

Антикоагулянтна, антитромботична, тромболітична та інфузійна терапія у хворих на COVID-19

В.З. Нетяженко^{1,2}, Т.Й. Мальчевська¹, Н.І. Козачишин¹, В.А. Лук'янчук¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Резюме. У статті наведено аналіз літературних даних за останні 2 роки щодо діагностики та лікування цереброваскулярних і серцево-судинних ускладнень, які виникли у хворих на COVID-19, а також результати власних спостережень. Це надає можливість лікарю-практику на підставі узагальнення й систематизації існуючих світових та національних рекомендацій бути обізнаним щодо етіології, патогенезу й лікування COVID-19 і нерідко його фатальних ускладнень. COVID-19 став розглядатись як потужний фактор ризику серцево-судинних та цереброваскулярних тромботичних ускладнень, при цьому патогенез виникнення як інфаркту міокарда, так і церебрального інсульту при COVID-19 має спільні риси. На етапі діагностики рекомендовано і наголошено на важливості оцінки стану системи плазмового гемостазу та рівня D-димеру як маркера тромбозу для вибору правильної лікувальної тактики. Підходи застосування антикоагулянтів і їх дозовий режим враховують тяжкість стану пацієнтів із COVID-19 у кожній конкретній групі хворих. Особливе місце посідає інфузійна терапія. Терапевтичні ефекти лівообертаючого L-аргініну та Ксаврону нейтралізують «цитокіновий шторм», який супроводжує прогностично несприятливий перебіг цього маловідомого, донедавна, підступного захворювання, і покращують гемостазіологічний статус пацієнта. Таким чином, застосування даних препаратів є виправданим у пацієнтів з інфарктом міокарда та церебральним інсультом у відновний період перенесеного COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, інфаркт міокарда, церебральний інсульт, плазмовий гемостаз, D-димер, антикоагулянтна терапія, Тіворель, Ксаврон.

Спалах коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) у світовому масштабі за останнє століття став чи не одним із грандіозних викликів боротьби із підступним, нерідко непередбачуваним вірусом SARS-CoV-2. Без сумніву, за ці роки наполегливої виснажливої праці мікробіологів, патоморфологів, клініцистів стала дещо зрозуміліша природа коронавірусної інфекції, проте і на сьогодні COVID-19 і його «сюрпризи-мутації» підкреслюють необхідність більшої

© В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, Н.І. Козачишин, В.А. Лук'янчук

обізнаності як негайних, так і віддалених серцево-судинних наслідків вірусної інфекції та усунення значних прогалин знань.

Коронавірусна інфекція (COVID-19) — гостре інфекційне захворювання, патофізіологічною особливістю якого є запалення, автоімунна відповідь, тромбоз та фіброз. Протромбогенний стан, який супроводжує перебіг COVID-19, донедавна вважався зумовленим гіперактивацією системи плазмового гемостазу, що в найтяжчих випадках призводить до розвитку коагулопатії

споживання. Останнім часом неабияку увагу в ініціації тромботичних ускладнень відводиться й ролі тромбоцитів.

Натепер відомо, що генералізованість системного ураження зумовлена ендотеліїтом, а імунотромбоз є візитною карткою захворювання. Тобто поряд із системним запаленням спостерігається імунотромбоз. Вхідними воротами для інфекції є Zп-металопротеїназа АПФ-2 з експресією не лише до альвеолоцитів 2-го типу із клінічною симптоматикою важких білатеральних полісегментарних пневмоній, дистрес-синдрому, а й до холангіо гепатоцитів, ентероцитів та нейроцитів. Маніфестація серцево-судинних захворювань зумовлена експресією вірусу до артерій і вен. Причому венозні тромбози домінують над артеріальними, а ті фібринові мікротромби при автопсії виявлялись без емболів. Найбільша персистенція та експозиція вірусу відмічена до кишечника, нирок і яєчок, що, можливо, зумовлює пролонгацію перебігу.

Запропонована Nice класифікація передбачає гострий COVID-19, коли перебіг захворювання триває 1 місяць. Подовжений COVID-19 — симптоми утримуються від 4 до 12 тижнів. Long COVID-19 — ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після інфекції (COVID-19), тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом.

Частоту симптомів Long COVID-19, наведену в дослідженні COVID-follow-up (через 3-7 місяців після виписки з НМІЦ кардіології (n=240)), продемонстровано в табл. 1.

Які ж уроки ми винесли щодо коронавірусної інфекції за останні 2 роки? Ми стикнулись із загостренням «старих захворювань». COVID-19 ініціював також «нові» захворювання, такі як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, цукровий діабет. Ми зіткнулись із небажаними наслідками проведеної медикаментозної терапії. Зрештою, помірний серцево-судинний ризик змінив екстремальний. Так, у дослідженні Cartesian було встановлено, що у хворих із важким

перебігом COVID-19 зростання швидкості пульсової хвилі (ШПХ) як міри жорсткості судинної стінки, судинного віку стало відображенням постаріння судин.

