

І.О. Родіонова¹, М.І. Дзєман²

¹ННЦ «Інститут біології
та медицини» Київського
національного університету імені
Тараса Шевченка

²Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія
ЕРБІС», м. Київ

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ SARS-COV-2 АГРЕСІЇ — ВАЖЛИВИЙ ЧИННИК ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ COVID-19

Резюме. У статті з позиції лікаря-гематолога й терапевта наведено аргументи щодо доцільності застосування на амбулаторному етапі лікування SARS-CoV-2 агресії антитромботичного ефекту аспірину в дозах від 75 до 160 мг/добу протягом 7-10 днів. Застосування аспірину в комплексній терапії COVID-19 потребує ретельного вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: пандемія COVID-19, антитромботична терапія, ацетилсаліцилова кислота.

Зважаючи на відсутність препаратів прямої противірусної дії в комплексній терапії COVID-19, здійснення дійового патогенетичного лікування, починаючи вже з амбулаторного етапу, має надважливе значення. Виходячи із викладеної в попередній статті* етапності патогенезу агресії SARS-CoV-2, потенційно перспективним щодо оптимізації комплексної терапії COVID-19 є раннє застосування засобів, які потенційно здатні ефективно запобігати ураженню ендотелію судин та утворенню тромбів. Прогресування на третьому етапі локального, а на четвертому й поліорганного ураження ендотелію судин вірусом SARS-CoV-2, розвиток так званого «ендотелііту» [1, 2] та утворення тромбів [2] неминуче призводить до найгірших наслідків [3].

Як свідчить здійснений нами аналіз еволюції протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від затвердженого наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях із змінами та доповненнями, внесеними наказами від 10 квітня 2020 року № 852, 21.07.2020 № 1653, 17.09.2020 № 2116, 11.11.2020 № 2583, 20.11.2020 № 2693 до 31.12.2020 № 3094, у національних рекомендаціях вперше чітко визначено необхідність

проведення антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами (НМГ) для запобігання розвитку тромботичних ускладнень в їх вересневому варіанті. Включення антикоагулянтної терапії в комплексну терапію COVID-19 стало важливим результатом ретельного вивчення світовою медичною спільнотою патогенезу механізмів SARS-CoV-2 агресії.

На підставі ретельно врахованого й систематизованого світового та власного досвіду авторським колективом протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», «Стандартів медичної допомоги «COVID-19» та «Посібника з профілактики та лікування COVID-19» національні рекомендації щодо боротьби із пандемією коронавірусу SARS-CoV-2 постійно оптимізуються. Тож згідно з останньою редакцією протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094 [4], антикоагулянтна терапія НМГ обов'язково рекомендується до застосування в стаціонарних умовах лікування пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, при тяжкому та критичному перебігу захворювання, а от в амбулаторних умовах її проведення допускається тільки за попередніх показань чи в разі потреби продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. На практиці це фактично означає відсутність профілактики розвитку тромботичних

* «Практикуючий лікар», № 1, 2021, М.І. Дзєман, І.О. Родіонова. Протоколи «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» у реаліях першого року пандемії: погляд лікаря загальної практики та гематолога

© І.О. Родіонова, М.І. Дзєман

ускладнень у більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19. До того ж рекомендована таким пацієнтам симптоматична терапія жарознижувальними препаратами парацетамол та ібупрофен має свої застереження, серед яких при ужитку останнього засобу у високих дозах (2400 мг на добу) чи тривалому застосуванні можливі ризики артеріальних тромботичних ускладнень. Таким чином, питання профілактики «ендотелііту» та здійснення профілактичної антитромботичної терапії в більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19 на сьогодні залишається відкритим.

