

COVID-19: zaburzenia krzepnięcia i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii

Jan Pluta, Agnieszka Cieniewicz, Janusz Trzebicki

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Abstract

Patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to the COVID-19 experience a high incidence (up to 43%) of venous thromboembolic events. While laboratory findings in COVID-19-associated coagulopathy (CAC) show increased D-dimer and fibrinogen levels, the abnormalities in standard coagulation tests and platelet count are minimal. Recent studies suggest contribution of fibrinolysis shutdown to this phenomenon.

Endothelial injury and alteration of its antithrombotic activity can lead to micro- and macrovascular thrombosis in the lungs, occurrence of which is associated with poor clinical outcome in critically ill patients with COVID-19.

Additionally, the hypercoagulability induced by activation of coagulation pathways during the immune response to SARS-CoV-2 infection contributes to impaired organ perfusion. This, alongside with hypoxemia, leads to multiorgan failure.

Various diagnostic regimens, some of which include global assays of haemostasis, are currently being published and discussed. Numerous guidelines and recommendations of scientific societies and groups of specialists have been published. However, there is no single optimal algorithm for anticoagulation treatment and monitoring specific to the ICU patients with COVID-19. The authors have attempted to summarize the data related to CAC and thrombotic disease and develop an algorithm consistent with the latest clinical practice guideline recommendations.

Key words: heparin, thromboelastometry, COVID-19, SARS-CoV-2, CAC, anty-Xa, thrombosis, coagulopathy, anticoagulation, fibrinolysis.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2021;
53, 2: 153–161

Otrzymano: 14.12.2020,
zaakceptowano: 07.04.2021

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Jan Pluta, I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, Polska,
e-mail: jan.pluta@wum.edu.pl

Zagadnienia związane z zaburzeniami hemostazy i ich leczeniem są obecnie szeroko dyskutowane w piśmiennictwie dotyczącym diagnostyki i terapii chorych, u których stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) [1–3]. Na podstawie wyników licznych badań prowadzonych na całym świecie w tej grupie pacjentów można stwierdzić, że jednym z najważniejszych układów, który ulega istotnemu zaburzeniu w wyniku infekcji wirusowej i prowadzi do ciężkich powikłań zagrażających życiu chorych, jest układ hemostazy [4–6]. Obecnie wiadomo, że dominującą koagulopatią u chorych zakażonych SARS-CoV-2 jest nadkrzepliwość [7, 8]. Jej następstwem w postaci zakrzepów i zatorów w naczyniach krwionośnych różnych narządów, które w połączeniu z trombocytopatią prowadzą u części pacjentów do ciężkich zaburzeń homeostazy, wymagają leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT) [9–11]. Według danych literaturowych częstość incy-

dentów zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych sięga 43% i zwiększa się wraz z czasem trwania hospitalizacji [12, 13]. Najczęstsza z nich – zatorowość płucna – występuje 6-krotnie częściej w grupie pacjentów z ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) w przebiegu COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) w porównaniu z pacjentami z ARDS o innej etiologii [14]. W związku z powyższym optymalna diagnostyka zaburzeń hemostazy i skuteczne leczenie koagulopatii są elementami postępowania terapeutycznego mogącymi wpłynąć na poprawę rokowania u pacjentów w najcięższym stanie.

Celem pracy było podsumowanie wiedzy na temat procesu diagnostyczno-terapeutycznego zaburzeń hemostazy u chorych zakażonych SARS-CoV-2 wymagających intensywnej terapii. Autorzy nie przedstawili własnych rekomendacji, wytycznych czy zaleceń w tym zakresie, a jedynie podjęli próbę podania w sposób uporządkowany dotychczasowych informacji w zakresie omawianej tematyki.

EPIDEMIOLOGIA COVID-19 W POLSCE I NA ŚWIECIE

W marcu 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię COVID-19 wywołaną przez nowy rodzaj koronawirusa – SARS-CoV-2. W przebiegu zakażenia dochodzi do zapalenia płuc, którego głównymi objawami są gorączka, suchy kaszel i postępująca duszność. Pierwsze doniesienia o przypadkach zapalenia płuc pojawiły się w grudniu 2019 r. w mieście Wuhan w prowincji Hubei w Chinach. W Polsce pierwszy przypadek potwierdzono 4 marca 2020 r. u osoby powracającej z zagranicy. Na początku grudnia 2020 r. liczba zakażeń na świecie przekroczyła 66 milionów, z czego ponad 1,5 miliona osób zmarło; w Polsce liczba zakażeń przekroczyła milion przypadków i zanotowano ponad 19 tysięcy zgonów [15].

PATOFIZJOLOGIA I PATOMORFOLOGIA

W patogenezie powikłań zakrzepowo-zatorowych w COVID-19 biorą udział wszystkie elementy triady Virchowa: uszkodzenie śródbłonna, zaburzenia krzepnięcia oraz zaburzenia przepływu krwi.

Inwazja wirusa SARS-CoV-2 do komórek śródbłonna prowadzi do ich aktywacji, co zapoczątkowuje lokalny stan zapalny. Promuje to zwiększoną przepuszczalność naczyń, a zaburzenie wytwarzania tlenu azotu oraz prostacykliny I upośledza ich właściwości przeciwzakrzepowe. Aktywacja neutrofilów prowadzi do formowania zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (*neutrophil extracellular traps* – NETs), które mogą sprzyjać zakrzepicy [16]. Aktywacja śródbłonna powoduje również większą ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1* – PAI-1), czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) i uwalnianie czynnika von Willebranda (*von Willebrand factor* – vWF). Zmniejsza się aktywność trombomoduliny i tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – t-PA) [17]. Trzecim elementem triady Virchowa jest nieprawidłowy przepływ krwi w naczyniach krwionośnych. U chorych na OIT występuje on z powodu unieruchomienia oraz na skutek angiopatii powstających w wyniku zaostrzenia chorób przewlekłych układu krążenia, cukrzycy, niewydolności nerek oraz związanej z wiekiem kruchości.

