

Эффективность некоторых методов лечения COVID-19 в ОРИТ: одноцентровое ретроспективное когортное исследование

Л.В. Ермохина¹, А.С. Митяшов¹,
С.Н. Переходов¹, Н.И. Чаус¹, Н.А. Карпун¹,
А.А. Баева², К.К. Каданцева^{2,3}, М.Я. Ядгаров²,
А.Н. Кузовлев², В.В. Лихванцев^{2,4}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» ДЗМ, Москва, Россия

² НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНЦ реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Реферат

Актуальность. С начала пандемии исследуются влияние коморбидности, медико-демографических параметров и проводимой терапии на летальность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако и на сегодняшний день не получено убедительных доказательств эффективности большинства средств для этиопатогенетической терапии коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19). **Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности ряда препаратов, используемых для терапии COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также изучение значимости существующих прогностических шкал и коморбидности пациентов для прогнозирования риска летального исхода. **Материалы и методы.** Проанализированы данные электронных историй болезни пациентов, находившихся в отделении реанимации ГКБ № 68 г. Москвы в период с 6 марта по 3 июня 2020 г. Изучены антропометрические параметры, тяжесть состояния и сопутствующая патология, а также данные компьютерной томографии, назначенная терапия в ОРИТ, длительность проведения искусственной вентиляции легких и сроки пребывания пациентов в ОРИТ. Использовались методы одномерного анализа с расчетом относительного риска (RR), а также проведен мультифакторный анализ с использованием регрессионной

What treatment really make sense for critically ill patients with COVID-19: single-center retrospective cohort study

L.V. Ermokhina¹, A.S. Mityashov¹,
S.N. Perekhodov¹, N.I. Chaus¹, N.A. Karpun¹,
A.A. Baeva², K.K. Kadantseva^{2,3}, M.Y. Yadgarov²,
A.N. Kuzovlev², V.V. Likhvantsev^{2,4}

¹ V.P. Demikhov City Clinical Hospital of Healthcare Department of Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Even now — a year after the pandemic announcement by WHO, there is lack of clinical evidence to confirm the efficacy of the majority of anti-COVID drugs, evenly for general and critically ill patients. **Objective.** To estimate the efficacy and safety of some anti-COVID-19 drugs as well as the impact of the demographic data and comorbidity on clinical outcomes of critically ill patients. **Materials and methods.** The single-center retrospective cohort study was performed on critically ill patients admitted to the ICU of Moscow Municipal Hospital No. 68 from March 6 to June 3, 2020. Anthropometric parameters, severity of the condition and comorbidities, as well as CT data, treatment in the ICU, duration of mechanical ventilation and the patients' length of staying the ICU were taken into account and analyzed. **Results.** Overall, 403 patients (231 male, average age: 62.4 ± 15.3 years, range from 21 to 97 years) were enrolled into the study. In hospital mortality rate appeared to be 44.9 % (181/403) and was equal for men and for women ($p = 1,000$). The application of low molecular weight heparin was the single one significant predictor of mortality reduction according to the results of multivariate analysis — HR = 0.742 (0.545–0.991), $p = 0.045$. The main unmodifiable predictors for mortality elevation in the ICU were: age 65+ (RR 2.116 [1.680–2.664], $p < 0.001$) and Charlson's comorbidity index (HR 1.136 [1.087–1.188], $p < 0.001$). The group of patients with a fatal outcome had a higher comorbidity index, the number of points on the SOFA scale ($p < 0.001$), as well as a larger median number of days in the ICU ($p = 0.012$).



модели пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование было включено 403 пациента (231 мужчина — 57,3 %, средний возраст $62,4 \pm 15,3$ года, диапазон от 21 до 97 лет), итоговая летальность составила 44,9 % (181/403) и значимо не отличалась у мужчин и женщин ($p = 1,000$). В многофакторном анализе только применение низкомолекулярного гепарина являлось фактором, улучшающим прогноз лечения: HR 0,742 (0,545–0,991), $p = 0,045$. Основными немодифицируемыми предикторами летального исхода в ОРИТ являлись возраст 65+ (RR 2,116 [1,680–2,664], $p < 0,001$) и индекс коморбидности Чарлсона (HR 1,136 [1,087–1,188], $p < 0,001$). Группе пациентов с летальным исходом соответствовали больший индекс коморбидности, число баллов по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ($p < 0,001$), а также большее медианное число дней в ОРИТ ($p = 0,012$). **Заключение.** Показана эффективность низкомолекулярных гепаринов, используемых в комплексе интенсивного лечения у пациентов с вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Не нашла подтверждение необходимость использования у данной категории пациентов лопинавира + ритонавира и гидроксихлорохина.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, противовирусная терапия, тоцилизумаб, искусственная вентиляция легких

✉ *Для корреспонденции:* Каданцева Кристина Кирилловна — научный сотрудник лаборатории клинических исследований Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНЦ РР; врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: kristina161093@gmail.com

✉ *Для цитирования:* Ермохина Л.В., Митяшов А.С., Переходов С.Н., Чаус Н.И., Карпун Н.А., Баева А.А., Каданцева К.К., Ядгаров М.Я., Кузовлев А.Н., Лихванцев В.В. Эффективность некоторых методов лечения COVID-19 в ОРИТ: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:69–79. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-69-79

✉ *Поступила:* 28.04.2021

✉ *Принята к печати:* 04.09.2021

Conclusions. Current study has convincingly proved that low molecular weight heparin to be used for while treating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 patients in intensive care settings.