Таблиця 1 Частота симптомів Long COVID-19

Симптоми	Частка пацієнтів
Слабкість	38,7%
Задишка	36,5%
Кашель	8,3%
Випадіння волосся	7,7%
Перебої в роботі серця	7,2%
Біль у грудній клітці	6,1%
Набряки нижніх кінцівок	2,8%
Зниження слуху	2,8%
Зниження пам'яті	2,2%
Аносмія	1,7%
Зниження гостроти зору	1,1%
Зниження концентрації уваги	1,1%
Відсутність смаку	0,6%

На сьогодні ми маємо численний список ускладнень із боку різних органів і систем на тлі перенесеної інфекції COVID-19. Це і міокардити, постковідна постуральна тахікардія, інфаркт міокарда здебільшого 2-го типу, зростання випадків фібриляції передсердь, а отже, і серцевої недостатності та інсультів. Змін зазнала як центральна, так периферична і вегетативна нервова система. Однією із домінуючих скарг стала втрата нюху і смаку, здебільшого це торкнулось молодих осіб. Серед старших вікових груп — це інфаркти мозку, які нерідко дебютували в картині захворювання. У постковідному періоді значно погіршують якість життя когнітивні порушення, порушення сну, запаморочення та тривала втомлюваність.

Звертаючись до багатогранності ролі ендотелію, слід зауважити про його роль не лише в регуляції судинного тону, але й про участь у процесах запалення і динамічного вирівнювання процесів гемостазу. У нормі ендотелій як вистілка всіх судин вагою до 2 кілограмів через контактну інертність зумовлює його тромборезистентність, яка втрачається за умов гіпоксії, вірусно-бактеріального

навантаження, зокрема, через COVID-19. На сьогодні залишається ще незрозумілим, чи COVID-19 є безпосередньою причиною цих порушень, чи вони виникають у міру прогресування інфекційного процесу [1]. Так званий фібриновий «полон легень» є ключовим у розвитку артеріальних, внутрішньосерцевих тромбозів і венозного тромбоемболізму.

Нині залишається нез'ясованою і частота безсимптомних та клінічно виражених тромботичних/тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), що безпосередньо пов'язано з труднощами їх діагностики при COVID-19 (проблеми інструментального обстеження хворих, що лежать на животі, прагнення обмежити залучення додаткового обладнання й персоналу) — табл. 2. За деякими даними, частота венозних та артеріальних тромбозів у тяжкохворих на COVID-19 досить висока [1].

Таблиця 2 Частота тромботичних ускладнень

	Всього	ВРІТ	Посмертно
ТГВ/ТЕЛА	21%	31%	
ТГВ	20%	28%	35%
ТЕЛА	13%	19%	22%
Артеріальні ТЕ	2%	5%	

Метааналіз 43 обсерваційних досліджень (n=8721), які оцінили смертність пацієнтів із тромботичними ускладненнями та без них, розкриває додаткові прогностичні елементи, які слід брати до уваги, крім віку та статі, щоб впливати на прогноз ризику й лікування пацієнтів із COVID-19 (табл. 3) [3].

Таблиця 3 Смертність пацієнтів із тромботичними ускладненнями та без них

	Без ТЕ	З ТЕ
Смертність	13%	23%

Так, у 184 хворих із COVID-19 пневмонією, що перебували в блоках інтенсивної терапії трьох стаціонарів у Данії, 13% з яких померли, симптомний тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоемболію легеневих артерій (ТЕЛА) відзначено в 31% випадків [8].

У лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями частота артеріальних тромбозів становила лише 3,7%. За одноцентровим ретроспективним китайським дослідженням у хворих із тяжкою COVID-19 пневмонією, що перебували в блоці інтенсивної терапії (n=81), частота тромбозу вен нижніх кінцівок становила 25% [3]. При аналізі 107 хворих на пневмонію при COVID-19, що перебували в блоці інтенсивної терапії м. Лілль (Франція), частота виявлення ТЕЛА становила 20,6% і була набагато вищою, ніж у хворих схожої тяжкості за аналогічний період (6,1%).

При автопсіях описані також мікротромби в дрібних судинах легень за відсутності ТЕУ [5, 6]. Роль і причини виникнення цих порушень (специфічний вплив вірусної інфекції, запалення, коагулопатія, що прогресує) активно продовжують обговорюватися. Тобто, за останніми даними, у клінічній картині домінує тромботична мікроангіопатія.

Стан системи гемостазу у хворих на COVID-19

Спершу вважалось, що тромботичний статус пояснюють зміни з боку плазмового гемостазу. Рівень D-димеру виявився прогностичним маркером важкості перебігу при COVID-19. Критичний антифосфоліпідний синдром є нерідким при важкому перебігу ГРДС і сепсису в пацієнтів із COVID-19. Лабораторним його підтвердженням є антитіла до β_2 -ГП, вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпінів. У пацієнтів із COVID-19 відзначено подовження протромбінового часу, тромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) здебільшого за рахунок зростання антифосфоліпідних антитіл. Стартове підвищення концентрації фібриногену як гострофазового білка й першого фактора згортання крові в міру прогресування захворювання супроводжує його виснаження. Зниження антитромбіну III вказує на неефективність природних антикоагулянтів. Тромбоцитоз на перших етапах захворювання змінюється тромбоцитопенією [7, 8]. Активації

системи згортання крові сприяють прозапальні цитокіни, що патогенетично пов'язано з COVID-19.

На кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 проводиться дослідження системи гемостазу в пацієнтів із COVID-19. Результати проведеного дослідження вказують на зміни показників системи гемостазу, які і підтверджуються даними літературного аналізу (табл. 4).

