



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.038>



Чуланов В.П.¹, Сагалова О.И.², Хаертынов Х.С.³, Тетенева А.В.⁴, Кравченко И.Э.³,
Балашов О.Е.⁵, Макаров Д.С.⁶ ✉, Сычев Д.А.^{7,8}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁴ Медико-санитарная часть № 2, Томск, Россия

⁵ ООО «ФармаДиол», Москва, Россия

⁶ ОАО «Авексима», Москва, Россия

⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁸ Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» Российского научного центра хирургии имени акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Безопасность отечественного оригинального прямого орального антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в профилактике тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Конфликт интересов: авторы заявляют, что не имеют прямых или косвенных финансовых интересов, которые могли бы повлиять на результаты данного исследования. Все потенциальные конфликты интересов были урегулированы в соответствии с требованиями журнала и указаны ниже, если таковые имелись.

Исследование было выполнено при поддержке ОАО «Авексима», Россия, что обеспечило проведение всех этапов работы – от сбора данных до анализа результатов.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллегам из участвующих центров за содействие в рекрутинге пациентов, а также статистикам за помощь в обработке данных. Авторы также благодарят технический персонал и всех участников исследования за их неоценимый вклад.

Подана: 29.08.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: dmakarov@avexima.pro

Резюме

Цель. Оценить безопасность отечественного оригинального прямого орального антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в условиях реальной клинической практики у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено многоцентровое открытое неинтервенционное исследование, в которое было включено 184 госпитализированных пациента (средний возраст $56,7 \pm 18,4$ года; 50,5% женщин) со среднетяжелым течением COVID-19 и признаками гиперкоагуляции (средний уровень D-димера 301,85 нг/мл). Пациенты получали Димолегин® перорально в дозе 60 мг/сут в составе комплексной терапии.

Первичной конечной точкой была частота больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI. Вторичные точки включали оценку других геморрагических событий, нежелательных явлений (НЯ) и динамику маркеров гемостаза.

Результаты. За время исследования частота больших (крупных) кровотечений (первичная конечная точка) составила 0%. Также не было зафиксировано ни одного случая умеренных, незначительных кровотечений или развития анемии. Общая частота НЯ составила 10,3% (19 пациентов); большинство явлений были легкой или умеренной степени тяжести. Зарегистрировано одно серьезное НЯ (острая респираторная недостаточность), не связанное с приемом препарата. Ни одного тромботического осложнения за время наблюдения не выявлено. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровней D-димера ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, при этом показатели МНО и АЧТВ оставались в пределах нормы, не демонстрируя признаков избыточной гипокоагуляции.

Заключение. Отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики. Отсутствие геморрагических осложнений на фоне улучшения лабораторных маркеров гиперкоагуляции подтверждает целесообразность его применения по зарегистрированным показаниям.

Ключевые слова: прямой оральный антикоагулянт, ингибиторы Ха фактора, Димолегин®, COVID-19, клиническое исследование

Chulanov V.¹, Sagalova O.², Khaertynov H.³, Teteneva A.⁴, Kravchenko I.³, Balashov O.⁵,
Makarov D.⁶ ✉, Sychev D.^{7,8}

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Moscow, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ Medical and Sanitary Unit No. 2, Tomsk, Russia

⁵ Pharmadiol LLC, Moscow, Russia

⁶ Avexima OJSC, Moscow, Russia

⁷ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁸ World-class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics,
Pharmacogenetics and Personalized Therapy" of the Russian Scientific Center of Surgery
named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Safety of a Domestic Original Direct Oral Anticoagulant from the Group of Factor Xa Inhibitors in the Prevention of Thrombotic Complications in Patients with COVID-19 in Real Clinical Practice

Conflict of interest: the authors declare that they have no direct or indirect financial interests that could influence the results of this study. All potential conflicts of interest were resolved in accordance with the journal's requirements and are listed below, if any. The study was supported by Avexima, Russia, which ensured all stages of the work, from data collection to analysis of the results.

Authors' contributions: all authors contributed equally to the article.

Gratitude. The authors thank their colleagues from the participating centers for assistance in patient recruitment, as well as statisticians for assistance in data processing. The authors also thank the technical staff and all study participants for their invaluable contribution.