Keywords: COVID-19, anticoagulant agents, anticoagulant drugs, heparin, unfractionated heparin, antiviral drugs, mechanical ventilation

✉ *For correspondence:* Kristina K. Kadantseva — Researcher, Department of Clinical Trials, V. Negovsky Reanimatology Research Institute Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia; e-mail: kristina161093@gmail.com

✉ *For citation:* Ermokhina L.V., Mityashov A.S., Perekhodov S.N., Chaus N.I., Karpun N.A., Baeva A.A., Kadantseva K.K., Yadgarov M.Y., Kuzovlev A.N., Likhvantsev V.V. What treatment really make sense for critically ill patients with COVID-19: single-center retrospective cohort study. Annals of Critical Care. 2021;3:69–79. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-69-79

✉ *Received:* 28.04.2021

✉ *Accepted:* 04.09.2021

Введение

Более года минуло с момента объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемии, связанной со вспышкой новой коронавирусной инфекции (НКИ) 2019 г. COVID-19 [1]. За этот период было опубликовано множество работ, отвечающих на вопросы о влиянии предшествующих заболеваний [2], генетической предрасположенности [3], а также терапии [4–6] на летальность у пациентов с COVID-19.

На период первой волны распространения COVID-19 переоценка показаний к назначению существующих препаратов для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, ближневосточного респираторного синдрома, вируса иммунодефицита человека и малярии казалась вполне эффективной альтернативной стратегией борьбы с НКИ [7]. Однако позднее было опубликовано два больших метаанализа, поставивших под сомнение эффективность применения гидроксихлорохина для лечения COVID-19 [8, 9]. На сегодняшний день ВОЗ не рекомендует применять гидроксихлорохин для лечения обсуждаемой категории больных [10].

Сегодня очевидно, что COVID-19 активирует системный воспалительный ответ с избыточным выбросом цитокинов, в т. ч. провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6), что является предпосылкой к использованию лекарств из группы ингибиторов ИЛ-6, в т. ч. тоцилизумаба [11]. Эти теоретические соображения нашли подтверждение в метаанализе Zhao M. ($n = 2493$ пациента) [12] и Hariyanto T. et al. ($n = 13\,412$). При некоторых отличиях в исследованиях оба коллектива авторов подтвердили снижение летальности в группе больных, получавших тоцилизумаб [13].

Применение антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 стало единственным способом борьбы с, возможно, ключевым механизмом, ведущим к полиорганной недостаточности и смерти [14, 15]. Данные посмертных аутопсий пациентов с COVID-19 продемонстрировали наличие многочисленных тромбозов, микроангиопатий сосудов и капилляров легких с сопутствующими кровотечениями [16]. Однако в метаанализе Syed Shahzad Hasan et al. (2020), включающем 12 исследований, не было обнаружено значимых различий в частоте венозных тромбоэмболических осложнений при применении профилактических (38 %, 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 10–70 %) или смешанных доз (профилактических и терапевтических) антикоагулянтов (27 %, 95% ДИ 17–40 %) [17]. Таким образом, и до настоящего времени прямых доказательств эффективности применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 нет [18].

Итак, авторы с сожалением вынуждены констатировать, что на сегодняшний день не существует лекарственных средств для этиопатогенетической терапии COVID-19 с убедительной доказательной базой.

Целью данного ретроспективного исследования являлось изучение прогностического значения некоторых специализированных шкал, предшествующих заболеваниям, а также эффективности и безопасности ряда средств для этиотропной терапии COVID-19, используемых в ходе первой волны пандемии в ГКБ № 68 г. Москвы.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование госпитальной летальности пациентов, находившихся в отделении реанимации ГКБ № 68 г. Москвы в период с 6 марта по 3 июня 2020 г.

Критерии включения: пациенты с диагнозами «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1); «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2); пациенты, находившиеся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Критериями исключения являлись: возраст пациента моложе 18 лет; пациенты, переведенные для продолжения лечения в другие стационары; пациенты, поступившие в ОРИТ в состоянии клинической смерти или находившиеся в ОРИТ < 24 ч; пациенты, поступившие в ОРИТ для динамического наблюдения без проведения терапии вируса тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа / Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) на время решения вопроса о переводе в профильное отделение.

Исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР (№ 2/21/1 от 16.04.2021). Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом после процедуры ознакомления.

Сбор данных

Авторами были проанализированы демографические показатели (возраст, пол), антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела [ИМТ]), сопутствующие патологии пациентов (хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная недостаточность, заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, деменция, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь желудка, гемиплегия, злокачественные новообразования) с оценкой индекса коморбидности Чарлсона, данные компьютерной томографии

(КТ) (1-я степень — выраженность патологических изменений менее 25 %; 2-я степень — от 25 до 50 %; 3-я степень — от 50 до 75 %; 4-я степень — более 75 %), назначенная терапия в ОРИТ: моноклональные антитела (тоцилизумаб), противовирусные препараты, включая лопинавир/ритонавир (Калетра) и осельтамивир (Тамифлю), гидроксихлорохин, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ). Кроме того, оценивались длительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сроки пребывания пациентов в ОРИТ, стационаре, риск полиорганной

недостаточности по стандартизированной шкале оценки SOFA.