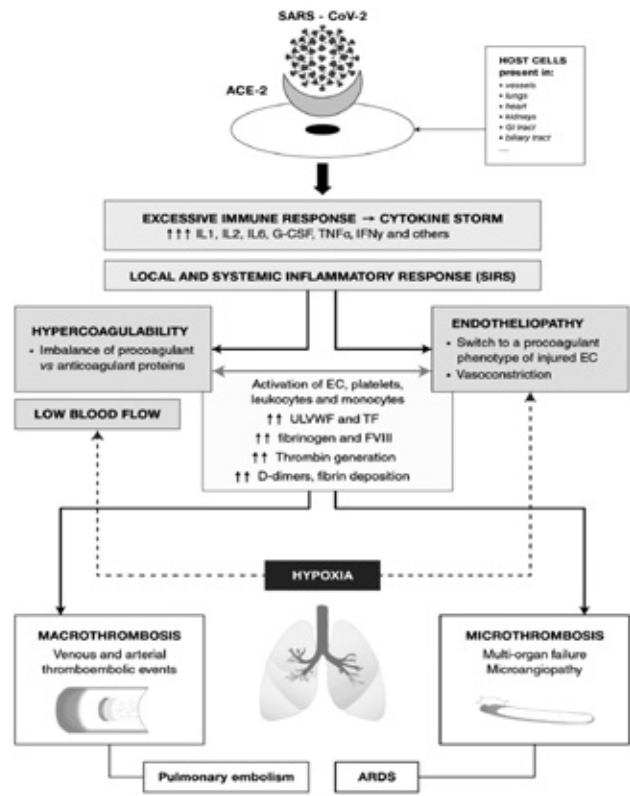
Таблиця 4 Показники стану плазмового гемостазу у хворих на COVID-19

Показник	Фактичні значення	Референтні значення
ТЧ	13,3	(N=6-12)
АЧТЧ	43,7	(N=24-34)
ПТЧ	19,3	(КП — 21,8 с)
МНО	0,9	(N=0,9-1,2)
РФМК	5,0	(N=3-4*10 ⁻² г/л)
XIIa-залежний фібриноліз	17	(N=7-12 хв)
Фібриноген	1,6	(N=2-4)
Протеїн С	0,8	(N=0,7-1,3 НО)
Антитромбін III	79	(N=80-120%)

Крім того, мікросудинний тромбоз (мікроангіопатія), акросиндром і синдром витоку капілярів, що вражає легені, нирки й серце, потенційно ускладнені поліорганною недостатністю (MOF) [3, 5]. Метою цього короткого огляду, який ілюструється на рисунку, є узагальнення складних механізмів, що підтримують порушення плазмового гемостазу в критично хворих пацієнтів із COVID-19.

SARS-CoV-2 проникає в клітини-господаря, зв'язуючи ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2), високо експресований у клітинах альвеолярного епітелію легень, кардіоміоцитах, ендотелію судин [6, 7] (рис. 1).

Агресія SARS-CoV-2 руйнує як епітеліальні, так і ендотеліальні клітини разом з інфільтратом альвеолярних запальних клітин, що призводить до високих рівнів прозапальних цитокінів ранньої відповіді (IL-1β, IL-6 та TNFα) [8, 9]. У тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 ця імунна відповідь є надмірною, і тому системний «цитокіновий шторм» прискорює початок



Рисунк 1 Патофізіологія тромбозу в критично хворих пацієнтів із COVID-19. Етапність патофізіологічної послідовності тромбозу, яка включає агресію SARS-CoV-2 до клітин-господаря, викликана надмірною імунною, локальною й системною запальною відповіддю з розвитком ендотеліопатії та мікротромбозу

Позначення: ARDS (важкий гострий респіраторний синдром), ACE-2 (ангіотензинперетворюючий фермент 2, АПФ-2), IL (інтерлейкін), G-CSF (колонієстимулюючий фактор гранулоцитів), TNF (фактор некрозу пухлини), IFN (інтерферон), SIRS (синдром системної запальної відповіді), EC (ендотеліальні клітини), TF (тканинний фактор), ULVWF (ультравеликі мултимери фактора фон Віллебранда), FVIII (фактор VIII)

синдрому системної запальної відповіді (SIRS) [5, 8, 9].

Етапність патофізіологічної послідовності тромбозу, яка включає агресію SARS-CoV-2 до клітин-господаря, викликана надмірною імунною, локальною та системною запальною відповіддю з розвитком ендотеліопатії та мікротромбозу.

Основна роль ендотелію в цій концепції підтверджується кількома даними. По-перше, гіпоксія, пов'язана з COVID-19,

призводить до звуження судин і зниження кровотоку, що поглиблює ендотеліальну дисфункцію [3, 6, 7]. По-друге, гіпоксія викликає дисбаланс антитромботичного та протизапального фенотипу ендотелію в бік прокоагулянтного й прозапального фенотипу [3]. По-третє, прозапальні цитокіни, пов'язані з COVID-19, вивільняють фактор Вільбранда (ULVWF) та тканинний фактор (TF) [9].

Фактор Вільбранда є містком між активними тромбоцитами й пошкодженим ендотелієм. Циркуючі моноцити, нейтрофіли, тромбоцити зв'язуються зі скомп'юментованим ендотелієм та ініціюють коагуляцію шляхом TF/FVIIa. Гіперкоагуляція додатково посилюється дисбалансом між прокоагулянтними чинниками (FV, FVIII та фібриногеном) і зниженими або нормальними природними інгібіторами коагуляції (антитромбіном III, білками C і S) [3, 10].

COVID-19 вважється потужним фактором ризику СС і цереброваскулярних, тромботичних ускладнень, при цьому патогенез виникнення як ІМ, так і інсульту при COVID-19 має спільні риси.

Як гіперкоагуляція та ендотеліопатія призводять до системного й макро- та мікротромбозу при COVID-19?

