

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Kritiškai sunkių COVID 19 pacientų antikoaguliacija ir tromboembolinės komplikacijos
(literatūros apžvalga)**

**Anticoagulation and Thrombotic Complications in Critically Ill COVID-19 Patients
(Literature Review)**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Gabriela Kardis VI kursas, 7 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos institutas
Anesteziologijos ir Reanimatologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. Ieva Jovaišienė, MD, PhD

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas gabriela.kardis@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA

1. ĮVADAS.....	3
2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	3
3. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI, LEMIANTYS COVID-19 SUKELIAMĄ PROTROMBOTINĘ BŪKLĘ.....	4
4. COVID-19 BŪDINGI POKYČIAI KOAGULOGRAMOJE.....	7
5. RIZIKOS VEIKSNIAI TARP KRITIŠKAI SUNKIŲ PACIENTŲ, LEMIANTYS DIDESNĮ TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ DAŽNĮ.....	9
6. TROMBOEMBOLINĖS KOMPLIKACIJOS KRITIŠKAI SUNKIŲ COVID-19 PACIENTŲ TARPE.....	9
7. INDIKACIJOS PROFILAKTINEI ANTIKOAGULIACIJAI.....	13
8. PROFILAKTINĖS ANTIKOAGULIACIJOS STRATEGIJOS KRITIŠKAI SUNKIEMS COVID-19 PACIENTAMS.....	14
8.1. ANTIKOAGULIANTO PARINKIMAS.....	14
8.2. DOZĖS PARINKIMAS.....	15
8.2.1. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ DAŽNIUI.....	15
8.2.2. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA KRAUJAVIMO DAŽNIUI.....	17
8.2.3. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA MIRTINGUMUI.....	18
9. GAIRIŲ REKOMENDACIJOS.....	20
10. TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ MONITORAVIMO, DIAGNOSTIKOS, GYDYMO YPATUMAI KRITIŠKAI SUNKIEMS COVID-19 PACIENTAMS.....	21
11. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	22
12. LITERATŪRA.....	23

SANTRAUKA

Intensyvios terapijos skyriuose, dėl didelės tromboembolinių komplikacijų rizikos, hospitalizacijos metu profilaktiškai skiriami antikoagulantai. COVID-19 pandemijos metu pastebėta, kad net ir skiriant įprastą profilaktinę dozę, padažnėjo šių komplikacijų kritiškai sunkiems pacientams. Pradėta svarstyti apie antikoagulantų dozės didinimą, kai kuriose ligoninėse pradėta skirti padidintą profilaktinę arba terapinę dozę, tačiau dėl greitai besivystančios situacijos ir tyrimų trūkumo nebuvo žinoma tokios strategijos įtaka trombozių dažniui, kraujavimui, pacientų mirtingumui. Praėjus 5 metams nuo pandemijos pradžios, dabar turime randomizuotų kontrolinių tyrimų rezultatus, kurių dėka galime padaryti išvadas, padėsiančias pasirinkti tinkamą strategiją tromboembolinių komplikacijų prevencijai kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams.

Tikslas: išanalizuoti naujausius literatūros šaltinius apie kritiškai sunkių COVID-19 ligonių tromboembolinių komplikacijų dažnį, ypatumus ir skirtingų profilaktinės antikoaguliacijos taikymo strategijų įtaką tromboembolijų, kraujavimo ir mirtingumo dažniui, pateikiant išvadas ir rekomendacijas.

Metodai: literatūros paieška ir atranka atlikta naudojantis „PubMed“ duomenų baze. Šaltinių paieškai naudoti raktažodžiai ir jų junginiai: „COVID-19“, „intensive care unit“, „critical“, „thromboembolic complications“, „thrombosis“, „anticoagulants“. Atrinkti atviros prieigos straipsniai publikuoti anglų kalba iki 2024 metų balandžio mėnesio.

Rezultatai ir išvados: kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams padidėja tromboembolinių komplikacijų rizika, simptominė trombozė įvyksta nuo 11% iki 49% pacientų, šios komplikacijos susijusios su didesniu mirtingumu. Dauguma tromboembolinių komplikacijų įvyksta veninėje kraujotakoje, o autopsijų tyrimų duomenys rodo lokalią mikrotrombozę plaučiuose. Šiai pacientų grupei trombozių prevencijai turi būti skiriama standartinė profilaktinė mažos molekulinės masės heparinų arba nefrakcionuoto heparino dozė. Didesnės dozės neturėjo įtakos mirtingumui, nemažino tromboembolinių komplikacijų dažnio ir kėlė didesnę kraujavimo riziką. Veninių tromboembolijų diagnostika ir gydymas COVID-19 pacientams nesiskiria nuo neinfekuotų pacientų.

Raktažodžiai: tromboembolinės komplikacijos, profilaktinė antikoaguliacija, COVID-19

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic it came to the attention that despite usual prophylaxis, there was a significant increase in the incidence of thromboembolic complications in critically ill patients. Escalation of the anticoagulant dosage has been considered, but due to the rapidly evolving situation, the impact of different strategies on the incidence of thrombotic events, bleeding, and mortality was unknown. Now, over 5 years since the first COVID-19 case, results of randomised controlled trials are available, allowing us to choose the appropriate preventative strategy for these patients.

Aim: to analyse recent literature on the incidence and characteristics of thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients and the impact of different thromboprophylaxis strategies on the incidence of thromboembolism, bleeding, and mortality, providing conclusions and recommendations.

Methods: the PubMed database was searched using the keywords "COVID-19", "intensive care unit", "critical", "thromboembolic complications", "thrombosis", "anticoagulants". Open-access articles in English published up to April 2024 were selected and analysed.

Results and conclusions: critically ill COVID-19 patients face an increased risk of thromboembolic complications; symptomatic thrombosis occurs in 11% to 49% of cases and is associated with increased mortality. Most complications occur in the venous circulation, while autopsy findings show pulmonary microthrombosis. This group of patients should be administered with standard prophylactic doses of low molecular weight heparins or unfractionated heparin. Higher doses didn't reduce mortality or thrombosis incidence and carried a higher risk of bleeding. The diagnostic workup and treatment of venous thromboembolism in COVID-19 patients do not differ from uninfected patients.

Keywords: thrombotic complications, thromboprophylaxis, COVID-19

1. ĮVADAS

SARS-CoV-2 virusas, pirmą kartą identifikuotas 2019 metų gruodį Kinijos Uhano mieste, sukėlė prieš tai nematyto masto pandemiją. Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis, nuo 2020 metų sausio 5 dienos iki 2024 metų kovo 31 dienos, visame pasaulyje nustatyta 775 milijonų COVID-19 ligos atvejų ir įvyko 7 milijonai mirčių, sukeltų COVID-19 ligos (1). Nors 2023 metų gegužės 5 dieną PSO paskelbė, kad COVID-19 liga nebėra tarptautinio masto ekstremali visuomenės sveikatos krizė, ši infekcija ir ja sergančių pacientų skaičius iškėlė daug klausimų ir iššūkių COVID-19 ligos gydyme, į kuriuos iki šiol nėra galutinio atsakymo. Nuo 5% iki 22% hospitalizuotų pacientų išsivysto kritiškai sunki būklė (2,3). Pirmiausiai apibrėžiama kaip kvėpavimo takų liga, COVID-19 turi platų ekstrapulmoninį pasireiškimą, o viena iš jos komplikacijų – tromboembolijos. Jau pandemijos pradžioje buvo atkreiptas dėmesys į neįprastai didelį tromboembolijų, ypač veninėje kraujotakos sistemoje, dažnį tarp sergančiųjų COVID-19 liga (4). Šių komplikacijų padaugėjimas buvo labiau pastebimas kritinės būklės ligoniams, gydomiems intensyvios terapijos skyriuje (5). Pacientai intensyvios terapijos skyriuje turi padidėjusią tromboembolinių komplikacijų riziką dėl ilgos imobilizacijos, dirbtinės plaučių ventiliacijos, įvestų kateterių, veninės stazės, šios komplikacijos yra susijusios su pacientų mirtingumu, todėl klinikinėje praktikoje profilaktinė antikoagulantų dozė rekomenduojama visiems pacientams, gydomiems šiame skyriuje (6). COVID-19 pandemijos metu gydytojus ir ekspertus pasaulyje neramino tai, kad išaugęs tromboembolinių komplikacijų dažnis buvo stebimas ir intensyvios terapijos skyriuose, kur buvo taikoma įprasta profilaktika antikoagulantais, todėl daug dėmesio ir vykusių tyrimų buvo skirta šių komplikacijų prevencijai (7). Šio darbo tikslas – išanalizuoti naujausius literatūros šaltinius apie kritiškai sunkių COVID-19 ligonių tromboembolinių komplikacijų dažnį, jų ypatumus ir skirtingų profilaktinės antikoaguliacijos taikymo strategijų įtaką tromboembolijų, kraujavimo ir mirtingumo dažniui, pateikiant išvadas ir rekomendacijas.

2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška ir atranka atlikta naudojantis „PubMed“ medicinos duomenų baze. Literatūros šaltinių paieškai naudoti raktažodžiai ir jų junginiai: „COVID-19“, „intensive care unit“, „critical“, „thromboembolic complications“, „thrombosis“, „anticoagulants“, „venous thromboembolism“. Buvo atrinkti atviros prieigos straipsniai publikuoti anglų kalba. Šaltinių

publikavimo data nebuvo ribota. Analizuoti šaltiniai, publikuoti iki 2024 metų balandžio mėnesio.

3. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI, LEMIANTYS COVID-19 SUKELIAMĄ PROTROMBOTINĘ BŪKLĘ

Tam, kad išvengti COVID-19 ligos sukeltų tromboembolinių komplikacijų, svarbu įsigilinti į patofiziologines priežastis, lemiančias protrombotinę būklę. Tikslūs mechanizmai ląstelių ir molekulių lygmenyje nėra iki galo žinomi, tačiau publikuoti tyrimai šia tema leidžia manyti, kad COVID-19 koagulopatijos vystymesi dalyvauja eilė skirtingų organizmo sistemų. Pagrindinį vaidmenį atlieka kraujagyslių endotelio, imuninės, krešėjimo ir fibrinolizės sistemų sąveika, kurios rezultatas – padidėjusio krešumo būklė ir trombozė. Šių sistemų aktyvaciją inicijuoja ne tik tiesioginis viruso sukeltas pažeidimas, bet ir organizmo atsakas į infekciją. Į patogenezę įtraukti visi trys Virchovo triados komponentai – kraujagyslių sienelės pažeidimas, padidėjęs kraujo krešumas ir kraujo tėkmės pokyčiai.