Загальновідомо, що судинний ендотелій представлений на внутрішній оболонці базальної мембрани гемосудин моношаром плоских полігональних клітин загальною масою близько 1,5 кг і площею 900 м² та, згідно із сучасними уявленнями, є важливим ендокринним органом організму [5, 6]. Ендокринна активність ендотелію в забезпеченні оптимального співвідношення вазодилатуючих (дезагрегантних, протизгортальних) та вазоконстрикторних (згортальних) субстанцій є визначальною. Сама будова судинної стінки створює певну закономірність у розподілі взаємодіючих факторів згортання та вазоконстрикції, а також протизгортання і вазодилатації. Судинний ендотелій покритий слизовим серпанком-глікокаліксом. У складі останнього глікопротеїни, яким характерні антиадгезивні властивості, і невеликий шар фібрину, що зв'язує тромбін. Саме тромбоцити завдяки розпізнаванню їхніми рецепторами певних мембранних білків субендотеліального матриксу миттєво реагують на пошкодження цілісності ендотелію адгезією. Серед субстанцій, що активують тромбоцити, — тромбін, фактор активації тромбоцитів, тромбоксан, серотонін, аденозин-дифосфат (АДФ), норадреналін. Та найпотужнішим стимулом для адгезії тромбоцитів є власне колаген субендотеліального матриксу, а також тромбін [7]. Викликана будь-яким агоністом агрегація тромбоцитів завершується формуванням містків між адгезивними білками (фібриноген, фактор Віллебранда, фібронектин) і активованими рецепторами тромбоцитів. Пусковим моментом тромбозів при SARS-CoV-2 агресії є власне первинне ураження ендотелію легеневих капілярів. Клінічна практика засвідчує, що вже на цьому етапі в пацієнтів із COVID-19 спостерігається підвищення рівнів D-димеру і фібриногену, що визначає початок запального процесу в ендотелії судин. І в працях Tang N. et al. [7], Yin S. et al. [9] показано, що підвищений рівень D-димеру є несприятливою ознакою перебігу COVID-19. У подальшому, невпинно реплікуючи та руйнуючи ендотелій судин, вірус SARS-CoV-2 безпосередньо масивно виділяється безпосередньо в кров. За розвитку «ендотелііту»

маємо масивний викид у кров фактора Віллебранда та фібронектину, потужну активацію тромбоцитів і, відповідно, розвиток тромбозів. Саме з тромбозами і пов'язана чимала частина смертельних випадків від COVID-19 [3].

У лікарській практиці уникнення поліпрагмазії є вкрай необхідною умовою досягнення комплаєнтності (усвідомленої співпраці між лікарем і пацієнтом). За ситуації викликаного в суспільстві пандемією COVID-19 посттравматичного стресового розладу це має надзвичайне значення та безпосередній вплив на лікувальний процес. Тож за умов, що склались (відсутність протівірусного препарату прямої дії), застосування на першому та другому етапах SARS-CoV-2 агресії лікувального засобу із гармонійно поєднаною жарознижувальною, знеболювальною, протизапальною й профілактичною антитромботичною дією виглядає оптимальним варіантом медикаментозної терапії. Щодо цього цікавим є досвід клінічної практики першого року пандемії стосовно більш сприятливого перебігу коронавірусної хвороби в пацієнтів, які тривалий час до і під час SARS-CoV-2 агресії здійснювали первинну профілактику серцево-судинних недуг, приймаючи ацетилсаліцилову кислоту (до 100 мг на добу). За нашими спостереженнями, у пацієнтів із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти рівень D-димеру залишався контрольованим. А в жовтні 2020 року в журналі «Anesthesia and Analgesia» вчені Мерілендського університету та інших дослідницьких центрів США оприлюднили результати своїх досліджень із цього приводу [10]. У процесі дослідження, яке проводилося вченими Медичної школи Університету Меріленда (UMSOM), було проаналізовано перебіг захворювання COVID-19 у 412 пацієнтів (середній вік — 55 років), які були госпіталізовані протягом останніх декількох місяців. Понад чверть пацієнтів із метою захисту від серцево-судинних ризиків щодня приймали низькі дози аспірину (зазвичай 81 мг) перед госпіталізацією та відразу після госпіталізації. Згідно з отриманими даними, госпіталізовані пацієнти з COVID-19, які щодня приймали низькі дози аспірину, демонстрували значно нижчу частоту ускладнень і смерті. Отже, американські дослідники-інтерністи зазначають, що аспірин не діє на сам вірус, однак може покращувати стан пацієнта, адже перешкоджає утворенню тромбів. Регулярний прийом аспірину здатний знизити ризики ускладнень і смерті при COVID-19. За їхніми даними, застосування аспірину дало можливість знизити на 44% необхідність підключення пацієнта до апарата штучної вентиляції легень, 43% — ризик надходження до реанімації і, що найбільш важливо, на 47% — ризик смерті. І співавтор дослідження, доктор Майкл Маззеффі щодо цього зауважує: «Ми вважаємо,

