапарина натрия (3,61%; $p=0,015$). В 4 случаях это была ТЭЛА, в 2 — ТГВ, в 1 — окклюзивный организованный тромбоз поверхностных вен правой и левой кисти. 90% границы ДИ для разности составили 0,03—6,67%, и нижняя граница значительно превысила порог не меньшей эффективности, установленной протоколом исследования (−10%). Соответственно, это позволяет принять гипотезу о не меньшей эффективности амидина гидрохлорида по сравнению с эноксапарином натрия в качестве средства профилактики тромботических осложнений у пациентов, госпитализированных не в ОРИТ с диагнозом COVID-19.

Внутригрупповой анализ показал, что среди пациентов в возрасте моложе 65 лет без сахарного диабета препарат амидина гидрохлорид получали 122 человека, эноксапарин натрия — 129. Тромботические осложнения, входящие в состав комбинированного критерия оценки, отмечены у 0 и 3 (2,3%) пациентов соответственно ($p=0,94$); 90% границы ДИ для разности составили −2,6—6,67%. В подгруппе больных в возрасте моложе 65 лет с сахарным диабетом тромботические события отсутствовали.

В подгруппе пациентов старше 65 лет без сахарного диабета амидина гидрохлорид получали 36 человек, эноксапарин натрия — 43. Тромботические осложнения отмечены у 0 и 3 (7,0%) пациентов соответственно ($p=0,24$); 90% границы ДИ для разности составили −7,0—17,7%. В подгруппе пациентов старше 65 лет с сахарным диабетом препарат амидина гидрохлорид получали 7 человек, эноксапарин натрия — 10. Тромботические осложнения отмечены у 0 и 1 (10,0%) пациентов соответственно ($p=1,0$); 90% границы ДИ составили от −15,54 до 35,54%.

Доля пациентов, переведенных в ОРИТ в связи с утяжелением COVID-19 или возникновением осложнений во время проведения исследуемой терапии (максимально 30 дней), составила 17 (8,7%) в группе препарата амидина гидрохлорид и 10 (5,0%) в группе эноксапарина ($p=0,14$). Доля пациентов, которым проводили высокопоточную оксигенотерапию/неинвазивную вентиляцию легких, составила 7,1 и 4,0% соответственно ($p=0,165$).

Общая смертность среди пациентов, не нуждавшихся в лечении в ОРИТ, во время исследуемой терапии (максимально 30 дней) составила 0 в группе препарата амидина гидрохлорид и 0,5% (1 пациент) в группе эноксапарина натрия ($p=0,999$), за весь период исследования (максимально 90 ± 2 дня) результат был аналогичным.

Доля пациентов, находившихся в стационаре более 30 дней, составила 0,6% (1 человек) в группе амидина гидрохлорида и 0 в группе сравнения

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в анализ эффективности
Table 2. Characteristics of patients

Показатель	Все пациенты (n=371)	Группа эноксапарина натрия (n=194)	Группа амидина гидрохлорида (n=177)	p
Демографические характеристики [#]				
Возраст, годы	52,5±15,74	53,3±14,91	51,6±16,60	0,297
Женский пол	199 (53,6%)	100 (51,5%)	99 (55,9%)	0,397
Европеоидная раса	368 (99,2%)	193 (99,5%)	175 (98,9%)	0,607
Антропометрические данные				
ИМТ, кг/м ²	28,0±4,47	28,2±4,52	27,6±4,39	0,137
Сопутствующие заболевания и факторы риска				
Гипертоническая болезнь	136 (36,66%)	73 (37,63%)	63 (35,59%)	0,746
ИБС	23 (6,20%)	12 (6,19%)	11 (6,21%)	0,999
ХСН	25 (6,74%)	11 (5,67%)	14 (7,91%)	0,414
Фибрилляция предсердий	4 (1,08%)	3 (1,55%)	1 (0,56%)	0,625
Ожирение	67 (18,06%)	40 (20,62%)	27 (15,25%)	0,224
Сахарный диабет	39 (10,51%)	22 (11,34%)	17 (9,60%)	0,615
Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки	5 (1,35%)	3 (1,55%)	2 (1,13%)	0,999
ХОБЛ	3 (0,81%)	1 (0,52%)	2 (1,13%)	0,607
ТЭЛА в анамнезе	1 (0,27%)	0	1 (0,56%)	0,477
Ишемический инсульт в анамнезе	1 (0,27%)	1 (0,52%)	0	0,999
Доброкачественные и злокачественные новообразования	5 (1,35%)	3 (1,55%)	2 (1,13%)	0,999
Курение	40 (10,8%)	23 (11,9%)	17 (9,6%)	0,485
Употребление алкоголя	70 (18,9%)	36 (18,6%)	34 (19,2%)	0,873
Варикозная болезнь нижних конечностей	14 (3,77%)	6 (3,09%)	8 (4,52%)	0,588
Характеристика COVID-19**				
Критерии диагностики:*				0,868
КТ легких/ПЦР	119 (32,1%)	60 (30,9%)	59 (33,3%)	
КТ легких	167 (45,0%)	91 (46,9%)	76 (42,9%)	
ПЦР	74 (19,9%)	38 (19,6%)	36 (20,3%)	
Длительность COVID-19 до визита скрининга, сут*	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	0,069
Среднетяжелая степень тяжести COVID-19	399 (100%)	202 (100%)	197 (100%)	1,0
Температура тела, °C	37,6±0,74	37,6±0,72	37,6±0,76	0,721
Исходное систолическое АД, мм рт.ст.	126,9±12,49	127,7±12,9	126,2±12,04	0,221
Исходное диастолическое АД, мм рт.ст.	81,1±8,54	80,3±7,46	80,7±8,02	0,315
Исходная ЧСС, ударов в 1 мин	84,2±12,23	84,5±11,76	83,9±12,72	0,579
Исходная ЧДД, дыханий в 1 мин	20,3±6,37	19,9±1,91	20,7±8,84	0,193
Исходное насыщение крови кислородом, %	94,3±2,36	94,3±2,39	94,3±2,33	0,856
Исходная концентрация С-реактивного белка в крови, мг/л	—	25,0 (14,0; 49,2)	24,7(10,1; 50,3)	0,663
Исходная концентрация D-димера в крови, нг/мл	—	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,271
Исходный клиренс креатинина, мл/мин	—	98,6 (83,0; 119,1)	98,9(80,9; 21,8)	0,981