Загалом низький кровотік (викликаний як вазоконстрикцією, так і стазом) разом з ендотеліальним пошкодженням та гіперкоагуляцією (тобто тріадою Вірхова) підтримує більш високий ризик тромбозу в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [8, 10, 12]. Виникнення венозного макротромбозу (ТГВ і тромбоемболії легеневої артерії), імовірно, буде більш конкретно посилено надмірним утворенням тромбіну, посиленням дисбалансом між про- та антикоагулянтними факторами, тоді як артеріальний макротромбоз (інсульт) може бути додатково підтримано.

Цікаво, що патофізіологія системного мікротромбозу, пов'язаного з COVID-19 (який, зрештою, ускладнюється MOF), може бути специфічною і, зокрема, відрізнятися від дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції (ДВЗ-синдром):

1. Непокоїть факт, що ДВЗ-інфекція COVID-19 позиціонується як гіперкоагулююча ДВЗ-інфекція, хоча стан коагуляції/фібринолізу змінюється в короткий час.
2. Рівень tPA в плазмі крові був підвищений у важких випадках COVID-19, що свідчить про те, що фібриноліз був активізований у розвиненій фазі ДВЗ-синдромом із посиленням фібринолітичним типом: рівень фібриногену швидко знижується протягом лише 3 днів із 4,5 г/л (7-й день) до 1,0 г/л (10-й день). Зростає ПДФ, відмічається розбіжність рівнів ПДФ та D-димеру і зниження рівня фібриногену.

Легеневий мікротромбоз є патофізіологічним субстратом ГРДС, пов'язаних із COVID-19. У критично хворих пацієнтів із COVID-19 спостерігається зміна альвеол та легеневого мікроциркуляторного русла, пов'язана з нитками, збагаченими тромбоцитами/ULVWF, які прикріплені до пошкодженого ендотелію та внутрішньоальвеолярного відкладення фібрину, утворюючи локалізований/дисемінований мікротромбоз.

Є гіпотеза про провідну роль імунотромбозу з ураженням мікросудин легень у прогресуванні дихальної недостатності при COVID-19 [10].

Зміна показників, що характеризують стан системи гемостазу, та їх прогностичне значення було оцінено в ретроспективному дослідженні на 183 хворих із підтвердженим COVID-19, які послідовно надійшли до університетського госпіталю м. Ухань (Китай). Із них померло 11,5% [10]. При госпіталізації згодом у померлих відзначалися вищі значення D-димеру (>2500 нг/мл), ніж у тих, що вижили [10].

Загалом вважають, що з вивчених показників, котрі характеризують стан системи гемостазу як маркер тяжкості та несприятливого прогнозу при COVID-19, найбільш привабливим є D-димер — його визначення широко доступне і стандартизоване, а відмінності між групами живих і померлих добре виражені [7]. Протромбіновий час також має прогностичне значення, проте

при госпіталізації його зміни у хворих із несприятливим прогнозом менш виражені, як у D-димеру, і загалом ненабагато перевищують верхню межу норми.

З урахуванням небажаності додаткових інструментальних обстежень у хворих на COVID-19 без суворих показань більшість фахівців на сьогодні вважають, що проводити рутинний скринінг на наявність венозних ТЕУ в безсимптомних хворих із дуже високим рівнем D-димеру не слід (за це проголосували 68% із 46 членів міжнародної робочої групи експертів) [1].

Так, в одноцентровому ретроспективному дослідженні в Китаї у 81 хворого з тяжкою пневмонією при COVID-19, що перебували в блоці інтенсивної терапії, рівень D-димеру >1500 нг/мл мав чутливість 85,0%, специфічність — 88,5% і передбачувану цінність негативного результату — 94,7% щодо виявлення тромбозу вен нижніх кінцівок (для рівня D-димеру >3000 нг/мл ці показники становили 76,9, 94,2 та 92,5% відповідно) [3].

Профілактика та лікування ТЕУ у хворих на COVID-19

Для оцінки характеру порушень системи гемостазу у хворих на COVID-19 запропоновано використовувати дві шкали, котрі широко застосовуються при сепсисі, PADUA та IMPROVEDD, при оцінці яких вирішується питання тромбопрофілактики [1] (табл. 5).

При сумі балів ≥ 4 ризик венозних ТЕУ вважається високим і показана їх профілактика антикоагулянтами.

Група експертів Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу вважає, що використовувати антикоагулянти для профілактики венозних ТЕУ слід у всіх хворих, госпіталізованих із COVID-19 [7].

На підставі бази даних численних досліджень була запропонована модифікована шкала IMPROVE — IMPROVEDD та включено показник рівня D-димеру в стаціонарі (як фактор ризику виникнення венозного тромбозу) [5] (табл. 6).

Характерно, що за цією шкалою хворі, які госпіталізовані з COVID-19 і мають підвищений рівень D-димеру в крові, відразу

Таблиця 5 Шкала оцінки ризику венозних тромбоемболічних ускладнень у госпіталізованих нехірургічних хворих Padua

Активне онкологічне захворювання (пацієнти з метастазами в регіональні лімфовузли або з віддаленими метастазами, які отримували хіміотерапію або променевою терапію протягом останніх 6 місяців) +3
ТГВ або ТЕЛА в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен) +3
Імобілізація (планується ліжковий режим [із можливістю користуватися ванною/туалетом] у зв'язку зі зниженою руховою мобільністю хворого або рекомендаціями лікаря протягом ≥ 3 днів) +3
Діагностована тромбофілія (дефіцит антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейдена, мутація G20210A гена протромбіну або антифосфоліпідний синдром) +3
Нещодавня (≤ 1 міс.) травма або хірургічне втручання +2
Вік 70 років і старше +1
Серцева або дихальна недостатність +1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт
Гостра інфекція чи ревматологічне захворювання +1
Ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30$ кг/м ²) +1
Лікування гормонами +1