Kaip ir SARS-CoV, SARS-CoV-2 viruso pagrindinis taikynys – plaučių epitelis, į kurį jis patenka prisijungdamas prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (AKF2) receptoriaus (8). Šis receptorius gausiai nustatomas ne tik plaučių alveolių epitelinėse ląstelėse, tačiau taip pat ir kituose audiniuose, tame tarpe ir kraujagyslių endotelio ląstelėse (9,10). Manoma, kad virusas gali tiesiogiai pažeisti kraujagyslių endotelį sąveikaudamas su ant endoteliocitų esančiu AKF2 receptoriu (10). Pažeista plaučių kraujagyslių sienelių struktūra nustatoma mirusių nuo COVID-19 ligos autopsijose – endotelio ląstelių membranos pažeistos, o ląstelių viduje nustatoma į SARS-CoV-2 virusą panaši struktūra (11). Net ir sergantiems lengva COVID-19 forma periferiniame kraujyje nustatomas iki 100 kartų didesnis nei sveikoms kontrolėms cirkuliuojančių endoteliocitų skaičius, šių ląstelių membrana yra stipriai pažeista, o pažeidimų spindis atitinka viruso superkapsidės dydį (10). Endotelis gali būti pažeidžiamas ar aktyvuojamas ne viruso tiesiogiai, o infekcijos išprovokuoto stipraus uždegiminio atsako, juo metu išskirtų mediatorių (12). Įvykus endotelio ląstelės pažeidimui arba aktyvacijai vystosi eilė procesų, turinčių krešėjimą skatinantį poveikį: sutrinka endotelio antikoaguliacinė funkcija ir fibrinolizė, didėja prokoaguliacinių faktorių ekspresija, įvyksta masyvus von Willebrando faktoriaus (vWF) išskyrimas, išsiskiria uždegimą skatinantys mediatoriai, tokie kaip interleukinas-6 (IL-6) (13,14). Intensyvų endotelio pažeidimą COVID-19 ligoniams atspindi vWF antigeno, plazminogeno

aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1), cirkuliuojančių endotelio ląstelių koncentracijos padidėjimas (10,15,16).

Lemtingą vaidmenį tromboembolinių komplikacijų patogenezėje turi ir uždegiminis atsakas į COVID-19 infekciją. Virus sukeltas alveolių ir endotelio ląstelių pažeidimas skatina imuninės sistemos ląstelių aktyvaciją, prouždegiminių citokinų ir chemokinių produkciją (9). Panašus reiškinys vyksta sepsio metu, kai dėl intensyvios uždegiminės reakcijos ir išskirtų citokinų didėja audinių faktoriaus ekspresija, inicijuojama išorinė krešėjimo kaskada - vystosi koagulopatija, kuri ilgainiui virsta diseminuotos intravazalinės koaguliacijos (DIK) sindromu (17). Sunkios COVID-19 infekcijos metu aktyvuojama komplemento sistema, makrofagai, kitos imuninės ląstelės, trombocitai, vyksta staigus citokinų ir kitų uždegiminių markerių išskyrimas, kitaip vadinamas citokinų audra (18, 19). Šie citokinai taip pat aktyvuoja endotelio ląsteles, didina audinių faktoriaus ekspresiją, tuo pačiu toliau skatindami protrombotinės būklės vystymąsi (18,19,20). Pastebėta, kad Il-6 koncentracija atspindi ligos sunkumą - kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams nustatoma 10 kartų didesnė Il-6 koncentracija nei sunkiems pacientams, o uždegimo žymenų koncentracija koreliuoja su cirkuliuojančių koaguliacijos komponentų ir fibrinolizės inhibitorių kiekiu (20,21,22). Sergantiems COVID-19 buvo nustatoma didesnė komplemento sistemos 5a ir 4 komponentų koncentracija nei kitiems pacientams priėmimo skyriuje, komplemento sistemos aktyvacija buvo siejama su mikrotromboze (16,23). Į kraujagyslės pažeidimo vietą atvyksta neutrofilai bei kitos imuninės sistemos ląstelės, kurios gamina ir išskiria ekstravaskulinius neutrofilų spąstus (NET), į tinklą panašias struktūras, kurių užduotis – pašalinti invazinius mikroorganizmus (24). Sutrikus jų gamybos ir išskyrimo reguliacijai, šios struktūros turi potencialą inicijuoti ir dalyvauti uždegiminių ir trombotinių procesų patogenezėje (24). COVID-19 ligoniams nustatomi padidėję NET žymenų kiekiai, ypač sergantiems ūminiu respiracinio distreso sindromu (ŪRDS), jų koncentracija buvo susijusi su ūmios fazės reaktantų koncentracija (24). SARS-CoV-2 virusas geba prisijungti prie CD-147 receptoriaus ant trombocitų, tai vienas iš mechanizmų kaip įvyksta ūmi jų aktyvacija (25). Sunkios būklės pacientams nustatoma padidėjusi trombocitų aktyvacija ir trombocito-monocito komplekso formavimasis, kas taip pat skatina audinių faktoriaus ekspresiją (26).

Vystantis uždegimui, imuninės sistemos ir aktyvuoto endotelio sąveikai, inicijuojamos ir išorinė, ir vidinė krešėjimo kaskados. Endotelio ląstelių pažeidimas, prouždegiminių citokinų išskyrimas, trombocitų, kitų ląstelių aktyvacija skatina aktyvaus audinių faktoriaus ekspresiją,

kuris inicijuoja išorinę krešėjimo kaskadą (27). Padidėjusi audinių faktoriaus ekspresija nustatoma autopsijų metu mirusių nuo COVID-19 ligos plaučių audinyje, o didesnė cirkuliuojančio audinių faktoriaus koncentracija susijusi su COVID-19 ligos sunkumu ir mirtingumu (28,29). COVID-19 pacientams aktyvuojama ir vidinė krešėjimo kaskada, ką atspindi padidintas XII faktoriaus išnaudojimas, lyginant su pacientais, sergančiais gripo sukeltu ŪRDS (30).

Manoma, kad šie uždegiminiai mechanizmai ir intensyvi reakcija į patogeną pirmiausiai vystosi plaučiuose (13). Krešėjimo ir imuninės sistemos veikia kartu ir dalyvauja bendrame procese, siekiančiame apriboti patogeno plitimą – imunotrombozėje (31,32). Pernelyg intensyvi imunotrombozė sąlygoja krešulių susidarymą plaučių mikrocirkuliacijoje, kurie yra nustatomi mirusių nuo COVID-19 ligos plaučių autopsijose (11). Lokali mikrotrombozė vystosi ir progresuoja iki sisteminio pasireišimo - sutrinka endotelio funkcija, tęsiasi ūmus uždegimas, daugėja faktorių, skatinančių krešėjimo sistemos aktyvaciją (31). Didelis kiekis uždegiminių mediatorių ir padidėjusio krešumo būklė predisponuoja veninei ir arterinei trombozei sisteminėje kraujotakoje (33).

COVID-19 siejama ne tik su krešėjimą aktyvuojančių elementų padidėjimu kraujo plazmoje, tačiau taip pat ir su sutrikusia fibrinolize, ypačingai pacientams, sergantiems sunkia ligos forma (34,35). Vystantis ūmiai uždegiminei būklei ir endotelio disfunkcijai, didėja fibrinolizę skatinančio baltymo - audinių plazminogeno aktyvatoriaus (tPA), koncentracija, tą seka jo inhibitorių išskyrimas ir nuo hiperfibrinolizės greitai pereinama į hipofibrinolizę (33). Nors COVID-19 pacientams, lyginant su sveikomis kontrolėmis, nustatyta reikšmingai didesnė tPA koncentracija, tačiau fibrinolizės sistemos aktyvumas buvo reikšmingai sumažėjęs, o fibrinolizės inhibitoriaus, PAI-1, koncentracija, buvo dar labiau padidėjusi (15,34). Lyginant kritiškai sunkius COVID-19 pacientus su pacientais sergančiais gripo sukeltu ŪRDS pastebėta, kad COVID-19 pacientams formuojasi kompaktiški krešuliai, atsparūs fibrinolizei (30). Esant išreguliuotai fibrinolizės sistemai, šių krešulių lizė įvyksta dar lėčiau, tai gali prisidėti prie didesnio trombozių dažnio COVID-19 pacientams (30).

Iki 87% kritiškai sunkių COVID-19 pacientų nustatomas lupus antikoaguliantas, kuris įprastai siejamas su tromboembolinių komplikacijų rizika, jo aptikimo dažnis publikuotuose tyrimuose yra didesnis, nei sergantiems kitomis virusinėmis ligomis (4,36,37). Pacientų, kuriems buvo aptiktas lupus antikoaguliantas, išgyvenamumas buvo mažesnis, tačiau jo nustatymas

nebuvo susijęs su tromboembolinių įvykių dažniu (37). Kitame Prancūzijoje atliktame tyrime lupus antikoagulianto nustatymas nebuvo susijęs nei su didesne veninių tromboembolijų (VTE), nei mirties rizika (38). Antifosfolipidinių antikūnų vaidmuo COVID-19 tromboezėje lieka neaiški.

Kritiškai sunkiems pacientams papildomai veninę stazę sąlygoja ilgalaikė imobilizacija, dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) taikymas, ilga hospitalizacijos trukmė, intraveniniai kateteriai. COVID-19 pacientams stebėtas padidėjęs kraujo klampumas, kas gali lemti sulėtėjusią kraujo tėkmę (39). Kraujo plazmos klampumas įprastai padidėja dėl ląstelių skaičiaus arba plazmos baltymų kiekio padidėjimo, o COVID-19 pacientams stebima padidėjusi fibrinogeno koncentracija (30,39). Mikrotrombų susidarymas ir cirkuliavimas taip pat prisideda prie pakitusios kraujo tėkmės ir tolimesnės trombozės (32).

Su COVID-19 susijusi koagulopatija yra labai kompleksiškas ir dinamiškas procesas, įtraukiantis į save daugelį žmogaus organizmo sistemų, biocheminių ir ląstelių procesų. Tiksliai apibūdinti, kas inicijuoja tam tikrą patogenetinį mechanizmą ir kaip jie sąveikauja tarpusavyje, yra sunki užduotis. Tam tikri mechanizmai gali būti labiau aktyvūs ligos pradžioje arba kaip tik jai įsibėgėjus.