Submitted: 29.08.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: dmakarov@avexima.pro

Abstract

Purpose. To evaluate the safety of Dimolegin®, original Russian direct oral anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors, in real-world clinical practice among hospitalized patients with a moderate new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A multicenter, open-label, non-interventional study was conducted, which included 184 hospitalized patients (mean age 56.7±18.4 years; 50.5% female) with moderate COVID-19 and signs of hypercoagulation (mean D-dimer level 301.85 ng/mL). Patients received oral Dimolegin® at a dose of 60 mg once daily as part of a comprehensive treatment regimen. The primary endpoint was the incidence of major bleeding events according to the TIMI scale. Secondary endpoints included the assessment of other bleeding events, adverse events (AEs), and the dynamics of hemostasis markers.

Results. During the study, the incidence of major bleeding (the primary endpoint) was 0%. No cases of moderate or minor bleeding or anemia were recorded. The overall incidence of AEs was 10.3% (19 patients), with most events being mild or moderate in severity. One serious adverse event (acute respiratory failure) was reported, which was deemed unrelated to the study drug. No thrombotic complications were observed during the follow-up period. Treatment was associated with a statistically significant decrease

in D-dimer ($p < 0.001$) and fibrinogen ($p < 0.001$) levels compared to baseline, while INR and aPTT values remained within the normal range, showing no signs of excessive hypocoagulation.

Conclusion. Russian anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors has demonstrated a favorable safety profile in hospitalized patients with moderate COVID-19 in a real-world clinical practice. The absence of hemorrhagic complications alongside the improvement in laboratory markers of hypercoagulation confirms the expediency of its use according to the registered indications.

Keywords: direct oral anticoagulant, Xa factor inhibitors, Dimolegin®, COVID-19, clinical trial

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромботические осложнения – актуальная проблема современной медицины, проявляющаяся не только при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), но и при ряде других острых и хронических состояний, сопровождающихся выраженным воспалением и дисрегуляцией систем гемостаза [1–4]. Пандемия COVID-19 послужила уникальной клинической моделью, позволившей системно изучить механизмы и частоту тромбозов в условиях тяжелого системного воспаления и гиперкоагуляции, однако выявленные феномены и патогенетические закономерности в равной степени релевантны при других клинических сценариях высокого тромботического риска.

Многочисленные исследования подтверждают, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 частота тромботических осложнений (как венозных, так и артериальных) существенно превышает таковую в общей популяции и у пациентов с другими инфекциями. Особенно высок риск у пациентов с тяжелым и критическим течением, среди которых тромботические осложнения развиваются в 12,8% случаев, причем преобладают артериальные события (91%) – инфаркт миокарда, ишемический инсульт – на фоне только 9% венозных тромбозов [5, 6]. Повышение уровня D-димера и маркеров эндотелиального повреждения коррелирует с длительностью госпитализации, необходимостью нахождения в отделении интенсивной терапии и смертностью [6, 7]. Ключевыми механизмами служат дисфункция эндотелия, системный воспалительный ответ, дисбаланс системы свертывания и активация тромбоцитов.

Современные рекомендации ASH и CHEST определяют разные схемы антиромботической терапии в зависимости от тяжести состояния: для госпитализированных пациентов с COVID-19 доказана целесообразность профилактической или терапевтической дозы антикоагулянтов, тогда как комбинированное назначение с антиагрегантами показало отсутствие пользы и повышение риска кровотечений. При этом четкий консенсус по длительности терапии, отбору пациентов и алгоритмам персонализации по-прежнему отсутствует, что отражает и актуальные международные данные по другим группам высокого тромботического риска [8–10]. Особое значение имеют вопросы длительного тромботического риска, сохраняющегося в течение месяцев и даже года после перенесенного острого состояния, которые, как показали исследования COVID-19, до сих пор недооценены в современных профилактических стратегиях [7, 11].

В этой связи возникает потребность в новых подходах к индивидуализированной антиромботической терапии, способной эффективно и безопасно предупреждать

артериальные и венозные тромбозы вне зависимости от этиологии основного заболевания, но с учетом опыта, полученного в пандемию COVID-19. Данное исследование отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора было направлено на оценку безопасности препарата у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, где COVID-19 в современном контексте можно рассматривать как клиническую модель, позволяющую экстраполировать полученные результаты и на другие сходные ситуации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная цель исследования заключалась в оценке безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора при его использовании для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту развития больших (крупных) кровотечений (первичная конечная точка) и других геморрагических событий на фоне терапии.
2. Проанализировать динамику ключевых маркеров коагуляции (МНО, АЧТВ, D-димер) для оценки влияния препарата на систему гемостаза.
3. Собрать данные о безопасности препарата, включая частоту нежелательных явлений (НЯ), в том числе со стороны желудочно-кишечного-тракта (ЖКТ).
4. Зафиксировать частоту тромботических осложнений.