Таблиця 6 Калькулятор шкали IMPROVEDD

Венозні тромбоемболічні ускладнення в анамнезі
Відома тромбофілія (дефіцит протеїну С або S, фактор V Лейдена, вовчаковий антикоагулянт)
Парез або параліч нижніх кінцівок
Злоякісне новоутворення (крім не меланоми шкіри) у будь-який час останні 5 років
Перебування у відділенні (блоці) інтенсивної терапії
Повна імобілізація ≥ 7 днів (перебування в ліжку або на стільці з виходом до туалету або без нього)
Вік >60 років
Рівень D-димеру ≥ 2 рази від верхньої межі норми

Примітка. Високий ризик при сумі балів ≥ 2 .

потрапляють до групи підвищеного ризику венозних ТЕУ. Таким чином, більшість хворих, госпіталізованих із COVID-19, відповідає критеріям високого ризику венозних ТЕУ і потребує їх профілактики.

Клінічні настанови для тромбопрофілактики при COVID-19

Останніми роками клінічні настанови стосовно тромбопрофілактики зазнавали змін та оновлень у міру накопичення знань щодо COVID-19. І сьогодні існують питання, які залишились без відповіді й потребують подальших досліджень.

Так, Американське товариство гематології 2021 для пацієнтів із COVID-19 різної клінічної важкості рекомендує:

- **використовувати профілактичну дозу** проти проміжної (середньої інтенсивності) або терапевтичної антикоагулянтної терапії для пацієнтів із COVID-19, **що не мають ВТЕ** (табл. 7, 8);
- антикоагулянти з більш високою інтенсивністю (терапевтичні дози) можуть бути кращими для пацієнтів із високим тромботичним ризиком та низьким ризиком кровотечі (табл. 9);
- наразі немає переконливих доказів, які б порівнювали різні типи антикоагулянтів. Вибір конкретного антикоагулянту (наприклад, низькомолекулярний гепарин (НМГ), нефракціонований гепарин (НФГ)) ґрунтується на наявності специфічних для пацієнта факторів (наприклад, функція нирок (ШКФ), тромбоцитопенія, індукована гепарином в анамнезі, ризик кровотеч).

Таблиця 7 Варіанти профілактичного введення препаратів

Апіксабан 2,5 мг, перорально 2 р/добу
Еноксапарин 30 мг (3000 ОД), п/ш 1 р/добу (для ШКФ 15-30)
Еноксапарин 30 мг (3000 ОД), п/ш 2 р/добу (для ІМТ ≥ 40 кг/м ²)
Еноксапарин 40 мг (4000 ОД), п/ш 1 р/добу
Еноксапарин 40 мг (4000 ОД), п/ш 2 р/добу (для ІМТ ≥ 40 кг/м ²)

Таблиця 8 Варіанти проміжного введення препаратів

Еноксапарин 0,5 мг/кг (50 ОД/кг), SC BID (якщо CrCl >30 мл/хв)
Еноксапарин 0,5 мг/кг (50 ОД/кг), SC OD (якщо CrCl <30 мл/хв)
Еноксапарин 30 мг (3000 ОД), SC BID (для ІМТ <40 кг/м ²)
Еноксапарин 40 мг (4000 ОД), SC BID (для CrCl >30 мл/хв та ІМТ <40 кг/м ²)
Еноксапарин 60 мг (6000 ОД), SC BID (для CrCl >30 мл/хв та ІМТ >40 кг/м ²)
Нефракціонований гепарин 7500 ОД, SC TID
Далтепарин 5000 U, SC BID

Таблиця 9 Варіанти терапевтичного введення антикоагулянтів

Еноксапарин 0,8 мг/кг, п/ш двічі на добу (ІМТ >40 та CrCl >30 мл/хв)
Еноксапарин 1 мг/кг (100 ОД/кг), п/ш двічі на добу (для CrCl >30 мл/хв)
Еноксапарин 1,5 мг/кг (150 ОД/кг), п/ш 1 р/добу (для CrCl >30 мл/хв)
Еноксапарин 1 мг / кг (100 ОД/кг), п/ш 1 р/добу (для CrCl <30 мл/хв)

Індивідуальна оцінка ризику тромбозу та кровотечі в пацієнта є важливою при прийнятті рішення про інтенсивність антикоагулянтів.

Є різні підходи лікування з урахуванням тяжкості стану пацієнтів із COVID-19, що й визначає тактику вибору.

Критично важкими хворими вважають пацієнтів із COVID-19 із ТЕЛА, ТГВ, масивними кровотечами, поліорганною недостатністю, важким ішемічним інсультом, внутрішньочерепним крововиливом, інвазивною вентиляцією, ампутацією кінцівки, госпіталізацією до відділення реанімації (у яких розвивається дихальна або серцево-судинна недостатність) та інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST.

Гостро захворілими вважають пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації **без розширеної клінічної підтримки** (тобто **НЕ до відділення інтенсивної терапії**).

Лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями у випадках застосування препаратів гепарину може привести до зниження летальності [12].

Водночас інша міжнародна група експертів пропонує більш консервативний підхід, коли у хворих, госпіталізованих із COVID-19, слід спочатку визначити ризик венозних ТЕУ (наприклад, за шкалою Padua або IMPROVE) і лише після цього приймати рішення про доцільність профілактики [1]. Однак і вони рекомендують відразу починати профілактичне введення гепарину у хворих із дихальною недостатністю або супутніми захворюваннями (наприклад, злякисне новоутворення, серцева недостатність), а також тих, хто прикутий до ліжка або потребує інтенсивної терапії. Очевидно, така позиція ближча до рекомендацій Американської колегії торакальних лікарів [4, 10].