що запобігаючи утворенню мікротромбів, ефект розрідження крові від аспірину суттєво покращує прогноз пацієнтів із COVID-19». За цього автори відзначають, що в пацієнтів із групи аспірину під час госпіталізації не спостерігалось значного збільшення небажаних явищ, таких як сильна кровотеча. Однак дослідники попереджають, що робити занадто оптимістичні висновки за даними їхнього пілотного дослідження не варто. «Цей результат має бути підтверджений у рандомізованих клінічних дослідженнях, — зазначає провідний автор дослідження доктор Джонатан Чоу. — Якщо наш результат підтвердиться, це зробить аспірин першим широко доступним із безрецептурних ліків для зниження смертності серед пацієнтів із COVID-19». А вже в березні 2021 року ізраїльські вчені з Leumit Health Care Services, Університету Бар-Ілан і Медичного центру Бар-зілай, посилаючись на результати проведених ними досліджень, повідомили, що пацієнти, які вживали профілактичні дози аспірину, видужували в середньому на два або три дні швидше, на відміну від тих, які аспірин не приймали [11].

За цього потрібно зазначити, що в експерименті із тваринами та в клінічних дослідженнях було встановлено, що введення аспірину в профілактичних дозах при гострому респіраторному дистрес-синдромі забезпечувало високу виживаність [12]. І тут пригадаємо, що свою назву генерація новоявлених коронавірусів-патогенів SARS (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), власне, й отримала відповідно до основного прояву клінічної картини захворювання, яке вони викликають, — тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС — англ. severe acute respiratory syndrome, SARS). Судячи із таблиці, SARS шляху еволюційного виділення із великого сімейства коронавірусів набули здатності призводити до тяжкого гострого респіраторного синдрому [13]. Проте в дослідженнях [10] доведено, що, власне, чим вищий рівень фактора Віллебранда, тим вища ймовірність респіраторного дистресу. А як зазначалося раніше, фактор Віллебранда є важливим чинником процесу розвитку тромбозів. Саме він, взаємодіючи зі специфічними рецепторами на мембрані тромбоцитів, забезпечує їх

Таблиця. Можливі ускладнення грипу та інших вірусних ГРЗ [13]

Ускладнення	Гострі респіраторні захворювання									
	Грип	Пташиний грип	Парагрип	Аденовірусні захворювання	Риновірусна інфекція	Риносинциїтна інфекція	Реовірусна інфекція	Коронавірусна інфекція	SARS	Ентеровірусна інфекція
Специфічні										
Геморагійний токсичний набряк легень	+	?	-	-	-	-	-	-	+	-
Респіраторний дистрес-синдром	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Несправжній круп	+	?	+	+	-	+	-	+	-	-
Бронхіальна астма	+	?	-	-	+	+	-	-	?	-
Ателектази	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Бронхоектатична хвороба	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Гломерулонефрит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Менінгоенцефаліт	+	+	+	-	-	+	+	-	?	+
Арахноідит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Синдром Гієна – Барре	+	?	-	-	-	-	-	-	?	+
Поліневрит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Синдром Рея	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Синдром раптової смерті	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Міокардит	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Ендокардит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Перикардит	-	-	-	+	-	-	-	-	?	+
Гостра ниркова недостатність	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+
Неспецифічні										
Гепатит	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
Хвороба Педжета	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Лейкоз	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Зневоднення	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Міозит	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Тромбози	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Примітка: + розвивається; - не розвивається; ? не з'ясовано.

адгезію навіть при високій швидкості кровотоку і дозволяє утворювати тромби навіть у великих кровоносних судинах (як венозних, так і артеріальних). Оскільки розробка безпечної та ефективної тромбoproфілактики й стратегії лікування тромботичних ускладнень при COVID-19 набула принципово важливого значення, давайте визначимось, як із вирішенням цього надзавдання співвідносяться відомі фармакологічні ефекти аспірину.