В этой связи результаты исследования не только имеют значение для оптимизации антикоагулянтной терапии при COVID-19, но и закладывают основу для внедрения персонализированных схем ведения пациентов с любыми ситуациями, сопровождающимися высоким риском тромбозов на фоне системного воспаления [5–7, 9].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники исследования

Было проведено многоцентровое открытое неинтервенционное (наблюдательное) исследование в период с 2024 по 2025 год, которое проводилось в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. В исследование включались госпитализированные пациенты в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которым по решению лечащего врача в рамках реальной клинической практики был назначен препарат Димолегин® для профилактики тромботических осложнений.

Критерии включения и невключения представлены в табл. 1.

Процедуры исследования

Пациенты получали лекарственный препарат перорально в дозировке 60 мг один раз в сутки. Продолжительность терапии в стационаре составляла до 30 дней.

Схема наблюдения включала:

- визит 1 (скрининг, день 1) – подписание информированного согласия, сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные анализы (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма с D-димером) и инструментальные исследования (ЭКГ, пульсоксиметрия);

Таблица 1
Критерии включения и невключения в исследование
Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения	Критерии невключения
1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в неинтервенционном исследовании. 2. Госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым показано назначение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики тромботических осложнений в соответствии с критериями актуальных на момент планирования Временных методических рекомендаций. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше. 4. Пациенты, которым врачи в рамках рутинной практики в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии COVID-19 среднетяжелого течения назначили Димолегин®. 5. Способность понять требования, выдвигаемые к участникам исследования, дать письменное согласие на участие в исследовании (в том числе на использование и передачу информации о состоянии здоровья пациентов, имеющей отношение к исследованию) и выполнение процедур, предусмотренных протоколом исследования	1. Известная повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата Димолегин®. 2. Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения) на момент скрининга. 3. Сопутствующая терапия фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т. ч. в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др. 4. Анемия. 5. Тромбоцитопения. 6. Известные по данным анамнеза врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G20210A и др.). 7. Иные нарушения свертывания крови и противопоказания к назначению антикоагулянтов. 8. Заболевания печени с нарушением ее функции (за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальной активностью печеночных трансаминаз) и желчевыводящих путей. 9. Диагностированная тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). 10. Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.). 11. Беременность или период грудного вскармливания, подозрение на беременность, или планирование беременности в течение ближайших 3 мес. (в том числе для мужчин-пациентов исследования, партнерши которых планируют беременность в течение ближайших 3 мес.). 12. Пациенты, принимающие или принимавшие экспериментальные препараты, препараты, не разрешенные в РФ, либо участвующие или участвовавшие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до момента начала терапии. 13. Известные (по данным анамнеза) или подозреваемые злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, лекарственная зависимость, наркомания. 14. Иные причины, которые, по мнению исследователя, препятствуют участию пациента в исследовании или создают необоснованный риск

- визит 2 (окончание лечения) – проводился в день выписки из стационара, включал оценку состояния и финальные лабораторные анализы;
- визит 3 (телефонный контакт) – осуществлялся через 30±3 дня после выписки для сбора информации о состоянии пациента и НЯ.

Сбор данных проводился с помощью электронных индивидуальных регистрационных карт.

Основные критерии оценки

Исследование было направлено на оценку данных по безопасности и представляло собой оценку кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визита 2:

1. Внутричерепные кровотечения.
2. Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$.
3. Тампонада сердца.
4. Смерть от кровотечения.

Дополнительные критерии оценки

1. Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визита 3.
2. Частота развития умеренных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.
3. Частота развития незначительных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.
4. Частота развития анемии от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.

Критерии анемии для женщин: наличие любого из следующих критериев: концентрация гемоглобина < 120 г/л, число эритроцитов $< 3,8$ млн/мкл, гематокрит $< 36\%$; для мужчин: концентрация гемоглобина < 130 г/л, эритроцитов $< 4,0$ млн/мкл, гематокрита $< 39\%$.

5. Изменение уровней МНО, АЧТВ, протромбинового времени и D-димера на фоне приема терапии интереса (с учетом каждого проведенного в рамках рутинной практики измерения).