Лекарственная терапия в ОРИТ

Основные лечебные мероприятия были представлены медикаментозной терапией в соответствии с временными методическими рекомендациями версий 3–6 [18] и включали, в т. ч. следующий перечень: НФГ, НМГ, гидроксихлорохин, противовирусные препараты, антицитокиновую терапию и респираторную поддержку (табл. 1).

Таблица 1. Препараты, применявшиеся в ОРИТ, и схемы их назначения

Table 1. Drugs used in ICU and their prescription schemes

Препарат	Схема назначения
Эноксапарин (низкомолекулярные гепарины)	Подкожно. Профилактические дозы — 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут; промежуточные — 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут, возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут; лечебные — подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Нефракционированный гепарин	Подкожно или внутривенно. Профилактические дозы — подкожно 5000 ЕД 2–3 раза/сут; промежуточные — подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут; лечебные — внутривенная инфузия, оптимально под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, поддерживаемого на уровне 55–75 с. Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Тоцилизумаб (блокатор интерлейкина-6)	4–8 мг/кг/введение в сочетании с глюкокортикостероидами. 400 мг разводили в 100 мл 0,9 % раствора NaCl комнатной температуры, вводили внутривенно капельно в течение 60 мин при отсутствии инфузии других препаратов. Максимальная доза (800 мг) не превышалась
Плаквенил (гидроксихлорохин)	<i>Per os</i> по 400 мг 2 раза в 1-е сут (утро, вечер), затем по 200 мг 2 раза/сут (утро, вечер) в течение 6 дней
Лопинавир + ритонавир/ Тамифлю	<i>Per os</i> в виде таблеток или суспензии в следующей схеме: 400 мг + 100 мг каждые 12 ч в течение 14 дней / 75 мг 2 раза/сут в течение 5 дней (суточная доза — 150 мг)

Лечение гидроксихлорохином (Плаквенил) применялась в качестве этиотропной терапии COVID-19 любой степени тяжести, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Решение о назначении гидроксихлорохина выносилось лечащим врачом индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента.

Комбинированный препарат лопинавир + ритонавир применялся при наличии противопоказаний к применению гидроксихлорохина у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (пневмония без дыхательной недостаточности), у пациентов старше 60 лет, с сопутствующими хроническими заболеваниями или у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром). Учитывая характер взаимодействия ритонавира с рядом адьювантных препаратов, салметерол, аторвастатин, амиодарон, кветиапин не назначались [19–21].

Показаниями для назначения тоцилизумаба являлись: наличие патологических изменений в легких,

соответствующих КТ 1–4, или пневмонии среднетяжелой/тяжелой степени по данным рентгенологического обследования (сливные затемнения по типу инфильтрации, или симптом «белых легких», вовлечение паренхимы легкого $\geq 50\%$) в сочетании с двумя и более признаками: сатурация кислорода в крови ≤ 93 , температура тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5–10-й дни болезни после «светлого промежутка», уровень С-реактивного белка ≥ 9 N или рост уровня С-реактивного белка в 3 раза на 8–14-й дни заболевания; число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень ферритина крови ≥ 250 нг/мл, уровень ИЛ-6 > 40 пг/мл [22]. Оценка эффективности основывалась на купировании лихорадки на 3-и–4-е сутки, восстановлении сатурации на 2-е–3-и сутки, росте лимфоцитов с 2–3-х суток, тенденции к нормализации уровня С-реактивного белка на 4–5-й день. При недостаточном эффекте введение повторялось через 12 ч в той же дозировке. Перед назначением обязательно исключался инфекционный процесс (скрининг: сифилис, вирус иммунодефицита человека,

вирусные гепатиты В и С, КТ органов грудной клетки, общий анализ мочи).

НМГ рутинно назначались всем пациентам с коронавирусной инфекцией в профилактической дозе 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз в сутки и продолжались до выписки. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной рассматривалось у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера (свыше 0,55 мкг FEU/мл) при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозных осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19 [23].

Первичной конечной точкой исследования была определена госпитальная летальность, т. е. смерть пациента по любой причине в течение 28 дней от момента поступления в стационар. Вторичные конечные точки — длительность нахождения в ОРИТ, длительность нахождения на ИВЛ.

Статистическая обработка данных

Для обеспечения возможности проведения качественного анализа данных вся информация была собрана из бумажной документации и электронной версии истории болезни «Эверест» в единую электронную базу данных в формате xls с максимальной стандартизацией (унификацией) значений для каждого параметра.

Критерий Шапиро—Уилка использован для оценки соответствия распределения данных нормальному закону. Количественные переменные приводились с использованием средней величины и стандартного отклонения, а в случае наличия распределения, отличного от нормального, — в виде Me (IQR), где Me — медиана, IQR — межквартильный размах соответственно. Категориальные переменные были описаны с использованием доли (частоты) и процентов. Групповые различия (группа пациентов с неблагоприятным исходом против группы пациентов без исходов) исследовали с помощью U-критерия Манна—Уитни для непрерывных переменных (с приведением значений критериев U и Z). Категориальные переменные анализировались с использованием точного критерия Фишера. Для изучения взаимосвязи между частотой неблагоприятного исхода и проводимой терапией COVID-19 в отделениях интенсивной терапии использовался одномерный и многофакторный анализ. Относительный риск (RR, relative risk) и его 95% ДИ были рассчитаны в одномерном анализе. Для определения независимых предикторов неблагоприятного исхода был проведен многофакторный анализ — использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом откорректированного отношения рисков (HR, hazard ratio) и его 95% ДИ. Также в одномерном анализе рассчитывалось число больных, которых необходимо лечить (NNT, number needed to treat), а в случае наличия протективного эффекта проводимой терапии было проанализировано снижение относительного риска (RRR, relative risk

reduction). Представлены кривые выживаемости Каплана—Майера с оценкой лог-ранк-теста.

