

Роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією

I. М. Фуштей^{id}A,F, В. О. Мочоний^{id}B,C,D,E, О. В. Соловійов^{id}*B,C,D,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Огляд присвячено ролі антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією. Значний інтерес дослідників до визначення ролі антикоагулянтів, зокрема гепарину, у пацієнтів із гострою хворобою COVID-19 пов'язаний із позитивним впливом цих препаратів на перебіг захворювання. Нефракціонований гепарин і низькомолекулярний гепарин добре відомі за антикоагулянтною дією, але їхні плейотропні ефекти дещо відрізняються. Хоча стандартна фармакологічна тромбoproфілактика й рекомендована госпіталізованим пацієнтам, дискусійним залишається питання щодо інтенсивності застосування та дозування антикоагулянтів у тяжкохворих пацієнтів із пневмонією, що поєднана з COVID-19.

Мета роботи – визначити роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи. За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Scopus здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшла друком у 2020–2024 рр. Під час опрацювання результатів пошуку обирали релевантні літературні джерела з порушеної проблеми. Після огляду анотацій статей та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 41 публікацію.

Результати. Патогенез коагулопатії, що пов'язана з COVID-19, складний. Він включає активацію макрофагів, виникнення «цитокинового шторму», активацію тромбоцитів й ендотеліальних клітин, що зрештою призводить до включення внутрішніх і зовнішніх шляхів коагуляції. Встановлено підвищений ризик тромбоемболії, що пов'язана з COVID-19, а профілактична антикоагуляція покращує результати лікування та прогноз у госпіталізованих пацієнтів. Проблемним залишається питання про те, чим і як починати антикоагулянтну терапію. Коли клініцист призначає антикоагулянт, він не тільки має брати до уваги біохімічні коагуляційні параметри (як-от підвищені рівні D-димеру й фібриногену, низький рівень антитромбіну), які є ціллю для лікування антикоагулянтами, але й враховувати ризики кровотечі (значні кровотечі виникають у 2,3 % усіх пацієнтів, навіть у разі застосування стандартних доз для тромбoproфілактики). Застосування таких антикоагулянтів, як гепарин і антагоністи вітаміну К у пацієнтів із COVID-19 є складним питанням, вирішення якого залежить від дотримання балансу терапевтичної користі та уникнення потенційних ризиків. Отже, тромбoproфілактика є незамінною у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Висновки. Антикоагулянтна терапія є невід'ємним компонентом лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що поєднана з коронавірусною інфекцією, та призначена для тромбoproфілактики. Гепарин може мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, під час його призначення необхідно враховувати ризик виникнення кровотечі. Еноксапарин – більш безпечний антикоагулянт порівняно з гепарином, однак він може бути недостатньо ефективним у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, негоспітальна пневмонія, антикоагулянт, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 95-100

*E-mail: soloviov.ov@gmail.com

The role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection

I. M. Fushtei, V. O. Mochonyi, O. V. Soloviov

The review article focuses on the role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection. Considerable research interest in determining the role of anticoagulants, especially heparin, in COVID-19 patients is related to their positive effect on the disease course. Apart from well-known anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, they possess excellent pleiotropic properties. Although recommended, standard pharmacological thromboprophyllaxis for hospitalized patients is debatable as there is still an issue regarding regimens and dosage in critically ill patients with pneumonia combined with COVID-19.

Aim. To define the role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection.

Materials and methods. Scientometric databases (PubMed, Web of Science and Scopus) were searched to retrospectively analyze literary sources focused on the specified issue selecting the most relevant ones for the period 2020–2024. Following evaluation of abstracts and full texts, 41 sources were retrieved.