Статистический анализ

Расчет размера выборки ($N=184$) основывался на ожидаемой частоте развития больших (крупных) кровотечений 1,25% (на основании результатов предыдущих исследований) при планируемой мощности исследования 90%. Таким образом, в пределах частоты достижения первичной конечной точки на уровне 1,5% ожидалось, что в группе из 184 участников будет выявлено не более 1 случая кровотечения.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета прикладных статистических программ R (версии 4.0.2).

Для количественных данных рассчитывались среднее, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал для среднего, минимальное значение, максимальное значение, медиана и межквартильный размах. Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей, представлялись абсолютные и относительные (в %) частоты для каждой категории, а также 95% ДИ. Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро – Уилка.

При расчете ДИ для долей был использован биномиальный метод Клоппера – Пирсона.

Первичный анализ был выполнен в популяции пациентов для полного анализа (FAS), дополнительный – в популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP). Был проведен анализ чувствительности результатов к различным интеркуррентным событиям с использованием различных сценариев замещения отсутствующих данных.

Уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Этические аспекты

Документы исследования были одобрены Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола № 07 от 05.04.2024). Дополнительно независимые этические комитеты участвующих исследовательских центров проводили свою оценку документов. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие до включения в исследование. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и требованиями законодательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 184 пациента. Завершил исследование по протоколу 181 (98,4%) пациент. Три пациента (1,6%) были исключены преждевременно по причине ошибочного включения (несоответствие критериям). Все 184 включенных пациента были проанализированы в популяции для полного анализа (FAS).

Таким образом, 181 (98,4%) пациент завершил исследование согласно протоколу и составил популяцию per protocol (PP). Анализ безопасности был проведен для всех 184 пациентов. Диаграмма потока пациентов представлена на рис. 1.

Все 184 пациента, включенные в исследование, получили как минимум одну дозу препарата Димолегин® в дозировке 60 мг/сут. Приверженность терапии составила 100%, пропусков или отклонений в режиме приема препарата зафиксировано не было.



Рис. 1. Диаграмма потока пациентов в исследовании (CONSORT)

Fig. 1. Patient flow chart (CONSORT)



Популяция и демографические данные пациентов

Исходные демографические и клинические характеристики представлены в табл. 2.

Таблица 2
Исходные демографические, клинические, лабораторные и терапевтические характеристики
пациентов (N=184)
Table 2
Baseline demographic, clinical, laboratory, and therapeutic characteristics of patients (N=184)

Параметр	Значение
Демографические данные	
Возраст, годы (среднее $\pm$ SD)	56,7 $\pm$ 18,4
Масса тела, кг (среднее $\pm$ SD)	76,4 $\pm$ 17,2
Пол, n (%)	
– Мужчины	91 (49,5%)
– Женщины	93 (50,5%)
Клинические характеристики	
Сатурация кислорода (SpO ₂), % (среднее $\pm$ SD)	96,7 $\pm$ 1,7
Жалоба на лихорадку (пирексию), n (%)	110 (59,8%)
Жалоба на астению, n (%)	134 (72,8%)
Изменения на КТ легких, n/N (%)	75/179 (47,5%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
– Гипертоническая болезнь сердца	97 (52,7%)
– Стенокардия	20 (10,9%)
– Хроническая болезнь почек	21 (11,4%)
– Сахарный диабет 2-го типа	18 (9,8%)
– Ишемия миокарда (ИБС)	13 (7,1%)
Лабораторные показатели (среднее $\pm$ SD)	
Показатели гемостаза	
D-димер, нг/мл	301,85 $\pm$ 276,50
Фибриноген, г/л	4,65 $\pm$ 1,23
Маркеры воспаления и ОАК	
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,80 $\pm$ 0,25
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,59 $\pm$ 1,02
C-реактивный белок, мг/л*	64,61 $\pm$ 31,27
Наиболее частая сопутствующая терапия, n (%)	
Противовирусные препараты (молнупиравир)	128 (69,6%)
Ингибиторы протонной помпы (эзомерпразол)	91 (49,5%)
Витамины (аскорбиновая кислота)	64 (34,8%)
Гиполипидемические средства (аторвастатин)	31 (16,9%)
Антибиотики (цефтриаксон)	24 (13,0%)
Прием системных кортикостероидов, n (%)	
Дексаметазон	6 (3,26%)
Преднизолон	1 (0,54%)
Антитромботические препараты, n (%)	
Апиксабан	13 (7,07%)
Комбинированная терапия	13 (7,07%)
Эноксапарин	2 (1,09%)
Надропарин	1 (0,54%)

Примечания: значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) или число (доля, %); ОАК – общий анализ крови; * данные по C-реактивному белку представлены для подгруппы из 9 пациентов; один пациент мог получать несколько препаратов сопутствующей терапии.