Na problemy z zaburzoną perfuzją narządową wynikającą z obecności zmian zakrzepowo-zatorowych wskazali w pracy Shah i wsp. [12]. W analizowanej grupie autorzy stwierdzili występowanie licznych powikłań zakrzepowo-zatorowych w postaci udarów mózgu, zawału mięśnia sercowego oraz zmian niedokrwiennych jelit. Opisał również incydenty wykrzepiania układów do technik leczenia pozaustrojowego u ponad 12% pacjentów.

Badania anatomopatologiczne płuc pacjentów, którzy zmarli na COVID-19, wykazały obecność masywnego uszkodzenia śródbłonna i rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (*diffuse alveolar*

damage – DAD) u 67% badanych [18]. Stwierdzano wewnątrzpręcherykowe odkładanie fibryny i obecność błon szklistych. Obserwowano również rozsiane zmiany zakrzepowe oraz mikrozatory w kapilarach płucnych – 9 razy częściej niż u pacjentów z zakażeniem wirusem grypy [10]. Wykazano także obecność mikrozatorów w tętnicach o średnicy 1–2 mm bez całkowitego zamknięcia ich światła. Powyższe znaleziska histologiczne potwierdzono w badaniach mikrotomograficznych (micro-CT 3D) płuc, w których wykazano prawie całkowitą niedrożność naczyń pre- i postkapilarnych. Stwierdzono również zwiększoną angiogenezę, która występowała prawie 3-krotnie częściej niż u pacjentów z grypą. W badaniach autopsyjnych Wichmann i wsp. [18] wykazali obecność zakrzepicy żył głębokich u 58% pacjentów. Zatorowość płucna była bezpośrednią przyczyną zgonu 1/3 osób z analizowanej grupy. Cechy rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) i małe zakrzepy z fibryny były stwierdzane w kłębuszkach nerkowych chorych z COVID-19 [19].

CHARAKTERYSTYKA KOAGULOPATII ZWIĄZANEJ Z COVID-19

Koagulopatia związana z COVID-19 (*COVID-19-associated coagulopathy* – CAC) charakteryzuje się stanem nadkrzepliwości [20], który jest istotnym czynnikiem wpływającym na gorsze rokowanie [3].

W CAC w badaniach laboratoryjnych obserwuje się nieznaczne wydłużenie czasu protrombinowego (*prothrombin time* – PT) i czasu częściowej tromboloplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT), duże stężenie D-dimeru oraz zwiększone stężenie fibrynogenu, czynnika VIII i vWF [21].

Zaburzenia krzepnięcia opisywane w przypadku CAC różnią się od powszechnie występujących na OIT koagulopatii, które najczęściej przyjmują formę DIC lub koagulopatii wywołanej sepsą (*sepsis induced coagulopathy* – SIC). Charakterystykę tych trzech typów koagulopatii wraz ze skalami umożliwiającymi ich opisanie przedstawiono w aktualizacji zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z dnia 27.11.2020 r. [22]. Główne cechy różniące CAC i DIC przedstawiono w tabeli 1.

Badania laboratoryjne układu krzepnięcia D-dimer

W przebiegu zakażenia COVID-19 obserwuje się zwiększenie stężenia D-dimeru. Han i wsp. [23] w badaniu przeprowadzonym na 94 pacjentach z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 stwierdzili wyższe wartości D-dimeru w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą 40 zdrowych ochotników. Zaobserwowali również, że wyższe wartości korelo-

wały z cięższym przebiegiem COVID-19. Dotyczy to również chorych hospitalizowanych na OIT w stanie skrajnie ciężkim. Wysokie wartości D-dimeru są jednym z czynników pogarszających rokowanie w COVID-19 [9]. Tę obserwację potwierdziły badania Tang i wsp. [3], którzy stwierdzili istotnie wyższe wartości tego markera u chorych, którzy zmarli. Prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące polskiej populacji chorych leczonych na OIT wykazało znamienne wyższe stężenie D-dimeru w grupie pacjentów, u których rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa z $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg, w porównaniu z osobami niespełniającymi kryteriów ARDS według definicji berlińskiej [24].

W piśmiennictwie podawane są różne wartości punktu odcięcia stężenia D-dimeru, powyżej którego ryzyko zgonu wzrasta istotnie. Według Zhanga i wsp. [25] jest to stężenie ≥ 2000 ng mL⁻¹. Natomiast Zhou i wsp. [9] podają wartość dwukrotnie niższą. W odniesieniu do postępowania leczniczego, w zaleceniach AOTMiT za istotny przyjęto 6-krotny wzrost stężenia D-dimeru powyżej górnej granicy normy (500 ng mL⁻¹), czyli 3000 ng mL⁻¹ [22].

Fibrynogen

Fibrynogen jest czynnikiem krzepnięcia, który bierze udział w ostatniej fazie powstawania skrzepu po przekształceniu w fibrynę i związaniu z płytkami, tworząc ostateczny skrzep stabilizowany czynnikiem XIII. Jednocześnie jest białkiem ostrej fazy produkowanym w wątrobie, co powoduje, że jego stężenie w surowicy krwi wzrasta istotnie w procesach zapalnych [26]. Duże stężenie fibrynogenu jest jednym z czynników pogarszających rokowanie w COVID-19 ze względu na wysokie ryzyko nasilenia powikłań zakrzepowo-zatorowych [27]. Istotne zmniejszenie jego stężenia obserwowano w przypadku krytycznie chorych, u których prawdopodobnie w wyniku występowania DIC w końcowym stadium choroby dochodziło to znacznego zużycia tego czynnika krzepnięcia [3].