Все статистические процедуры проводились с использованием программных продуктов: SPSS® software version 25 и MedCalc® Statistical Software version 19.5.6. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий, выбран равным 0,05.

Результаты исследования

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование было включено 403 пациента (231 мужчина [57,3 %], средний возраст $62,4 \pm 15,3$ года, диапазон от 21 до 97 лет), госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ (на базе НИИ ОР им. В.А. Неговского ФНКЦ РР) в состоянии средней тяжести (150 пациентов) и в тяжелом состоянии (253 пациента) в период с 6 марта по 3 июня 2020 г. Итоговая летальность составила 44,9 % (181/403). Летальность среди женщин составила 77/172 (44,8 %), среди мужчин — 104/231 (45,0 %), $p = 1,000$. По результатам анализа возраст 65+ (RR 2,116; 95% ДИ 1,680–2,664; $p < 0,001$) и индекс коморбидности Чарлсона (HR для увеличения на 1 : 1,136; 95% ДИ 1,087–1,188; $p < 0,001$) являются основными немодифицируемыми факторами — предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

Группе пациентов с летальным исходом соответствовали значимо большие медианные значения возраста (68,0 [IQR 60,0–79,0; от 32,0 до 97,0] vs 57,0 [IQR 48,0–66,0; от 21,0 до 97,0] года, $p < 0,001$), больший индекс коморбидности (6,0 [IQR 4,0–8,0] vs 2,0 [IQR 1,0–5,0], $p < 0,001$), а также большее медианное число дней в ОРИТ (5,0 [IQR 3,0–9,0] vs 4,0 [IQR 3,0–7,0] суток, $p = 0,012$), большее медианное число баллов по шкале SOFA (3,0 [IQR 2,0–4,0] vs 1,0 [IQR 1,0–2,0], $p < 0,001$) и большая степень поражения по КТ (3,0 [IQR 1,0–4,0] vs 2,0 [IQR 2,0–3,0], $p = 0,036$), но меньшее число дней в стационаре (9,0 [IQR 5,5–14,5] vs 16,0 [IQR 12,0–21,0], $p < 0,001$) и на ИВЛ (4,0 [IQR: 1,8–7,0] vs 9,0 [IQR 3,0–18,0], $p = 0,007$) (табл. 2).

Нефракционированный гепарин

В группе пациентов с применением НФГ в ОРИТ ($n = 147$) скончались 57,1 % ($n = 84$), выжили 42,9 % ($n = 63$). В группе пациентов, где НФГ не применялся, скончались 37,9 % ($n = 97$), выжили 62,1 % ($n = 159$). Различия в частоте неблагоприятного исхода являлись статистически значимыми, $p < 0,001$. Относительный риск (RR): 1,508 (95% ДИ 1,222–1,861), NNT = 5,2.

В одномерном анализе назначение НФГ являлось неблагоприятным прогностическим фактором, повыша-

Таблица 2. Инициальные характеристики включенных в анализ пациентов

Table 2. Initial characteristics of patients included in the analysis

Параметр	Возраст на момент госпитализации (лет)		Дни в стационаре		Дни в ОРИТ		Дни на ИВЛ		SOFA (баллы)		КТ (баллы)		Индекс коморбидности Чарлсона		ИМТ, кг/м ²	
	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С
Группа	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С	Л/И	Б/С
n	181	222	181	222	181	222	154	11	181	222	181	222	181	222	109	122
Медиана	68,0	57,0	9,0	16,0	5,0	4,0	4,0	9,0	3,0	1,0	3,0	2,0	6,0	2,0	29,0	28,0
IQR	60,0–79,0	48,0–66,0	5,5–14,5	12,0–21,0	3,0–9,0	3,0–7,0	1,8–7,0	3,0–18,0	2,0–4,0	1,0–2,0	1,0–4,0	2,0–3,0	4,0–8,0	1,0–5,0	24,4–33,9	24,9–32,9
Минимум	32,0	21,0	1,0	5,0	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0	0	17,9	16,3
Максимум	97,0	97,0	45,0	77,0	24,0	38,0	22,0	28,0	13,0	10,0	4,0	4,0	14	11	57,1	92,7
p	< 0,001*		< 0,001*		0,012*		0,007*		< 0,001*		0,036*		< 0,001*		0,827	

* Различия статистически значимы.

Б/С — без события; Л/И — летальный исход; IQR — межквартильный размах.

ующим риск летального исхода в ОРИТ в 1,5 раза, и параметр NNT в данном случае эквивалентен показателю NNH (number needed to harm) — в среднем на 5 пролеченных данным препаратом пациентов приходится 1 дополнительный случай летального исхода в сравнении с пациентами, не подвергшимися воздействию этой терапии.

В многофакторном анализе (регрессия Кокса, время — период нахождения в ОРИТ) с корректировкой на пол, возраст, степень поражения по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, баллы по шкале SOFA и другие виды патогенетической терапии в ОРИТ применение НФГ в ОРИТ не являлось независимым предиктором летального исхода (HR = 0,919 [95% ДИ 0,669–1,264], p = 0,605). Анализ выживаемости с учетом времени нахождения на ИВЛ показал значимые различия по лог-ранк-тесту (p = 0,021): пациенты, которым назначался НФГ в ОРИТ, значимо дольше находились на ИВЛ (медиана 5,0 [IQR 3,9–6,1] vs 4,0 [IQR 3,0–5,0] суток, p = 0,021) (рис. 1).

