

УДК 615.273.52-615.035.1

## СТРУКТУРА НАЗНАЧЕНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫМ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19

А.Д. Виноградова

кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии  
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия  
Научный руководитель – д.м.н., профессор М.А. Демидова

**Резюме.** В статье проанализирована структура назначений антикоагулянтов пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях инфекционного стационара.

**Ключевые слова:** структура назначений лекарств, антикоагулянты, COVID-19.

## STRUCTURE OF ANTICOAGULANT PRESCRIPTIONS FOR HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

A. D. Vinogradova

Department of Pharmacy Management and Economics with courses in Pharmacognosy,  
Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of  
Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia  
Scientific supervisor – MD, Professor M.A. Demidova

**Resume.** The article analyzes the structure of prescribing anticoagulants to COVID-19 patients in an infectious diseases hospital.

**Keywords:** drug prescription structure, anticoagulants, COVID-19.

**Введение.** При новой коронавирусной инфекции COVID-19 наряду с нарушением функционирования респираторной системы возникает коагулопатия в форме гиперкоагуляции. В связи с этим в комплексной терапии указанного заболевания возросла роль препаратов группы антикоагулянтов (АК). Антикоагулянты – это фармакотерапевтическая группа лекарственных средств (ЛС), влияющих на гемостаз и используемых для предотвращения и лечения артериальных и венозных тромбозов и тромбоемболий. Согласно Временным методическим рекомендациям по новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 15) [3] антикоагулянты показаны в качестве средств патогенетического лечения пациентов. С этой целью преимущественно назначают АК

из групп низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК).

Низкомолекулярные гепарины являются фрагментами гепарина биологического происхождения. Их получают путём деполимеризации нефракционированного гепарина, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиньи. Препараты отличаются от исходного гепарина активностью только в отношении фактора Ха, не затрагивая при этом фактор Па. Из низкомолекулярных гепаринов на отечественном фармацевтическом рынке представлены: эноксапарин натрия (клексан, анфибра, квадрапарин, эниксум, кленикс), надропарин кальция (фраксипарин, фраксипарин форте), далтепарин натрия (фрагмин, дальтеп), парнапарин натрия (флюксум), бемипарин натрия (цибор) [1].

Прямые пероральные антикоагулянты представлены двумя подгруппами: прямыми ингибиторами тромбина (дабигатран) и ингибиторами фактора Ха (апиксабан, ривароксабан). Дабигатран способен ингибировать свободный тромбин, взаимодействуя с его активным центром, и тромбин, связанный с фибриновым сгустком. Апиксабан и ривароксабан обратимо и селективно связываются с активным центром фактора Ха, препятствуя образованию тромбина [1].

Выбор АК осуществляют исходя из механизмов действия, доказательной базы эффективности, в частности при COVID-19, безопасности препаратов данной фармакотерапевтической группы, экономической обстановки в стране и размера финансирования медицинских организаций (МО). Анализ структуры назначений антикоагулянтов необходим для повышения эффективности лекарственного обеспечения отделений и временных инфекционных госпиталей для лечения больных COVID-19.

**Целью** настоящего исследования является анализ структуры назначений антикоагулянтов госпитализированным пациентам с COVID-19.

**Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Тверь. Структуру назначений антикоагулянтов изучали на основании анализа историй болезни госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В исследование включены 97 пациентов старше 18 лет с диагнозом COVID-19, подтвержденным результатами ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка (U 07.1) или данными компьютерной томографии легких (U 07.2). Рандомизацию проводили путем простой случайной выборки.

Статистическую обработку данных и построение диаграмм осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Результаты проведенного исследования показали, что антикоагулянтную терапию больным COVID-19 назначали в 97% случаев, 3 пациента с легким течением заболевания АК не получали. Большинство пациентов (94/97) получали антикоагулянты прямого действия. Варфарин – антикоагулянт непрямого действия был назначен 1 пациенту (1%). Данный антикоагулянт пациент принимал до госпитализации, в связи с чем ему была продолжена терапия варфарином.