Płytki krwi

W przebiegu zakażenia COVID-19 obserwuje się zarówno małopłytkowość, jak i prawidłową liczbę płytek krwi. W przeprowadzonej przez Lippiego i wsp. [28] metaanalizie stwierdzono zmniejszoną liczbę płytek krwi u pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia. Zhou i wsp. [9] w badaniu retrospektywnym obejmującym 191 chorych z COVID-19 zanotowali istotnie niższe wartości liczby płytek u chorych, którzy zmarli. Mimo tej różnicy w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli, liczba trombocytów w obu grupach nie odbiegała znacząco od wartości referencyjnych, a ciężka małopłytkowość występowała sporadycznie.

TABELA 1. Charakterystyka CAC i DIC

Parametr	CAC	DIC
Dominujący obraz koagulopatii	zakrzepica	krwawienie
D-dimer	↑	↑
Fibrynogen	↑	↓
Płytki krwi	↓/N	↓
PT	N/↑	↑
APTT	N/↑	↑
Fibrynoliza	↓	↑

↑ – wynik przewyższający normę lub zakres wartości referencyjnych, ↓ – wynik poniżej normy lub zakresu wartości referencyjnych, N – wynik w granicach normy lub w zakresie wartości referencyjnych, PT – czas protrombinowy, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, CAC – koagulopatia związana z COVID-19, DIC – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

Liu i wsp. [29] potwierdzili znaczenie zmniejszonej liczby trombocytów jako niezależnego czynnika ryzyka zgonu w ciężkich przypadkach COVID-19. Stwierdzili, że małopłytkowość wiąże się z 3-krotnie większym ryzykiem zgonu w stosunku do chorych z prawidłową liczbą płytek. Zwiększenie liczby płytek o 50 G L⁻¹ było związane z 40-procentową redukcją ryzyka zgonu.

Czasy krzepnięcia

W badaniach koagulologicznych wśród kolejnych 183 pacjentów przyjętych do szpitala z SARS-CoV-2 wykazano prawidłowe lub nieznacznie wydłużone czasy krzepnięcia. Wydłużone PT obserwowano częściej u chorych hospitalizowanych na OIT oraz u pacjentów, którzy zmarli [3]. Tę obserwację potwierdziła późniejsza metaanaliza obejmująca 6320 pacjentów z COVID-19. Wydłużenie PT przy jednoczesnym częściej stwierdzanym APTT w granicach wartości referencyjnych może świadczyć, że zaburzenia hemostazy przy zakażeniu SARS-CoV-2 są związane głównie z zewnątrzpo pochodnym szlakiem krzepnięcia [30].

Globalne testy hemostazy

Tromboelastometria (ROTEM) oraz tromboelastografia (TEG) są metodami diagnostycznymi określanymi jako globalne testy hemostazy (GTH). Pozwalają na szybką, przy łóżku chorego, ocenę dynamiki tworzenia, właściwości fizycznych oraz procesu lizy skrzepu krwi. Wyniki GTH umożliwiają również diagnostykę nadkrzepliwości i fibrynolizy, co w przypadku standardowych badań koagulologicznych nie jest możliwe [31]. Obecnie brakuje jednoznacznych wyników badań wskazujących na zasadność rutynowego wykorzystywania tych metod w monitorowaniu leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z COVID-19.

Globalne testy hemostazy – zaburzenie formowania skrzepu

W badaniach ROTEM przeprowadzonych u chorych z SARS-CoV-2 Spiezia i wsp. [32] wykazali skrócenie czasu tworzenia się skrzepu oraz jego większą maksymalną spójność, co wskazywało na występowanie stanu nadkrzepliwości. Podobne obserwacje w prospektywnym badaniu obserwacyjnym w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną zanotowali Almskog i wsp. [33]. Również Pavoni i wsp. [34] u pacjentów krytycznie chorych na COVID-19 hospitalizowanych na OIT stwierdzili, że wyniki ROTEM u ponad 50% pacjentów sugerowały wzmożenie procesu krzepnięcia. Powyższe badania wskazują, że GTH mogą być wykorzystane w czasie pandemii SARS-CoV-2 jako narzędzie diagnostyczne pozwalające na szybką identyfikację chorych, u których występuje koagulopatia zwiększająca ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Globalne testy hemostazy – zaburzenie procesu fibrylizacji, wygaszona fibrylizacja

W związku z tym, że zaburzenie procesu fibrylizacji, a szczególnie jej wygaszona postać stanowią czynniki ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych, niewydolności wielonarządowej i zwiększonej śmiertelności [35–37], badany jest wpływ tego zjawiska na zaburzenia hemostazy w grupie pacjentów z COVID-19. Tang i wsp. [3] opisali zaburzenia krzepnięcia u 449 pacjentów z ciężkim COVID-19 i stwierdzili, że wygaszona fibrylizacja wraz z nadmierną generacją trombiną może być przyczyną obserwowanej nadkrzepliwości. Natomiast w badaniu TEG przeprowadzonym u pacjentów z COVID-19 przy przyjęciu na OIT Wright i wsp. [38] zaobserwowali całkowity brak lizy skrzepu w 30. minucie u 57% badanych, co sugeruje wystąpienie wygaszonej fibrylizacji. Podobne doniesienie przedstawili Bakchoul i wsp [39].

Dalsze badania powinny objąć ocenę aktywatorów i inhibitorów fibrylizacji oraz kompleksów plazmina–antyp plazmina w celu pełnego scharakteryzowania dynamiki procesu fibrylizacji u chorych z COVID-19. Może to pozwolić na pełniejszą ocenę, czy wykazane w GTH zaburzenia fibrylizacji mają potwierdzenie w aktywności białek biorących udział w tym procesie i która z jego składowych ma istotny wpływ na jego występowanie.