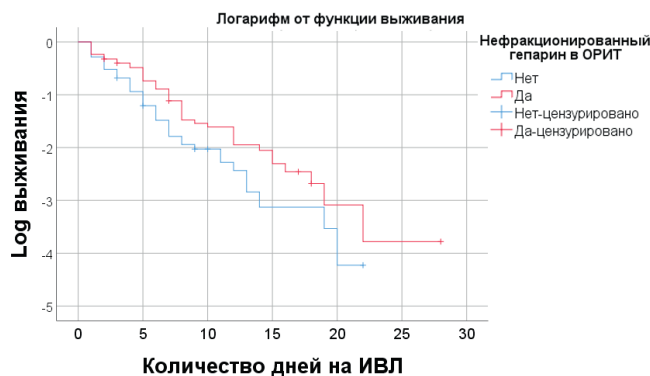


Рис. 1. Кривые Каплана—Майера для общей выживаемости пациентов на ИВЛ с терапией нефракционированным гепарином в ОРИТ (красная линия) и без нее (синяя линия)

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for overall survival of patients on mechanical ventilation with unfractionated heparin therapy in the ICU (red line) and without it (blue line)

Низкомолекулярный гепарин (НМГ)

В группе пациентов с применением НМГ в ОРИТ (n = 230) скончались 43,5 % (n = 100), выжили 56,5 % (n = 130), в группе, где НМГ не применялся, скончались 46,8 % (n = 81), выжили 53,2 % (n = 92). Относительный риск (RR) 0,929 (95% ДИ 0,748–1,153), различия в частоте неблагоприятного исхода не были статистически значимыми, p = 0,480. В анализе Каплана—Майера при построении кривых выживаемости не были получены статистически значимые различия: пациенты, которым был назначен НМГ в ОРИТ, имели сходные медианные значения времени выживаемости с теми пациентами, кому НМГ не был назначен (10,0 [IQR 8,1–11,9] vs 9,0 [IQR 7,7–10,3] суток, p = 0,185) (рис. 2).

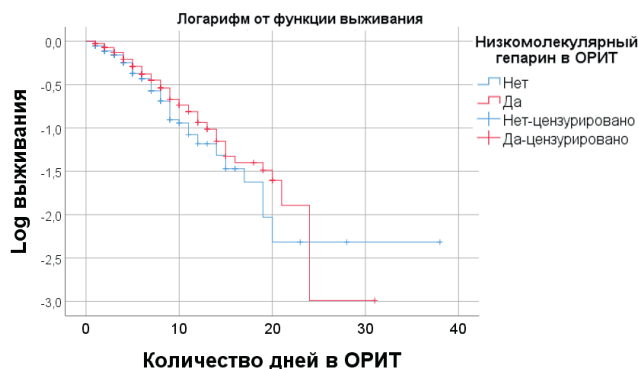


Рис. 2. Кривые Каплана—Майера для общей выживаемости пациентов в ОРИТ с терапией низкомолекулярными гепаринами в ОРИТ (красная линия) и без нее (синяя линия)

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for overall survival of patients in ICU with low molecular weight heparin therapy in ICU (red line) and without it (blue line)

Тем не менее в многофакторном анализе пропорциональных рисков с корректировкой на пол, возраст, степень поражения по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, баллы по шкале SOFA и всю остальную терапию в ОРИТ применение НМГ являлось фактором, улучшающим прогноз лечения в целом; отношение рисков наступления летального исхода в сравнении с группой пациентов, не получавших обсуждаемый препарат, составило 0,742 (95% ДИ 0,545–0,991), $p = 0,045$.

Тоцилизумаб

В группе пациентов с применением тоцилизумаба в ОРИТ ($n = 87$) скончались 26,4 % ($n = 23$), выжили 73,6 % ($n = 64$); в группе, где тоцилизумаб не применялся, скончались 50,0 % ($n = 158$), выжили 50,0 % ($n = 158$). Различия в частоте неблагоприятного исхода были статистически значимыми, $p < 0,001$. Относительный риск (RR) 0,529 (95% ДИ 0,366–0,764); NNT = 4,2; RRR = 0,471.

В одномерном анализе снижение относительного риска летального исхода у пациентов, которым был назначен тоцилизумаб, составило 47,1 %. В среднем необходимо пролечить 4 пациента, чтобы предотвратить 1 дополнительный случай летального исхода.

В многофакторном анализе с корректировкой на пол, возраст, степень поражения по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, баллы по шкале SOFA и всю остальную терапию в ОРИТ применение тоцилизумаба в ОРИТ не являлось фактором, улучшающим прогноз: отношение рисков наступления летального исхода в сравнении с группой пациентов, не получавших тоцилизумаб, составило 0,780 (95% ДИ 0,491–1,239), $p = 0,293$.

Гидроксихлорохин

В группе пациентов с применением гидроксихлорохина в ОРИТ ($n = 253$) скончались 45,5 % ($n = 115$), выжили 54,5 % ($n = 138$); в группе, где гидроксихлорохин не применялся, скончались 44,0 % ($n = 66$), выжили 56,0 % ($n = 84$). Относительный риск (RR) 1,033 (95% ДИ 0,825–1,294), различия в частоте неблагоприятного исхода не были статистически значимыми, $p = 0,836$.

