

Научное обоснование и предпосылки применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозмболических осложнений у пациентов с COVID-19

В.А. Отделенов, А.В. Матвеев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

В обзоре представлен анализ данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений, наблюдающихся у пациентов с COVID-19, согласно результатам опубликованных клинических исследований, национальным руководствам по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, протоколам университетских клиник, клиническим исследованиям.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, COVID-19, коагулопатия, D-димер, гепарин, прямые пероральные антикоагулянты

Введение

Гиперкоагуляция достаточно часто наблюдается у пациентов с тяжелым COVID-19 и способствует повышению риска неблагоприятных исходов, таких как прогрессирующая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром и смерть [1–8].

Наиболее распространенная картина коагулопатии, наблюдаемая у пациентов, госпитализированных с COVID-19, характеризуется повышением уровня фибриногена, D-димера, умеренным удлинением протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Это коррелирует с сопутствующим повышением маркеров воспаления (например, С-реактивного белка). В отличие от картины классического ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания синдром), наблюдаемого при бактериальном сепсисе или травме, степень повышения АЧТВ часто ниже, чем повышение ПВ (вероятно, из-за повышенного уровня фактора VIII), тромбоцитопения умеренная (уровень тромбоцитов около 100 тыс./мкл) и отсутствует микроангиопатия. Для обозначения данного состояния Американское сообщество гематологов (American Society of Hematology) предложило использовать термин «коагулопатия, ассоциированная с COVID-19» [4].

Повышенный уровень D-димера при поступлении и значительное (в 3–4 раза) повышение уровня D-димера за время госпитализации ассоциировано с высокой смертностью, что, вероятно, отражает активацию факторов свертывания в результате инфекции и/или сепсиса, цитокинового шторма и надвигающейся полиорганной недостаточности [4].

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 эмпирически применяются инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а в их отсутствие – нефракционированного гепарина (НФГ) [3, 5, 9]. В клинической практике для этой цели все чаще по причине удобства применения назначаются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Данному явлению способствует включение некоторых ПОАК

(ривароксабана и апиксабана) во временные методические рекомендации Минздрава и протоколы ведения пациентов с COVID-19, опубликованных рядом клиник и профессиональных сообществ [10, 11].

В настоящем документе анализируется научное обоснование применения ПОАК для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19.

Анализ клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

В соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020), всем госпитализированным пациентам рекомендуется назначение НМГ как минимум в профилактических дозах, а при недоступности НМГ или наличии противопоказаний к ним возможно применение НФГ [10].

Согласно ВМР, в амбулаторной практике может быть рекомендовано применение ПОАК: апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки. Данные препараты предлагаются для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) проводить пациентам со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям.

После выписки пациента с COVID-19 при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуется лечебных доз антикоагулянта по другим показаниям, может быть рассмотрена продленная профилактика. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики ВТЭО, согласно ВМР, имеется доказательная база использования профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Список возможных к назначению антикоагулянтов для профилактики тромбозов в стационаре в соответствии с ВМР ограничен парентеральными антикоагулянтами (НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия).

Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19 их прием можно продолжить. При тяжелой форме COVID-19 или значимых взаимодействиях с другими лекарственными препаратами рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).

В соответствии с рекомендациями Московского городского научного общества терапевтов по диагностике и интенсивной терапии ДВС-синдрома при вирусном поражении легких при лечении пациентов с легкой степенью заболевания применяется терапия профилактическими дозами прямых оральных антикоагулянтов с анти-Ха-активностью: апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан по 10 мг 2 раза в сутки, а также возможно применение и прямых антикоагулянтов с анти-IIa-активностью (дабигатран) в профилактических дозах (110 мг 2 раза в сутки) [12].

Согласно клиническим рекомендациям Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health), госпитализированным пациентам с COVID-19 следует назначать профилактическую терапию венозных тромбозов в соответствии со стандартной тактикой, предусмотренной для других госпитализированных пациентов [13]. Амбулаторным пациентам с COVID-19 не следует назначать антикоагулянтную или антиагрегантную терапию для профилактики венозных тромбозов. Для госпитализированных пациентов с COVID-19 профилактика венозных тромбозов проводится в отсутствие противопоказаний и в соответствии с рекомендациями по профилактике венозных тромбозов у пациентов, поступающих по другим показаниям.

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 медицинского факультета Вашингтонского университета [14], пациентам, находящимся в отделениях интенсивной терапии, рекомендуется проведение профилактики ВТЭО с применением НМГ или НФГ в стандартных профилактических дозах (с коррекцией дозы для пациентов с индексом массы тела [ИМТ]>40 или сниженной функцией почек) в отсутствие противопоказаний (уровень тромбоцитов ≤ 25 тыс./мкл или наличие кровотечения). Антикоагулянтную терапию ранее состоявшихся ТГВ или ТЭЛА, профилактику ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий рекомендуется продолжать при уровне тромбоцитов ≥ 50 тыс./мкл и уровне фибриногена ≥ 100 г/дл.

Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System допускают профилактическое применение апиксабана или ривароксабана при уровне D-димера ≥ 5 мг/л или при применении реконвалесцентной плазмы [9]:

- режим дозирования апиксабана 5 мг 2 раза в сутки независимо от функции почек;
- ривароксабана (может быть более предпочтительным вариантом для пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м²) – 20 мг 1 раз в сутки (избегать применения ривароксабана при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

Американская кардиологическая коллегия (American College of Cardiology) рекомендует проводить оценку риска ВТЭО и кровотечения всем выписывающимся пациентам, госпитализированным с COVID-19, для оценки целесообразности фармакологической профилактики ВТЭО в течение 45 дней после выписки [15]. Фармакологическую профилактику следует рассматривать при высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечений. В отношении выбора антикоагулянта для такой пролонгированной профилактики ВТЭО после выписки у рабочей группы экспертов Американской кардиологической коллегии нет согласованного мнения: 51% рекомендуют профилактику с применением ПОАК, 24% рекомендуют применение НМГ (мнение остальных 25% экспертов в публикации не приводится).

В алгоритме антикоагулянтной терапии пациентов с COVID-19 Mount Sinai Hospital (США) [11] предлагается рассмотреть применение апиксабана 2,5–5 мг 2 раза в сутки или эноксапарина 40 мг подкожно 1 раз в сутки пациентам с COVID-19 средней и тяжелой степенью и с относительно невысоким риском, оцененным по комплексу клинических (частота дыхания), инструментальных (сатурация O₂) и лабораторных показателей (уровень D-димера, С-реактивного белка).

В клиническом руководстве по ведению пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital для профилактики ВТЭО в коечных отделениях и отделениях интенсивной терапии предлагается применение эноксапарина или НФГ с коррекцией стандартной дозы у пациентов с ожирением или дефицитом массы тела [16]. Следует отметить, что в качестве стандартного режима профилактики венозных тромбозов в отделениях интенсивной терапии пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин предлагается применение эноксапарина 40 мг 2 раза в сутки. Пациентам, в отношении которых применяют ПОАК или варфарин при фибрилляции предсердий или ВТЭО, рекомендуется переход на полную дозу парентеральных антикоагулянтов (НМГ или НФГ в соответствии с функцией почек).

В Руководстве по лечению COVID-19 Massachusetts General Hospital с целью профилактики ВТЭО рекомендовано применение стандартных профилактических доз НМГ всем пациентам, за исключением беременных (≥ 20 недель беременности), которым следует назначать НФГ [17].

Назначение ПОАК также рекомендовано в руководстве клиники Мейо [18], позиции Итальянского общества по тромбозу и гемостазу (SISCT) [19], руководстве по диагностике и интенсивной терапии ДВС-синдрома при вирусном поражении легких Московского городского научного общества терапевтов [20].

Анализ завершенных и запланированных клинических исследований

В настоящий момент на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 11 клинических исследований с участием пациентов с COVID-19, в группы сравнения которых включены ПОАК: 1 исследование завершено, 9 в стадии набора участников, в 1 исследование набор пока не проводится [21].

Завершено исследование CORONA (NCT04518735) – ретроспективное обсервационное одноцентровое исследование сравнения выживаемости и тромбоэмболических осложнений у пациентов, постоянно принимающих антикоагулянты или антиагреганты, госпитализированных по причине развития COVID-19, по сравнению с пациентами, не принимающими антикоагулянты или антиагреганты. В исследование включены 1707 пациентов. На момент написания обзора результаты исследования CORONA не опубликованы.

Эффективность и безопасность применения ривароксабана оцениваются в 8 запланированных исследованиях. Изучаются следующие режимы дозирования ривароксабана для профилактики ВТЭО у пациентов с COVID-19 (в скобках указаны идентификаторы исследований):

- 2,5 мг 2 раза в сутки (NCT04333407);
- 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней (NCT04324463);
- 5 мг 2 раза в сутки (NCT04351724);
- 10 мг 1 раз в сутки в течение 21 дня (NCT04504032);
- 10 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней (NCT04508439);
- 10 мг 1 раз в сутки в течение 35 дней (NCT04508023);
- 20 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней (NCT04416048);
- 20 мг 1 раз в сутки, 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с клиренсом креатинина 30–29 мл/мин и(или) одновременный прием азитромицина (NCT04394377).