Примечание. * — данные для больных, включенных в анализ эффективности (177 — в группе препарата амидина гидрохлорид и 194 — в группе эноксапарина натрия); ** — для большинства показателей представлены данные для всех включенных больных (197 — в группе амидина гидрохлорида и 202 — в группе эноксапарина натрия). ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ПЦР — полимеразная цепная реакция; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

($p=0,485$). Количество дней, проведенных пациентом в стационаре до момента выписки в связи с выздоровлением или положительной динамикой, в том числе на амбулаторное долечивание, до истечения 30 дней, составляло $13,0\pm4,78$ и $12,8\pm4,05$ соответственно ($p=0,577$).

Частота выздоровления (температура тела $<37,2$ °C; насыщение крови кислородом на воздухе $>96\%$; отрицательный результат лабораторных исследований биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2) составила 89,3% в группе амиди-

на гидрохлорида и 86,6% в группе эноксапарина натрия ($p=0,432$).

Показатели безопасности

Частота крупных и клинически значимых не-крупных кровотечений во время исследуемой терапии (максимально 30 дней) составляла 0 в группе амидина гидрохлорида и 1,0% (2 пациента) в группе эноксапарина натрия ($p=0,499$) при 90% границах ДИ для разности $-2,69-4,67\%$. Другие геморрагические осложнения во время проведения

исследуемой терапии (максимально 30 дней) не выявляли. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 3 (1,52%) пациентов в группе амидина гидрохлорида и у 5 (2,48%) — в группе эноксапарина натрия ($p=0,724$). Все эти случаи были легкой степени.

Нежелательные явления в ходе исследования были зарегистрированы у 81 (41,12%) пациента группы амидина гидрохлорида и у 97 (48,02%) — группы эноксапарина натрия ($p=0,190$), серьезные нежелательные явления — у 7 (3,55%) и 6 (2,97%) пациентов соответственно ($p=0,785$). Нежелательные явления, связанные с препаратом, по оценке исследователя (определенная, вероятная или возможная связь), были зарегистрированы у 20 (10,15%) пациентов группы амидина гидрохлорида и у 23 (11,39%) — группы сравнения. Большинство нежелательных явлений были легкой степени, тяжелые события отмечены у 3 пациентов в каждой группе; все они не были связаны с исследуемыми препаратами. Отмена исследуемых препаратов из-за нежелательного явления потребовалась у 3 (1,52%) пациентов в группе препарата амидина гидрохлорида и у 3 (1,49%) — в группе эноксапарина натрия ($p>0,999$).

Обсуждение

В данном исследовании препарат амидина гидрохлорид (Димолегин) и профилактические дозы эноксапарина натрия сопоставлялись у госпитализированных больных со среднетяжелым течением COVID-19 и сравнительно невысоким риском неблагоприятного течения заболевания. В этих условиях препарат амидина гидрохлорид показал не меньшую эффективность в сравнении с эноксапарином натрия в профилактике тромботических осложнений с тенденцией к более высокой эффективности в профилактике ВТЭО. По другим показателям, характеризующим течение заболевания (частота перевода в ОРИТ; доля пациентов, нуждающихся в высокочастотной оксигенотерапии/неинвазивной вентиляции легких, длительность госпитализации, частота выздоровлений), статистически значимых различий между группами не было.