Results. The pathogenesis of coagulopathy associated with COVID-19 is complex. It involves macrophage activation, the onset of “cytokine storm”, increased platelet adhesion and endothelial dysfunction, ultimately activating the intrinsic and extrinsic coagulation pathways. There is an increased risk of thromboembolism associated with COVID-19, and prophylactic anticoagulation improves outcomes in hospitalized patients. The problem for physicians is to decide which anticoagulant and how to start anticoagulation. Anticoagulant selection should take into consideration not only biochemical and coagulation parameters, such as elevated D-dimer,

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, anticoagulant, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):95-100

fibrinogen, and low antithrombin, which are the targets of this therapy. It is also extremely important to take into account bleeding risks, as massive bleeding can occur in 2.3 % of all patients, even when using standard doses for thromboprophylaxis. The use of anticoagulants such as heparin and vitamin K antagonists in COVID-19 patients is a challenging issue that depends on the balance between therapeutic benefit and potential risk avoidance. Therefore, thromboprophylaxis is indispensable for hospitalized patients with COVID-19.

Conclusions. Thus, the literature analysis has shown anticoagulant therapy as an integral component in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection for thromboprophylaxis. Heparin has been found to have a high therapeutic potential in patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus infection, but the bleeding risk should be weighed up. Enoxaparin is proved to be a safer anticoagulant option compared to heparin, but it may be not sufficiently effective in patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus infection.

На початку грудня 2019 року в місті Ухані, столиці провінції Хубей (Китай), зафіксовано перші випадки пневмонії невідомого походження. Збудник ідентифіковано як новий бетакоронавірус, нині визначений як тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2), оскільки він має філогенетичну подібність до SARS-CoV. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19) надзвичайною ситуацією у сфері охорони здоров'я, що має міжнародне значення [1,2].

Швидке поширення COVID-19 у світі мало істотний негативний вплив на здоров'я населення й економіку. Пацієнти, у яких розвивається пневмонія, зазвичай потребують госпіталізації до лікарні для респіраторної підтримки. Спочатку вважали, що COVID-19 – передусім респіраторна інфекція, однак виявилось, що це поліорганне ураження. Госпіталізовані пацієнти з тяжкою пневмонією, що спричинена інфекцією SARS-CoV-2, мають високий рівень тромботичних ускладнень, зокрема тромбоемболії легеневої артерії [3,4].

Патогенез коагулопатії, яка пов'язана з COVID-19, складний. Він включає активацію макрофагів, виникнення «цитокінового шторму», активацію тромбоцитів та ендотеліальних клітин, що зрештою призводить до включення внутрішніх і зовнішніх шляхів коагуляції. Визначено підвищений ризик тромбоемболії, що пов'язана з COVID-19, а профілактична антикоагуляція покращує результати лікування у госпіталізованих пацієнтів. Отже, тромбoproфілактика є незамінною для хворих, які госпіталізовані з COVID-19.

Інтерес дослідників до визначення ролі антикоагулянтів, зокрема гепарину, у пацієнтів із гострою хворобою COVID-19 пов'язаний із позитивним впливом цих препаратів на перебіг захворювання. Нефракціонований гепарин (НФГ) і низькомолекулярний гепарин (НМГ) добре відомі за антикоагулянтною дією, але їхні плейотропні ефекти відрізняються. Хоча стандартна фармакологічна тромбoproфілактика й рекомендована госпіталізованим пацієнтам, дискусійним залишається питання щодо інтенсивності застосування та дозування антикоагулянтів у тяжкохворих пацієнтів із пневмонією, що поєднана з COVID-19 [5,6].

Мета роботи

Визначити роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Scopus здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшла друком у 2020–2024 рр. Під час пошуку інформації щодо ролі антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, застосували ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, anticoagulant, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin. Під час опрацювання результатів пошуку обирали релевантні літературні джерела з порушеної проблеми. Після огляду анотацій статей та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 41 публікацію. Здійснили аналіз даних, які наведені в цих оригінальних статтях, щодо застосування антикоагулянтів під час лікування хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