В исследовании приняли участие пациенты преимущественно среднего и пожилого возраста (средний возраст 56,7 года), незначительно преобладали женщины (50,5%). Наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь сердца, выявленная более чем у половины пациентов (52,7%). Также часто встречались стенокардия (10,9%), хроническая болезнь почек (11,4%) и сахарный диабет 2-го типа (9,8%), что указывает на высокий исходный сердечно-сосудистый и тромботический риск.

Средняя продолжительность приема препарата в популяции FAS составила $7,46 \pm 2,24$ дня. Медианная длительность терапии составила 7,00 дня (межквартильный размах [Q1; Q3]: 6,00–8,00 дня). Минимальная продолжительность лечения в исследовании составила 2 дня, максимальная – 18 дней.

Одному пациенту потребовался перевод в отделение интенсивной терапии на фоне НЯ, не связанного с приемом антикоагулянтной терапии.

Основная точка исследования

Основная конечная точка – частота больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от начала терапии до визита 2 – составила 0%. Ни одного события, соответствующего данной конечной точке, зафиксировано не было (табл. 3), поэтому ее формальный статистический анализ не проводился.

Таблица 3
Основные результаты оценки безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора (популяция FAS, N=184)
Table 3
Main results of the safety assessment of a domestic anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors (FAS population, N=184)

Показатель	Результат, n (%)
Оценка геморрагических осложнений	
Большие (крупные) кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Умеренные кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Незначительные кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Развитие анемии	0 (0,00%)
Оценка общей безопасности	
НЯ, всего	25 НЯ, у 19 пациентов (10,3%)
– Легкой степени (1-я ст.)	14/25 НЯ
– Умеренной степени (2-я ст.)	10/25 НЯ
СНЯ*	1 (0,54%)
СНЯ, связанные с приемом препарата	0 (0,00%)
Отмена препарата из-за НЯ	0 (0,00%)
Симптомы со стороны ЖКТ	0 (0,00%)
Оценка тромботических событий	
Тромботические осложнения (ТГВ, ТЭЛА и др.)	0 (0,00%)
Динамика лабораторных показателей**	Среднее изменение $\pm$ SD
D-димер, нг/мл	$-30,46 \pm 93,98$ ($p < 0,001$)
МНО	$-0,03 \pm 0,10$ ($p = 0,004$)
АЧТВ, с.	$-0,79 \pm 6,65$ ($p = 0,816$)

Примечания: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; * острая респираторная недостаточность, не связанная с приемом препарата; ** данные «визит 1 (скрининг) vs визит 2 (окончание лечения)».



Дополнительные точки безопасности

Геморрагические события: частота развития умеренных и незначительных кровотечений по шкале TIMI составила 0%. Частота развития анемии на фоне терапии также составила 0% (табл. 3). Не было зарегистрировано ни одного НЯ особого интереса, связанного с кровотечениями.

Безопасность со стороны ЖКТ: частота возникновения желудочно-кишечных симптомов (боли в животе, диспепсия, тошнота, рвота, диарея) составила 0%.

Любые НЯ: в общей сложности было зарегистрировано 25 НЯ у 19 (10,3%) пациентов. Из них 14 явлений были легкой степени тяжести и 10 – умеренной. Было зафиксировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) – острая респираторная недостаточность, которая была расценена исследователем как СНЯ, не связанное с приемом исследуемого препарата. Ни одного летального исхода в ходе исследования не зарегистрировано.

Тромботические осложнения

В ходе всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного тромботического осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда). Частота наступления данной поисковой конечной точки составила 0% (табл. 3).

Динамика лабораторных показателей

При сравнении показателей коагулограммы на визите 2 с исходными значениями были получены следующие результаты (табл. 4). Наблюдалось статистически значимое снижение уровня D-димера (среднее изменение $-30,46 \pm 93,98$ нг/мл; $p < 0,001$). Выявлено статистически значимое снижение показателя МНО (среднее изменение $-0,03 \pm 0,10$; $p = 0,004$). Статистически значимых изменений для АЧТВ ($p = 0,816$) и протромбинового времени ($p = 0,421$) не зафиксировано.

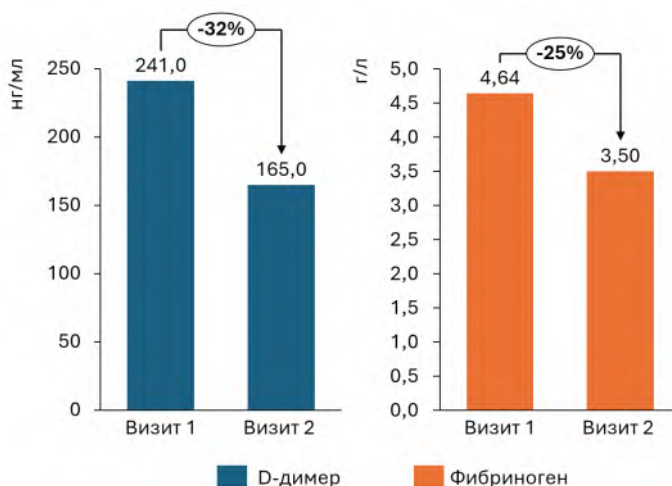


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей D-димера и фибриногена
Fig. 2. Dynamics of laboratory parameters of D-dimer and fibrinogen

Таблица 4
Динамика ключевых лабораторных показателей гемостаза на фоне лечения (популяция FAS)
Table 4
Dynamics of key laboratory parameters of hemostasis during treatment (FAS population)

Показатель	Единицы измерения	Исходно (визит 1)	Окончание лечения (визит 2)	p-value*
МНО	–			
n		168	67	
Медиана [Q1; Q3]		1,08 [1,00; 1,15]	1,00 [0,99; 1,11]	0,004
АЧТВ	с.			
n		181	69	
Медиана [Q1; Q3]		27,00 [24,80; 32,10]	26,30 [25,80; 30,00]	0,816
Фибриноген	г/л			
n		180	69	
Медиана [Q1; Q3]		4,64 [3,70; 5,60]	3,50 [3,10; 4,00]	<0,001
D-димер	нг/мл			
n		173	59	
Медиана [Q1; Q3]		241,00 [188,00; 350,00]	165,00 [0,43; 225,00]	<0,001

Примечания: n – число наблюдений; данные представлены в формате «медиана [первый квартиль (Q1); третий квартиль (Q3)]»; * значение p-value отражает статистическую значимость изменений по сравнению с исходным уровнем (рассчитано с помощью парного критерия Вилкоксона); МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Нежелательные явления

За период исследования было зарегистрировано 25 НЯ у 19 из 184 пациентов (10,3%). Большинство зафиксированных НЯ были легкой (14 событий) или умеренной (10 событий) степени тяжести (степени 1 и 2 по СТСАЕ соответственно).

Наиболее часто НЯ регистрировались со стороны лабораторных и инструментальных данных (11 событий), дыхательной системы (5 событий) и в виде общих нарушений (4 события). Большинство НЯ были единичными. Наиболее частыми повторяющимися явлениями были повышение артериального давления (3 события), пирексия (3 события) и гипоксия (2 события).

Связь с приемом исследуемого препарата была оценена как сомнительная для 24 НЯ и условная для 1 НЯ. Ни одного НЯ, связь которого с препаратом была бы расценена как возможная, вероятная или определенная, зафиксировано не было.

Исход большинства НЯ был благоприятным: 9 НЯ завершились выздоровлением без последствий, еще для 9 НЯ было отмечено улучшение состояния. Исход 7 НЯ остался неизвестен.

Серьезные нежелательные явления. В ходе исследования было зарегистрировано одно СНЯ (0,54%) – острая респираторная недостаточность (степень 4 по СТСАЕ) у одной пациентки. Данное СНЯ было расценено исследователями не как связанное с приемом исследуемого препарата, а как осложнение основного заболевания (COVID-19). Летальных исходов в исследовании не было.

Отдаленные нежелательные явления. В течение 30-дневного периода наблюдения после выписки из стационара (по данным телефонного контакта и дневников пациентов) ни одного нового НЯ зарегистрировано не было.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 остается одной из ключевых задач современной клинической практики. Коронавирусная инфекция ассоциируется с выраженной гиперкоагуляцией и высокой частотой тромбозов как венозной, так и артериальной природы, что подтверждено многочисленными крупными исследованиями и метаанализами [12, 13]. В сложившихся условиях поиск новых, эффективных и безопасных антикоагулянтов приобретает особую значимость, особенно в популяции пациентов среднего и пожилого возраста с высоким сердечно-сосудистым и тромботическим риском.

Актуальные рекомендации ASH 2025 подчеркивают важность назначения профилактической дозы антикоагулянтов большинству пациентов в критических состояниях, ассоциированных с COVID-19, после индивидуальной оценки риска кровотечения [8]. Рекомендации CHEST 2023 акцентируют внимание на повышенном риске артериальных осложнений (острый инфаркт, инсульт) и допускают использование пероральных антикоагулянтов в условиях стабильной гемодинамики [10].

Профиль отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора – отсутствие лабораторной и клинической гепарин-индуцированной тромбоцитопении, однократный прием без мониторинга – удовлетворяет этим критериям и может упростить переход от внутривенных схем к пероральным на стадии реконвалесценции.

Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтов

В опубликованных данных частота больших (крупных) кровотечений у пациентов с COVID-19, получающих стандартные или повышенные дозы антикоагулянтов, варьирует от 1,4% до 4,8% [13, 14], а при использовании субтерапевтических доз может достигать 26,4 на 100 человеко-месяцев [15]. На этом фоне отсутствие значимых и средних кровотечений при использовании отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора выглядит крайне благоприятно, особенно с учетом высокого исходного риска и сопутствующей терапии.

Тромботические осложнения

В многоцентровых исследованиях частота ВТЭО у госпитализированных пациентов с COVID-19 достигает 21–43% [13]. Применение стандартных антикоагулянтов (гепарин, эноксапарин) снижает этот риск, но не устраняет полностью [12]. В анализируемом исследовании частота тромбозов составила 0%, что может указывать на высокую профилактическую эффективность исследуемого препарата. Полученные данные соотносятся с результатами предыдущего многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Димолегин® в качестве профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 [16].

Сравнение с другими антикоагулянтами

Результаты рандомизированных исследований и метаанализов показывают, что увеличение дозы антикоагулянта не всегда сопровождается преимуществом в выживаемости или снижении тромботических осложнений, но достоверно увеличивает частоту кровотечений [12, 14]. Так, в исследовании Swiss COVID-HEP trial не было

выявлено различий по частоте первичных исходов между стандартной и терапевтической дозами гепарина (5,4% vs 5,0%), а частота больших (крупных) кровотечений составила 1,4–2,5% [17]. В нашем исследовании безопасность отечественного антикоагулянта оказалась выше, а эффективность не уступала зарегистрированным данным для других антикоагулянтов.

Динамика лабораторных маркеров

Снижение D-димера и фибриногена на фоне терапии может отражать как снижение активности тромбообразования, так и стабилизацию воспалительного процесса. С учетом того, что повышение D-димера ассоциировано с неблагоприятными исходами и увеличением летальности у пациентов с COVID-19 [18], наблюдаемая положительная динамика подтверждает патогенетическую обоснованность применения отечественного антикоагулянта.

Биологические механизмы и потенциал отечественного антикоагулянта

COVID-19 характеризуется феноменом иммунотромбоза: активацией TLR, компонента и эндотелиального повреждения с последующим каскадом коагуляции [19]. Прямые ингибиторы фактора Ха не только блокируют генерацию тромбина, но и уменьшают экспрессию провоспалительных цитокинов, ингибируют PAR-зависимые пути воспаления и потенциально защищают эндотелий [20]. Такой плеiotропный эффект объясняет выявленное в нашем исследовании снижение D-димера и фибриногена даже при коротком курсе терапии.

Клиническая значимость

Отечественный антикоагулянт, обладая пероральной формой и предсказуемой фармакокинетикой, является удобной опцией для клинических ситуаций, в которых затруднен лабораторный контроль анти-Ха активности или МНО. На сегодняшний момент отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора – единственный в России прямой пероральный антикоагулянт, который зарегистрирован по показанию «профилактика тромботических осложнений в комплексной терапии у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения».

Ограничения исследования и направления дальнейших исследований

Несмотря на открытый неинтервенционный характер и относительно небольшой размер выборки, полученные данные дополняют имеющуюся доказательную базу. Результаты настоящего исследования сопоставимы с таковыми в предшествующем рандомизированном контролируемом исследовании эффективности и безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в качестве профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 [16].