4. COVID-19 BŪDINGI POKYČIAI KOAGULOGRAMOJE

Sergantiems COVID-19 liga stebimi įvairių krešėjimo faktorių ir kitų medžiagų koncentracijos pokyčiai, bylojantis apie padidėjusį kraujo krešumą. Nors COVID-19 ligos, kaip ir sepsio, metu išsivysto stiprus imuninis atsakas ir masyvus uždegiminių mediatorių išskyrimas, krešėjimo parametrų pokyčiai ir klinika skiriasi nuo su sepsiu susijusios koagulopatijos ir DIK sindromo (40). DIK sindromui būdinga padidėjusi D-dimerų ir sumažėjusi fibrinogeno koncentracija, reikšmingai prailgėjęs protrombino laikas, trombocitopenija (40). Tuo tarpu COVID-19 pacientams būdinga padidėjusi D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija, o trombocitopenija ir pailgėjęs protrombino laikas nustatomi retai (41). Atsirado su COVID-19 susijusios koagulopatijos sąvoka. Pagrindiniai krešėjimo sistemos pokyčius atspindintys rodikliai, kurie laboratoriniuose tyrimuose nustatomi didelei daliai kritiškai sunkių COVID-19 pacientų, yra padidėjusi D-dimerų, fibrinogeno, vWF antigeno ir VIII faktoriaus koncentracija (4,15,22,36,42). Šių rodiklių padidėjimas siejamas su didesne plaučių arterijos tromboembolijos (PATE) rizika (43).

Pagrindinis sutrikusios hemostazės požymis šios ligos metu – didelė D-dimerų koncentracija. Jau pandemijos pradžioje pastebėta, kad hospitalizuotiems COVID-19 pacientams būdinga padidėjusi D-dimerų koncentracija, kuri yra susijusi su ligos sunkumu ir išgyvenamumo rodikliais bei prognozuoja nepageidaujamas kliniškes išėitis (41,44,45). Tarp hospitalizuotų COVID-19 pacientų D-dimerų koncentracija lygi arba didesnė nei 0,5 mg/l (500 ng/ml) nustatyta 46,4% pacientų, o Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje atliktame tyrime padidėjusi D-dimerų koncentracija buvo nustatyta daugiau nei 95% pacientų (4,46). Neišgyvenusiems buvo nustatoma reikšmingai didesnė D-dimerų koncentracija, o D-dimerų koncentracija didesnė nei 1 µg/mL (1000 ng/ml) 18 kartų didino mirties riziką (41). Kituose tyrimuose padidėjusi D-dimerų koncentracija taip pat yra siejama su tromboembolinių komplikacijų dažniu ir yra rizikos faktoriumi joms išsivystyti (5,15,47,48). Nustatoma D-dimerų koncentracija kritiškai sunkiems pacientams dažnai labai viršija slenkstį, naudojamą VTE atmetimui, tuo pačiu prarasdama savo diagnostinę vertę (49). Fibrino monomerų matavimas – alternatyva D-dimerų nustatymui ir specifinis intravaskulinės fibrinogenezės žymuo (49). Kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams pastebėta, kad nors buvo nustatoma labai aukšta D-dimerų koncentracija, tačiau fibrino monomerai išliko normoje, taigi didelio D-dimerų kiekio priežastimi šios ligos metu tikėtina nėra intravaskulinis fibrino susidarymas (49). Prospektyviniame tyrime staigus fibrino monomerų koncentracijos padidėjimas buvo susijęs su klinikiu trombozės pasireiškimu, tačiau fibrino monomerų koncentracija greitai grįžta į normą, kas klinikinėje praktikoje reikalautų dažno monitoravimo (49).

Daugumoje tyrimų trombocitų kiekis kritiškai sunkiems ligoniams buvo be reikšmingų nukrypimų, Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje atliktame tyrime trombocitų skaičius normos ribose buvo 80% pacientų (4,22,34,35). Tarp COVID-19 pacientų ir sveikų kontrolių aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) ir protrombino laiko (PL) trukmių reikšmingo skirtumo nebuvo, ADTL ir PL reikšmės taip pat nesiskyrė tarp kritiškai sunkių COVID-19 pacientų ir sergančių lengvesne forma (45). Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje atliktame tyrime normalus PL buvo nustatomas 72% pacientų, o ADTL 66,7% pacientų (4).

Standartiniai koaguliacijos ir fibrinolizės tyrimai (PL, ADTL, D-dimerų koncentracija, trombocitų skaičius) suteikia informacijos tik apie dalį koaguliacijos procesų (50). Jie atspindi pradinę koaguliacijos fazę, nėra įvertinami skirtingi komponentai, kurie dalyvauja krešulio formavimesi (51). Tam, kad geriau ištirti koaguliacijos procesus COVID-19 ligoniams, buvo

atliekami viskoelastiniai tyrimai, įprastai naudojami vertinti hemoragines komplikacijas (51). Jų dėka galima išanalizuoti visas koaguliacijos stadijas – iniciaciją, fibrino polimerizaciją, fibrinogeno ir trombocitų dalyvavimą ir fibrinolizę (51). Atliktų kraujo krešulio formos analizės (CWA), rotacinės tromboelastometrijos (ROTEM), tromboelastografijos tyrimų rezultatai intensyvios terapijos skyriuose gydomiems COVID-19 pacientams nustatė padidėjusį krešumą, kurį atspindi padidėjusi maksimali amplitudė, apibūdinanti maksimalų krešulio stiprumą, didesnę trombocitų ir fibrinogeno dalį krešulyje, trumpesnę krešulio formavimosi laiką nei pacientams terapiniuose skyriuose bei sutrikusią fibrinolizę (50,22,34,35,51).

5. RIZIKOS VEIKSNIAI TARP KRITIŠKAI SUNKIŲ PACIENTŲ, LEMIANTYS DIDESNĮ TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ DAŽNĮ

Stebimuosiuose tyrimuose pagrindiniu prognostiniu veiksniumi tromboembolinei komplikacijai išsivystyti tarp kritiškai sunkių pacientų buvo padidėjusi D-dimerų koncentracija (5,43,47,48,52). Kiti faktoriai, turėję sąsają su didesniu tromboembolinių komplikacijų dažniu - stiprus kraujavimas, dirbtinė plaučių ventiliacija, vyriška lytis (5,47,52). Tuo tarpu Prancūzijoje atliktame tyrime su didesne PATE rizika intensyvios terapijos skyriaus pacientams buvo susiję padidėję D-dimerų koncentracija, VIII faktoriaus aktyvumas, ir vWF antigeno koncentracija (43). Kinijoje atliktame tyrime giliųjų venų trombozės rizikos faktoriais buvo hipalbuminemija, didesnis SOFA įvertinimas, padidėjusi D-dimerų koncentracija (48).

6. TROMBOEMBOLINĖS KOMPLIKACIJOS KRITIŠKAI SUNKIŲ COVID-19 PACIENTŲ TARPE

Intensyvi uždegiminė reakcija, endotelio pažeidimas ir padidėjęs kraujo krešumas veda prie didesnio tromboembolinių komplikacijų dažnio. Jau pandemijos pradžioje pastebėtas išaugęs tromboembolinių įvykių skaičius, ypač intensyvios terapijos skyriuose. Iki pandemijos giliųjų venų trombozės (GVT) dažnis intensyvios terapijos skyriuose netaikant tromboprofilaktikos buvo nuo 13% iki 31% (53). Tyrimuose, kur visiems kritiškai sunkiems pacientams, gaunantiems profilaktinę antikoagulantų dozę, buvo atliktas venų ultragarsas, VTE dažnis buvo nuo 5,1% iki 15,5% (53). Tuo tarpu pandemijos metu atliktuose tyrimuose simptominės tromboembolinės komplikacijos įvyko nuo 11,4% iki 49% kritiškai sunkių COVID-19 ligonių (7,54). Dauguma pacientų, įtrauktų į šiuos tyrimus, gavo profilaktinę antikoagulantų dozę, o dalis, priklausomai

nuo tyrimo ir galiojančių rekomendacijų šalyje ar gydymo įstaigoje, padidintą profilaktinę arba terapinę dozę. Tromboembolinių komplikacijų dažnis tarp COVID-19 pacientų literatūroje skiriasi priklausomai nuo tyrimo tipo, ištyrimo gairių, naudojamų lignoninėje ar šalyje, tromboembolinių komplikacijų profilaktikos, tačiau trombozių dažnis buvo aukštas visuose tyrimuose. Šių komplikacijų dažnis taip pat priklauso nuo ligos sunkumo, ypač didelė rizika buvo pastebėta kritiškai sunkiems ligoniams. Prospektyvinėje studijoje, kur visiems COVID-19 pacientams buvo atlikta venų echoskopija, VTE dažnis intensyvios terapijos skyriuose buvo 9 kartus didesnis nei pacientams terapiniuose skyriuose (55). Kitame prospektyviniame tyrime COVID-19 pacientams, hospitalizuotiems intensyvios terapijos skyriuje, buvo reikšmingai didesnis tromboembolinių komplikacijų dažnis nei terapiniuose skyriuose (41,3% intensyvios terapijos skyriuje ir 11,4% terapiniuose skyriuose) (56). Madride atliktame tyrime 48% VTE buvo diagnozuota per 48 valandas nuo paguldymo į lignoninę, taigi tikėtina, kad nemaža dalis šių įvykių yra hospitalizavimo priežastis ir COVID-19 ligos pasekmė, o ne komplikacija įvykusi hospitalizacijos metu dėl įprastų rizikos faktorių (57). COVID-19 pacientams tromboembolijų dažnis taip pat yra didesnis nei pacientams, sergantiems kitos etiologijos kvėpavimo takų infekcijomis. Lyginant su pacientais, sirgusiais visuomenėje įgyta pneumonija, prospektyviniame tyrime COVID-19 pacientams buvo didesnis trombotinių įvykių dažnis (11,4% ir 15,5%, $p=0,046$), taip pat skyrėsi trombozės tipas, sirgusiesiems visuomenėje įgyta pneumonija visi trombotiniai įvykiai buvo arterijų trombozės, tuo tarpu COVID-19 pacientams 8,3% buvo veninės, o 7,2% arterinės trombozės (56). Lyginant su SARS-CoV-2 virusu neužsikrėtusiais pacientais, sirgusiais ŪRDS, pacientams su COVID-19 sukeltu ŪRDS Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje įvyko reikšmingai daugiau tromboembolinių komplikacijų (11,7% COVID-19 pacientams, 4,8% ne COVID-19 pacientams), ypač plaučių arterijos tromboembolijų (4). Svarbu taip pat įvertinti šių komplikacijų įtaką išgyvenamumui ir mirties rizikai. Kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams būdingas didelis mirtingumas, Kinijoje retrospektyviniame tyrime šių pacientų 28 dienų mirtingumas buvo 53,8%, Saudo Arabijoje 30 dienų mirtingumas 42,3% (44,54). Tuo tarpu kritiškai sunkiems pacientams sergantiems gripu A mirtingumas buvo mažesnis, iki 33% (58). Atliktuose tyrimuose mirtingumas buvo reikšmingai didesnis COVID-19 pacientams, kuriems įvyko tromboembolinė komplikacija bei daugiau mirusių buvo intensyvios terapijos skyriuje (56). Tromboembolinė komplikacija buvo susijusi su iki 5 kartų didesne mirties rizika intensyvios terapijos skyriaus pacientams, tačiau Anglijoje atliktoje

retrospektyvinėje analizėje ši sąsaja buvo silpnesnė tarp kritiškai sunkių pacientų (7,59). Atskirai analizuota PATE taip pat buvo susijusi su didesne mirties rizika (60). Keliose kitose studijose ryšio tarp mirtingumo ir tromboembolinių komplikacijų nebuvo (5,61). Tuo tarpu Danijoje atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame dauguma pacientų gavo padidintą profilaktinę antikoaguliantų dozę, su mirtingumu buvo susijusios ne tromboembolinės komplikacijos, o kraujavimas (47).