Результати

Первинні дані щодо використання антикоагулянтів при COVID-19 надійшли з Китаю в березні 2020 року, де здійснили дослідження за участю 449 пацієнтів, з них 99 осіб отримували антикоагулянт протягом щонайменше 7 днів. Автори дійшли висновку, що не всім пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 доцільне призначення гепарину (нефракціонованого або низькомолекулярного) [7]. У липні 2020 року здійснили ретроспективний аналіз пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до закладу охорони здоров'я Нью-Йорка. До цього дослідження залучено майже 2700 хворих на COVID-19. Хоча точна причина призначення антикоагулянтів цим пацієнтам незрозуміла, у результаті багатофакторного аналізу дослідження показано вищу виживаність госпіталізованих, які отримали повну дозу антикоагулянтів, порівняно з тими, хто їх не одержував. Незважаючи на те, що дослідження враховувало попереднє приймання антикоагулянтів до госпіталізації (з інших причин), воно мало кілька обмежень [8]. Ці відомості порушили важливе питання щодо доцільності використання повної дози антикоагулянтів.

Тромбоз – важливий патологічний механізм COVID-19. Зважаючи на ці дані, група вчених D. White et al. мали на меті переглянути клінічні та лабораторні докази стійкості до гепарину в пацієнтів із COVID-19. Дійшли висновку, що виникнення тромбоемболічних подій, незважаючи на профілактичну антикоагулянтну терапію стандартними дозами, а також збільшення резистентності до гепарину свідчать про необхідність ви-

користання профілактичної антикоагуляції в підвищених дозах для окремих пацієнтів із COVID-19 [9].

Перші рандомізовані контрольовані дані одержано з відкритого дослідження, яке здійснили у Бразилії. Під час лікування пацієнтів із COVID-19 для антикоагуляції використовували терапевтичні дози ривароксабану або еноксапарину. У дослідженні брали участь госпіталізовані пацієнти з підвищеним рівнем D-димеру, і щонайменше третина пацієнтів в обох групах мали тяжке захворювання. У результаті аналізу даних автори не виявили статистичних відмінностей за первинним комплексним наслідком хвороби, включаючи смертність і тривалість госпіталізації [10].

Під час дослідження INSPIRATION (The Intermediate- vs. Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically-ill Patients With COVID-19) вивчали роль тромбoproфілактики середньої дози порівняно зі стандартною дозою у 562 хворих із тяжким перебігом COVID-19. Не зафіксовано відмінностей за сукупним наслідком венозного або артеріального тромбозу, рівнями 30-денної смертності. У групі проміжного дозування виявили статистично значущу тромбоцитопенію, але без підвищеного ризику великої кровотечі [11].

У дослідженні, яке здійснили D. Kumar et al., усі хворі на SARS-CoV-2 з середньою тяжкістю перебігу одержували антикоагулянт – 15 мг ривароксабану або 60 мг еноксапарину, враховуючи підвищений ризик розвитку коагулопатії та прогресування захворювання. Згідно з результатами дослідження, ривароксабан мав кращі показники порівняно з профілактичним еноксапарином щодо запобігання тромботичним подіям, а також асоційований із меншою кровотечею в пацієнтів із легким та помірним перебігом інфекції COVID-19 [12].

До метааналізу, котрий здійснили L. Ortega-Paz et al., залучено понад 5000 пацієнтів. Автори встановили, що профілактична антикоагуляція у підвищених дозах (проміжна або терапевтична) не зменшує загальну смертність порівняно зі стандартною дозою профілактичної антикоагуляції (17,8 % проти 18,6 %; відносний ризик (RR) 0,96, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,78–1,18). Профілактична антикоагуляція з підвищенням дози знизила частоту тромботичних ускладнень (2,5 % проти 4,7 %; RR 0,55, 95 % ДІ 0,41–0,74), але збільшила ризик великої кровотечі (2,4 % проти 1,4 %; 95 % ДІ 1,15–2,60). Цікавий висновок метааналізу полягав у тому, що середній час до рандомізації становив 10 днів, що, на думку авторів, може бути запіздно, аби отримати користь від неантикоагулянтних властивостей гепарину [13].