TERAPIA PRZECIWKAZKREPOWA U PACJENTÓW Z COVID-19 NA OIT

Istnieje zgodność co do zwiększonego ryzyka występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z COVID-19, które dotyczą 20–43% leczonych na OIT. Występują one głównie w postaci zakrzepicy żył kończyn dolnych oraz zatorowości

płucnej, nawet pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [40, 41]. Dlatego też w wielu ośrodkach na świecie trwają badania kliniczne mające na celu określenie najbardziej optymalnego schematu postępowania przeciwzakrzepowego.

Wybór optymalnej formy antykoagulacji

Wśród rekomendacji, zaleceń i wytycznych o wysokim stopniu oddziaływania znajdują się publikacje opracowane przez: *International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, *National Institutes of Health (NIH)*, *Anticoagulation Forum (ACF)*, *American Society of Hematology (ASH)*, *American Heart Association (AHA)*, *American College of Cardiology (ACC)*, *European Society of Cardiology (ESC)* [42–47]. Analizując wymienione dokumenty, należy stwierdzić, że nie istnieje jeden powszechnie zaakceptowany i rekomendowany algorytm terapii przeciwzakrzepowej. Na ich podstawie można jednak wskazać kluczowe zagadnienia kliniczne przyczyniające się do minimalizacji ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie leczenia pacjentów z COVID-19 na OIT.

Należą do nich:

- określenie optymalnej dawki leczenia przeciwkrzepliwego (dawka profilaktyczna, pośrednia lub terapeutyczna),
- określenie najkorzystniejszej formy dawkowania leku (podaż podskórna lub ciągły wlew dożylny),
- określenie czynników wpływających na konieczność modyfikacji dawki,
- określenie najskuteczniejszej metody monitorowania leczenia heparynami.

Powszechną praktyką w postępowaniu przeciwzakrzepowym u pacjentów hospitalizowanych na OIT jest stosowanie profilaktycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz).

Ogólnie przyjętymi przeciwwskazaniami do takiej terapii są: ciężka małopłytkowość ($< 25 \text{ G L}^{-1}$), aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia przy liczbie płytek krwi $< 50 \text{ G L}^{-1}$ [47–49].

W wytycznych ASH i AHA w ogólnej populacji pacjentów w stanach krytycznych istnieje silna rekomendacja dla stosowania HDCz, które są preferowane względem heparyn niefrakcjonowanych (HNF), oraz dla mechanicznych form tromboprofilaktyki [50, 51]. Potwierdzają to wyniki badania PROTECT z 2011 r., w którym wykazano, że w grupie pacjentów, u których stosowano HDCz, występowało mniej incydentów zatorowości płucnej niż w grupie otrzymującej HNF. W odniesieniu do częstości występowania zakrzepicy żył głębokich nie wykazano takich różnic [52].

Również w grupie pacjentów z COVID-19 Tang i wsp. [53] potwierdzili skuteczność HDCz u chorych, u których stwierdzano duże stężenie D-dimeru

(≥ 6 -krotność górnej granicy normy) lub punktację SIC ≥ 4 . Charakteryzowali się oni niższą względem osób bez trombotyki 28-dniową śmiertelnością.

21 kwietnia 2020 r. ESC wydało stanowisko dotyczące opieki nad chorymi ze schorzeniami kardiologicznymi w czasie pandemii. W przypadku stwierdzenia ostrej zatorowości płucnej należy postępować zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi. W odniesieniu do pacjentów z COVID-19 podkreśla się brak istotnych interakcji między heparynami a lekami stosowanymi w terapiach eksperymentalnych. Ostrożność zaleca się natomiast przy stosowaniu doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant* – NOAC). Możliwe są interakcje z niektórymi swoistymi lekami przeciwwirusowymi, tj. lopinawirem i rytonawirem, zwiększającymi ryzyko krwawienia [54, 55]. Dlatego też zdecydowana większość z analizowanych wytycznych nie zaleca stosowania NOAC u tych pacjentów na OIT, rekomendując terapię z wykorzystaniem heparyn. Zgodnie z zaleceniami ISTH terapia NOAC powinna być rozważona po wypisaniu pacjenta z OIT [47].

Jedynym obowiązującym w Polsce dokumentem stanowiącym kompleksowe zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w zakresie opieki nad pacjentami z COVID-19, który powstał na zlecenie Ministra Zdrowia, są wytyczne AOTMiT z dnia 25.04.2020 r. W części poświęconej profilaktyce przeciwzakrzepowej znajduje się zalecenie rutynowego stosowania HDCz w dawkach profilaktycznych u wszystkich pacjentów w stanach ciężkich [56]. Dokument ten doczekał się aktualizacji 27 listopada 2020 r. [22].

Z analizy porównawczej europejskich i amerykańskich zaleceń oraz wytycznych, opublikowanej w *Critical Care* przez Flaczyka i wsp. [57], wynika, że w celu określenia szczegółowych wskazań oraz optymalizacji dawkowania heparyn w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z COVID-19 należy brać pod uwagę:

- funkcję nerek,
- masę ciała,
- liczbę płytek krwi,
- stężenie fibrynogenu,
- wyniki APTT oraz anty-Xa,

W wymienionej powyżej analizie oraz aktualizacji zaleceń AOTMiT pojawia się pojęcie dawki pośredniej HDCz. Pomimo zwiększonego ryzyka pojawienia się powikłań zakrzepowo-zatorowych żadna z analizowanych rekomendacji nie zaleca rutynowego stosowania w profilaktyce przeciwzakrzepowej dawek terapeutycznych heparyn. Na ryzyko związane ze stosowaniem wyższych dawek HDCz zwracają także uwagę Longhitano i wsp. [58]. W prospektyw-

nym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na grupie 74 pacjentów autorzy nie zaobserwowali zmniejszenia częstości występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów otrzymujących dawki pośrednie oraz lecznicze. Stwierdzili jednocześnie większą częstość ciężkich powikłań krwotocznych w tej grupie chorych. Na wysoką częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych pomimo stosowania dawek terapeutycznych wskazali również w swojej analizie Litjós i wsp. [8]. Liczba stwierdzanych powikłań była jednak istotnie mniejsza niż w grupie otrzymującej HDCz w dawkach profilaktycznych. Najbardziej konserwatywne podejście prezentuje NIH, który jakiegokolwiek zmiany w standardowym schemacie profilaktyki przeciwzakrzepowej dopuszcza jedynie w sytuacji prowadzenia badań klinicznych [59].