Из антикоагулянтов прямого действия в лечении пациентов с COVID-19 применяли препараты гепарина и прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). Нефракционированный гепарин (НФГ) использовали редко (1% случаев). Из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) использовали препараты бемипарина натрия (торговое наименование Цибор), эноксапарин натрия (торговые наименования – Эноксапарин, Эниксум). НМГ получали 87,5% больных COVID-19. ППОАК получали 79,5% пациентов. Более половины пациентов (55%) последовательно получали вначале НМГ, а потом ППОАК.

Из прямых пероральных антикоагулянтов пациентам с COVID-19 назначали дабигатран (Прадакса) (1%), ривароксабан (Ксарелто) (20%) и апиксабан (Эликвис) (78,5%) (рисунок 1).

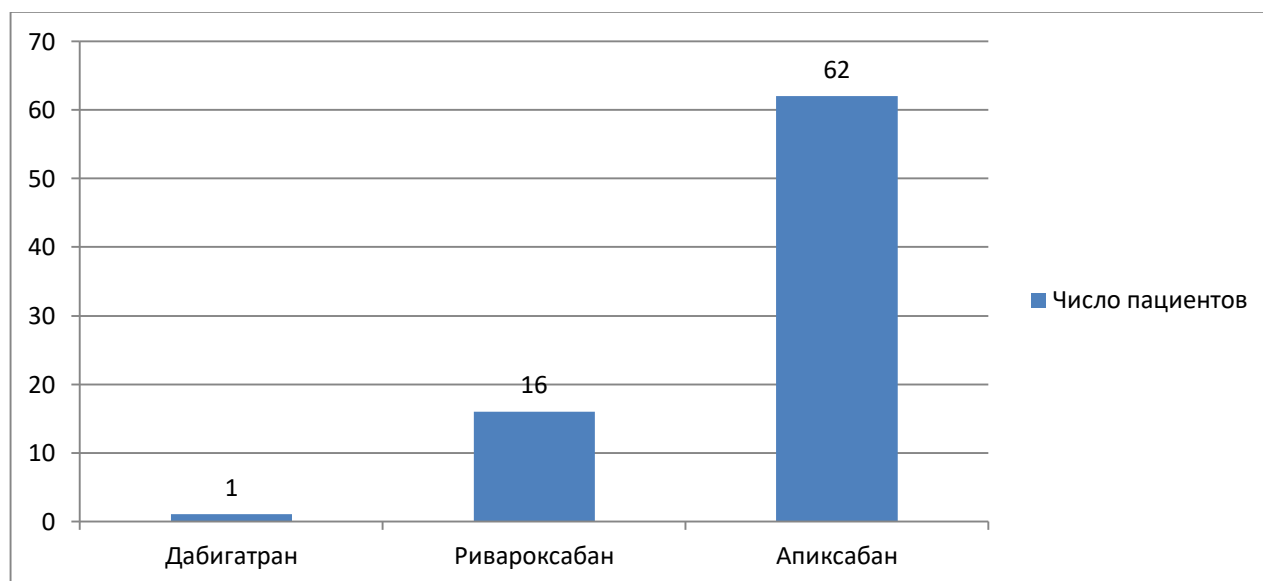


Рисунок 1 – Соотношение назначений дабигатрана, ривароксабана и апиксабана

Более частое использование апиксабана по сравнению с другими ППОАК является оправданным, так как позволяет оптимизировать затраты бюджета медицинского учреждения. Предельные отпускные цены препаратов апиксабана варьируют в зависимости от дозировки и упаковки от 600 до 2000 руб. Вариабельность дозировок апиксабана (2,5 мг и 5 мг) позволяет эффективно дозировать данный препарат для длительной и безопасной профилактики тромботических событий. Ривароксабан назначали в 4 раза реже, чем апиксабан. Данное ЛС применяют по тем же показаниям, что и апиксабан, в отличие от апиксабана его назначают 1