Інший метааналіз обсерваційних досліджень здійснили R. Parisi et al. Автори проаналізували дані 25 719 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, встановили: застосування антикоагулянтів пов'язане зі зменшенням ризику внутрішньолікарняної смертності (відносний ризик 0,50, 95 % ДІ 0,40–0,62), але терапевтична антикоагуляція підвищувала ризик кровотечі (RR 2,53, 95 % ДІ 1,60–4,00). Обидва режими застосування антикоагулянтів (терапевтичний і профілактичний) сприяли зменшенню госпітальної смертності від усіх причин порівняно пацієнтами, котрим антикоагулянти не призначали. Автори дійшли висновку, що використання антикоагулянтів знизило смертність від усіх причин у пацієнтів із COVID-19 під час госпіталізації. Оскільки у

разі призначення терапевтичних доз антикоагулянтів підвищується ризик кровотеч, призначення профілактичних доз, імовірно, доцільніше пацієнтам із COVID-19 у некритичному стані [14].

У рандомізованих контрольованих дослідженнях, під час яких оцінювали безпеку й ефективність профілактичної антикоагуляції при збільшенні дози порівняно зі стандартною, встановили суперечливі результати. Виявлені відмінності результатів викликають науковий інтерес і свідчать, що, імовірно, антикоагулянти можуть мати переваги лише в початковому періоді захворювання. Саме цим автори пояснили різницю результатів. Крім того, обстежені хворі, у яких виникає тяжке захворювання, можуть мати генетичні відмінності, що роблять терапевтичні дози гепарину менш корисними. Окремі з цих досліджень мають обмеження, зокрема ризик упередженості, зважаючи на відкритий дизайн; понад 70 % пацієнтів виключено за чіткими критеріями, що відрізнялися у трьох дослідних платформах, і це не дало змоги узагальнити результати [15,16,17].

Роль антикоагулянтів також досліджували для пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні, враховуючи ризик виникнення тромбозу. У дослідженні ACTIV 4B порівнювали антитромботичні препарати й антикоагулянти в пацієнтів із симптомами COVID-19 в амбулаторних умовах. Учасників дослідження поділили на чотири групи залежно від терапії: низькі дози аспірину, 2,5 мг апіксабану, 5 мг апіксабану та плацебо. В усіх групах встановили зіставні первинні результати: сукупність смертності від усіх причин, симптоматичної венозної або артеріальної тромбоемболії та госпіталізації через легеневі та серцево-судинні події, включаючи інфаркт міокарда та інсульт [18].

Враховуючи факти макро- та мікротромбозів у хворих на COVID-19, вивчали доцільність середньодозової тромбoproфілактики. Хоча поки що це не підтверджено доказово, чимало медичних установ розробили локальні протоколи щодо тромбoproфілактики на підставі визначення рівнів D-димеру [19].

Проблемним залишається питання про те, чим і як починати антикоагулянтну терапію. Коли клініцист призначає антикоагулянт, він не тільки має брати до уваги біохімічні коагуляційні параметри (як-от підвищені рівні D-димеру й фібриногену, низький рівень антитромбіну), які є ціллю для лікування антикоагулянтами, але й враховувати ризики кровотечі (значні кровотечі виникають у 2,3 % усіх пацієнтів, навіть у разі застосування стандартних доз для тромбoproфілактики). Застосування таких антикоагулянтів, як гепарин і антагоністи вітаміну К у пацієнтів із COVID-19 є складним питанням, вирішення якого залежить від дотримання балансу терапевтичної користі та уникнення потенційних ризиків [20,21].

Стандартним підходом до профілактичної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 нині є призначення низькомолекулярного гепарину (НМГ) або нефракціонованого гепарину (НФГ). Зазвичай дозування НМГ визначають за масою тіла пацієнта, а дозування НФГ – за даними моніторингу рівня активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Така стратегія забезпечує призначення відповідної антикоагулянтної терапії пацієнтам при мінімізації ризику розвитку побічних ефектів [22,23].