Podsumowanie powyższych zaleceń przedstawiono na rycinie 1 [43, 46, 48, 57, 60].

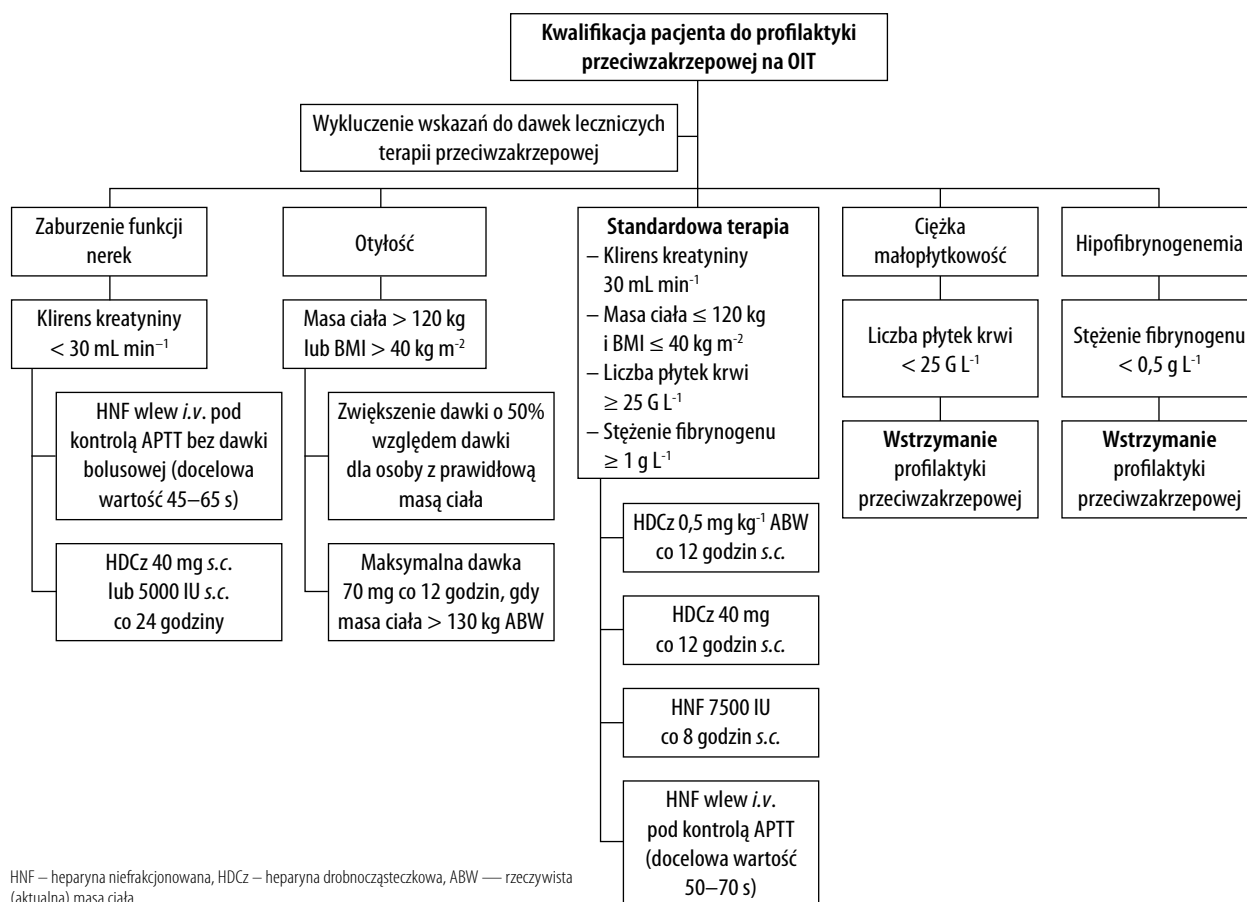
W listopadzie 2020 r. na stronie Ministerstwa Zdrowia w ramach Strategii 3.0 zostały opublikowane zalecenia dotyczące opieki nad pacjentem z chorobą koronawirusową (COVID-19) wymagającym hospitalizacji [61]. W części dokumentu dotyczącej profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego autorzy potwierdzają zasadność stosowania dawek pośrednich HDCz u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 ze stężeniem D-dimeru ≥ 1500 ng mL⁻¹ oraz wynikiem w skali padewskiej ≥ 3 punktów. Większe dawki HDCz powinny być rozważone w przypadku pacjentów otyłych. Brakuje jednak szczegółowych informacji dotyczących sposobu dostosowania terapii przeciwzakrzepowej do tak powszechnych na OIT problemów, jak ostra niewydolność nerek wymagająca ciągłej terapii nerkozastępczej, małopłytkowość czy ekstremalna masa ciała.