Зараз в Україні діє чинний наказ про надання допомоги пацієнтам, яким ми і керуємося (рекомендації, у яких ми брали участь) (рис. 2).

Антикоагулянтна терапія пацієнтам із тяжким та критичним перебігом COVID-19 призначається в профілактичній дозі.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

22.02.2022 № 358

Про внесення змін до протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)"

Відповідно до статті 14¹ Закону України "Основи законодавства України про охорону здоров'я", Закону України від 30 березня 2020 року № 532-IX "Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)", пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90), на підставі протоколу засідання робочої групи з розробки протоколу надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) від 01 лютого 2022 року № 31 НАКАЗУЮ:

Рисунок 2 Наказ МОЗ України від 22.02.2022 № 358 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Терапевтична доза антикоагулянтів цій категорії пацієнтів протипоказана!

НМГ є препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у хворих із факторами високого ризику розвитку венонних тромботичних ускладнень.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми (рис. 3):

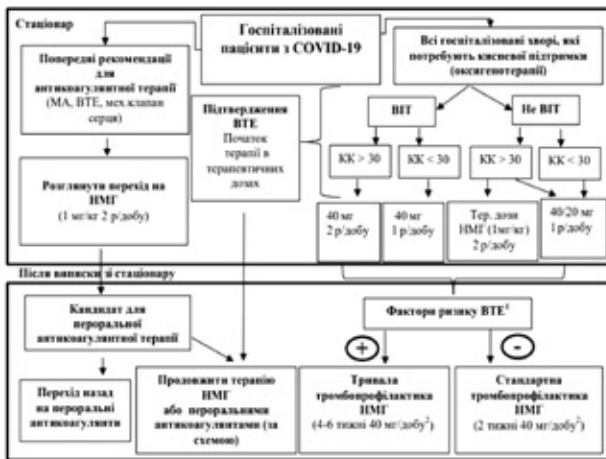


Рисунок 3 Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки із стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

- 1) антикоагулянти в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- 2) антикоагулянти в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Пацієнти, які отримували постійну антикоагулянтну терапію до COVID-19:

- під час госпіталізації перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписки;
 - слід проводити контроль функції нирок!
- Рекомендації для хворих середньої важкості:**

- у хворих із низьким ризиком кровотеч і які не потребують органопідтримувальної терапії слід розглянути використання терапевтичних доз НМГ;
- для вибору різних режимів антикоагулянтної терапії слід керуватись шкалою Padua.

Антикоагулянтна терапія в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19:

- При легкому перебігу хвороби на амбулаторному етапі антитромботична терапія призначається при рівні шкали Padua ≥ 4 .
- Перевага віддається НМГ: еноксапарину в профілактичній дозі.
- ПОАК не рекомендовано використовувати внаслідок їх взаємодії з іншими лікарськими засобами та недоведеною ефективністю.
- У пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію.

Важливим і відкритим залишається питання щодо застосування НОАК.

Дослідження ACTION (The AntiCoagulation сOroNavirus) — COVID-19 Brazil Investigators (II) мало на меті продемонструвати ефективність даних лікарських засобів. У пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, із підвищеним рівнем D-димеру терапія з ривароксабаном 20 мг 1 раз на добу для стабільних пацієнтів або ривароксабаном через 30 днів після еноксапарину для нестабільних пацієнтів не покращила клінічних результатів та збільшила ризик кровотечі. Таким чином, застосування НОАК у пацієнтів із COVID-19 залишається не зовсім виправданим.

На сьогодні є чимало питань відносно застосування тромболітичної терапії.

Наводимо клінічний випадок тромболізу (Лук'янчук В.А.)

- Чоловік 54 роки
- 15-й день захворювання
- Явища гострої дихальної недостатності
- Розпочато НШВЛ
- Проведено КОС (артерія), ЕКГ, УЗД-ОГК

Результати досліджень

КОС (арт.) рН — 7,45, PaO₂ — 52 mm Hg, PСO₂ — 37,0 mm Hg

ЕКГ — ритм синусовий правильний, ЧСС — 98/хв

УЗД-ОГК (рис. 4)



Рисунок 4 Дані ЕхоКГ (1-ша доба до проведення терапії)

Лабораторний контроль: лейкоцитоз із зсувом формули до юних форм, тромбоцитопенія, D-димер — 12 254 ng/ml

Розпочато лікування: актилізе+гепарин

На 2-гу добу в пацієнта покращились показники крові: ФВ — 83%, СТЛА — 51 мм рт. ст., НПВ — 2,2 см, компресія НПВ на вдиху — >50%, рН — 7,44, PO₂ — 107 mm Hg, CO₂ — 32,2 mm Hg, FiO₂ — 85% (рис. 5).