Застосування гепарину у хворих на COVID-19. Гепарин зменшує перешкоди кровотоку шляхом пригнічення утворення тромбіну. У праці С. Conzelmann et al. встановлено, що гепарин має протизапальні та противірусні властивості. Він виявляє свої протизапальні властивості шляхом зв'язування й інгібування хемокінів, цитокінів, комплементу, факторів росту та ангіогенних факторів. Крім того, гепарин запобігає ендотеліальній дисфункції та пошкодженню судин шляхом зв'язування з молекулами адгезії під час запалення, а також взаємодіє зі спайковим білком SARS-CoV-2 і перешкоджає його проникненню в клітини господаря [24,25].

Тропізм вірусу не тільки залежить від його взаємодії з рецептором входу, але й модулюється іншими факторами, як-от рецепторами прикріплення, доступністю протеази й активністю шляхів, що відповідалі за інтерналізацію та передачу вірусних частинок. Чимало збудників користуються глікозаміногліканами гепарансульфату як засобом для адгезії та отримання доступу до клітин. Підтверджено критичну роль гепарансульфату. У дослідженні С. Muscroft-West et al. вивчили взаємодію між доменом зв'язування рецептора білка SARS-CoV-2 Spike S1 (SARS-CoV-2 S1 RBD) і гепарином, виявили взаємодію між доменом зв'язування рекомбінантного поверхневого рецептора та полісахаридом, що підтверджує значний потенціал перепрофілювання гепарину як противірусного засобу [26].

Гепарансульфат і гепарин мають схожі структурні характеристики: є полісахаридами, утворені повторюваними дисахаридами, ковалентно зв'язані уроновою кислотою та ацетилглюкозаміном, із змінною довжиною ланцюга та кількістю сульфатних груп. Гепарин – високосекретний полімер, його біологічні ефекти залежать і від специфічних, і від неспецифічних іонних взаємодій. Антикоагулянтна активність пов'язана з наявністю специфічної пентасахаридної послідовності. Специфічна послідовність пентасахаридів зв'язує та посилює дію антитромбіну, природного антикоагулянта, що може інгібувати кілька серинових протеаз системи згортання крові [27].

У фаховій літературі показано: гепарин має протизапальну дію, оскільки може модулювати функцію й активність медіаторів імунної відповіді після фазних протеїнів і білків комплементу. Протизапальні ефекти гепарину та його основного гепарансульфату глікозаміногліканових фрагментів можна класифікувати як два спільні механізми: по-перше, послаблення запалення шляхом взаємодії з прозапальними медіаторами та, по-друге, запобігання адгезії та інфільтрації запальних клітин до ураженої ділянки. Використання гепарину як протизапального засобу перешкоджає ризику розвитку кровотечі, але плейотропні ефекти гепарину та його споріднених сполук можуть мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією [28,29].

Потенційні побічні ефекти застосування гепарину – розвиток індукованої гепарином тромбоцитопенії, крововиливів, надмірної кровотечі та розладів згортання крові у пацієнтів, яким виконано складну операцію. Разом із тим, показано, що у більшості пацієнтів із COVID-19 лікування антикоагулянтами покращує виживаність, сприяє зниженню частоти тромбоемболічних ускладнень [30].

RAPID (The Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic) – адаптивне багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження за участю 465 пацієнтів із COVID-19 і підвищеним рівнем D-димеру; хворі госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії. Дослідження мало на меті визначити, чи є терапевтичний гепарин кращим за профілактичний у пацієнтів із помірним перебігом COVID-19 і підвищеним рівнем D-димеру, які госпіталізовані в лікарняні палати, щодо зменшення комбінованої госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, штучної вентиляції легень або смерті. Хоча первинні комбіновані наслідки не відрізнялися, встановлено, що смертність від усіх причин істотно нижча в групі терапевтичного гепарину (1,8 % проти 7,6 %, ВШ 0,22, 95 % ДІ 0,07–0,65; $p = 0,006$). У групі терапевтичного гепарину не визначили збільшення частоти великих кровотеч [31].