В многофакторном анализе применение гидроксихлорохина в ОРИТ не было независимым предиктором летального исхода (HR = 0,898 [95% ДИ 0,639–1,261], $p = 0,535$).

Ни в одном сравнительном анализе назначение гидроксихлорохина не оказывало значимого влияния на риск и время наступления летального исхода у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.

Лопинавир + Ритонавир / Тамифлю

В группе пациентов с применением противовирусных препаратов в ОРИТ ($n = 129$) скончались 53,5 % ($n = 69$), выжили 46,5 % ($n = 60$); в группе, где противовирусные препараты не применялись, скончались 40,9 % ($n = 112$), выжили 59,1 % ($n = 162$). Относительный риск (RR) 1,309 (95% ДИ 1,056–1,622), различия в частоте неблагоприятного исхода являются статистически значимыми, $p = 0,019$. В одномерном анализе назначение противовирусных препаратов являлось неблагоприятным прогностическим фактором, повышающим риск летального исхода в ОРИТ в 1,3 раза, NNT = 7,9 — в среднем на 8 пролеченных данным препаратом пациентов приходится 1 дополнительный случай летального исхода.

В многофакторном анализе применение противовирусных препаратов в ОРИТ не было независимым предиктором летального исхода (HR = 1,058 [95% ДИ 0,765–1,464], $p = 0,733$). Таким образом, назначение противовирусных препаратов не было связано с изменением частоты летального исхода у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.

Итоговые сводные результаты по применению препаратов для лечения COVID-19 в ОРИТ представлены в табл. 3.

Обсуждение

Итак, по результатам проведенного исследования возраст 65+ (RR 2,116; 95% ДИ 1,680–2,664; $p < 0,001$) и индекс коморбидности Чарлсона (HR для увеличения на 1: 1,136; 95% ДИ 1,087–1,188; $p < 0,001$), но не ИМТ ($p = 0,827$) являются основными немодифицируемыми факторами — предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Ранее сходные

Таблица 3. Результаты одномерного и многофакторного анализа влияния терапии, проводимой в ОРИТ, на риск летального исхода**Table 3.** Results of univariate and multivariate analysis of the ICU therapy impact on the risk of mortality

Препарат	n (% пациентов)	Одномерный анализ	p	Многофакторный анализ**	p
Нефракционированный гепарин	147 (36,5 %)	RR 1,508 (95% ДИ 1,222–1,861), NNH = 5,2	< 0,001*	HR 0,919 (95% ДИ 0,669–1,264)	0,605
Низкомолекулярный гепарин	230 (57,1 %)	RR 0,929 [95% ДИ 0,748–1,153]	0,480	HR 0,742 (95% ДИ 0,545–0,991)	0,045*
Тоцилизумаб	87 (21,6 %)	RR 0,529 [95% ДИ 0,366–0,764], NNT = 4,2; RRR = 0,471	< 0,001*	HR 0,780 (95% ДИ 0,491–1,239)	0,293
Гидроксихлорохин	253 (62,8 %)	RR 1,033 (95% ДИ 0,825–1,294)	0,836	HR 0,898 (95% ДИ 0,639–1,261)	0,535
Лопинавир + Ритонавир / Тамифлю	129 (32,0 %), из них 13 — Тамифлю	1,309 (95% ДИ 1,056–1,622), NNH = 7,9	0,019*	HR 1,058 (95% ДИ 0,765–1,464)	0,733

* Различия статистически значимы; ** коррективка на пол, возраст, степень поражения по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, баллы SOFA + совместный учет влияния используемой терапии.

95%ДИ — 95%-й доверительный интервал; HR — откорректированное отношение рисков; NNH — число пролеченных больных на одно дополнительное нежелательное событие; NNT — число больных, которых необходимо лечить; RR — относительный риск; RRR — снижение относительного риска.

результаты, полученные в ходе многомерного анализа Palaiodimos L. et al., показали, что ИМТ ≥ 35 кг/м² (референтный диапазон ИМТ: 25–34 кг/м², OR 3,78; 95% ДИ 1,45–9,83; $p = 0,006$), мужской пол (OR 2,74; 95% ДИ 1,25–5,98; $p = 0,011$) и возраст (OR 1,73; 95% ДИ 1,13–2,63; $p = 0,011$) были независимо связаны с более высокой госпитальной летальностью [24].

Уже в период первой волны НКИ по причине смертного обнаружения микротромбозов во внутренних органах, регистрируемой прижизненно гиперкоагуляции и резко повышенных сывороточных продуктов деградации фибрина было несомненным назначение антикоагулянтной терапии всем пациентам с COVID-19, как минимум в профилактических дозировках. В данной работе было показано, что использование НМГ является эффективным методом лечения COVID-19 в ОРИТ. Сходные результаты были получены в ранее проведенном ретроспективном исследовании Rentsch С.Т. с участием 4297 пациентов, показавшем, что назначение профилактических доз антикоагулянтов (эноксапарин, гепарин п/к) в первые 24 ч после госпитализации было связано со снижением риска летальности на 27 % в течение первых 30 дней (HR 0,73; 95% ДИ 0,66–0,81) по сравнению с пациентами без антикоагулянтной терапии. [25]. Справедливости ради, стоит отметить, что имеются исследования, не подтверждающие эффективность НМГ [26]. Наши результаты однозначно указывают на эффективность антикоагулянтной терапии НМГ в ОРИТ. Подобные данные получены впервые.