Na podstawie przedstawionych informacji z polskich i międzynarodowych rekomendacji i wytycznych, uzupełnionych o najnowsze zalecenia AOTMiT z 27 listopada 2020 r., autorzy niniejszej pracy przedstawiają na rycinie 2 propozycję postępowania przeciwzakrzepowego u pacjentów z COVID-19 leczonych na OIT [22, 57, 62, 63].

Monitorowanie terapii przeciwzakrzepowej (APTT, anty-Xa)

Powszechnie przyjętą praktyką u pacjentów leczonych wlewami HNF jest oznaczanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji APTT. Ta forma terapii przeciwzakrzepowej jest szczególnie zalecana u pacjentów z COVID-19 z wysokim ryzykiem powikłań prozakrzepowych, w sytuacji współwystępowania schyłkowej niewydolności nerek oraz otyłości [63].

Standardowa profilaktyka przeciwzakrzepowa HDCz nie wymaga rutynowego monitorowania.



RYCINA 1. Zalecane modyfikacje profilaktyki przeciwzakrzepowej na OIT w zależności od sytuacji klinicznej (na podstawie [43, 46, 48, 57, 60])

Natomiast stosowanie dawek pośrednich oraz terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z ekstremalną masą ciała lub gdy występuje wzmożone ryzyko krwawienia, obecne są zaburzenia hematologiczne czy podejrzewana jest oporność na heparynę, powinno być monitorowane [62, 64].

W przypadku HDCz optymalną metodą oceny skuteczności terapii jest oznaczenie anty-Xa [65, 66]. Prowadzi to w konsekwencji do bardzo pożądanego zjawiska indywidualizacji terapii przeciwzakrzepowej, co jest szczególnie ważne w postępowaniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z COVID-19. Istotnym problemem w praktyce klinicznej może okazać się jednak osiągnięcie adekwatnego zakresu wartości anty-Xa. Dutt i wsp. [67] na podstawie wyników w grupie pacjentów z COVID-19 otrzymujących tromboprofilaktykę HDCz wykazali niską aktywność ($< 0,1 \text{ IU mL}^{-1}$) anty-Xa u 95% chorych leczonych na OIT w porównaniu z 27% pacjentów niewymagających leczenia w warunkach intensywnej terapii. W związku z powyższym część autorów wskazuje na zasadność oznaczania aktywności anty-Xa również w sytuacji stosowania dawek profilaktycznych u chorych z COVID-19, z docelową wartością na poziomie 0,2–0,4/0,5 IU mL^{-1} [68]. Doniesienia o niewystarczającej aktywności anty-Xa w sytuacji stosowania dawek profilaktycznych przy-

czyniły się do uwzględnienia w schematach leczenia przeciwzakrzepowego wyższych (pośrednich lub terapeutycznych) dawek heparyn jako sposobu na osiągnięcie oczekiwanych wartości anty-Xa u pacjentów z COVID-19 leczonych na OIT [13, 41].

Leczenie przeciwplatek

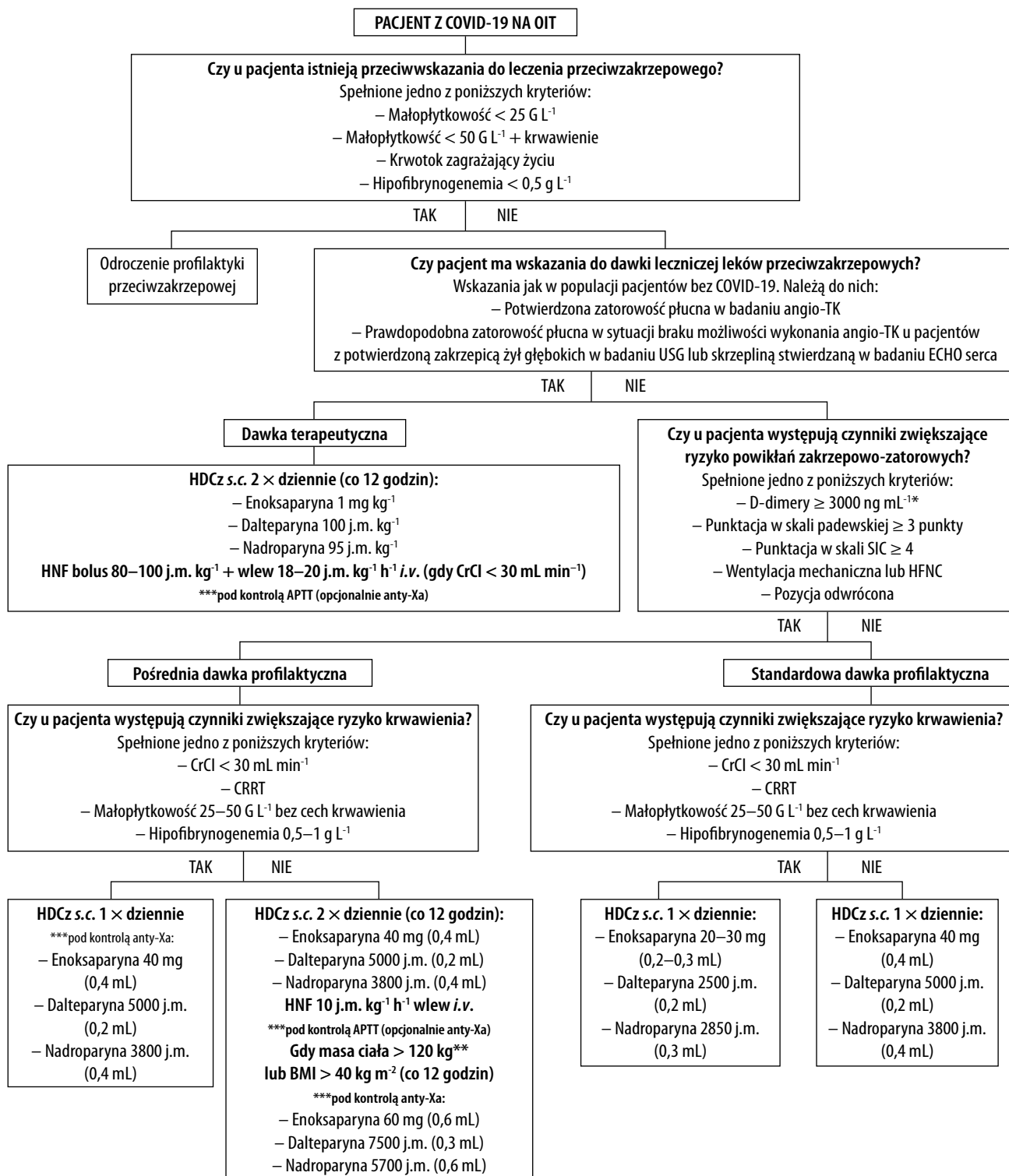
Część ośrodków w schemacie postępowania uwzględnia uzupełnienie leczenia HDCz lub HNF dodatkowo o lek przeciwplatekowy. Najczęściej jest nim kwas acetylosalicylowy.