На початку пандемії в Італії стартувало дослідження CORIST. Це велике ретроспективне, багатоцентрове й обсерваційне дослідження пацієнтів, госпіталізованих із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 у 34 лікарнях, здійснене з 19 лютого до 23 травня 2020 року. Дослідники встановили, що у госпіталізованих пацієнтів щоденне лікування гепарином до часу виписки пов'язане з нижчою смертністю, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом, які мають сильну реакцію активації коагуляції [32].

Роль еноксапарину в профілактиці тромбозів у хворих на COVID-19. Еноксапарин – низькомолекулярний гепарин, що є гідрофільним препаратом і має непряму антикоагулянтну дію, оскільки зв'язується з антитромбіном III, утворюючи комплекс, який необоротно інактивує фактор Ха. Фактор Ха бере участь у нормальному шляху згортання шляхом розщеплення протромбіну з утворенням тромбіну, формує стабілізований зшитий фібриновий згусток [33].

Одержано клінічні дані про вплив еноксапарину на рівень ІЛ-6. Втім, встановили також, що низькомолекулярний гепарин має потенціал для зменшення запалення у пацієнтів із COVID-19. У ретроспективному когортному дослідженні, що виконали С. Shi et al., показано: використання низькомолекулярного гепарину пов'язане з вищим відсотком лімфоцитів і, найважливіше, значно нижчим рівнем ІЛ-6. Це свідчить про ключову роль НМГ у запальному процесі [34].

Під час пандемії COVID-19 в окремих рекомендаціях, як-от Американського товариства гематології, показано, що супратерапевтичні профілактичні дози еноксапарину доцільні через його антитромботичну та протизапальну дію. Дозування еноксапарину залежить від ситуації, стану пацієнта, маси тіла, функції нирок і віку. Рівень анти-Ха вважають індикатором рівня еноксапарину в крові, тому рекомендовано постійно вимірювати його, щоб перевірити, чи є призначена доза еноксапарину достатньою [35].

Препарати тривалішої дії, як-от НМГ, також призначали для антикоагулянтної терапії госпіталізованих пацієнтів. Клінічна користь НМГ може бути спричинена його здатністю пригнічувати вивільнення інтерлейкіну-6, одночасно сприяючи збільшенню продукування лімфоцитів, тим самим потенційно затримуючи імунозапальну

реакцію. Хоча є повідомлення про виникнення тромбозу, незважаючи на профілактичне використання низьких доз НМГ, доцільним є підвищення дози НМГ або емпіричним шляхом, або у відповідь на збільшення рівня D-димеру [36].

Згідно з результатами досліджень, у хворих на COVID-19 недоцільно застосовувати знижені дози еноксапарину. За даними M. S. Chakabva et al., більшість пацієнтів отримували дози, що перевищували стандартну на 77,7 %. У праці M. G. Mennuni et al. показано: 66,7 % пацієнтів одержували дози, що перевищували стандартну, і лише 33,3 % хворим призначено стандартну дозу. Це дослідження підтверджує, що застосування еноксапарину асоційоване з низькою частотою геморагічних ускладнень у хворих на COVID-19, і є доказом концепції про те, що ризик тромбозу, а не ризик кровотечі є головною проблемою [37,38].

Враховуючи наявні дані, більшість провідних рекомендацій пропонують використовувати антикоагулянт у терапевтичних дозах, насамперед гепарин (НФГ або НМГ), у некритично хворих пацієнтів із COVID-19, які мають підвищений рівень D-димеру і низький ризик кровотечі. Застосування антикоагулянтів у терапевтичних дозах слід ретельно оцінювати для кожного пацієнта з COVID-19. Необхідно враховувати їхні демографічні дані (вік, стать), основні супутні захворювання, варіант SARS-CoV-2, статус вакцинації та ризик кровотечі. Клініцисти можуть використовувати різні інструменти обрахунку балів для визначення ризику кровотечі. Необхідно постійно зважати на високий ризик виникнення будь-яких ускладнень – і тромботичних, і пов'язаних із кровотечею. Наслідки застосування антикоагулянтів у віддаленій перспективі можуть відрізнятись, що зумовлено станом і прогнозом конкретного пацієнта. Зазвичай це визначається наявністю у нього хронічних супутніх захворювань і побічними ефектами. Головна проблема, що пов'язана з призначенням такої терапії, – підвищена сприйнятливості до кровотеч; це спричиняє необхідність ретельного оцінювання й моніторингу показників у кожного окремого пацієнта [39,40].