Dauguma tromboembolijų COVID-19 pacientams įvykdavo veninėje sistemoje. Tyrimuose, kuriuose visiems kritiškai sunkiems pacientams buvo atlikta kojų venų echoskopija, VTE dažnis buvo nuo 32% iki 75,6% pacientų (55,62). Susirūpinimą kėlė tai, kad net ir gaunantiems terapinę antikoaguliantų dozę, atlikus visiems pacientams venų ultragarso tyrimą, net 56% buvo nustatyta veninė tromboembolija (63). Visgi dažniau intensyvios terapijos skyriuose ir ypač pandemijos metu venų echoskopija buvo atliekama kilus venų trombozės įtarimui, retrospektyviniuose tyrimuose simptominių VTE dažnis kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams, gaunantiems profilaktiką antikoaguliantas, buvo nuo 3,6% iki 32% (62,64).

Dažniausia simptominė veninė tromboembolinė komplikacija kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams buvo PATE. Olandijoje atliktame retrospektyviniame tyrime PATE buvo dažniausia trombotinė komplikacija COVID-19 pacientams intensyvios terapijos skyriuje, sudarė 87% visų trombotinių įvykių (7). Tyrimuose PATE dažnis tarp COVID-19 pacientų intensyvios terapijos skyriuose svyravo nuo 1,8% iki 23% (63,65). Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje atliktoje atvejų serijoje nustatytas PATE dažnis COVID-19 pacientams (20,6%) buvo 3 kartus didesnis, nei PATE dažnis pacientams priešpandeminiu laikotarpiu (6,1%) ir PATE dažnis tarp pacientų, sergančių gripu 2019 metais (7,5%) (43). Didelė proporcija VTE pacientų su PATE kelia mintį, kad trombozė yra lokali ir vystosi dėl imunotrombozės procesų plaučių mikrokraujotakoje. Prancūzijos intensyvios terapijos skyriuje atliktoje atvejų serijoje GVT susijusios su PATE dažnis (13,6%) buvo mažesnis, nei pacientams priešpandeminiu laikotarpiu ir sergantiems gripu (58,3% ir 33,4%), keliama hipotezė, kad nemaža dalis plaučių arterijos okliuzijų atvejų COVID-19 pacientams įvyksta dėl vietinių krešulių, atsiradusių dėl imunotrombozės fenomeno, o ne dėl embolinės kilmės (43). Kitame tyrime nustatytas didelis krešulių dažnis distalinėse plaučių arterijose, GVT nustatyta tik 16% jų, įprastai GVT nustatoma 60% pacientų su PATE (60). Dalyje tyrimų dauguma okliuzijų plaučiuose nustatyta segmentinėse arba subsegmentinėse kraujagyslėse, dažnai kartu nesant GVT (66,67). COVID-19 pacientams mikrokrešuliai alveolių

kapiliaruose buvo 9 kartus dažnesni nei mirusiems nuo gripo (11). Tuo tarpu 80 mirusiųjų, sirgusių COVID-19 liga, autopsijų serijoje PATE buvo nustatyta 21% tiriamųjų, visiems jiems taip pat buvo nustatyta GVT (68). Tikėtina, kad šios ligos metu PATE įvyksta ne tik dėl gerai žinomo embolinio proceso, susidarius krešuliams giliosiose venose, esant sisteminei padidėjusio krešumo būklei, bet ir dėl trombozės proceso plaučių mikrokraujotakoje, besivystančio dėl ląstelių pažeidimo ir uždegiminio proceso.

GVT dažnis tyrimuose priklauso nuo to, ar venų ultragarsas buvo atliekamas profilaktiškai visiems pacientams, ar tik esant klinikiniam trombozės įtarimui. Prospektyviniuose tyrimuose, kuomet visiems COVID-19 pacientams intensyvios terapijos skyriuose buvo atlikta kojų venų sonografija, GVT buvo nustatoma nuo 19,6% iki 85,4% pacientų (69,70). 80 mirusiųjų, sirgusių COVID-19 liga, autopsijų serijoje GVT buvo nustatyta 40% atvejų (68). Tuo tarpu simptominės GVT dažnis buvo ženkliai mažesnis – nuo 1,2% iki 22,9% (47,65). Nėra aišku, kokią klinikinę reikšmę turi asimptominė GVT. Retrospektyviniame tyrime besimptomė GVT buvo susijusi su maža pasikartojimo rizika, o prailginta antikoaguliacija padidino kraujavimo riziką nemažinant simptominės GVT rizikos (71). Tuo tarpu kitame tyrime asimptominė proksimalinė GVT didino mirtingumą, lyginant su pacientais be GVT (72).

Arterinės trombozės sudarė mažesnę proporciją tromboembolinių komplikacijų kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams. Arterinės trombozės dažnis atliktuose tyrimuose – nuo 3,7% iki 13,3% (7,73).

Didelis trombozių dažnis COVID-19 pacientams buvo stebimas ir ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) bei inkstų pakaitinės terapijos sistemose. Prancūzijoje atliktame prospektyviniame tyrime 96,6% pacientų, gaunančių pakaitinę inkstų terapiją, įvyko sistemos elemento sukrešėjimas, ko priežastimi gali būti didelė fibrinogeno koncentracija nustatoma COVID-19 ligoniams (4). Nuo 8% iki 12,3% pacientų, kuriems buvo taikytas EKMO, įvyko trombotinė okliuzija EKMO sistemoje (4).

Dauguma šių tyrimų įtraukė pacientus gydytus pandemijos pradžioje, vyraujant alfa, beta arba delta SARS-CoV-2 viruso variantams ir dar neprasidėjus vakcinacijai. Tyrime, kuriame lyginti tromboelastografijos rodikliai užsikrėtusiems beta, delta arba omikron SARS-CoV-2 virusu, infekuotiems beta ir delta variantu buvo didesnis maksimalus krešulio stiprumas ir daugiau fibrino amiloido mikrokrešulių, nei pacientams su omikron variantu (74). Nors omikron variantas yra labiau infektyvus nei prieš tai buvę viruso variantai, tikėtina, kad jis provokuoja

mažesnio laipsnio kraujo krešumo padidėjimą (74). Reikalingi platūs epidemiologiniai tyrimai nustatyti naujų SARS-CoV-2 viruso variantų, susidariusio imuniteto, vakcinacijos ir antivirusinio gydymo įtaką trombozės rizikai ir paplitimui.

7. INDIKACIJOS PROFILAKTINEI ANTIKOAGULIACIJAI

Profilaktinė antikoagulantų dozė visiems pacientams, gydomiems intensyvios terapijos skyriuose, siekiant išvengti su hospitalizacijos metu esančiais rizikos veiksniais susijusias venines tromboembolines komplikacijas, buvo rekomenduojama gairių ir iki pandemijos pradžios (6,75). Kituose skyriuose hospitalizuotiems pacientams įprastai buvo atliekamas VTE rizikos vertinimas PADUA arba IMPROVE skalėmis, pacientams su didele rizika skiriama profilaktika antikoagulantais (6). Prasidėjus pandemijai ir pastebėjus didelį tromboembolinių komplikacijų dažnį COVID-19 pacientams, ypač gydomiems intensyvios terapijos skyriuose, atsirado rekomendacijos profilaktinę antikoaguliaciją skirti visiems hospitalizuotiems COVID-19 pacientams, nesant aktyviam kraujavimui ar trombocitų skaičiui mažesniau nei $25 \times 10^9/l$ (76). Kadangi didelis tromboembolinių įvykių skaičius buvo stebimas intensyvios terapijos skyriaus pacientams, jau gaunantiems profilaktinę antikoaguliaciją, kilo klausimų, ar ši dozė yra pakankama, kai kurie ekspertai rekomendavo didinti dozę iki padidintos profilaktinės (dvigubos) arba netgi skirti terapinę antikoaguliaciją (77,78).

Dauguma tyrimų, lyginusių antikoagulianto profilaktikos naudojimą ir nenaudojimą, darė tai tarp bendros hospitalizuotų COVID-19 pacientų populiacijos, neišskirdami kritiškai sunkių ligonių, kadangi daugelyje šalių profilaktinė antikoaguliacija skiriama visiems intensyvios terapijos skyriaus pacientams, nesant tam kontraindikacijų. Šie tyrimai atlikti pandemijos pradžioje, kai dar nebuvo visuotinių rekomendacijų dėl profilaktinės antikoaguliacijos skyrimo visiems COVID-19 pacientams. Viena iš pirmųjų retrospektyvių tyrimų tarp hepariną gavusių ir negavusių sunkios būklės COVID-19 pacientų nebuvo reikšmingo skirtumo 28 dienų mirčių dažnyje, tačiau mirtingumas hepariną gavusioje grupėje buvo mažesnis pacientams su koagulopatija (didesniu su sepsiu susijusios koagulopatijos įvertinimu ir daugiau nei 6 kartus didesne nei viršutine D-dimerų koncentracijos riba) (79). Retrospektyvinėje studijoje, įtraukusioje 2574 hospitalizuotus COVID-19 pacientus, heparino naudojimas buvo susijęs su 40% mažesne mirties rizika, ši asociacija buvo ypač pastebima pacientams su sunkesne ligos forma, stipresne krešėjimo aktyvacija arba gydomiems intensyvios terapijos skyriuje, Ispanijos

ligoninėse atliktame tyrime heparino naudojimas taip pat buvo susijęs su mažesniu mirtingumu (80,81). Kitame tyrime ir profilaktinė, ir terapinė antikoagulianto dozė, lyginant su antikoaguliacijos netaikymu, buvo susijusi su mažesne mirties rizika (82). Enoksaparinas buvo susijęs su mažesniu hospitalizuotų pacientų mirtingumu ir mažesne perkėlimo į intensyvios terapijos skyrių rizika, o asociacija su mažesniu mirtingumu buvo labiau pastebima pacientams, kurie gavo enoksapariną ilgiau nei 4 dienas (83). Profilaktinė antikoaguliacija buvo susijusi su mažesniu mirtingumu hospitalizuotiems COVID-19 pacientams.