Chow i wsp. [69] przeprowadzili retrospektywną analizę w grupie 412 pacjentów i stwierdzili, że zastosowanie ASA zmniejszyło konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, przyjęcia na OIT oraz wewnątrzszpitalną śmiertelność, nie wpłynęło natomiast na częstość występowania ciężkich krwotoków oraz epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Obecnie analizowane wytyczne i zalecenia nie rekomendują rutynowego stosowania leczenia przeciwplatekowego, o ile nie było ono stosowane przewlekłe przez zaistnieniem konieczności hospitalizacji z powodu COVID-19 [22, 59].

PODSUMOWANIE

Uzyskane dane na temat COVID-19 wskazują, że jest to choroba ściśle związana z zaburzeniami



*Dominuje pogląd, że wskazaniem do zastosowania dawki pośredniej jest stwierdzenie stężenia D-dimerów 6-krotnie przekraczające górną granicę normy (500 ng mL⁻¹), co odpowiada wartości 3000 ng mL⁻¹.

**Większość zaleceń wskazuje na trudność w określeniu dokładnego dawkowania u pacjentów z ekstremalną masą ciała (< 50 kg lub > 120 kg). Proponowanym w literaturze rozwiązaniem bazującym na pewnym uproszczeniu jest zastosowanie enoksaparyny w dawce 0,5 mg kg⁻¹.

*****MONITOROWANIE DAWEK HEPARYN (wartości docelowe oznaczono wytłuszczonym drukiem):**

HDCz:

- Anty-Xa dla dawek pośrednich: **0,3–0,7 j.m. mL** (po 3–4 godzinach od dawki, po minimum trzeciej dawce)
- Anty-Xa dla dawek terapeutycznych: **0,5–1 j.m. mL** (po 3–4 godzinach od dawki, po minimum trzeciej dawce)

HNF:

- Anty-Xa dla dawek pośrednich: **0,3–0,5 j.m. mL**
- Anty-Xa dla dawek terapeutycznych: **0,5–0,7 j.m. mL**
- APTT: **50–70 sekund**, a gdy CrCl < 30 mL min⁻¹: **45–65 sekund**

Ostateczne zakresy wartości docelowych anty-Xa należy ustalić z lokalnym laboratorium!

SIC – koagulopatia wywołana sepsą, HFNC – wysokoprzeplywowa tlenoterapia donosowa, CrCl – klirens kreatyniny, CRRT – ciągła terapia nerkozastępcza, APTT – czas częściowej trombolastyny po aktywacji

RYCINA 2. Schemat postępowania przeciwzakrzepowego u pacjentów z COVID-19 leczonych na OIT (na podstawie [22, 57, 62, 63])

hemostazy, których wynikiem jest nadkrzepliwość. Obraz kliniczny tej koagulopatii, w postaci niewydolności oddechowej i częstych zaburzeń czynności innych układów, jest skutkiem powstających w naczyniach mikro- i makrozatorów. W tym kontekście wdrożenie optymalnej profilaktyki lub leczenia przeciwzakrzepowego staje się kluczowym zagadnieniem w opiece nad chorymi z COVID-19. Pacjenci zakażeni SARS-CoV-2 z ekstremalną masą ciała czy hospitalizowani na OIT wymagają szczególnej uwagi podczas profilaktyki lub leczenia heparynami. Na podstawie przedstawionego w niniejszej pracy podsumowania informacji z aktualnych wytycznych i zaleceń można wnioskować, że w tych grupach chorych należy indywidualizować dawki HDCz na podstawie wyników monitorowania aktywności anty-Xa, a stosując HNF, oznaczać anty-Xa lub APTT. Dotychczasowa wiedza na temat wszystkich procesów patofizjologicznych wynikających z zakażenia SARS-CoV-2 i z odpowiedzi immunologicznej gospodarza jest jednak niepełna i wymaga dalszych badań. Autorzy mają nadzieję, że podany w niniejszej pracy algorytm dawkowania heparyn u chorych na OIT, w którym starali się zebrać najbardziej aktualne informacje w tym zakresie, będzie pomocny w optymalizacji terapii przeciwzakrzepowej.