Интерпретация результатов требует осторожности в связи с потенциальным влиянием сопутствующей фармакотерапии (противовирусные средства, статины, ингибиторы протонной помпы и др.) на параметры гемостаза и клинические исходы. Возможные лекарственные взаимодействия могут модифицировать профиль безопасности, что обуславливает необходимость последующего фармакоэпидемиологического анализа.

Целесообразно проведение дальнейших клинических испытаний отечественного антикоагулянта с участием гетерогенных популяций пациентов для анализа эффективности в различных клинических сценариях (вне COVID-19, при других состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало благоприятный профиль безопасности отечественного антикоагулянта у пациентов с COVID-19 высокого тромботического риска: отсутствие крупных и средних кровотечений, низкая частота НЯ и тромботических событий, позитивная динамика лабораторных показателей гемостаза. Полученные результаты соответствуют и в ряде аспектов превосходят данные по другим антикоагулянтам. С учетом глобальной тенденции к персонализации антитромботической терапии и необходимости балансировать риск тромбозов и кровотечений, отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора является перспективным инструментом для широкого клинического применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sebastian S., Stein L.K., Dhamoon M.S. Infection as a Stroke Trigger. *Stroke*. 2019;50(8):2216–2218. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025872
2. Samoilova E., Yusubalieva G., Belopasov V., Ekusheva E., Baklaushev V. Infections and inflammation in the development of stroke. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8-2):11–21. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108211>
3. Skaarup K.G., Modin D., Nielsen L., et al. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Supplement_A):A5–A11. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac117
4. Shao I.Y., Elkind M.S.V., Boehme A.K. Risk Factors for Stroke in Patients With Sepsis and Bloodstream Infections. *Stroke*. 2019;50(5):1046–1051. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023443
5. Abou Mansour M., El Rassi C., Sleem B., et al. Thromboembolic Events in the Era of COVID-19: A Detailed Narrative Review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2025;2025(1). doi: 10.1155/cjid/3804576
6. Hendi M.F., Alrais Z.F., Shoaib M.J., et al. Incidence of Thrombotic Complications in COVID-19 Patients and the Impact of Antithrombotic Therapy on ICU Mortality. *Cureus*. Published online January 17, 2025. doi: 10.7759/cureus.77602
7. Knight R., Walker V., Ip S., et al. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. 2022;146(12):892–906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785
8. Siegal D.M., Tseng E.K., Schünemann H.J., et al. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: executive summary. *Blood Adv*. 2025;9(6):1247–1260. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014219
9. Schulman S., Sholzberg M., Spyropoulos A.C., et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214–2225. doi: 10.1111/jth.15808
10. Potpara T., Angiolillo D.J., Bikdeli B., et al. Antithrombotic Therapy in Arterial Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2023;164(6):1531–1550. doi: 10.1016/j.chest.2023.06.032
11. Stalker J.M., Steg P.G., Rossini R., et al. Could Acute COVID-19 Infection Ignite Thrombotic Risk? *Eur Cardiol Rev*. 2025;20. doi: 10.15420/ecr.2024.62
12. Reis S., Faske A., Monsef I., et al. Anticoagulation in COVID-19 patients – An updated systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2024;238:141–150. doi: 10.1016/j.thromres.2024.04.007
13. Shah A., Donovan K., McHugh A., et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):561. doi: 10.1186/s13054-020-03260-3
14. Alrashed A., Cahusac P., Mohzari Y.A., et al. A comparison of three thromboprophylaxis regimens in critically ill COVID-19 patients: An analysis of real-world data. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi: 10.3389/fcvm.2022.978420
15. Pesavento R., Ceccato D., Paschetto G., et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: The Padua province experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2629–2635. doi: 10.1111/jth.15022
16. Suchkov I., Mzhavanadze N., Shuliyakov A., et al. 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 Russian) Available at: <https://doi.org/10.17116/flebo202418021154>
17. Blondon M., Cereghetti S., Pugin J., et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):e12712. doi: 10.1002/rth2.12712
18. Jiang L., Li Y., Du H., et al. Effect of Anticoagulant Administration on the Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi: 10.3389/fmed.2021.698935
19. Avdonin P., Blinova M., Serkova A., et al. Immunity and Coagulation in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11267. doi: 10.3390/ijms252011267
20. Jannati S., Patnaik R., Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8727. doi: 10.3390/ijms25168727