8. PROFILAKTINĖS ANTIKOAGULIACIJOS STRATEGIJOS KRITIŠKAI SUNKIEMS COVID-19 PACIENTAMS

8.1. ANTIKOAGULIANTO PARINKIMAS

Atlikta mažai studijų, lyginančių skirtingų antikoagulantų naudojimą tarpusavyje profilaktikai tarp COVID-19 pacientų. Intensyvios terapijos skyriuje dažniausiai naudojami intraveniniai arba subkutaniniai preparatai – nefrakcionuotas heparinas (NFH) ir mažos molekulinės masės heparinai (MMMH). Peroraliniai antikoagulantai yra labiau paveikiami metabolinių pokyčių, vykstančių ūmios ligos metu, turi ilgą eliminacijos pusperiodį ir sąveikauja su kitais vaistais, dėl ko dažniausiai nėra tinkami kritiškai sunkiems pacientams (84). NFH turi trumpą pusinės eliminacijos periodą, labiau tinkamas pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu, tačiau jį skiriant reikalingas ADTL monitoravimas, tuo tarpu MMMH kelia mažesnę kraujavimo riziką, yra lengvesni dozavime, nereikalauja dažno monitoravimo, turi didesnę bioprieinamumą (85). COVID-19 sergantiems heparinai gali turėti papildomų pranašumų – jie turi priešuždegiminį ir antivirusinį poveikį: prisijungia ir inhibuoja uždegiminius chemokinus ir citokinus, taip pat sąveikauja su SARS-CoV-2 spyglio proteinu ir riboja viruso patekimą į ląsteles (86,87). Retrospektyvi studija tyrė enoksaparino efektyvumą ir saugumą lyginant su NFH tarp hospitalizuotų COVID-19 pacientų (88). Enoksaparinas buvo susijęs su reikšmingu tromboembolinių komplikacijų ar mirties dažnių mažėjimu, o kraujavimo dažnis ir bendras mirtingumas nesiskyrė tarp dviejų grupių (88). Kita studija analizavo apiksabano, enoksaparino ir NFH įtaką COVID-19 pacientų išgyvenamumui (89). Stebėtas reikšmingas mirtingumo sumažėjimas per pirmas 48 valandas gavusiems profilaktinę apiksabano ir enoksaparino dozes, terapinė apiksabano dozė taip pat buvo susijusi su mažesniu mirtingumu, bet nebuvo labiau naudinga nei profilaktinė dozė (89). Stebimoji studija, įtraukusi 83 pacientus

intensyvios terapijos skyriuje, lygino bivalirudino, tiesioginio trombino inhibitoriaus, ir terapinės heparino dozės skyrimą profilaktikai (90). Mirtingumas ir tromboembolinių komplikacijų dažnis buvo panašus abiejose grupėse, tačiau kraujavimo dažnis buvo reikšmingai didesnis bivalirudino grupėje (90). Randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose dažniausiai profilaktinei antikoaguliacijai buvo naudojami heparinai. ACTION randomizuotame kontroliniame tyrime buvo naudojamas rivaroksabanas, nestabilios būklės pacientai iš karto gavo enoksaparinę arba hepariną, o po stabilizavimo rivaroksabaną (91). Terapinė antikoaguliacija su rivaroksabanu arba heparinu nepagerino klinikinių išiečių ir padidino kraujavimų dažnį, lyginant su profilaktine antikoaguliacija hepariniais, tyrimo autoriai nerekomendavo terapinių tiesioginių peroralinių antikoagulantų dozių skyrimą hospitalizuotiems pacientams, neturintiems tam indikacijų (91).

8.2. DOZĖS PARINKIMAS

8.2.1. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ DAŽNIUI

Stebint didelį tromboembolijų dažnį tarp pacientų, kuriems buvo taikyta tromboprofilaktika, daug dėmesio buvo skirta ne antikoagulianto, o dozavimo režimo parinkimui. Svarstyta dėl galimos naudos, taikant padidintą profilaktinę arba terapinę antikoagulantų dozę profilaktikai. Šiai analizei buvo išrinktos studijos, kuriose tirti kritiškai sunkūs COVID-19 pacientai arba rezultatuose jie buvo atskirti iš bendros COVID-19 pacientų grupės. Standartinė profilaktinė dozė daugumoje tyrimų buvo apibrėžiama kaip 40 mg enoksaparino po oda 1 kartą per dieną arba 5000 VV NFH po oda 2-3 kartus per dieną, terapinė – įprastai naudojama VTE gydymui– 1 mg/kg enoksaparino po oda 2 kartus per dieną arba intraveninė NFH infuzija, titruojama pagal ADTL arba anti-Xa, o padidinta profilaktinė – tarpinė dozė tarp šių dviejų. Nors didesnė antikoagulianto dozė buvo labiau efektyvi stebimosiose studijose, kur buvo tirta bendra COVID-19 pacientų kohorta, nedidelės imties studijose su kritiškai sunkiais COVID-19 ligoniais rezultatai buvo prieštaringi, vienoje antikoagulianto dozavimo režimas neturėjo reikšmingos sąsajos su GVT pasireiškimu, o prospektyviniame tyrime, įtraukusiame 720 kritiškai sunkius COVID-19 pacientus, trombotinių komplikacijų skaičius buvo panašus gaunantiems profilaktinę ir terapinę MMMH dozę (92,93). Panašūs rezultatai buvo gauti ir Japonijoje atliktame tyrime, kuriame trombozių skaičius reikšmingai nesiskyrė tarp grupių, gaunančių terapinę ir profilaktinę antikoagulantų dozę (94). Tuo tarpu

kitame retrospektyviniame tyrime padidintos profilaktinės dozės vartojimas buvo siejamas su retesniu PATE pasireiškimu (95). Antikoagulantų dozavimo režimų poveikį tromboembolijų dažniui tyrė 7 iš 9 publikuotų randomizuotų kontrolinių tyrimų (91,96,97,98,99,100,101). Keturiuose iš jų lygintas terapinės dozės veiksmingumas su standartine profilaktine arba padidinta profilaktine doze, dviejuose lyginta padidinta profilaktinė doze su standartine profilaktine, o viename tyrime tarpusavyje buvo lygintos standartinė, padidinta ir terapinė antikoagulantų dozės. Didžiausiame iki šiol atliktame tyrime tromboembolijų dažnis buvo mažesnis terapinės dozės grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, o komponuota išeitis, susidedanti iš tromboembolijos ir mirties buvo beveik lygi abiejose grupėse (40,9% ir 41,4%) (96). Šio tyrimo trūkumas – didelė dalis įtrauktų pacientų buvo gydoma Jungtinėje Karalystėje, kur nacionalinės gairės pasikeitė vidury pandemijos ir vietoj standartinės profilaktinės dozės rekomenduota padidinta profilaktinė doze kritiškai sunkiems pacientams, galbūt terapinės dozės poveikis skirtųsi, priklausomai nuo to, ar ji būtų lyginta su padidinta, ar su standartine doze (96). ACTION tyrime, kuriame nestabilios būklės pacientai gavę terapinę enoksaparino ar heparino dozę, o vėliau rivaroksabaną, lyginti su nestabilios būklės pacientais, gavusiais standartinę profilaktinę dozę, reikšmingo skirtumo tarp tromboembolijų dažnių nestebėta (91). Šio tyrimo rezultatus galėjo įtakoti maža nestabilios būklės pacientų imtis (39) bei tai, kad po 7 dienų buvo taikoma antikoaguliacija rivaroksabanu, o heparinas gali turėti didesnę efektyvumą COVID-19 gydyme dėl antiuždegiminio ir antivirusinio poveikio (91). Tromboembolijų dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir dviejuose tyrimuose, kur lyginta padidinta enoksaparino dozė ir standartinė profilaktinė (99,100). HEP-COVID tyrime, į kurį buvo įtraukti didelės rizikos COVID-19 ligoniai, terapinė MMMH dozė sumažino tromboembolijų dažnį, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo su kontroline grupe nebuvo pacientams, gydytiems intensyvios terapijos skyriuje (83 tiriamieji) (98). ANTICOVID tyrime, įtraukusiam pacientus su hipoksemine COVID-19 pneumonija, iš kurių 90% buvo hospitalizuota intensyvios terapijos skyriuje, padidinta profilaktinė ir terapinė dozės reikšmingai sumažino trombozių dažnį, lyginant su gaunančiais standartinę profilaktinę dozę (trombozė įvyko 20,2% gaunantiems standartinę ir po 5,5% gaunantiems padidintą arba terapinę) (101). JAV atliktame COVID PACT tyrime terapinė antikoagulianto dozė reikšmingai sumažino trombotinių komplikacijų dažnį, tačiau pacientų įtraukimas į šį tyrimą buvo sustabdytas 2022 metų kovo mėnesį, dėl mažėjančių kritiškai sunkių COVID-19 atvejų (97). Taigi, nors

tromboembolinių komplikacijų dažnis šiuose tyrimuose buvo mažesnis gaunantiems didesnę antikoagulantų dozę, tačiau skirtumas dažniausiai neturėjo statistinės reikšmės, tik du randomizuoti kontroliniai tyrimai rado terapinės arba padidintos profilaktinės antikoagulantų dozės pranašumą mažinant tromboembolinių komplikacijų skaičių, lyginant su standartine profilaktine doze.