Аспірин — торгова назва препарату ацетилсаліцилової кислоти запатентована німецьким акціонерним товариством Bayer. Це стало можливим завдяки тому, що Фелікс Хоффман 10 серпня 1897 року вперше отримав зразки ацетилсаліцилової кислоти у формі, можливі для медичного застосування [14]. Зробив він це, працюючи в лабораторії фірми *Farbenfabriken Bayer*, використовуючи метод ацетилювання. Він став першим в історії хіміком, кому вдалося отримати хімічно чисту саліцилову кислоту в стабільній формі. Сировиною для отримання ацетилсаліцилової кислоти слугувала кора дерева білої верби (*Salix alba L.*). Зрештою, лікувальні середники, що виготовлені з верби та інших багатих на саліцилат рослин, відомі ще із давньошумерських глиняних табличок, давньоєгипетського папіруса Еберса і трактатів Гіппократа. З давніх-давен вони використовувалися як жарознижувальний засіб, наприклад у вигляді відвару. Із стародавніх часів кора, заготовлена для приготування відвару, у медиків мала свою назву — *Salicis cortex*. Однак до розробки Фелікса Хоффмана всі терапевтичні засоби з кори верби мали дуже серйозний побічний ефект — вони викликали сильний біль у животі та нудоту. Тож Bayer 1 лютого 1899 року запатентувала новий лікарський засіб під торговою маркою «аспірин». Ця торгова назва є символічною і походить від слів «*acetic*», що підкреслює значущість ацетилювання, і *Spiraea ulmaria* — латинського найменування спіреї в'язолистої, рослини з найбільшим вмістом саліцилатів. У багатьох країнах ця торгова назва і сьогодні залишається зареєстрованим товарним знаком цієї компанії, тоді як в інших вже стала генеричною назвою. На сьогодні аспірин як препарат із комплексною протизапальною, знеболювальною, жарознижувальною, антитромботичною та імунодепресивною дією є одним із найуживаніших у клінічній практиці [15].

Отже, аспірин є оцтовокислим ефіром саліцилової кислоти, в одній молекулі якого вдало поєднані дві біологічно активні частини, що діють незалежно одна від одної: реактивна ацетильна та саліцилатна групи [16]. Більшість знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних ефектів аспірину зумовлені

застосуванням саліцилатного компонента у високих дозах: у дорослих 0,25-1 г 3-4 рази на добу (до 3 г на добу). Конкретніше щодо цього С.А. Серик [16] дає таку градацію: від 325-600 мг — анальгивна, до 1,2 г — протизапальна. При застосуванні аспірину в дозі 100-300 мг/добу проявів вищезазначеної «саліцилатоподібної дії» не спостерігається. При низьких дозах ацетилсаліцилової кислоти залишається вираженою її фармакологічна дія, пов'язана з ацетилюванням молекулярних мішеней (яких ідентифіковано на сьогодні понад 500 [17]). У 70-х роках минулого сторіччя було встановлено, що аспірин, віддаючи свій оцтовий залишок одній із їх амінокислот активного центру білка молекулярної мішені, незворотно інгібує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) [18]. Тут потрібно мати на увазі, що оскільки щодня в середньому оновлюється 10-12% циркулюючих тромбоцитів, то у зв'язку із незворотною блокуванням аспірином синтезу тромбоксану відновлення його є можливим тільки через 10 днів. За цього зазначимо, що до 160 мг блокується синтез тромбоксану, і його антиагрегаційна дія ефективно реалізується ще на тлі повноцінного функціонування простацикліну [19]. Простациклін є антагоністом тромбоксану і протидіє агрегації тромбоцитів та викликає вазодилатацію. Його ефекти пов'язані з активацією аденілатциклази та підвищенням рівня цАМФ у тромбоцитах. За дози 160 мг починає порушуватись синтез простацикліну ендотеліоцитами кровоносних судин, а понад 300 мг і блокується [3, 19, 20]. Окрім того, ацетилювання ендотеліальної NO-синтази зумовлює її активацію та веде до посилення вироблення оксиду азоту [12, 18, 21, 22]. Важливо також, що ацетилювання ЦОГ-2 призводить до трансформації профілю її активності в ліпоксигеназу, а продукція ліпоксинів зупиняє запальну реакцію. І, таким чином, антитромботичні дози аспірину мають і певний протизапальний ефект (див. рис.) [16]. Клінічна практика свідчить, що застосування ацетилсаліцилової кислоти на амбулаторному етапі лікування COVID-19 потребує прийому не більше ніж 7-10 днів. Зазначимо, що вже доведено — за потреби з аспірином можливим є й одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів [23]. Зрозуміло, що у випадку із COVID-19 це потребує особливо ретельного вивчення.

Таким чином, клінічна практика та теоретичне обґрунтування дозволяють зробити висновок про те, що на амбулаторному етапі лікування антитромботичний ефект аспірину в дозах від 75 до 160 мг на добу протягом 7-10 днів у комплексній терапії SARS-CoV-2 агресії є перспективним і потребує ретельного вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях.