Отже, у разі інфікування вірусом SARS-CoV-2 починається відповідь і в гемостатичній, і в імунній системі. Механізм коагулопатії, яку спричиняє вірус SARS-CoV-2, є результатом складного перебігу початкових ефектів, що зумовлюють тромбоз на мікросудинному та макросудинному рівнях. Ефективне застосування антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19 має потенціал для зниження ризику тромботичних ускладнень, зокрема тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії.

Висновки

1. Антикоагулянтна терапія є невід'ємним компонентом лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що поєднана з коронавірусною інфекцією, та призначена для тромбопрофілактики.

2. Гепарин може мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, під час його призначення необхідно враховувати ризик виникнення кровотечі.

3. Еноксапарин – більш безпечний антикоагулянт порівняно з гепарином, однак він може бути недостат-

ньо ефективним у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

Перспективи подальших досліджень. COVID-19 залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, хоча рівень зараження знизився завдяки поширенню вакцинації. Тромботичні ускладнення добре відомі, і роль тромбопрофілактики складно переоцінити. В останніх дослідженнях досягнуто значного прогресу, але клініцистам слід враховувати їхні обмеження, що зменшують можливість узагальнення, а також різноманітність проявів цього захворювання. Терапевтична антикоагуляція не показала переконливих переваг щодо смертності, але значно знижує частоту тромботичних ускладнень під час COVID-19. Оптимальний період для початку введення антикоагулянтів під час хвороби ще належить з'ясувати, але користь виявляють уже на ранніх стадіях перебігу. Доцільним вважаємо продовжити вивчення механізмів пошкодження ендотелію судин, а також дослідження потенційних терапевтичних варіантів, що можуть створити баланс між ризиками та перевагами лікування для кожного пацієнта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 18.12.2024

Відомості про авторів:

Фуштей І. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-5629-5264

Мочоний В. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-4239-9812

Соловйов О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2916-6106

Information about the authors:

Fushtei I. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mochoniy V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviov O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Bhagat S, Yadav N, Shah J, Dave H, Swaraj S, Tripathi S, et al. Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strat-