В двух запланированных исследованиях оценивается эффективность применения апиксабана для профилактики ВТЭО при COVID-19. Изучаются следующие режимы дозирования:

- 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки в течение 45 дней (NCT04498273);
- 5 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с двумя из трех следующих признаков следует снизить разовую дозу до 2,5 мг: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤ 60 кг, сывороточный креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (NCT04512079).

Исследований, в которых планируется изучение дабигатрана на пациентах с COVID-19, в реестре clinicaltrials.gov не найдено. Тем не менее стоит отметить, что дабигатран включался в комплекс терапии пациентов с COVID-19 в наблюдательных исследованиях – при выписке пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (протокол ANIBAL) [22], анализе данных пациентов госпиталя г. Кремоны и небольшом исследовании о влиянии антикоагулянтов на смертность при COVID-19 [23, 24].

В крупном исследовании эффективности и безопасности применения ривароксабана для профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических пациентов (n=8101) продемонстрирована меньшая эффективность применения ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с применением профилактических доз эноксапарина, относительный риск (ОР) для ривароксабана при этом составил 0,97 (доверительный интервал [ДИ]: 0,71–1,31), $p=0,003$ для меньшей эффективности. Кроме того, показана большая эффективность в группе ривароксабана при продленной профилактике – при оценке на 35-й день ОР для ривароксабана составил 0,77 (95% ДИ: 0,62–0,96; $p=0,02$) [25].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование аписабана для профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических пациентов с хронической сердечной недостаточностью или дыхательной недостаточностью показало, что эффективность продленной профилактики аписабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки не уступает эффективности более короткого курса эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней (ОР для аписабана=0,87, 95% ДИ: 0,62–1,23; $p=0,44$), однако ассоциировано с большим числом «больших» кровотечений по сравнению с эноксапарином при оценке на 30-й день терапии аписабаном (ОР=2,58, 95% ДИ: 1,02–7,24; $p=0,04$) [26].

По данным шведского когортного исследования, проведенного по данным национальных регистров, в которое были включены 459 402 пациента (103 703 пациента принимали ПОАК по показанию «неклапанная фибрилляция предсердий»), постоянный прием ПОАК пациентами с неклапанной фибрилляцией предсердий не снижал риска госпитализации по поводу COVID-19 (скорректированное отношение моментных рисков – сОР=1,00, 95% ДИ: 0,75–1,33) при сравнении с группой пациентов с фибрилляцией предсердий, не получавших ПОАК (сОР=0,94, 95% ДИ: 0,80–1,10) при сравнении с группой пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, не получавшими ПОАК), переводов в отделения интенсивной терапии (сОР=0,76, 95% ДИ: 0,51–1,12) и смертности от COVID-19 (сОР=0,90, 95% ДИ: 0,71–1,15) [27].

Анализ других публикаций

Существующие ПОАК могут потенциально взаимодействовать с экспериментальной противовирусной терапией, назначаемой пациентам с COVID-19. Потенциальные взаимодействия ПОАК с ингибиторами гликопротеина Р могут выражаться в повышении плазменных концентраций ПОАК, что клинически может выражаться в развитии кровотечений, в т.ч. жизнеугрожающих. По данным исследования S. Testa et al., наименьшая равновесная концентрация ПОАК у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и получавших экспериментальную противовирусную пневмонию, более чем в 6 раз превышала наименьшую равновесную концентрацию ПОАК до госпитализации [28].

Важные потенциальные взаимодействия между ПОАК и препаратами, применяемыми в настоящее время для лечения COVID-19, приведены в таблице.

Таблица Потенциальные взаимодействия между ПОАК и исследуемыми препаратами для лечения COVID-19 [15]

Препараты для лечения	ПОАК		
	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
COVID-19	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Лопинавир/ритонавир*	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: следует назначать 50% рекомендованной дозы апиксабана (если рекомендованная доза 2,5 мг 2 раза в сутки, то апиксабан не следует применять)	Ингибирование СYP3A4 и гликопротеина Р: не следует совместно применять данные лекарственные препараты
Тоцилизумаб, сарилумаб	–	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма апиксабана). Коррекция дозы апиксабана не рекомендуется	Сообщается об увеличении экспрессии СYP3A4 (основной путь метаболизма ривароксабана). Коррекция дозы ривароксабана не рекомендуется
Азитромицин	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется	–	–
Гидроксихлорохин и хлорохин	Ингибирование гликопротеина Р: может увеличиваться плазменная концентрация дабигатрана. Коррекция дозы дабигатрана не рекомендуется [29]	–	–

* Комбинация лопинавира и ритонавира в настоящий момент не используется в качестве этиотропной терапии COVID-19, тем не менее данные взаимодействия следует учитывать в отношении пациентов с коинфекцией ВИЧ-COVID-19.