На сегодняшний день противоречивость сведений об использовании гидроксихлорохина была сведена

к нулю, ВОЗ прекратила научные изыскания в отношении необходимости его применения и не рекомендует данный препарат в качестве этиотропной терапии COVID-19 [10]. Результаты нашего ретроспективного исследования также не подтвердили эффективность гидроксихлорохина и, таким образом, только поддерживают рекомендации ВОЗ в решении отказаться от использования стратегии применения данного препарата у пациентов с COVID-19.

Авторов смутил отрицательный результат, полученный от использования НФГ по данным одномерного анализа. Трудно было предложить механизм негативного эффекта обсуждаемого препарата у пациентов с COVID-19 при том, что НМГ, и это показано результатами все того же исследования, снижают летальность у выбранной категории больных. Нами был проведен многофакторный анализ применения НФГ, результат которого отличался от одномерного анализа, проведенного ранее; может быть, это связано с тем, что пациенты, которым назначался гепарин, имели больший в абсолютных значениях индекс коморбидности ($4,77 \pm 3,16$ vs $4,15 \pm 3,06$, различия статистически не значимы: $p = 0,051$) и, что, возможно, даже важнее (т. к. регрессионная модель Кокса учитывает изменение риска во времени), такие пациенты дольше находились в ОРИТ (медиана 6 [IQR 3–10] vs 4 [IQR 3–7] суток, $p = 0,001$).

Как правило, в похожих исследованиях редко используется раздельная оценка роли НМГ и НФГ, т. к. принято говорить о роли антикоагулянтной терапии в целом [27]. Возможно, в этом причина имеющихся расхождений. Можно также предположить, что лимити-

рованное использование гепарина и, возможно, назначение его самым тяжелым пациентам привели к такому результату; отчасти это подтверждается результатами нашего мультифакторного анализа. Однако и пройти мимо обнаруженного факта, по всей видимости, было бы неправильно. Так, в исследовании Pawlowski C. et al. (2021) авторы проанализировали медицинские карты 1113 пациентов и показали, что применение НФГ вело к увеличению летальности в сравнении с пациентами, которым вводили эноксапарин (RR 6,76; 95% ДИ 3,39–12,7; $p < 0,0001$). Также пациенты, которым вводили гепарин, имели более высокую частоту госпитализаций в ОРИТ (RR 1,51; 95% ДИ 1,12–2,03; $p = 0,010$) [28].

В ретроспективном когортном исследовании Guaraldi G. et al. с участием 544 пациентов, перенесших SARS-CoV-2, показано, что 57 (16 %) из 365 пациентов в группе стандартной терапии нуждались в ИВЛ по сравнению с 33 (18 %) из 179 пациентов, получавших тоцилизумаб ($p = 0,410$). Однако после корректировки по полу, возрасту, продолжительности симптомов и баллам SOFA применение тоцилизумаба было связано со снижением летальности и потребности в ИВЛ (HR = 0,61; 95% ДИ 0,40–0,92; $p = 0,020$). Однако у 24 (13 %) из 179 пациентов, получавших тоцилизумаб, были диагностированы новые инфекции по сравнению с 14 (4 %) из 365 пациентов, получавших только стандартную терапию ($p < 0,00001$), что заставляет задуматься о цене успеха [29].

В настоящем исследовании, наоборот, одномерный анализ однозначно указывал на эффективность тоцилизумаба, однако многофакторный регрессионный анализ с корректировкой на пол, возраст, степень поражения по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, баллы по шкале SOFA и другую терапию в ОРИТ не подтвердил результаты простого сравнения. Этот результат объясняется тем фактом, что пациенты, которым назначался тоцилизумаб, были значимо младше (медиана 57,0 [IQR 41,3–62,0] vs 65,0 лет [IQR 54,0–76,0], $p < 0,001$) и имели меньший индекс коморбидности (медиана 2,0 [IQR 1,0–5,0] vs 5,0 [IQR 2,0–7,0], $p < 0,001$), и этот факт послужил причиной значимого «протективного действия» тоцилизумаба в одномерном анализе. Таким образом, нельзя утверждать, что тоцилизумаб показан всем пациентам с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Возможно, истина состоит в избирательной эффективности тоцилизумаба у некоторых пациентов с COVID-19 и правы те авторы, которые рекомендуют использовать препарат только у пациентов, нуждающихся в кислородотерапии, и как последнее средство перед переводом больных на инвазивную ИВЛ, но этот вопрос требует отдельного рассмотрения.

В большом ретроспективном мультицентровом исследовании RECOVERY у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применение лопинавира/ритонавира в сравнении с назначением стандартной терапии не было связано со снижением 28-дневной летальности

(RR 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17; $p = 0,600$), продолжительности пребывания в больнице (RR 0,98, 95% ДИ 0,91–1,05; $p = 0,530$) или необходимости перевода на ИВЛ (RR 1,09; 95% ДИ 0,99–1,20; $p = 0,092$). Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают выводы, ранее сделанные авторами цитируемой работы [30].

Ограничения исследования

Исследование охватывает популяцию пациентов, прошедших лечение в ОРИТ в период первой волны пандемии COVID-19. Авторы столкнулись с той же проблемой, что и большинство других врачей: трудности диагностики абсолютно нового заболевания, отсутствие патогенетически обоснованного лечения и рекомендаций по проведению даже симптоматического лечения, выбора оптимальной стратегии ИВЛ и т. д. По мере накопления опыта менялись показания к назначению отдельных препаратов, дозы и способы введения. Это затрудняло выделение однородных групп и, соответственно, могло повлиять на окончательную оценку эффективности того или иного метода лечения.

Данное исследование является ретроспективным когортным, и поэтому несет все ограничения, связанные с дизайном исследования. Также данное исследование является одноцентровым, что снижает значимость сделанных выводов. Последним ограничением этого исследования является отсутствие стандартизованного подхода к терапии, что не позволяет с уверенностью говорить о влиянии терапии на исходы лечения.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность НМГ в комплексе интенсивного лечения у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2. Авторы присоединяются к рекомендации ВОЗ о прекращении использования гидроксихлорохина и ставят под сомнение необходимость использования у данной категории пациентов лопинавира + ритонавира в связи с неподтвержденной эффективностью. Особого внимания и дальнейшего изучения требует вопрос оправданности применения НФГ и тоцилизумаба в комплексе лечения пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Ермохина Л.В., Митяшов А.С., Переходов С.Н., Чаус Н.И., Карпун Н.А., Баева А.А., Каданцева К.К., Ядгаров М.Я., Кузовлев А.Н., Лихванцев В.В. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Ермохина Л.В. — 0000-0002-0891-4937
 Митяшов А.С. — 0000-0003-2652-8762
 Переходов С.Н. — 0000-0002-6276-2305
 Чаус Н.И. — 0000-0001-5891-3417
 Карпун Н.А. — 0000-0002-5260-3247

Баева А.А. — 0000-0002-5189-8602
 Каданцева К.К. — 0000-0002-6593-8580
 Ядгаров М.Я. — 0000-0003-3792-1682
 Кузовлев А.Н. — 0000-0002-5930-0118
 Лихванцев В.В. — 0000-0002-5442-6950

Литература/References

- [1] Zhai P., Ding Y., Wu X., et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55(5): 105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
- [2] Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. 2020; 217: 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509
- [3] Littera R., Campagna M., Deidda S., et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 605688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605688
- [4] RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- [5] Simonovich V., Burgos Pratx L., Scibona P., et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 619–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
- [6] Salama C., Han J., Yau L., et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(1): 20–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
- [7] Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *Nat. Rev. Drug Discov*. 2020; 19(3): 149–50. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
- [8] Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M., et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1): 19–27. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
- [9] Yang T., Chou C., Yang Y., et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients. *J Chin Med Assoc*. 2021; 84(2): 233–41. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000425
- [10] Who.int [Internet]. Therapeutics and COVID-19: living guideline; c22 [updated 2021 Apr 16; cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
- [11] Zhang S., Li L., Shen A., et al. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia, Shengyu Zhang, *Clinical Drug Investigation*. 2020; 40: 511–18. DOI: 10.1007/s40261-020-00917-3
- [12] Zhao M., Lu J., Tang Y., et al. Tocilizumab for treating COVID-19: a systemic review and meta-analysis of retrospective studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(3): 311–19. DOI: 10.1007/s00228-020-03017-5
- [13] Hariyanto T., Hardyson W., Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021; 71(5): 265–74. DOI: 10.1055/a-1336-2371
- [14] Нарделли П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16(3): 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2 [Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond (Editorial). *General Reanimatology*. 2020; 16(3): 14–15. (In Russ)]
- [15] Tremblay D., van Gerwen M., Alsen M. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study [Letter]. *Blood*. 2020; 136: 144–7. DOI: 10.1182/blood.2020006941
- [16] Fox S., Akmatbekov A., Harbert J. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 681–6. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
- [17] Hasan S., Radford S., Kow C., Zaidi S. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020; 50(4): 814–21. DOI: 10.1007/s11239-020-02235-z
- [18] Rosminzdrav.ru [Internet]. Temporary guidelines [updated 2020 Apr 28; cited 2021 Apr 24]. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
- [19] Li A., Li M., Crowther M., Vazquez S. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review. *Thromb Res*. 2020; 194:240–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.016
- [20] Sampson M., Cao K., Gish P., et al. Dosing Recommendations for Quetiapine When Coadministered With HIV Protease Inhibitors. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(4): 500–9. DOI: 10.1002/jcph.1345
- [21] Feingold K. Lipid and Lipoprotein Levels in Patients with COVID-19 Infections. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
- [22] Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 6 (28.04.2020).
- [23] Hasan S., Radford S., Kow C. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review

- and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 50. 2020: 814–21. DOI: 10.1007/s11239-020-02235-z
- [24] *Palaiodimos L., Kokkinidis D., Li W., et al.* Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020; 108: 154262. DOI: 10.1016/j.metabol.2020
- [25] *Rentsch C., Beckman J., Tomlinson L., et al.* Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311
- [26] *Marietta M., Coluccio V., Luppi M.* COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern Emerg Med*. 2020; 15(8): 1375–87. DOI: 10.1007/s11739-020-02432-x
- [27] *Muñoz-Rivas N., Abad-Motos A., Mestre-Gómez B., et al.* Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res*. 2021; 199: 132–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.024
- [28] *Pawlowski C., Venkatakrisnan A., Kirkup C., et al.* Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 2021; 33: 100774. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100774
- [29] *Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(8): e474–e484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
- [30] RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020; 396(10 259): 1345–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4