8.2.2. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA KRAUJAVIMO DAŽNIUI

Visuose tyrimuose kraujavimas buvo vertinamas kaip saugumo išeitis. Stiprus kraujavimas tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos (ISTH) apibūdinamas kaip: mirtinas kraujavimas; kraujavimas sumažinęs hemoglobino koncentraciją 20 g/l ar daugiau; reikalinga mažiausiai 2 eritrocitų masės maišelių transfuzija arba simptominis kraujavimas kritiškai svarbioje anatomicinėje vietoje (102). Dalyje stebimųjų tyrimų padidinta antikoagulianto dozė nepadidino kraujavimo rizikos (93,95,103,104,105). Dviejose retrospektyvinėse studijose terapinės antikoaguliacijos dozės grupėje stebėtas reikšmingai didesnis stipraus kraujavimo dažnis, palyginus su padidinta ir standartine antikoaguliacija, kitame tyrime reikšmingai didesniai pacientų skaičiui terapinės dozės grupėje buvo reikalinga eritrocitų masės transfuzija (82,94,106). 1098 pacientų imties randomizuotame kontroliniame tyrime kraujavimo dažnis buvo žemas abiejose tiriamosiose grupėse (3,8% terapinės dozės grupėje ir 2,3% profilaktinės ar padidintos dozės grupėje) (96). COVID PACT tyrime terapinės antikoaguliacijos grupėje buvo reikšmingai didesnis vidutinio ar stipraus kraujavimo atvejų skaičius (7,9% ir 0,5%), tačiau visų priešasčių mirčių dažnis abiejose grupėse buvo apylygis (97). ACTION tyrime profilaktinė antikoaguliacija terapinėmis enoksaparino ir rivaroksabano dozėmis turėjo reikšmingai didesnę stipraus ar kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnį (8% ir 2%) (91). Kituose tyrimuose kraujavimo dažnis buvo žemas ir be reikšmingo skirtumo abiejose grupėse, INSPIRATION tyrime buvo reikšmingai didesnis sunkios trombocitopenijos ($<20 \times 10^3/\mu\text{L}$) dažnis padidintos profilaktinės dozės grupėje (98,99,100,101,107). Kai kuriuose randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose terapinė antikoaguliacijos dozė reikšmingai didino kraujavimo įvykių dažnį, tačiau jie nebuvo susiję su padidėjusiu mirčių skaičiumi, visgi reikėtų į tai atkreipti dėmesį, svarstant apie galimos naudos ir žalos santykį, stiprus kraujavimas COVID-19 pacientams gali didinti mirties riziką (47).

8.2.3. SKIRTINGŲ DOZAVIMO REŽIMŲ ĮTAKA MIRTINGUMUI

Tromboembolinės komplikacijos yra susijusios su didesne mirties rizika kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams, dėl šios priežasties jų mažinimas buvo svarbi užduotis pandemijos metu. Mirtingumas buvo dažniausiai tiriama pirminė išeitis tyrimuose.

Retrospektyvinėje studijoje, įtraukusioje 2785 hospitalizuotų COVID-19 pacientų, padidinta profilaktinė antikoagulianto dozė buvo susijusi su mažesniu mirtingumu ligoninėje, lyginant su standartine profilaktine doze, tačiau kritiškai sunkių pacientų grupė nebuvo atskirai išskirta (108). Kitame tyrime didesnės antikoagulantų dozės buvo susijusios su mažesniu hospitalizuotų COVID-19 pacientų mirtingumu, ypač tarp 642 kritiškai sunkių pacientų, 25 dieną tikimybė išgyventi grupėje, gaunančioje terapinę dozę buvo 56,3%, o profilaktinę 22,5% (82). Bendrai tarp hospitalizuotų COVID-19 pacientų, profilaktinė dozė buvo susijusi su 65% mirties rizikos sumažėjimu, o terapinė su 86% sumažėjimu, lyginant su antikoagulantų nevartojimu (82).

Retrospektyvinėje studijoje, įtraukusioje 852 COVID-19 pacientus iš 28 intensyvios terapijos skyrių, padidinta profilaktinė dozė buvo susijusi su mažesniu mirtingumu intensyvios terapijos skyriuje (105). Tačiau kita retrospektyvinė studija, įtraukusi 3239 kritiškai sunkius COVID-19 pacientus, nustatė, kad ankstyvas (per 2 dienas) terapinės antikoaguliacijos pradėjimas, lyginant su profilaktine antikoaguliacija, nepaveikė išgyvenamumo hospitalizacijos metu, kaip ir keliuose kituose tyrimuose (52,93,106). Studijoje, lyginančioje padidintą profilaktinę ir terapinę dozę, 90 dienų mirtingumas reikšmingai nesiskyrė, o Japonijoje atliktame tyrime mirties dažnis buvo didesnis tarp pacientų, gaunančių terapinę, nei profilaktinę dozę (32,7% ir 18,3%, $p=0,01$) (94,109). Multiplatforminiame randomizuotame tyrime terapinė antikoaguliacijos dozė nepadidino išgyvenusiujų iki išrašymo iš ligoninės skaičių lyginant su standartinės ar padidintos profilaktinės dozės grupe (62,7% ir 64,5%) (96). Reikšmingo skirtumo tarp mirčių dažnio per 30 dienų nebuvo COVID PACT tyrime (36% terapinės dozės grupėje, 32% standartinės terapijos grupėje), ACTION (11% terapinės dozės grupėje, 8% standartinės dozės grupėje), kituose tyrimuose (91,97,98,99,100,101,107). ANTICOVID tyrime nei padidinta profilaktinė, nei terapinė dozės nepagerino pirminės išeities – laiko iki klinikinio pagerėjimo ir nesumažino mirčių skaičiaus (107). INSPIRATION tyrime reikšmingo mirčių skaičiaus skirtumo tarp grupių nestebėta ir po 90 dienų (46% padidintos profilaktinės dozės grupėje ir 43% standartinės profilaktinės dozės grupėje) (110). Taigi, randomizuoti kontroliniai tyrimai nepatvirtino kai kuriuose stebimuosiuose tyrimuose nustatyto didesnės antikoaguliacijos dozės pranašumo

išgyvenamumo gerinimui. Terapinė arba padidinta profilaktinė antikoaguliacijos dozė neturi reikšmingos įtakos kritiškai sunkių COVID-19 pacientų mirtingumui, lyginant su standartinė profilaktine doze.

Padidinta profilaktinė ar terapinė antikoaguliacijos dozė neturi tvirtų įrodymų savo pranašumui kritiškai sunkių COVID-19 ligonių gydyme, lyginant su standartinė profilaktine doze ir nemažina pacientų mirtingumo. Iš iki 2024 metų balandžio mėnesio publikuotų randomizuotų kontrolinių tyrimų tik 3 parodė tam tikrą didesnės dozės pranašumą. Vienas iš jų - COVID PACT tyrimas, kuriame terapinė antikoagulianto dozė sumažino tromboembolijų dažnį, tačiau statistiškai padidino kraujavimų dažnį (mirtingumas tarp grupių nesiskyrė) (97). Pacientų įtraukimas į šį tyrimą sustabdytas 2022 metų kovo mėnesį dėl mažėjančio COVID-19 pacientų intensyvios terapijos skyriuose skaičiaus (97). Kitas tyrimas – mažos apimties (20 pacientų) HESACOVID tyrimas, kuriame terapinės enoksaparino dozės skyrimas reikšmingai padidino PaO₂/FiO₂ ir sumažino mechaninės ventiliacijos poreikį pacientams su sunkia COVID-19 infekcija (107). ANTICOVID tyrime nei padidinta profilaktinė, nei terapinė dozė nepagerino visų priežasčių mirtingumo arba laiko iki klinikinio pagerėjimo, tačiau padidinta profilaktinė dozė 4 kartus sumažino trombotinių komplikacijų skaičių ir nepadidino kraujavimo dažnio, tuo pačiu reikšmingai sumažino bendros komponuotos klinikinės išėties dažnį (trombozė, stiprus kraujavimas arba visų priežasčių mirtys) (101). Kiti tyrimai nerekomendavo skirti didesnę profilaktinę dozę kritiškai sunkiems pacientams, o didžiausias tyrimas sustabdytas kritiškai sunkių pacientų grupėje dėl pasiekto terapinės antikoaguliacijos dozės beprasmiškumo kriterijaus (96). Didesnė antikoagulantų dozė nepagerino ir kitų klinikinių išėčių: nepadidino dienų be kardiovaskulinės, kvėpavimo sistemos funkcijų palaikymo (96). Tačiau tarp lengvesne forma sergančių pacientų terapinė antikoagulianto dozė parodė teigiamą poveikį - padidino tikimybę išgyventi iki išrašymo iš ligoninės ir sumažino kvėpavimo ir kardiovaskulinės sistemų funkcijų palaikymo poreikį; galbūt didesnė antikoagulantų dozė yra labiau veiksminga prieš išsivystant hiperuždegiminiai būklei ir citokinų audrai (98,111).

Visi randomizuoti kontroliniai tyrimai buvo atvirojo tyrimo dizaino. Rezultatų apibendrinimui trukdo skirtingas randomizuotų kontrolinių tyrimų dizainas, jų naudotos sąvokos. Multiplatforminiame tyrime terapinę dozę gavę pacientai buvo lyginami su pacientų grupe, kurioje dalis pacientų gavo profilaktinę, dalis padidintą profilaktinę dozę (96). COVID-PACT įtraukė asimptomatinius GVT įvykius į VTE apibūdinimą (97). Taip pat dauguma šių tyrimų

atlikta pandemijos pradžioje, o šiuo metu sergantys yra infekuoti kitais viruso variantais, didelė dalis yra vakcinuota arba turi įgytą imunitetą, taip pat gydomi pagal naujesnes rekomendacijas, visi šie faktoriai gali turėti įtakos šių tyrimų rezultatų pritaikymui bendrai populiacijai.