Заключение

1. Пациентам с COVID-19, получающим лечение амбулаторно и не нуждающимся в назначении антикоагулянтов по другим показаниям, следует оценивать риск ВТЭО и риск кровотечений. При высоком риске тромбоемболических осложнений и низком риске кровотечений могут быть рассмотрены к назначению подкожные инъекции НМГ и НФГ в профилактических дозах, а также ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки и апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь (в соответствии с BMP версии 9 от 26.10.2020).
2. Госпитализированным пациентам с COVID-19, не нуждающимся в приеме пероральных антикоагулянтов по другим показаниям, например при фибрилляции предсердий, недавнем ТГВ, ТЭЛА, целесообразно рассмотреть назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах. В качестве альтернативы профилактическому применению НМГ госпитализированными пациентами с COVID-19 может быть рассмотрено применение ПОАК в профилактических дозах (ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). При

выборе анти тромботической терапии следует учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия между назначенными пациенту лекарственными препаратами и ПОАК.

3. Госпитализированным пациентам с COVID-19, принимающим ПОАК по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению, следует оценивать наличие потенциальных взаимодействий с применяемыми во время госпитализации лекарственными препаратами и при наличии значимых взаимодействий целесообразно рассматривать возможность временного перехода с ПОАК на парентеральные антикоагулянты, например НМГ. По завершении применения препаратов, значимо изменяющих фармакокинетику ПОАК, целесообразно возобновить прием ПОАК.

4. При переводе на амбулаторный режим пациентов, не нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтов, следует оценить риск венозных тромбозов и кровотечений. При высоком риске венозных тромбозов и низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность пролонгированной (до 45 дней) фармакологической профилактики ВТЭО лекарственным препаратом, применявшимся во время госпитализации. Может быть рассмотрен прием ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки (в соответствии с результатами исследований продленной профилактики ВТЭО у нехирургических пациентов).

Дополнительная информация

Представленные рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом, и не исключают клинического мышления врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Представленная информация основана на результатах научного поиска, проведенного 02.12.2020 экспертами Центра «ФармаCOVID» на базе РМАНПО Минздрава России, Москва.

Литература

1. Deng Y., Liu W., Liu K., et al. *Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study.* *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261–57. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.

2. Li T., Lu H., Zhang W. *Clinical observation and management of COVID-19 patients.* *Emerg. Microb Infect.* 2020;9(1):687–90. Doi: 10.1080/22221751.2020.1741327.

3. Thachil J., Tang N., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020;18(5):1023–26. Doi:10.1111/jth.14810.
4. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. From the ASH website. (Version 4.0; last updated September 24, 2020)
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–47. Doi: 10.1111/jth.14768.
6. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA. Intern. Med.* 2020;180(7):934. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
8. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;196:27–30. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.022.
9. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. Updated 10/27/20
10. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 от 26.10.2020
11. Mount Sinai COVID-19 Anticoagulation Algorithm. Version 1.1 (April 9, 2020)
12. Рекомендации МГНот по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под ред. П.А. Воробьева, В.А. Елыкомова. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2020. С. 5–6. Doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111.
13. NIH COVID-19 Treatment Guidelines

14. *UW Medicine COVID-19 Resource Site*

15. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

16. *Brigham and Women's Hospital COVID-19 Protocols*

17. *Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance*

18. McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2467–86. Doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.

19. Marietta M., Ageno W., Artoni A., et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167–69. Doi: 10.2450/2020.0083-20.

20. *Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких.* Doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111.

21. *Search of: DOAC OR rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran COVID-19 – List Results –ClinicalTrials.gov*

22. Iturbe-Hernandez T., García de Guadiana Romualdo L., Gil Ortega I., et al. Dabigatran, the oral anticoagulant of choice at discharge in patients with non-valvular atrial fibrillation and COVID-19 infection: the ANIBAL* protocol. *Drugs Context.* 2020;9:1–12. Doi: 10.7573/dic.2020-8-3.

23. Angus D.C., Berry S., Lewis R.J., et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. *Rationale and Design. Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879–91. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD.

24. Sivaloganathan H., Ladikou E.E., Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol.* 2020;190(4).Doi: 10.1111/bjh.16968.

25. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513–23. Doi: 10.1056/NEJMoa1111096.
26. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167–77. Doi: 10.1056/NEJMoa11110899.
27. Flam B., Wintzell V., Ludvigsson J.F., et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med.* 2020;joim.13205. Doi: 10.1111/joim.13205.
28. Testa S., Prandoni P., Paoletti O., et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1320–23. Doi: 10.1111/jth.14871.
29. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. Updated 24 September 2020. University of Liverpool