раз в сутки. Ривароксабан выпускают в дозировках 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 15 мг и 20 мг, что также позволяет эффективно его дозировать в зависимости от клинической ситуации, однако более высокие отпускные цены (2000 – 3000 руб.) снижают шансы выбора ривароксабана учреждениями-заказчиками. Дабигатран использовали в единичных случаях, так как из всех ППОАК он был самым дорогим. Отпускные цены на препараты дабигатраны варьируют от 3000 до 9000 руб., что обуславливает невыгодность их закупки [4].

Анализ структуры назначений антикоагулянтов разных групп показал, что наиболее часто препаратов данной группы использовали НМГ – бемипарин натрия (82,9%) (рисунок 2)

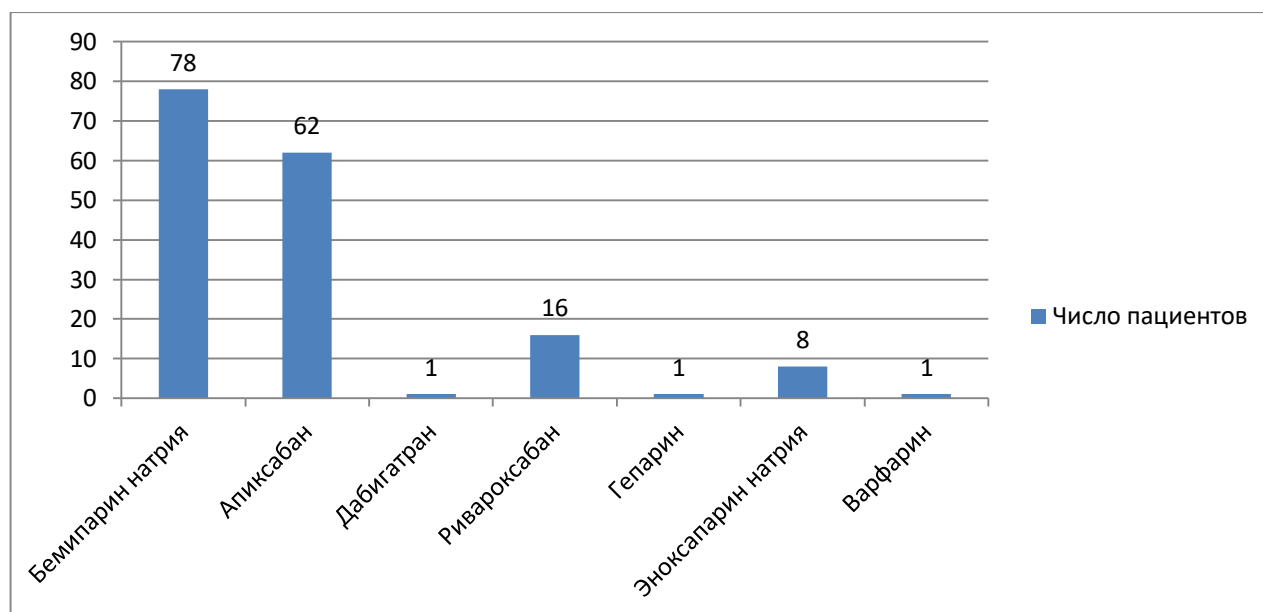


Рисунок 2 – Структура назначений антикоагулянтов пациентам с COVID-19

НМГ (бемипарин натрия, эноксапарин натрия) обладают большей биодоступностью и продолжительностью действия по сравнению с нефракционированным гепарином, меньшим риском развития у пациентов геморрагий и гепарин индуцированной тромбоцитопении, а также доступностью с финансовой точки зрения. НМГ оказались более эффективны в терапии венозных тромбозов (ВТЭ) по сравнению с АНД, однако уступали ППОАК в предотвращении рецидива ВТЭ [9]. Данные препараты вводят подкожно, но для более быстрого эффекта допустимо и внутривенное введение. Прием данных препаратов, как и гепарина, требует сопутствующего терапевтического мониторинга. Активность НМГ определяют по степени ингибирования фактора Ха, однако этот метод применяют редко ввиду его высокой стоимости [8]. Таким образом, высокая частота использования НМГ является оправданной. Из НМГ наименьшей стоимостью отличаются неименные дженерики эноксапарина натрия. Более оправданным является замена бемипарина натрия на препараты эноксапарина натрия, что позволило бы сэкономить ресурсы здравоохранения при сохранении эффективности лекарственной терапии.

На 2-м месте по частоте использования находился ППОАК аписабан (65,9%). В отличие от гепаринов ППОАК не требуют терапевтического мониторинга, что обуславливает удобство их назначения не только в стационаре, но и в амбулаторно-поликлинических условиях. Следует отметить, что ценовая доступность ППОАК населению при амбулаторно-поликлиническом является низкой, так как характеризуются высокой стоимостью [2]. Еще одним недостатком ППОАК является отсутствие доступных антидотов [7]. Преимуществом ППОАК является их высокая эффективность. В ряде исследований различий в эффективности дабигатрана и гепаринов в профилактике тромбоэмболии лёгочной артерии, венозных тромбоэмболий, тромбозов глубоких вен выявлено не было [5]. В исследовании параметров безопасности ППОАК показано, что аписабан отличается меньшим риском развития внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных и других