9. GAIRIŲ REKOMENDACIJOS

Pandemijos pradžioje dalis gairių ir ekspertų rekomendavo didinti profilaktinę antikoagulantų dozę kritiškai sunkiems COVID-19 pacientams, kiti ragino sulaukti randomizuotų kontrolinių tyrimų rezultatų, arba taikyti individualizuotą požiūrį į kiekvieną pacientą, jo trombozės ir kraujavimo riziką (78,79). Tačiau pasirodžius randomizuotų kontrolinių tyrimų rezultatams rekomendacijos pasikeitė. Tarptautinė trombozės ir hemostazės draugija (ISTH) kritiškai sunkiems pacientams rekomenduoja profilaktinės MMMH/NFH dozės skyrimą (112). Hospitalizuotiems pacientams rekomenduojama profilaktinė MMMH/NFH dozė, tačiau pacientams su maža kraujavimo rizika ir su trombozės rizikos faktoriais (padidėjusi D-dimerų koncentracija, deguonies poreikis) gali būti skiriama terapinė MMMH/NFH dozė (112). JAV nacionalinis sveikatos institutas, kuris paskutinį kartą atnaujino gaires 2024 metų vasario mėnesį, intensyvios terapijos skyriuje hospitalizuotiems pacientams rekomenduoja profilaktinę heparinų dozę (geriau MMMH nei NFH) (113). Terapinė heparino dozė rekomenduojama hospitalizuotiems pacientams, kurių D-dimerai padidėję virš viršutinės normos ribos, reikia mažos tėkmės deguonies ir neturi padidintos kraujavimo rizikos, tačiau jei pacientas perkeliamas į intensyvios terapijos skyrių dozė yra keičiama į profilaktinę (113). Jungtinės Karalystės nacionalinis sveikatos institutas (NICE) atnaujino savo rekomendacijas 2024 metų kovo mėnesį (114). Standartinę profilaktinę MMMH dozę rekomenduojama pradėti skirti pacientams, kuriems reikia mažos ar didelės tėkmės deguonies, nuolatinio teigiamo slėgio aparato, neinvazinės ar invazinės mechaninės ventiliacijos ir neturintiems kraujavimo rizikos (114). Antikoagulantų skyrimas turi būti tęsiamas mažiausiai 7 dienas, net jei pacientas yra išrašomas iš ligoninės (114). Pacientams, kuriems reikia mažos tėkmės deguonies ir neturi padidintos kraujavimo rizikos galima skirti terapinę MMMH dozę ir tęsti ją 14 dienų arba iki išrašymo (114). Jeigu MMMH skyrimas kontraindikuotinas, skiriamas NFH arba fondoparinuksas (114).

10. TROMBOEMBOLINIŲ KOMPLIKACIJŲ MONITORAVIMO, DIAGNOSTIKOS, GYDYMO YPATUMAI KRITIŠKAI SUNKIEMS COVID-19 PACIENTAMS

Nors tyrimuose nustatyta kelių laboratorinių rodiklių sąsaja su tromboembolinėmis komplikacijomis COVID-19 pacientams, tačiau tikslių biožymenų įverčių, prognozuojančių trombozes, nėra, dėl to reikėtų atsargiai vertinti kliniką, esant trombozės įtarimui atlikti diagnostinį ištyrimą (115). ISTH siūlė hospitalizuotiems COVID-19 pacientams monitoruoti D-dimerų koncentraciją, PL, trombocitų skaičių, fibrinogeno koncentraciją, su tikslu nustatyti ligos prognozę (76). D-dimerų koncentracija padidėjusi daugumai COVID-19 pacientų, taigi jo specifiškumas gali būti mažesnis, įtarti VTE rekomenduojama atsižvelgiant į klinikinę būklę (115). Tyrimuose buvo tirta ir nustatoma skirtinga slenkstinė D-dimerų koncentracija, tačiau NICE nerekomendavo COVID-19 pacientams keisti slenkstinę 500 ng/ml D-dimerų koncentraciją, naudojamą VTE paneigimui (5,42,92,116). Nerekomenduojama atlikti venų ultragarso tyrimą visiems kritiškai sunkiems pacientams, kadangi nėra įrodyta, kad tokia strategija sumažina simptominių tromboembolijų dažnį (75,78,113,117). Patariama dėl tromboembolinių komplikacijų tirti pacientus, kuriems staiga sutriko kvėpavimo, kardiovaskulinės, neurologinės funkcijos, yra nepaaiškinama kitaip tachikardija, hipotenzija, specifiniai PATE požymiai elektrokardiogramoje, ūmi nepaaiškinama dešinio skilvelio disfunkcija arba išsivystė ūmus vietinės periferinės perfuzijos sutrikimas (113,115,117).

Atskirų randomizuotų kontrolinių tyrimų, vertinančių skirtingų antikoagulantų veiksmingumą ir efektyvumą VTE gydyme COVID-19 pacientams, nebuvo atlikta. Literatūroje rekomenduojama VTE gydyme vadovautis prieš pandemiją publikuotomis gairėmis (118). Pagrindinis VTE gydymo metodas – terapinė antikoaguliacija (118). Hospitalizuotiems COVID-19 pacientams pirmiausiai rekomenduojama parenteralinė antikoaguliacija hepariniais, dėl staigios būklės pablogėjimo rizikos, mažesnės sąveikos su kitais vaistais, naudojamais COVID-19 gydyme (78,117). Skiriant NFH, ADTL monitoravimas gali būti netikslus, todėl pacientams su jau prailgėjusiu ADTL prieš pradedant gydymą rekomenduojama monitoruoti terapinį NFH langą su anti-Xa tyrimais (77). Po išrašymo dažniausiai skiriami peroraliniai antikoagulantai, jų parinkimas yra individualus, įvertinama sąveika su kitais vaistais (78,115). Nustačius PATE atliekama stratifikacija į didelės, vidutinės ir mažos rizikos PATE, pacientams su PATE ir didele ankstyvos mirties rizika, hipotenzija, šoku indikuotina atlikti fibrinolizę, esant tam indikacijų, atliekamas intervencinis gydymas (115,117). COVID-19 infekcija laikoma praeinančiu rizikos faktoriumi, todėl rekomenduojama gydymo trukmė, nesant kitų rizikos faktorių – 3 mėnesiai, o

dėl tęstinio gydymo sprendžiama įvertinant paciento kraujavimo ir trombozės pasikartojimo rizikas (77,117).

11. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Apibendrinant apžvelgtą literatūrą, galime teigti, kad:

1. COVID-19 ligos metu besivystantys patofiziologiniai mechanizmai, kurių išraiška matoma kraujo krešėjimo laboratoriniuose rodikliuose ir viskoelastiniuose tyrimuose, didina tromboembolinių komplikacijų riziką, simptominė trombozė įvyksta nuo 11% iki 49% intensyvios terapijos skyrių pacientų. Šios komplikacijos susijusios su didesniu pacientų mirtingumu.
2. Dauguma tromboembolinių komplikacijų įvyksta veninėje kraujotakoje. Krešulių lokalizacija plaučių arterijose ir autopsijų duomenys rodo, kad ši komplikacija įvyksta ne tik įprastu embolizavimo mechanizmu, bet ir dėl lokalių mikrotrombozės procesų.
3. Kritiškai sunkios būklės pacientams trombozių prevencijos tikslu turi būti skiriama standartinė profilaktinė mažos molekulinės masės heparinų arba nefrakcionuoto heparino dozė. Didesnės dozės šiai pacientų grupei reikšmingai nesumažino trombozių ir mirtingumo, kėlė didesnę kraujavimo riziką.
4. Ištyrimas dėl veninių tromboembolijų ir jų gydymas šiuo metu nesiskiria nuo COVID-19 neinfekuotų ligonių, kritiškai sunkiems pacientams rekomenduojama gydymą pradėti mažos molekulinės masės hepariniais arba nefrakcionuotu heparinu. COVID-19 liga yra laikoma praeinančiu rizikos veiksniu, nesant kitiems rizikos veiksniams antikoaguliacinis gydymas turėtų būti tęsiamas 3 mėnesius.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization. 2024. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31189-2)
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
5. Brandão AAGS, de Oliveira CZ, Rojas SO, Ordinola AAM, Queiroz VM, de Farias DLC, et al. Thromboembolic and bleeding events in intensive care unit patients with COVID-19: results from a Brazilian tertiary hospital. *Int J Infect Dis*. 2021 Dec;113:236-242. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.020>
6. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148-150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
9. Yao XH, Luo T, Shi Y, He ZC, Tang R, Zhang PP, et al. A cohort autopsy study defines COVID-19 systemic pathogenesis. *Cell Res*. 2021 Aug;31(8):836-846. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00523-8>
10. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N, Antonova O, Serebruany V. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Antithrombotics? *Thromb Haemost*. 2022 Jan;122(1):123-130. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>
11. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>
12. Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 To Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses. *Mbio*. 2020 Dec;11(6):e03185-20. <https://doi.org/10.1128/mbio.03185-20>
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020 Jun;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
14. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 1998 May;316(7141):1328-1329. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7141.1328>

15. Hardy M, Michaux I, Lessire S, Douxfils J, Dogné JM, Bareille M, et al. Prothrombotic disturbances of hemostasis of patients with severe COVID-19: A prospective longitudinal observational study. *Thromb Res.* 2021 Jan;197:20-23. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.025>
16. Gauchel N, Rieder M, Krauel K, Goller I, Jeserich M, Salzer U, et al. Complement system component dysregulation is a distinctive feature of COVID-19 disease: a prospective and comparative analysis of patients admitted to the emergency department for suspected COVID-19 disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2022 May;53(4):788-797. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02617-x>
17. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Sep;41(6):650-8. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556730>
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
19. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
20. D'Alessandro A, Thomas T, Dzieciatkowska M, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, et al. Serum Proteomics in COVID-19 Patients: Altered Coagulation and Complement Status as a Function of IL-6 Level. *J Proteome Res.* 2020 Nov 6;19(11):4417-4427. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00365>
21. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1937-1942. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
22. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-1751. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
23. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020 Jun;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
24. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
25. Maugeri N, De Lorenzo R, Clementi N, Antonia Diotti R, Criscuolo E, Godino C, et al. Unconventional CD147-dependent platelet activation elicited by SARS-CoV-2 in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022 Feb;20(2):434-448. <https://doi.org/10.1111/jth.15575>
26. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1330-1341. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007252>
27. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Apr;38(4):709-725. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846>
28. Subrahmanian S, Borczuk A, Salvatore S, Fung KM, Merrill JT, Laurence J, et al. Tissue factor upregulation is associated with SARS-CoV-2 in the lungs of COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021 Sep;19(9):2268-2274. <https://doi.org/10.1111/jth.15451>
29. Sachetto ATA, Mackman N. Tissue Factor and COVID-19: An Update. *Curr Drug Targets.* 2022 Nov 15;23(17):1573-1577. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220926144432>

30. Wygrecka M, Birnhuber A, Seeliger B, Michalick L, Pak O, Schultz AS, et al. Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19. *Blood Adv*. 2022 Feb 8;6(3):1074-1087. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004816>
31. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Sep;18(9):666-682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
32. Bray MA, Sartain SE, Gollamudi J, Rumbaut RE. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl Res*. 2020 Nov;225:105-130. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.05.006>
33. de Maistre E, Savard P, Guinot PG. COVID-19 and the Concept of Thrombo-Inflammation: Review of the Relationship between Immune Response, Endothelium and Coagulation. *J Clin Med*. 2023 Nov 23;12(23):7245. <https://doi.org/10.3390/jcm12237245>
34. Hammer S, Häberle H, Schlensak C, Bitzer M, Malek NP, Handgretinger R, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2021 Nov;121(11):1417-1426. <https://doi.org/10.1055/a-1400-6034>
35. Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):308-312. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02226-0>
36. Fan BE, Ng J, Chan SSW, Christopher D, Tso ACY, Ling LM, et al. COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: A hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):663-674. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02318-x>
37. Constans M, Santiago R, Jimenez L, Motllo C, Lopez R, Trapé J, et al. Lupus anticoagulant is an independent risk factor for non-thrombotic in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Thromb Res*. 2021 Dec;208:99-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.10.017>
38. Gendron N, Dragon-Durey MA, Chocron R, Darnige L, Jourdi G, Philippe A, et al. Lupus Anticoagulant Single Positivity During the Acute Phase of COVID-19 Is Not Associated With Venous Thromboembolism or In-Hospital Mortality. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov;73(11):1976-1985. <https://doi.org/10.1002/art.41777>
39. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1758-1759. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31209-5)
40. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
42. Voicu S, Delrue M, Chousterman BG, Stépanian A, Bonnin P, Malissin I, et al. Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill COVID-19 patient: clinical implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(17):9161-9168. https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_22866
43. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184-186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
44. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2020 Oct;46(10):1863-1872. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>

45. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
46. 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 Apr 30;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
47. Russell L, Weihe S, Madsen EK, Hvas CL, Leistner JW, Michelsen J, et al. Thromboembolic and bleeding events in ICU patients with COVID-19: A nationwide, observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Jan;67(1):76-85. <https://doi.org/10.1111/aas.14157>
48. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33-39. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>
49. Hardy M, Michaux I, Bulpa P, Schonau B, Nicolay B, de Maistre E, et al. Serial fibrin monomer and D-dimer plasma levels measurements can capture thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients: A prospective observational study. *Thromb Res*. 2023 Jan;221:69-72. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.11.026>
50. Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):281-286. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>
51. Aires RB, Soares AASM, Gomides APM, Nicola AM, Teixeira-Carvalho A, da Silva DLM. Thromboelastometry demonstrates endogenous coagulation activation in nonsevere and severe COVID-19 patients and has applicability as a decision algorithm for intervention. *PLoS One*. 2022 Jan 14;17(1):e0262600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262600>
52. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):622-632. <https://doi.org/10.7326/m20-6739>
53. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Feb;41(1):68-74. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398386>
54. Al Sulaiman KA, Aljuhani O, Eljaaly K, Alharbi AA, Al Shabasy AM, Alsaedi AS, et al. Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr;105:180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.037>
55. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism in Intensive Care or Medical Ward. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1108-1114. <https://doi.org/10.1111/cts.12907>
56. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, Cipollone F, Ceccarelli G, Pignatelli P, et al. Comparison of Thrombotic Events and Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia and COVID-19: A Multicenter Observational Study. *Thromb Haemost*. 2022 Feb;122(2):257-266. <https://doi.org/10.1055/a-1692-9939>
57. Arribalzaga K, Martínez-Alfonzo I, Díaz-Aizpún C, Gutiérrez-Jomarrón I, Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Incidence and clinical profile of venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients from Madrid region. *Thromb Res*. 2021 Jul;203:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.001>
58. Li SH, Hsieh MJ, Lin SW, Chuang LP, Lee CS, Chiu LC, et al. Outcomes of severe H1N1 pneumoniae: A retrospective study at intensive care units. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jan;119(1 Pt 1):26-33. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.02.006>

59. Roberts LN, Navaratnam AV, Arya R, Briggs TWR, Gray WK. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England. *Thromb Res.* 2022 May;213:138-144. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.017>
60. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PLoS One.* 2020 Aug 27;15(8):e0238413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238413>
61. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(3):e134-e137. <https://doi.org/10.1111/bjh.16908>
62. Longchamp A, Longchamp J, Manzocchi-Besson S, Whiting L, Haller C, Jeanneret S, et al. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jun 30;4(5):842-847. <https://doi.org/10.1002/rth2.12376>
63. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1743-1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
64. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):799-801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
65. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2060-2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>
66. Doyle AJ, Thomas W, Retter A, Besser M, MacDonald S, Breen KA, et al. Updated hospital associated venous thromboembolism outcomes with 90-days follow-up after hospitalisation for severe COVID-19 in two UK critical care units. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:454-456. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.007>
67. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):350-361. <https://doi.org/10.7326/m20-2566>
68. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020 Jul;134(4):1275-1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
69. Ierardi AM, Coppola A, Fusco S, Stellato E, Aliberti S, Andrisani MC, et al. Early detection of deep vein thrombosis in patients with coronavirus disease 2019: who to screen and who not to with Doppler ultrasound? *J Ultrasound.* 2021 Jun;24(2):165-173. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00515-1>
70. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation.* 2020 Jul 14;142(2):181-183. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
71. Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yoneda T, Yamada C, Makiyama T, et al. Asymptomatic Lower Extremity Deep Vein Thrombosis - Clinical Characteristics, Management Strategies, and Long-Term Outcomes. *Circ J.* 2017 Nov 24;81(12):1936-1944. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0445>
72. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ, et al. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005 Jan;93(1):76-9. <https://doi.org/10.1160/TH04-05-0323>

73. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020 Sep 18;24(1):561. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>
74. Grobbelaar LM, Kruger A, Venter C, Burger EM, Laubscher GJ, Maponga TG, et al. Relative Hypercoagulopathy of the SARS-CoV-2 Beta and Delta Variants when Compared to the Less Severe Omicron Variants Is Related to TEG Parameters, the Extent of Fibrin Amyloid Microclots, and the Severity of Clinical Illness. *Semin Thromb Hemost*. 2022 Oct;48(7):858-868. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756306>
75. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>
76. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
77. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):72-81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
78. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
79. 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 May;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
80. 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 Aug;121(8):1054-1065. <https://doi.org/10.1055/a-1347-6070>
81. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):298-301. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>
82. Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, Lawler PR, Castillo E, Munoz-Maldonado Y, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol*. 2021 Feb;106(2):165-174. <https://doi.org/10.1111/ejh.13533>
83. Albani F, Sepe L, Fusina F, Prezioso C, Baronio M, Caminiti F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 5;27:100562. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100562>
84. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013 Jul;29(7 Suppl):S24-33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>
85. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013 Apr 21;1(2):83-97. <https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>

86. Saithong S, Saisorn W, Tovichayathamrong P, Filbertine G, Torvorapanit P, Wright HL, et al. Anti-Inflammatory Effects and Decreased Formation of Neutrophil Extracellular Traps by Enoxaparin in COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 27;23(9):4805. <https://doi.org/10.3390/ijms23094805>
87. 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 Sep;181:104873. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104873>
88. AlLehaibi LH, Alomar M, Almulhim A, Al-Makki S, Alrwaili NR, Al-Bassam S, et al. Effectiveness and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin as Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients: Real-World Evidence. *Ann Pharmacother.* 2023 Apr;57(4):361-374. <https://doi.org/10.1177/10600280221115299>
89. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691-1699. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>
90. Pieri M, Quaggiotti L, Fominskiy E, Landoni G, Calabrò MG, Ajello S, et al. Anticoagulation Strategies in Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection: The Role of Direct Thrombin Inhibitors. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Aug;36(8 Pt B):2961-2967. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.004>
91. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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 Jun 12;397(10291):2253-2263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4)
92. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, Siddiqui AA, Craft MK, Khan BA, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. *Crit Care Med.* 2020 Sep;48(9):e805-e808. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004472>
93. Ferrandis R, Escontrela B, Ferrando C, Hernández M, Herrera J, Hidalgo F, et al. Effectiveness of thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in critically ill patients with COVID-19. An observational prospective, multicenter study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2023 Mar;70(3):129-139. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2023.02.004>
94. Yamashita Y, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, et al. Therapeutic-Dose vs. Prophylactic-Dose Anticoagulation Therapy for Critically Ill Patients With COVID-19 in a Practice-Based Observational Study. *Circ J.* 2022 Jun 24;86(7):1137-1142. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0209>
95. Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureux O, Brasseur A, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):e1087-e1090. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004548>
96. 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 Aug 26;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103417>
97. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* 2022 Nov;146(18):1344-1356. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061533>
98. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for

- Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
99. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, 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 Apr 27;325(16):1620-1630.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
 100. 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 Sep;19(9):2225-2234.
<https://doi.org/10.1111/jth.15450>
 101. Labbé V, Contou D, Heming N, Megarbane B, Razazi K, Boissier F, et al. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1;183(6):520-531. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0456>
 102. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
 103. Chistolini A, Ruberto F, Alessandri F, Santoro C, Barone F, Cristina Puzzolo M, et al. Effect of low or high doses of low-molecular-weight heparin on thrombin generation and other haemostasis parameters in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(4):e214-e218.
<https://doi.org/10.1111/bjh.17003>
 104. 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 Jul 7;76(1):122-124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
 105. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care.* 2021 Apr 22;25(1):155. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03543-3>
 106. Ferguson J, Volk S, Vondracek T, Flanigan J, Chernaik A. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Pharmacol.* 2020 Nov;60(11):1411-1415. <https://doi.org/10.1002/jcph.1749>
 107. Lemos ACB, 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 Dec;196:359-366.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026>
 108. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021 Apr 1;96(4):471-479. <https://doi.org/10.1002/ajh.26102>
 109. Jonmarker S, Litorell J, Dahlberg M, Stackelberg O, Everhov ÅH, Söderberg M, et al. An observational study of intermediate- or high-dose thromboprophylaxis for critically ill COVID-19 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022 Mar;66(3):365-374. <https://doi.org/10.1111/aas.14013>
 110. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the

- Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2022 Jan;122(1):131-141. <https://doi.org/10.1055/a-1485-2372>
111. 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 Aug 26;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105911>
 112. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022 Oct;20(10):2214-2225. <https://doi.org/10.1111/jth.15808>
 113. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 114. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-66142077109189>
 115. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper From the National PERT Consortium. *Chest.* 2020 Dec;158(6):2590-2601. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2064>
 116. Evidence reviews for diagnosing VTE in people with COVID-19: NICE guideline Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management, and thrombophilia testing: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Aug. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595057/>
 117. 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 Sep;158(3):1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
 118. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021 Dec;160(6):e545-e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>