В настоящее время ряд исследователей полагают, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 для профилактики тромботических осложнений предпочтение может отдаваться парентеральным антикоагулянтам, в том числе в промежуточных и лечебных дозах [3, 5, 7, 10]. Полученный в данном исследовании результат позволяет говорить о том, что новый прямой пероральный антикоагулянт у пациентов с COVID-19, которым не требуется лечение в ОРИТ, сможет потенциально конкурировать с парентеральными антикоагулянтами.

Существенных различий в показателях безопасности, включая различные кровотечения, меж-

ду группами препарата амидина гидрохлорид и профилактической дозы эноксапарина натрия не было. При этом случаев тромбоцитопении было мало, все они не были тяжелыми. Важно, что эти результаты были получены у больных с сохранной функцией почек, которая в большинстве случаев в процессе лечения не ухудшалась.

Ограничения исследования

Частота тромботических осложнений в период использования исследуемых препаратов в настоящем исследовании оказалась низкой. Одна из вероятных причин подобного результата — отсутствие у пациентов с COVID-19, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, тяжелой сопутствующей патологии либо критических изменений со стороны показателей воспаления. Другим фактором, который мог повлиять на результат, является тот факт, что после перевода в ОРИТ пациенты выбывали из исследования, и неблагоприятные события не учитывались. С этим, по-видимому, связана и низкая смертность — за 90 ± 2 дня умер всего 1 пациент среди тех, кому не требовалось лечение в реанимации. Тем не менее следует учитывать, что исследование было спланировано для изучения эффективности и безопасности применения препаратов с целью профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения в период их использования, а не для оценки общих результатов лечения COVID-19 у рандомизированных пациентов.

Заключение

У госпитализированных пациентов с COVID-19, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, амидина гидрохлорид перорально в дозе 60 мг 1 раз в сутки показал не меньшую эффективность в профилактике тромботических осложнений в сравнении с подкожным введением эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки, продемонстрировав тенденцию к более высокой эффективности в профилактике ВТЭО. По остальным показателям, характеризующим течение заболевания и его исходы, существенных различий между группами препарата амидина гидрохлорид и эноксапарина натрия не было. По частоте кровотечений и другим параметрам, характеризующим безопасность, группы существенно не различались.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — ООО «ФармаДиол»

Сбор и обработка материала — И.А. Сучков, А.А. Чобанян, Д.А. Максаев, А.А. Шульдяков, З.Г. Татаринцева, Н.В. Кириченко, Д.А. Сычев, Л.К. Брижань, О.Е. Балашов, Н.Ю. Пшеничная, Н.В. Ломакин

Статистическая обработка данных — ООО «Авексима Диол»

Написание текста — Н.Д. Мжаванадзе, ООО «Авексима Диол»

Редактирование — И.А. Сучков

Конфликт интересов:

Исследование выполнено при поддержке ООО «ФармаДиол».

Conflict of interest:

The study was funded by the PharmaDiol LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine*. 2020;29-30:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Российский медицинский вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2023;31:2:243-250. Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB, Mzhavanadze ND, Povarov VO, Nikiforov AA. Analiz faktorov riska venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij i razlichnyh variantov antikoagulyantnoj terapii u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej. *Rossiiskij medikobiologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2023;31:2:243-250. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956>
- The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385:790-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
- The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:777-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, Lund JM, Tafur A, Lewis PA, Cohoon KP, Rahman H, Sison CP, Lesser ML, Ochani K, Agrawal N, Hsia J, Anderson VE, Bonaca M, Halperin JL, Weitz JI; for the HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1612-1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramuja L, Santos SV, Diaz DR, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandez ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganian L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
- INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1620-1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
- Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, Chaudhry SP, Chopra A, Ginete W, Jeong MH, Katz JN, Kim EY, Kuder JF, Mazza E, McLean D, Mosier JM, Moskowitz A, Murphy SA, O'Donoghue ML, Park JG, Prasad R, Ruff CT, Shahrour MN, Sinha SS, Wiviott SD, Van Diepen S, Zainea M, Baird-Zars V, Sabatine MS, Morrow DA; COVID-PACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation*. 2022;146:1344-1356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533>
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Временные методические рекомендации. Версия 18 от 26.10.23. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2023. Ссылка активна на 22.05.24. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)*. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Versiya 18 ot 26.10.23. M.: Ministerstvo zdravooohraneniya RF; 2023. (In Russ.). Accessed May 22, 2024. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf

Поступила 20.05.2024

Received 20.05.2024

Принята к печати 21.05.2024

Accepted 21.05.2024