- egies for detection and treatment of the disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(10):1275-98. doi: [10.1080/14787210.2021.1835469](https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1835469)
3. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45-57. doi: [10.1007/s12185-020-03029-y](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y)
 4. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021;100(2):309-20. doi: [10.1007/s00277-020-04366-y](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y)
 5. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639)
 6. Tritschler T, Le Gal G, Brosnahan S, Carrier M. POINT: Should Therapeutic Heparin Be Administered to Acutely Ill Hospitalized Patients With COVID-19? Yes. *Chest.* 2022;161(6):1446-8. doi: [10.1016/j.chest.2022.01.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.036)
 7. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)
 8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-4. doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001)
 9. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monte-Verde-Robb R, Sapsford D, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):287-291. doi: [10.1007/s11239-020-02145-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0). Erratum in: *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):478. doi: [10.1007/s11239-020-02196-3](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02196-3)
 10. Lopes RD, de Barros E Silva PG, Furtado RH, Macedo AV, Bronhara B, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
 11. Inspiration Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(16):1620-30. doi: [10.1001/jama.2021.4152](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152)
 12. Kumar D, Kaimaparambil V, Chandralekha S, Lalchandani J. Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(2):11-12.
 13. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikieli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(7):677-86. doi: [10.1093/ehjcvp/pvab070](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab070)
 14. Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):372-91. doi: [10.1055/s-0041-1726034](https://doi.org/10.1055/s-0041-1726034)
 15. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. doi: [10.1056/NEJMoa2105911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911)
 16. Lemos AC, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-66. doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026)
 17. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225-34. doi: [10.1111/jth.15450](https://doi.org/10.1111/jth.15450)
 18. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-12. doi: [10.1001/jama.2021.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272)
 19. Smith K, Krajewski KC, Krajewski MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(21):1739-45. doi: [10.1093/ajhp/zxaa245](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa245)
 20. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):642-8. doi: [10.1007/s11239-020-02242-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02242-0)
 21. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620938149. doi: [10.1177/1076029620938149](https://doi.org/10.1177/1076029620938149)
 22. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjari MB. High-Dose Prophylactic Anticoagulation for COVID-19 Pneumonia: A Review of Benefits and Risks. *Cureus.* 2023;15(4):e37705. doi: [10.7759/cureus.37705](https://doi.org/10.7759/cureus.37705)
 23. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63. doi: [10.1016/j.chest.2020.05.559](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559)
 24. Conzelmann C, Müller JA, Perkhof L, Sparrer KM, Zelikin AN, Münch J, et al. Inhaled and systemic heparin as a repurposed direct antiviral drug for prevention and treatment of COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):e218-e221. doi: [10.7861/clinmed.2020-0351](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0351)
 25. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020;181:104873. doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104873](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104873)
 26. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1700-15. doi: [10.1055/s-0040-1721319](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721319)
 27. Elli S, Stancanelli E, Wang Z, Petitou M, Liu J, Guerrini M. Degeneracy of the Antithrombin Binding Sequence in Heparin: 2-O-Sulfated Iduronic Acid Can Replace the Critical Glucuronic Acid. *Chemistry.* 2020;26(51):11814-8. doi: [10.1002/chem.202001346](https://doi.org/10.1002/chem.202001346)
 28. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astré CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211-7. doi: [10.1152/ajplung.00199.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020)
 29. Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym.* 2022;295:119818. doi: [10.1016/j.carbpol.2022.119818](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818)
 30. Preti PS, Russo M, Caneva L, Reduzzi M, Calabretta F, Spataro C, et al. Increased prevalence of heparin induced thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2021;203:33-5. doi: [10.1016/j.thromres.2021.04.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.016)
 31. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400. doi: [10.1136/bmj.n2400](https://doi.org/10.1136/bmj.n2400)
 32. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1054-65. doi: [10.1055/a-1347-6070](https://doi.org/10.1055/a-1347-6070)
 33. Chilbert MR, Zammit K, Ahmed U, Devlin A, Radparvar S, Schuler A, et al. A systematic review of therapeutic enoxaparin dosing in obesity. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57(4):587-97. doi: [10.1007/s11239-024-02951-w](https://doi.org/10.1007/s11239-024-02951-w)
 34. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1087-95. doi: [10.1111/cts.12880](https://doi.org/10.1111/cts.12880)
 35. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 2022;6(17):4915-23. doi: [10.1182/bloodadvances.2022007561](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561)
 36. Mendes-Filho SP, de Souza Pinheiro R, Martins FS, Giroldi PJ, E Melo RH, de Oliveira EL, et al. Kinetics of IL-6, C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in COVID-19 Outpatients Who Evolved to Hypoxemia. *Clin Pathol.* 2024;17:2632010X231222795. doi: [10.1177/2632010X231222795](https://doi.org/10.1177/2632010X231222795)
 37. Chakabva MS, Polina S, Brauner M, McGuire M, Brown Z, Akthar T, et al. Comparison of Standard Versus Intermediate Prophylaxis Dose for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Hosp Pharm.* 2024;59(1):94-101. doi: [10.1177/00185787231194997](https://doi.org/10.1177/00185787231194997)
 38. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, Rognoni A, Colombo C, Lio V, et al. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(3):782-90. doi: [10.1007/s11239-021-02401-x](https://doi.org/10.1007/s11239-021-02401-x)
 39. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjari MB. High-dose prophylactic anticoagulation for COVID-19 pneumonia: A review of benefits and risks. *Cureus.* 2023;15(4):e37705. doi: [10.7759/cureus.37705](https://doi.org/10.7759/cureus.37705)
 40. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in patients with COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):917-28. doi: [10.1016/j.jacc.2021.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.023)