PODZIĘKOWANIA

1. Autorzy artykułu dziękują prof. dr. hab. n. med. Piotrowi Pruszczykowi, kierownikowi Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej WUM, za merytoryczne wsparcie i krytyczną ocenę.
2. Źródła finansowania: brak.
3. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Liu Y, Gao W, Guo W, et al. Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 825-832. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02174-9>.
2. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesth Analg* 2020; 131: 1324-1333. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005147>.
3. 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: 844-847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
4. Jin S, Jin Y, Xu B, Hong J, Yang X. Prevalence and impact of coagulation dysfunction in COVID-19 in China: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1524-1535. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714369>.
5. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 814-821. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02235-z>.
6. Ranucci M, Sitzia C, Baryshnikova E, et al. Covid-19-associated coagulopathy: biomarkers of thrombin generation and fibrinolysis leading the outcome. *J Clin Med* 2020; 9: 3487. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9113487>.
7. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2138-2144. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15004>.
8. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743-1746. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-128. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>.
11. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol* 2021; 100: 309-320. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>.
12. Shah A, Donovan K, McHugh A, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care* 2020; 24: 561. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>.
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
14. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
15. Johns Hopkins University of Medicine. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/> (Accessed: 05.12.2020).
16. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 446-453. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>.
17. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – a vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021; 31: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>.
18. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 268-277. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
19. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020; 77: 198-209. doi: <https://doi.org/10.1111/his.14134>.
20. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020; 194: 101-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
21. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738-1742. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja (Wersja 2.0). 27.11.2020. Available at: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/12/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.0-27-listopada-2020-r._new_aktualna.pdf (Accessed: 22.02.2021).
23. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1116-1120. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
24. Piwowarczyk P, Szczukocka M, Kutnik P, et al. Risk factors and outcomes for acute respiratory failure in coronavirus disease 2019: an observational cohort study. *Adv Clin Exp Med* 2021; 30: 165-171. doi: <https://doi.org/10.17219/ACEM/130603>.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1324-1329. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
26. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 43-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0290-8>.
27. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 1358-1364. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.
28. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
29. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets* 2020; 31: 490-496. doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>.

30. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One* 2020; 15: e0238160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>.
31. Trzebiecki J, Kuzmińska G, Domagała P. Tromboelastometria – nowa metoda wspomagająca decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27: 85-91.
32. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
33. Almskog LM, Wikman A, Svensson J, et al. Rotational thromboelastometry results are associated with care level in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 437-445. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02312-3>.
34. 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; 50: 281-286. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>.
35. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 19. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0499-6>.
36. Moore HB, Moore EE, Neal MD, et al. Fibrinolysis shutdown in trauma. *Anesth Analg* 2019; 129: 762-773. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004234>.
37. Gomez-Builes JC, Acuna SA, Nascimento B, Madotto F, Rizoli SB. Harmful or physiologic: diagnosing fibrinolysis shutdown in a trauma cohort with rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2018; 127: 840-849. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003341>.
38. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 193-203.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.
39. Bakchoul T, Hammer S, Lang P, Rosenberger P. Fibrinolysis shutdown in COVID-19 patients: report on two severe cases with potential diagnostic and clinical relevance. *Thromb Updat* 2020; 1: 100008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tru.2020.100008>.
40. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
41. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995-2002. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
42. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed: 22.02.2021).
43. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>.
44. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021; 5: 872-888. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
45. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019650. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650>.
46. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950-2973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
47. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, 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; 18: 1859-1865. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14929>.
48. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023-1026. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
49. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020; 158: 1143-1163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>.
50. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018; 2: 3198-3225. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
51. Cushman M, Barnes GD, Creager MA, et al. Venous thromboembolism research priorities: a scientific statement from the American heart association and the international society on thrombosis and haemostasis. *Circulation* 2020; 142: E85-E94. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000818>.
52. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 1305-1314. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014475>.
53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
54. Sokolski M, Sokolska JM, Ponikowski P, et al. Choroby układu sercowo-naczyniowego w czasie pandemii COVID-19 w świetle aktualnych danych naukowych oraz stanowisk European Society of Cardiology i European Society of Hypertension. *Med Prakt* 2020; 5: 12-44.
55. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73: 749-757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>.
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2. 25.04.2020. Available at: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/2020.04.25_zalecenia-covid19_v1.11.pdf (Accessed: 22.02.2021).
57. 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: 559. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y>.
58. Longhitano Y, Racca F, Zanza C, et al. Venous thrombo-embolism in hospitalized SARS-CoV-2 patients treated with three different anticoagulation protocols: prospective observational study. *Biology (Basel)* 2020; 9: 310. doi: <https://doi.org/10.3390/biology9100310>.
59. National Institutes of Health. Antithrombotic therapy – COVID-19 treatment guidelines. NIH, 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy> (Accessed: 22.02.2021).
60. Boston University School of Medicine. COVID-19 treatment algorithms. BMC 2020. <https://www.bumc.bu.edu/id/covid-19-response/covid-19-treatment-algorithms/> (accessed February 22, 2021).
61. Kowalska J, Podlasiński R, Paciorek M, Pulik P. Strategia walki z pandemią COVID-19. Available at: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/strategia-walki-z-pandemia-covid19> (Accessed: 05.12.2020).
62. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, et al. Anticoagulation in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and rapid guidance from Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2467-2486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>.
63. Susen S, Susen S, Tacquard CA, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020; 24: 364. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.
64. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 287-291. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0>.
65. Vlot EA, Van den Dool EJ, Hackeng CM, Sohne M, Noordzij PG, Van Dongen EPA. Anti Xa activity after high dose LMWH thrombosis prophylaxis in covid 19 patients at the intensive care unit. *Thromb Res* 2020; 196: 1-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.035>.
66. Adie SK, Farina N. Impact of COVID-19 on monitoring of therapeutic unfractionated heparin. *J Thromb Thrombolysis* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02250-0> [Epub ahead of print].
67. Dutt T, Simcox D, Downey C, et al. Thromboprophylaxis in COVID-19: Anti-FXa – the missing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 455-457. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1654LE>.
68. Wei MY, Ward SM. The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Hematol Rep* 2015; 7: 80-83. doi: <https://doi.org/10.4081/hr.2015.5844>.
69. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg* 2021; 132: 930-941. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005292>.