кровотечений по сравнению с варфарином и ривароксабаном [5, 10]. Известно также, что при применении дабигатрана отмечается меньшая частота геморрагических осложнений по сравнению с ривароксабаном и аписабаном [6]. Из этого следует, что дабигатран превосходит остальные ППОАК по параметру безопасности, однако на фармацевтическом рынке он является наименее финансово доступным [2], что обуславливает наименьший процент его назначений в общей структуре.

**Вывод.** 1. В структуре назначений АК госпитализированным больным COVID-19 наибольшую долю составляют НМГ бемипарин натрия – 82,9%, на 2-м месте по частоте ППОАК аписабан – 65,9%.

2. Для повышения эффективности использования финансовых ресурсов рациональным является замена бемипарина натрия на препараты эноксапарина натрия.

### **Список литературы**

1. Виноградова, А. Д. Антикоагулянты в клинической практике: обзор литературы / А. Д. Виноградова, А. С. Малыгин, М. А. Демидова. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 26–31.

2. Виноградова, А. Д. Проблема экономической доступности антикоагулянтов при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19 / А. Д. Виноградова, М. А. Демидова. – Текст : электронный // Медицина. – 2021. – № 4. – С. 21–30. – URL: <https://fsmj.ru/015464.html> (дата обращения: 24.10.2022).

3. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (сovid-19)", версия 15 от 1 февраля 2022. – Текст : непосредственный. – С. 53–55.

4. Государственный реестр лекарственных средств : сайт. – 2022. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 31.10.2022). – Текст : электронный.

5. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty / M. Hur, S. K. Park, C. H. Koo [et al]. – Text : visual // *Journal Acta Orthopaedica*. – 2017. – Vol. 88, № 6. – P. 634–641.
6. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation / M. Ujeyl, I. Köster, H. Wille [et al]. – Text : visual // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 74, № 10. – P. 1317–1325.
7. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment / A. E. Burnett, C. E. Mahan, S. R. Vazquez [et al]. – Text : visual // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 206–232.
8. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism / M. A. Smythe, J. Priziola, P. P. Dobesh [et al]. – Text : visual // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 165–186.
9. Kirkilesis, G. I. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / G. I. Kirkilesis, S. K. Kakkos, I. A. Tsolakis. – Text : visual // *European Journal Vascular and Endovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 57, №5. – P. 685-701.
10. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Proietti, I. Romanazzi, G. F. Romiti [et al]. – Text : visual // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 1. – P. 98–106.