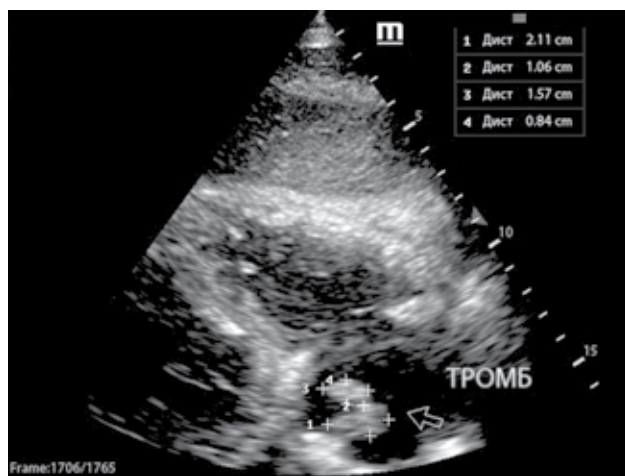


Рисунок 5 Дані ЕхоКГ (2-га доба після тромболітичної терапії)

Використання тромболітичної терапії у хворих на COVID-19 за даними АСФ

АСФ забороняє використання тромболітиків, за винятком:

- ІМ із ST;
- гострий ішемічний інсульт;
- масивна легенева емболія з гемодинамічною нестабільністю.

Гемодинамічно стабільні пацієнти з легеневою емболією з проміжним низьким або середнім рівнем ризику повинні отримувати антикоагулянтну і фібринолітичну терапію у випадках подальшого погіршення стану.

Неоднозначність до застосування тромболітичної терапії пояснюється рутинною відсутністю оцінки фібринолітичного потенціалу.

Можливо, ті невдачі стосовно системного тромболізу і пояснюються неврахуванням фібринолітичного фенотипу, класифікація якого представлена на рис. 6.

Classification	Coagulation (TAT)	Fibrinolysis (PIC)	Symptoms	D-dimer	Fibrinogen	PAI	Typical diseases
Suppressed-fibrinolytic type	↑	↓	Organ symptoms	Slightly elevated	Normal	Marked increase	Sepsis COVID-19 (early to middle stage)
Balanced-fibrinolytic type	↔	↔		↔	↔	↔	Cancer
Enhanced-fibrinolytic type	↓	↑	Bleeding symptoms	Elevated	Decreased	Slight increase	COVID-19 (advanced stage) Aortic Aneurysm APL, Hemangioma

Рисунок 6 Класифікація фібринолітичного фенотипу
Позначення: TAT (тромбін-антитромбінний комплекс); PIC (комплекс інгібіторів плазміну α₂), PAI (інгібітор активатора плазміногену); APL (гострий промієлоцитарний лейкоз)

Загалом фахівці рекомендують віддавати перевагу низькомолекулярним гепаринам (НМГ), насамперед щоб зменшити кількість підшкірних ін'єкцій у хворих на COVID-19 [1, 7, 11]. Єдиної, узгодженої точки зору стосовно дози гепарину у хворих, які госпіталізовані з COVID-19, досі немає [15]. Більшість схиляється до застосування стандартних профілактичних доз, проте чимало фахівців віддає перевагу вищим (проміжним або лікувальним) дозам. Неоднозначність підходів стосовно доз НМГ і тривалості їх призначення при веденні хворих

на COVID-19 досі дискутується. Отримані дані дещо перевернули традиційні погляди. Нещодавно оприлюднено результати дослідження ACTION, які показали більшу ефективність і передбачуваність ефекту низьких доз у хворих реанімаційних відділень, а терапевтичні дози виявились більш ефективними у хворих на COVID-19 амбулаторного ведення.

На сьогодні немає єдиної думки, на відміну від антикоагулянтів, стосовно застосування антитромбоцитарних препаратів. За даними ізраїльського дослідження, використання АСК для первинної профілактики пов'язано зі зниженням на 29% імовірності захворіти на COVID-19. Прийом АСК у пацієнтів із COVID-19 асоціювався з майже подвійним зниженням ускладнень і госпітальної летальності.

Американське дослідження вказало на зменшення госпітальної летальності до 47%, необхідності в ШВЛ до 22% та госпіталізації до ВРІТ до 43% за умови малих доз аспірину.

Інші дані свідчать про те, що рання (до 7 діб) терапія АСК достовірно корисна для профілактики ускладнень та перебігу захворювання COVID-19. З огляду на те, що COVID-19 — визнаний фактор ризику серцево-судинних захворювань, застосування АСК є виправданим.

Характерно, що в згаданому вище дослідженні 184 хворих на COVID-19 пневмонію в блоці інтенсивної терапії, у яких переважно були діагностовані ТГВ та/або ТЕЛА із симптомами, всі отримували щонайменше профілактичну дозу НМГ [2]. Однак при більш детальному розгляді стає очевидним, що вона, мабуть, часто була нижчою за ту, яка рекомендується для профілактики венозних тромбозів у нехірургічних хворих високого ризику.

Близько 5-10% пацієнтів із COVID-19 потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень (рис. 7) через прогресування важкої пневмонії, включаючи паренхіматозне захворювання, масивне альвеолярне пошкодження та ГРДС [1, 3]. У критично хворих пацієнтів із COVID-19 може розвинути не тільки гіпок-

сія та надмірне запалення, але й часті тромботичні прояви, такі як тромбоемболія легеневої артерії (20-30% випадків), тромбоз глибоких вен (ТГВ), а також тромбоз артерій.

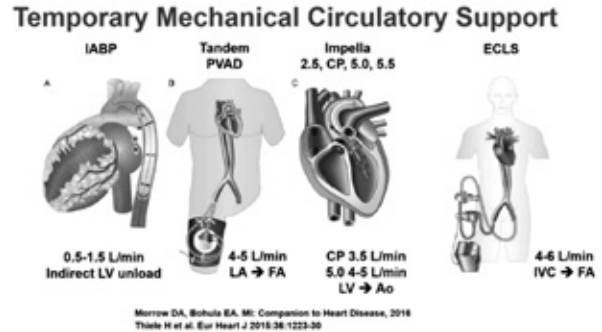


Рисунок 7 Тимчасова механічна підтримка кровообігу
Позначення: IABP (внутрішньоартеральний балонний насос); ECLS (екстракорпоральна підтримка життя); PVAD (черезшкірний допоміжний пристрій лівого шлуночка)

Важливе місце в лікуванні пацієнтів із COVID-19 посідає інфузійна терапія.