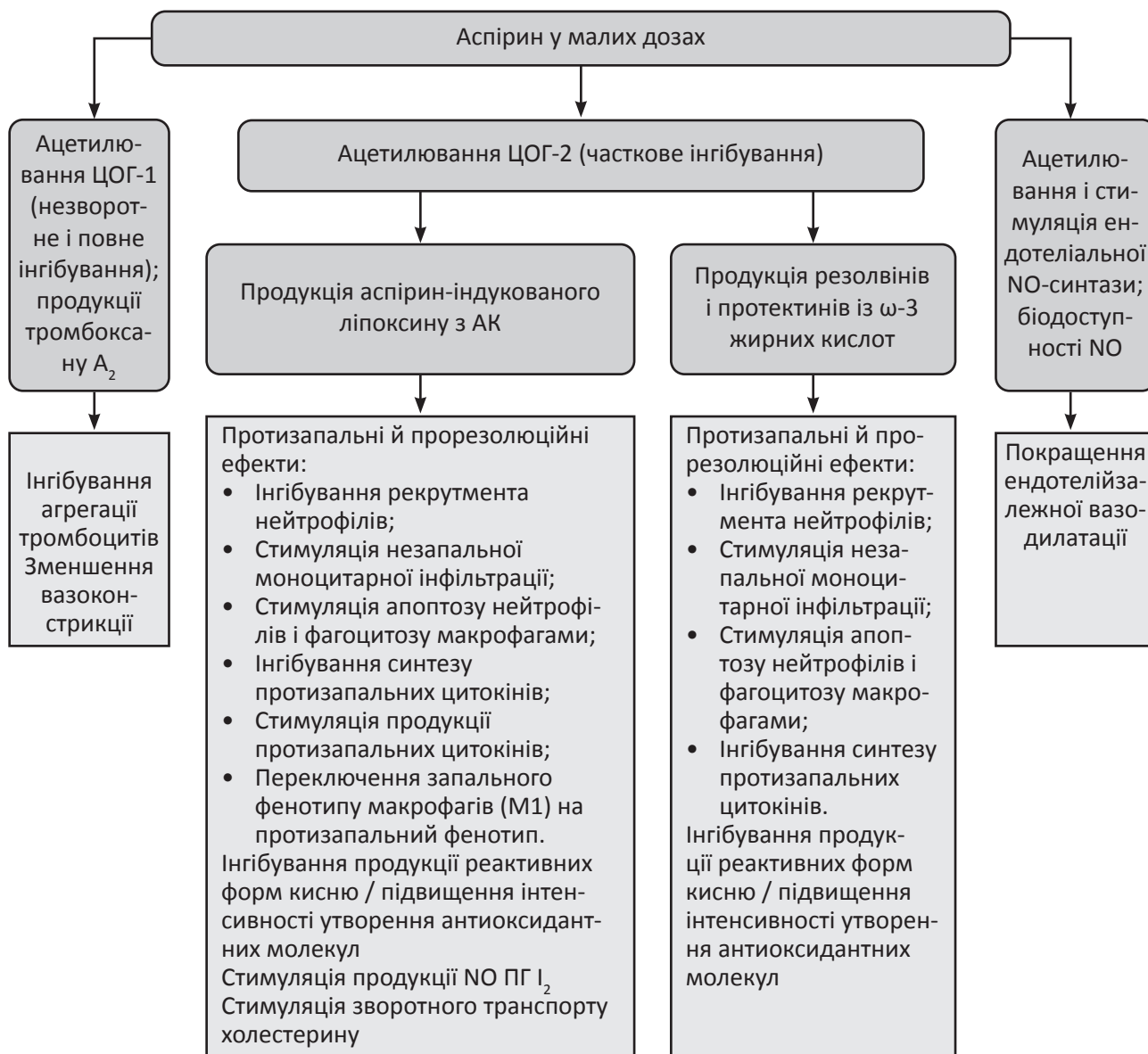


Рис. Основні протективні ефекти низьких (антитромботичних) доз аспірину, адаптовано за С.А. Серик [16] із модифікацією [12]

Примітка: ЦОГ — циклооксигеназа; АК — арахідонова кислота; ПГ I₂ — простагландин I₂ (простациклін); NO — оксид азоту.

Список використаної літератури

1. Ackermann Maximilian, Verleden Stijn E., Kuehnel Mark, Haverich Axel, Welte Tobias Laenger, Florian, Vanstapel Arno, Werlein Christopher, Stark Helge, Tzankov Alexandar, Li William W., Li Vincent W., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2020; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
2. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Текст] / *Antiplatelet Trialists' Collaboration* // *BMJ.* — 2002. — Vol. 324. — P. 71-86.
4. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/28069-dn_3094_31_12_2020_dod.pdf
5. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая, Г.В. Дужак // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — № 4. — С. 5-10.

6. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока [Текст] / З.А. Лупинская // *Вестник КРСУ*. — 2003. — № 7. — С. 75-82.
7. Абросимов В.Н. Антитромбоцитарные препараты [Текст] // В кн. *Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие* / В.Н. Абросимов, Л.А. Жукова, С.И. Готов [и др.]. — 2-е изд., доп. и перераб. — Рязань: ФГОУ ВО «РязГМУ Минздрава России», 2015. — С. 120. — 209 с.
8. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [Текст] // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18 (4). — P. 844-847.
9. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 [Текст] // *J. Thromb. Thrombolysis*. Published online April 3, 2020.
10. Chow, Jonathan H. et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Anesthesia & Analgesia*. — 2020. — Volume Publish Ahead of Print — Issue. doi: 10.1213/ANE.0000000000005292 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Decreased.95423.aspx
11. Coronavirus: Aspirin may help prevent infection, Israeli study shows [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.jpost.com/health-science/coronavirus-aspirin-may-help-prevent-infection-israeli-study-shows-661682>
12. Costa A.C., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs [Текст] // *Rev. Port. Cardiol.* — 2017. — Vol. 36, № 7-8. — P. 551-567.
13. Свінціцький А.С., Дзєман М.І. Хвороби органів дихання [Текст] / В кн.: *Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.)* / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар та ін.; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСБ «Медицина», 2014. — С. 272-408.
14. Desborough M.J.R., Keeling D.M. The aspirin story — from willow to wonder drug [Текст] / *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 177, № 5. — P. 674-683.
15. WHO Model List of Essential Medicines, 16th list, March 2009 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/sixteenth_adult_list_en.pdf
16. Серик С.А. Аспирин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность [Текст] / С.А. Серик // *Рациональная фармакотерапия*. — 2017. — № 3. — С. 28-44. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://rph.com.ua/ru-issue-article-1631>
17. Wang J., Zhang C.J., Zhang J., et al. Mapping sites of aspirin-induced acetylations in live cells by quantitative acid-cleavable activity-based protein profiling (QA-ABPP) [Текст] // *Sci. Rep.* — 2015. — Vol. 5. — P. 7896.
18. Schrör K., Rauch V.H. Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system [Текст] // *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* — 2015. — Vol. 121, Pt. A. — P. 17-23.
19. Долженко М.Н. До питання про взаємодію, безпеку і резистентність до аспірину [Електронний ресурс] / М.Н. Долженко. — *Електронний науково-практичний журнал про кардіологію*. — 08.03.2011. — Стаття 44. — Режим доступу: <http://www.webcardio.org/do-pytannya-pro-vzajemodiju-bezpeku-i-rezistentnistj-do-aspirynu.aspx>
20. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 166-81.
21. Taubert D., Berkels R., Grosser N., et al. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action [Текст] // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 143, № 1. — P. 159-165.
22. Hennekens C.H., Schneider W.R., Pokov A., et al. A randomized trial of aspirin at clinically relevant doses and nitric oxide formation in humans [Текст] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 344-348.
23. До питання одночасного застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ацетилсаліцилової кислоти: фармакодинамічна взаємодія, ефективність, підходи до індивідуалізації призначення [Текст] / *Український ревматологічний журнал*. — 2012. — № 47. — С. 25-28. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/2805/do-pitannya-odnochasnogo-zastosuvannya-nesteroidnix-protizapalnix-preparativ-ta-acetilsalicilovoi-kisloti-farmakodinamichna-vzayemodiya-efektivnist-pidhodi-do-individualizacii-priznachennya#ru>

Надійшла до редакції 22.03.2021 р.

ANTITHROMBOTIC THERAPY AT THE FIRST STAGES OF SARS-COV-2 AGGRESSION AS AN IMPORTANT FACTOR OF INCREASING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF COVID-19: GENERAL PRACTITIONER AND HEMATOLOGIST POINT OF VIEW

I.O. Radionova, M.I. Dzeman

Abstract

From the standpoint of a hematologist and therapist, the article presents arguments regarding the expediency of using the antithrombotic effect of aspirin in doses of 75 to 160 mg/day for 7-10 days in the outpatient treatment of SARS-CoV-2. The use of aspirin in the complex therapy of COVID-19 requires careful study in randomized clinical trials.

Keywords: pandemic COVID-19, antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid.