
Aleksandar Đenić¹

NOVI ASPEKTI PRIMENE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 PACIJENATA – OD PROFILAKSE DO TERAPIJE KOMPLIKACIJA

Sažetak: Pacijenti sa COVID-19 oboljenjem imaju povećan rizik za trombozu i arterijskog i venskog sistema zbog ekstenzivne sistemske inflamacije, aktivacije trombocita, endotelne disfunkcije i staze. D-dimer je važan prognostički marker mortaliteta kod COVID-19 pacijenata i njegove povećane vrednosti ukazuju na oštećenje tkiva i inflamaciju. Incidenca venskog tromboembolizma (VTE) je između 16 i 49% kao komplikacija težih oblika COVID-19 infekcije kod pacijenata smeštenih u jedinice intenzivne nege. Profilaktičke doze niskomolekularnog heparina (LMWH) treba da primaju svi hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 infekcijom u odsustvu aktivnog krvarenja. Najsigurnije je prilagođavanje doze niskomolekularnog heparina (LMWH) prema telesnoj težini, posebno kod gojaznih pacijenata. Nefrakcionisani heparin (UFH) se primenjuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Terapijsku dozu antikoagulacije treba obustaviti ako je broj trombocita $<50 \times 10^9/L$ ili fibrinogena <1.0 g/L. Klinički značajni neželjeni događaji krvarenja su veći kod onih koji su primali terapijske doze u odnosu na one sa standardnim tromboprolifaktičkim dozama. Trombolitička terapija se preporučuje kod pacijenata sa dokazanom plućnom embolijom (PE) i hemodinamskom nestabilnošću ili znacima kardiogenog šoka, a koji nisu u visokom riziku od krvarenja. Kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata sa visokim kliničkim rizikom za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) i vrednostima D-dimera većim od 2600 ng/ml može se razmotriti primena terapijskih doza LMWH u dozama koje su prilagođene prema telesnoj težini pacijenta, a u odsustvu većeg rizika od krvarenja.

Ključne reči: COVID-19, D-dimer, venski tromboembolizam, plućna embolija, niskomolekularni heparin, antikoagulantna terapija

¹ Aleksandar Đenić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, adjenic74@gmail.com

Komplikacije SARS-COV2 infekcije i mehanizmi tromboze

SARS-CoV-2 virus uzrokuje kliničke simptome različite težine i zahvata više organskih sistema. Posebno je teža klinička slika kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa komorbiditetima. Jedna od komplikacija COVID-19 infekcije je koagulopatija koja dovodi do tromboze i može da dovede do multiorganskog oštećenja i smrti (1). COVID-19 koagulopatiju karakteriše i mikrovaskularna tromboza. Stanje koagulopatije uključuje povećan D-dimer i fibrinogen, povećan broj trombocita, prolongirano protrombinsko vreme (PT), što dovodi do produženog protrombotičnog stanja koje favorizuje venski tromboembolizam, posebno kod težih formi COVID-19 infekcije, nezavisno od primenjene tromboprofilakse (2).

Pacijenti sa COVID-19 oboljenjem imaju povećan rizik za trombozu i arterijskog i venskog sistema zbog ekstenzivne sistemske inflamacije, aktivacije trombocita, endotelne disfunkcije i staze. Sa sadašnjeg aspekta, smatra se da je endotelna disfunkcija jedan od najznačajnijih mehanizama koji dovodi do koagulopatije kod COVID-19 oboljenja (3). SARS-CoV-2 infekcija dovodi do proinflamatornog stanja sa aktivacijom niza proinflamatornih citokina: IL-6, IL-1b, IL-2, IL-4, TNF-alfa, IFN-gama, C-reaktivnog proteina (CRP) i D-dimera. Proinflamatorni citokini dovode do aktivacije i replikacije proinflamatornih ćelija u cirkulaciji, koje dovode do endotelnog oštećenja, aktivacije trombocita i patološke aktivacije koagulacije (4). SARS-CoV-2 može dovesti do COVID-19 udruženog hiperviskoznog stanja i hiperproteinemije, koja predstavlja važnu vezu između inflamacije i koagulopatije. Direktni citotoksični efekti SARS-CoV-2 virusa na endotelne ćelije su još jedan od mehanizama koji dovodi do endotelopatije i koagulopatije putem vezivanja "spike" proteina SARS-CoV-2 virusa za ACE2 receptore na površini endotelnih ćelija i dovodi do njihovog oštećenja, čime se aktivira koagulaciona kaskada i dalja produkcija proinflamatornih citokina (IL-6 i TNF-alfa). IL-6 je ključni faktor aktivacije transkripcije fibrinogena. Kod pacijenata sa težim formama COVID-19 oboljenja, smeštenim u jedinicama intenzivne nege, dokazani su i visoki nivoi von Willebrand factor (VWF) antigena, povećana aktivnost faktora VIII (FVIIIa), solubilnog P-selektina, što dalje potvrđuje endotelnu disfunkciju tokom infekcije. U studiji Tang i sar., koji su analizirali 183 COVID-19 pacijenta u jedinici intenzivne nege, pokazalo se da su pacijenti koji su umrli od posledica infekcije imali signifikantno više nivoa D-dimera i fibrin degradacionih produkata (FDP), produženo protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) u odnosu na pacijente koji su preživeli infekciju (5). COVID-19 koagulopatija kod blažih i srednje teških oblika infekcije se karakteriše povišenim fibrinogenom, D-dimerom i CRP-om, a minimalno prolongiranim aPTT i PT, kao i blažom formom trombocitopenije ($75-100 \times 10^9/L$). Kod težih oblika COVID-19 infekcije, koagulopatija se karakteriše težim oblikom trombocitopenije (manje od $50 \times 10^9/L$), smanjenim nivoom fibrinogena (manje od 1.0 g/L), što upućuje na diseminovanu intravaskularnu

koagulaciju (DIC). U jednoj studiji sa 35 pacijenata koji su imali prolongirano aPTT više od 90% pacijenata je imalo lupus antikoagulans (LA), čije prisustvo ukazuje na udruženu tendenciju ka trombozi i razvoj sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (6).

Tokom COVID-19 infekcije u poremećaje koagulacije uključena je i aktivacija komplementa: C3a i membranski aktivni kompleks (C5b-9) učestvuju u aktivaciji trombocita, porasta C5a u plazmi i celularne ekspresije tkivnog faktora (TF). Uzajamno dejstvo između inflamacije, aktivacije komplementa i koagulacione kaskade su ključni u razumevanju patofiziologije COVID-19 oboljenja i odgovorni su za započinjanje diseminovane intravaskularne koagulacije (7).

Smatra se da kod COVID-19 infekcije pulmonalna intravaskularna mikrotromboza, kao posledica oštećenja endotela alveola, vezivanjem SARS-CoV-2 virusa za ACE2 receptore alveolarnog epitela, dovodi do razvoja hipoksemije u ranim stadijumima akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), citokinske oluje i hiperkoagulabilnog stanja (8). Pulmonalna tromboza (PT) se češće kod SARS-CoV-2 infekcije javlja primarno u plućima nego kao posledica embolizacije iz tromboziranih dubokih vena (DVT) (9).

Direktno virusno miokardno i mikrovaskularno oštećenje uzrokuje izloženost subendotelijuma i kolagena, što dovodi do aktivacije trombocita, a endotelna trauma dovodi do aktivacije puteva tkivnog faktora (TF), preko aktivacije FVIIa i disregulacije kalikrein/kinin sistema, koji doprinosi daljoj aktivaciji koagulacije. SARS-CoV-2 i trombocitna interakcija dovodi do aktivacije i degranulacije trombocita, koje dalje potencira protrombotično vaskularno stanje (10).

D-dimer ima visoku negativnu prediktivnu vrednost za plućni tromboembolizam (PE). Kod pacijenta bez razvoja VTE očekuju se normalne vrednosti D dimera – manje od 0.5 µg/mL. D-dimer je važan prognostički marker mortaliteta kod COVID-19 pacijenta i njegove povećane vrednosti ukazuju na oštećenje tkiva i inflamaciju (11). Vrednosti D-dimera >2 µg/mL (što je četverostruko veća vrednost od gornje granice referentnih vrednosti) pokazale su se kao značajan prediktor povećanog intrahospitalnog mortaliteta u jednoj studiji koja je obuhvatila 343 hospitalizovana pacijenta sa COVID-19 oboljenjem (senzitivnost 92,3%, specifičnost 83,3%) (5).

Pored trombotičnih komplikacija kod COVID-19 oboljenja postoji i povećan rizik za krvarenja i pojačana fibrinolitička aktivnost, što se manifestuje signifikantnim porastom D-dimera. Proinflamatorni citokini aktivirajući endotelne ćelije dovode do oslobađanja plazminogen aktivator inhibitora-1 (PAI-1) i tPA, što može dovesti do značajnije aktivnosti PAI-1 i redukcije trombolize (12).

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIC) je potencijalni letalni mehanizam kod COVID-19 oboljenja koji dovodi do poremećaja fibrinolize i multiorganske disfunkcije. Klinički znaci koji uključuju manifestni DIC uključuju krvarenje, trombocitopeniju, prolongiran PT, prolongirano aPTT, povišen D-dimer i fibrin degradirajuće produkte (FDP) i periferne mikroangiopatske promene (13). Sepsom

indukovana koagulopatija (SIC) je termin koji definiše rani DIC, gde su broj trombocita i protrombinsko vreme signifikantno poremećeni kod pacijenata kod kojih je potvrđena sepsa. Incidenca DIC-a kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata je 2,2%, a u patomehanizam je uključena sepsa u kombinaciji sa endotelnom aktivacijom, aktivacijom leukocita, taloženjem fibrina, što dovodi do difuzne inflamacije i koagulopatije (14).

Trombocitopenija se često javlja kod virusnih infekcija i SARS-CoV-2 ometa hematopoezu u koštanoj srži. Tokom formiranja mikrotromba u pulmonalnoj cirkulaciji, endotelnom oštećenju, kao i hiperreaktivnosti trombocita dolazi do njihove potrošnje i razgradnje, što dovodi do trombocitopenije. Trombocitopenija $<50 \times 10^9/L$ se retko viđa kod COVID-19 oboljenja i najčešće niže vrednosti ukazuju na razvoj DIC-a i može služiti kao prognostički marker težine infekcije i povećanog mortaliteta (15). Kardijalno specifični troponini: Troponin T (cTnT) i Troponin I (cTnI) su visokosenzitivni markeri miokardnog oštećenja i povišeni su kod miokardnog infarkta, miokarditisa i akutne plućne embolije (PE). Povišena vrednosti troponina kod COVID-19 pacijenata se mogu smatrati markerom loše prognoze i povećanog mortaliteta (16).

Hospitalizovani COVID-19 pacijenti imaju povećan rizik za razvoj venskog tromboembolizma (VTE). Incidenca venskog tromboembolizma (VTE) je između 16 i 49% kao komplikacija težih oblika COVID-19 infekcije kod pacijenata smeštenih u jedinice intenzivne nege (17). Dutch studija je posmatrala incidencu i ukupni rizik od VTE i arterijskih trombotičnih komplikacija kod 184 COVID-19 pacijenta, gde je utvrđena incidenca od 31% trombotičnih događaja, od kojih je plućni embolizam (PE) bio najučestalija trombotična komplikacija (81% svih trombotičnih događaja). Kao značajni faktori rizika, pored sistemske inflamacije i endotelne disfunkcije, uključeni su i dehidracija, gastrointestinalne komplikacije, imobilizacija, gojaznost i drugi pridruženi komorbiditeti (dijabetes, hipertenzija, srčana insuficijencija) (18).

Farmakološka tromboprofilaksa i terapija venskog tromboembolizma kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom

Sadašnje preporuke su da profilaktičke doze niskomolekularnog heparina (LMWH) treba da primaju svi hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 infekcijom u odsustvu aktivnog krvarenja ili ako imaju trombocitopeniju (broj trombocita manji od 25×10^9) ili nivo fibrinogena manje od 0.5 g/L. Po sadašnjim vodičima abnormalne vrednosti PT i aPTT nisu kontraindikacija za primenu farmakološke tromboprofilakse, u odsustvu aktivnog krvarenja. Ako je farmakološka profilaksa kontraindikovana trebalo bi koristiti mehaničku tromboprofilaksu (19).

Kao prva linija terapije preporučuje se niskomolekularni heparin (LMWH), a nefrakcionisani heparin (UFH) kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. I niskomolekularni i nefrakcionisani heparin imaju sekundarni benefit

kod COVID-19 pacijenata zahvaljujući sekundarnim antiinflamatornim efektima i antivirusnim efektima. Mišljenja su da heparini vezuju "spike" protein SARS-CoV-2 virusa i smanjuju nivoe IL-6 u cirkulaciji (20).

Preporučuje se merenje nivoa anti-Xa za monitoring nefrakcionisanog heparina (UFH) i praćenje njegovog terapijskog učinka, s obzirom na moguće artefaktne abnormalnosti PTT i aPTT tokom COVID-19 infekcije i moguće rezistencije na heparin. Nijedan vodič ne preporučuje doziranje LMWH u odnosu na nivoe anti-Xa. Najsigurnije je prilagođavanje doze niskomolekularnog heparina (LMWH) prema telesnoj težini, posebno kod gojaznih pacijenata. Terapijsku dozu antikoagulacije treba obustaviti ako je broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$ ili fibrinogena $< 1.0 \text{ g/L}$ (19).

Klinička korist od „pojačane“ ili „visokodozne“ tromboprofilakse koristeći visoke doze (često i dva puta veće od standardnih profilaktičkih doza), iako manje od terapijskih doza, ostaje kontroverzna. Nekoliko opservacionih studija iz SAD, Holandije, Francuske i Kine sugerišu da rutinske profilaktičke doze antikoagulanasa mogu biti nedovoljne da spreče pojavu VTE kod visoko-rizičnih COVID-19 pacijenata, pogotovo kod onih koji imaju povišene koagulacione parametre: D-dimer, PT, aPTT. Ovo se može posebno odnositi na pacijente primljene u jedinice intenzivne nege, gde se incidenca primarno venskih trombotičkih komplikacija kreće od 31% do 69% kod COVID-19 pacijenata. I dalje ostaje nejasno da li tretman terapijskim dozama antikoagulantne terapije poboljšava ishod, bez povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata koji su klinički suspekti za VTE (21).

Velika retrospektivna kohortna studija od 2.773 hospitalizovana COVID-19 pacijenta nije pokazala razliku u intrahospitalnom mortalitetu kod onih koji su primali profilaktičke u odnosu na one koji su primali terapijske doze antikoagulantne terapije (22,5% prema 22,8%). Druge dve slične retrospektivne studije nisu pokazale razlike u preživljavanju kod pacijenata na terapijskim u odnosu na one sa profilaktičkim dozama antikoagulanasa. Druga retrospektivna multicentrična kohortna studija iz SAD, koja je uključila 3.480 pacijenata sa COVID-19 oboljenjem, pokazala je redukciju mortaliteta i kod terapijskih i kod profilaktičkih doza u odnosu na one pacijente koji nisu primali tromboprofilaksu (22).

Klinički značajni neželjeni događaji krvarenja su veći kod onih koji su primali terapijske doze u odnosu na one sa standardnim tromboprofilaktičkim dozama. Jedna studija iz SAD je pokazala da se kod 19 pacijenata iz studije (0,5%) razvio hemoragijski insult kod onih koji su primali terapijsku dozu antikoagulanasa (89,5% pacijenata uključenih u studiju). Na osnovu dostupnih dokaza ne preporučuje se rutinska primena terapijskih doza antikoagulantne terapije. Benefit od terapijskih doza antikoagulantne terapije je za sada kontroverzan i potrebna je dalja potvrda na osnovu retrospektivnih studija (23).

Prednosti direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAC) uključuju lakše planiranje otpusta i praćenje pacijenata, s obzirom na to da nije potreban laboratorijski monito-

ring. DOAC imaju duže vreme poluživota od UFH i LMWH, što može komplikovati urgentne invazivne procedure i razvoj bubrežnog oštećenja. Potreban je oprez kod njihove primene kod pacijenata sa već oštećenom bubrežnom funkcijom, a drugi rizik može uključivati potencijalni efekat vezan za bioraspoloživost i kliničku efikasnost zbog interakcije sa drugim lekovima, poput deksametazona koji može smanjiti nivo DOAC-a preko indukcije P-gp i CYP3A4 indukcije enzima u jetri (24).

U jednoj prospektivnoj studiji, koja je sprovedena u Italiji, obuhvaćeno je 844 COVID-19 pacijenta koji su uzimali DOAC pre hospitalizacije. Pacijenti sa DOAC su razvili akutnu hipoksemičnu respiratornu insuficijenciju mnogo češće u odnosu na pacijente koji nisu uzimali DOAC i imali su veću stopu smrtnosti (44,6% prema 19,8%, $P < 0,001$) (25).

Retrospektivna studija, koja je sprovedena u SAD, analizirala je 3.625 pacijenata sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom COVID-19 infekcije, pokazala je da terapijska antikoagulacija koja uključuje apixaban ima sličnu efikasnost kao i enoxaparin u smanjenju mortaliteta kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata (26).

Nakon kliničkog poboljšanja i kada se planira otpust pacijenta, klinički stabilni pacijenti sa VTE mogu se prevesti sa niskomolekularnog heparina (LMWH) na DOAC ili vitamin K antagoniste sa planom lečenja najmanje 3 meseca u odsustvu dodatnih faktora rizika za trombozu (24).

Ticagrelor, inhibitor trombocitnog receptora P2Y₁₂, blokira trombocitnu aktivaciju i agregaciju, može se razmatrati kao alternativa tromboprolifaksi. Ticagrelor može redukovati oštećenje pluća tokom razvoja pneumonije, redukujući nivo proinflammatoryh citokina (IL-6, TNF- α , IL-8). Ticagrelor je dostupan jedino kao oralni terapijski agens i limitirana je njegova primena kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, gde se može razmatrati primena Cangrelora, sličnog P2Y₁₂ inhibitora za intravensku primenu. Još nema dokumentovanih kliničkih studija u njihovoj efikasnosti i primeni kod COVID-19 oboljenja (22).

Sigurnost i efikasnost aspirina za profilaksu VTE i dalje je nepoznata. Kod onih sa kardiovaskularnim oboljenjem, jedna kohortna studija od 412 COVID-19 pacijenta koji su uzimali aspirin tokom 24h od prijema u bolnicu ili 7 dana pre prijema u bolnicu utvrdila je da je njegova upotreba nezavisno povezana sa manjim rizikom od mehaničke ventilacije, prijema u jedinice intenzivne nege i intrahospitalnog mortaliteta. Iako bi smanjenje stope mikrotromboze bio pretpostavljeni mehanizam dejstva, ostaje da se vidi korist aspirina kod COVID-19 pacijenata bez kardiovaskularnog oboljenja (27).

Trombolitička terapija se preporučuje kod pacijenata sa dokazanom plućnom embolijom (PE) i hemodinamskom nestabilnošću ili znacima kardiogenog šoka, a koji nisu u visokom riziku od krvarenja. Periferna tromboliza se preporučuje u odnosu na kateter-vođenu trombolizu kod COVID-19 pacijenata (28).

Nekoliko studija je identifikovalo laboratorijske modele stratifikacije na osnovu pragova nivoa D-dimera kako bi se identifikovali pacijenti koji bi trebalo da primaju

profilaktičku ili terapijsku dozu antikoagulansa, čak i sa niskom kliničkom sumnjom na VTE. Oni sa nivoom D-dimera koji je stalno $< 1,000 \mu\text{g/L}$ trebalo bi da primaju standardne profilaktičke doze, a kod onih sa inicijalnim nivoom $< 1,000 \mu\text{g/L}$ pri prijemu, ali sa značajnim porastom tokom hospitalizacije na $2000\text{--}4000 \mu\text{g/L}$, može se razmatrati dijagnostika pacijenta za DVT ili PE, posebno za pacijente sa klinički ispoljenim simptomima. Kada dijagnostičke procedure nisu izvodljive, a klinička sumnja za VTE je visoka, preporučuju se terapijske doze niskomolekularnog heparina (LMWH), a pod uslovom da je mali rizik od krvarenja (29).

U jednoj velikoj multicentričnoj studiji sprovedenoj u SAD pokazano je da serumski nivoi D-dimera veći od 2600ng/mL (referentne vrednosti $0\text{--}292 \text{ng/mL}$) predstavljaju diskriminativni faktor za pojavu VTE. Jedna studija sprovedena u Francuskoj pokazala je prediktivnu vrednost za razvoj PE sa "cutoff" vrednostima D-dimera većim od 2.590ng/ml i vrednosti D-dimera veće od 2.590ng/ml udružene su sa 17 puta većim rizikom za pojavu PE. Ovo podržava široku upotrebu merenja D-dimera kao skrininga za PE kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata (30).

Zaključci

Kod svih hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 infekcijom preporučuju se profilaktičke doze niskomolekularnog (LMWH) ili nefrakcionisanog (UFH) heparina. Kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata sa visokim kliničkim rizikom za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) i vrednostima D-dimera većim od 2.600ng/ml može se razmotriti primena terapijskih doza LMWH u dozama koje su prilagođene prema telesnoj težini pacijenta, a u odsustvu većeg rizika od krvarenja.

Ne postoji sukob interesa.

Reference

1. D Atri, HK Siddiqi, J Lang, V Nauffal, DA Morrow, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; $518\text{--}536$. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>.
2. Terpos I, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy E, Kastiritis TN, Sergentanis M, Politou T, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; $95: 834\text{--}847$. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
3. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an acade-

- mic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14. [https://doi.org/ 10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
4. Giannis IA, Ziogas P, Gianni. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
 5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 6. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 2071–2072. <https://doi.org/10.1111/jth.14879>.
 7. Fletcher-Sandersj O, Bellander BM. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb. Res.* 2020; 194: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.027>.
 8. B.M. Henry, J. Vikse, S. Benoit, E.J. Favaloro, G. Lippi. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 167–173. [https://doi.org/ 10.1016/j.cca.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027).
 9. Gabrielli M, Lamendola P, Esperide A, Valletta F, Franceschi F. COVID-19 and thrombotic complications: pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb. Res.* 2020; 193: 98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.014>.
 10. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success doesn't come easily. *Br J Haematol.* 2020; 189(6):227–230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
 12. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID19 patients. *Scientific Reports.* 2021; 11(1):1–9.
 13. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, T. van der Poll, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(11): 1989–1994. [https://doi.org/ 10.1111/jth.14578](https://doi.org/10.1111/jth.14578).
 14. Seheult JN, Seshadri A, Neal MD. Fibrinolysis shutdown and thrombosis in severe COVID-19. *J. Am. Coll. Surg.* 2020; 231(2): 203–204. [https://doi.org/ 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.021).
 15. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu J, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1469–1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>.
 16. Cheng R, Leedy D. COVID-19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander? *Heart.* 2020; 106: 1122–1124. [https://doi.org/ 10.1136/heartjnl-2020-317025](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317025)

17. Klok A, Kruij MJHA, N.J.M. van der Meer, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
18. Middeldorp S, Coppens M, T.F. van Haaps, Foppen M, Vlaar AP, Müller M.C.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
19. 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; 18(5): 1023–1026.
20. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumestein M, Clark N, Cuker P et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 72–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32440883>
21. Taccone FS, Geveno PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureu O, Brasseur A et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med.* 2020; 48: e1087–e1090.
22. Longhitano Y, Racca F, Zanza C, Muncinelli M, Guagliano A, Peretti E et al. Venous thrombo-embolism in hospitalized SARS-CoV-2 patients treated with three different anticoagulation protocols: prospective observational study. *Biology.* 2020; 9 (10): 310.
23. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (1): 122–124.
24. Kartsios C, Lokare A, Osman H, Perrin D, Razaq S, Ayub N et al. Diagnosis, management, and outcomes of venous thromboembolism in COVID-19 positive patients: a role for direct anticoagulants? *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(4): 947–952. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02257-7>.
25. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Curni A, Mascioli G, Mitacchione G, et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: an Italian multicenter experience. *Int J Cardiol.* 2021; 323: 276–280.
26. Billett H, Reyes G, Szymanski M, Ikemura J, Stahl KL, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thromb Haemost.* 2020; 120: 1691–1699.
27. Rosovsky RP, Sanfilippo KM., Wang TF, Rajan SK, Shah S, Martin KA, et al. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: a global survey. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(6): 969–983.
28. Iarcon-Calderon A, Celli D, Plate T, Galo J, Alvarez R. Massive pulmonary embolism treated with thrombolysis in COVID-19: a case series. *Chest.* 2020; 158 (4): A2126–A2127.
29. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead, Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 1–13.

30. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020; 4(1): e59–e65.