FDA дозволив використовувати систему інгаляційної доставки оксиду азоту для лікування COVID-19.

NO — це натуральна молекула, яка відіграє важливу роль у формуванні імунної відповіді проти патогенної флори та інфекцій. Дослідження *in vitro* показали, що NO пригнічує реплікацію коронавірусу важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) і покращує виживаність клітин, інфікованих SARS-CoV (рис. 8).

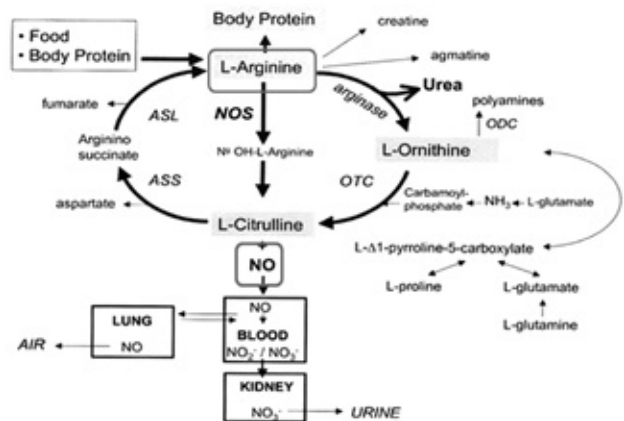


Рисунок 8 Молекула L-аргініну (Тівортину)

Єдиним субстратом для NO-синтази — ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, є L-аргінін (Тівортин®).

Терапевтичні ефекти лівообертаючого L-аргініну (Тівортіну):

- Зменшує симптоми стенокардії та покращує якість життя хворих.
- Інфузія L-аргініну знижує АТ у хворих на АГ.
- Знижує тиск у легеневій артерії в пацієнтів із легеневою гіпертензією.
- Сприятливо впливає на ліпідний профіль.
- Покращує еректильну функцію.

Доцільність використання L-аргініну при АГ, ІХС, СН, СД, ІР відображена в рекомендаціях Європейської асоціації клінічного харчування і метаболізму.

Тіворель (ТОВ «Юрія Фарм») — комбінація амінокислот L-аргініну і L-карнітину, позитивно впливає на основні ланки гострого коронарного синдрому.

L-аргінін сприяє:

- покращенню ендотеліальної дисфункції;
- зменшенню гіпоксії;
- покращенню мікроциркуляції;
- збільшенню біодоступності нутрієнтів і фармакологічних препаратів в осередку ішемії;
- L-карнітин бере активну участь у відновленні клітин міокарда.

Обидві ці речовини здатні:

- покращити виживання кардіоміоцитів і ендотеліоцитів;
- протидіяти прогресуванню процесів атерогенезу;
- перешкоджати тромбоутворенню в коронарному руслі.

Ксаврон (едаравон) — нейтралізує «цитокіновий шторм»

- Дуже багато спільного між ішемічним каскадом і ГРДС.
- Едаравон активує eNOS і блокує запальну iNOS.
- Ефективно гальмує (ПОЛ) шляхом поглинання пероксильних радикалів.
- Активує ферменти антиоксидантного захисту SOD (супероксиддисмутаза), САТ (каталаза), GSH-Rx (глутатіонпероксидаза).
- Едаравон легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і гальмує розвиток набряку мозку.
- Едаравон захищає ендотелій від пошкодження.

- Прямо й опосередковано зменшує вироблення прозапальних цитокінів: ІЛ6, iNOS, TNF α , металопротеїназ.

Таким чином, при COVID-19 в умовах гіпометаболізму клітин, здебільшого кардіоміоцитів, нейроцитів, виправданим є застосування препаратів, які покращують не лише метаболічні процеси, енергетичне забезпечення, а й справляють антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу дію, поліпшуючи мікроциркуляцію.

Список використаної літератури

1. ATTACC, ACTIV-4a та REMAP-CAP Номери ClinicalTrials.gov, NCT04372589, NCT04505774, NCT04359277 та NCT02735707).
2. Ayoubkhani, D, Khunti, K, Nafilyan, V, Maddox, T, Humberstone, B, Diamond, I, & Banerjee, A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021. n693. doi:10.1136/bmj.n693.
3. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / Tian-Yuan Xiong, Simon Redwood, Bernard Prendergast, and Mao Chen. 2020; revised 11 March 2020; editorial decision 12 March 2020; accepted 13 March 2020.
4. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763. PMID: 33560401; PMCID: PMC7869684.
5. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009.
6. Flaczyk, et al. *Critical Care*. 2020;24:559. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y>
7. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020 Jun;11(3):322-325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9. Epub 2020 May 7. PMID: 32378030; PMCID: PMC7202903.
8. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
9. Raphael C, et al. *Circulation*. 2020;141(6):454-63. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/3/872/475154/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-on>
10. <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-03273-y.pdf>
11. https://www.mpo-mag.com/content-microsite/mpo_covid-19/2020-03-20/fda-oks-bellerophons-inopulse-to-treat-covid-19
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262152/pdf/JTH-9999-na.pdf>
13. Наказ МОЗ України від 22.02.2022 № 358 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
14. Резолюція Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.113-124>