

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i leczenie przeciwzakrzepowe w COVID-19

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,
 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in COVID-19. J Trans Med 2022; 15 (3): 261–265. DOI: 10.5603/JTM.2022.0017. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Szczególną cechą COVID-19, głównie o ciężkim przebiegu, jest zwiększona skłonność do występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Dość często przybiera ona postać izolowanej zatorowości płucnej i bywa przyczyną nagłego zgonu chorych. Epizody ŻChZZ obserwowano pomimo standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, dlatego zasadnicze znaczenie w przebiegu COVID-19 ma dobór właściwej dawki leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ. Lekami z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz). W wielu randomizowanych badaniach klinicznych porównywano dawki profilaktyczne, pośrednie i lecznicze HDCz stosowane w profilaktyce ŻChZZ u chorych, zależnie od ciężkości przebiegu choroby. Niniejsze opracowanie przedstawia bieżące zalecenia grupy ekspertów International Society on Thrombosis and Hememostasis na temat profilaktyki ŻChZZ w przebiegu COVID-19, które powstały na podstawie wyników dostępnych obecnie badań klinicznych.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, COVID-19, leczenie przeciwzakrzepowe, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyny, DOAC

J. Transf. Med. 2022; 15: 266–271

Wstęp

Pandemia COVID-19, choroby wywołanej koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS-CoV-2, już na samym początku zaskoczyła nas nie tylko dramatycznie ciężkim, śmiertelnym przebiegiem u wielu chorych, lecz także, rzadko spotykaną w innych chorobach wirusowych, manifestacją kliniczną i laboratoryjną.

Obserwacje chińskich klinicystów już w początkowym okresie epidemii wskazały między innymi na ewidentny wzrost u chorych na COVID-19 stężenia w surowicy dimeru D. Prowadzone na bieżąco zbiorcze analizy tych doniesień wskazały, iż szczególnie wysokie stężenia dotyczą

głównie chorych z ciężkim przebiegiem choroby i tych, którzy zmarli [1]. Przekraczały one kilkakrotnie (2,5–9-krotnie) stężenia obserwowane u osób z łagodniejszym przebiegiem choroby. Na podstawie tych obserwacji sugerowano wówczas, aby rozważać hospitalizację u każdego chorego na COVID-19, u którego obserwuje się znaczny wzrost stężenia dimeru D (arbitralnie 3–4-krotny wzrost stężenia) nawet, jeśli brakuje innych objawów ciężkiego przebiegu choroby [2].

W tym wstępnym okresie pandemii doniesienia z Europy [3, 4] i wiele informacji z Polski wskazały natomiast na znaczną częstość epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ)

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, pomimo stosowania standardowych profilaktycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz). Próg podejrzenia ŻChZZ u wszystkich chorych na COVID-19 powinien być zatem bardzo niski i kierować szybko do odpowiedniej, dostępnej diagnostyki, natomiast nagle pogorszenie saturacji tlenem krwi tętniczej, nagle pojawiająca się duszność i/lub spadek ciśnienia tętniczego krwi powinny natychmiast budzić podejrzenie zatorowości płucnej.

Ścisłe określenie częstości występowania ŻChZZ w przebiegu infekcji COVID-19 napotyka na trudności. Oceny różnią się znacznie, na co wpływ może mieć zarówno okres pandemii, w którym prowadzono badania, jak i sposób przeprowadzenia analizy (ocena występowania objawowej ŻChZZ *vs.* skrining w kierunku ŻChZZ chorych przyjmowanych do szpitala z powodu COVID-19). Jedna z ostatnich metaanaliz wskazuje na ogólną częstość występowania ŻChZZ u hospitalizowanych chorych na poziomie 14,7% (95% CI 12,1–17,6%), z wyraźnie częstszym występowaniem epizodów ŻChZZ u ciężko chorych, hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (23,2%; 95% CI 17,5–29,6%) w porównaniu z osobami hospitalizowanymi na zwykłym oddziale szpitalnym (9,0%; 95% CI 6,9–11,4%) [5]. Epizod ŻChZZ może także wystąpić u chorego na COVID-19 już po wypisaniu ze szpitala, co może dotyczyć około 1,55% chorych [6] i wskazywać na zasadność prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej także w okresie poszpitalnym. Należy podkreślić, że częstość występowania epizodów zakrzepicy tętniczej różni się tak znacznie pomiędzy badaniami, że określenie tu rzeczywistego wpływu COVID-19 wiąże się ze znacznymi trudnościami [5].

Patogeneza zakrzepicy związanej z COVID-19 nie jest w pełni poznana. Podkreśla się jednak istotną rolę zmian dotyczących mikrokrążenia, z wybijającym się na pierwszy plan jednoczesnym połączeniem nasilonych procesów zapalnych i zakrzepowych (*immunothrombosis*) i decydującą rolą dysfunkcji śródbłonna [7].

W tej dynamicznie zmieniającej się sytuacji i szybko się pojawiających nowych informacjach, zasadniczy problem stanowi wybór odpowiedniej profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego jako istotnego leczenia towarzyszącego w przebiegu COVID-19. Lekiem z wyboru były oczywiście heparyny — niefrakcjonowana heparyna (HNF) (podawana 2 razy dziennie) lub heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), ze wskazaniem na te ostatnie, ze względu

na wygodę stosowania [8]. Ustalono wówczas, że farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana **u każdego chorego, hospitalizowanego z powodu COVID-19 (bez względu na przyczynę hospitalizacji i stan chorego)**, jeżeli tylko nie ma przeciwwskazań [6]. Ze zrozumiałych względów w okresie hospitalizacji nie powinno się stosować także w profilaktyce przeciwzakrzepowej leków z grupy antywitamin K. Nie poleca się także stosowania w tej sytuacji bezpośrednich doustnych inhibitorów krzepnięcia (DOAC) ze względu na możliwe interakcje ze stosowanymi równocześnie bezpośrednimi lekami przeciwwirusowymi [9]. Leki te mogą być oczywiście rozważane później, w terapii przeciwzakrzepowej u chorych wypisywanych ze szpitala.

We wstępnym okresie pandemii nie dysponowano danymi pozwalającymi u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 na jednoznaczne określenie optymalnych profilaktycznych dawek HDCz w różnych, zmiennych sytuacjach klinicznych. Ze względu na pojawianie się epizodów ŻChZZ pomimo stosowania standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, sugestie autorów różnych doniesień obejmowały: podwyższenie profilaktycznej dawki HDCz, na przykład enoksaparyna 2 × 40 mg, stosowanie tak zwanych dawek pośrednich — na przykład 1 mg (100 j.m.)/kg mc 1 × dz. lub w przypadku chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT) — HDCz w dawkach terapeutycznych [10].

Te wątpliwości skłoniły do przeprowadzenia kluczowych randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opublikowano głównie w 2021 roku [11–17]. Przeprowadzono także randomizowane badania kliniczne poświęcone lekom przeciwplatekciowym [18–21], a w okresie po wypisaniu ze szpitala — także rywaroksabanowi (DOAC) [22]. Wszystkie te badania, uzupełnione o badania kohortowe, umożliwiły sformułowane bieżących zaleceń *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na COVID-19 [23].

Przedstawiono 12 takich zaleceń, które kategoryzowano ze względu na siłę zalecenia = klasa zalecenia (*class [strength] of evidence*) i jakość dowodów = jakość dostępnych danych (*level [quality] of evidence*). W skrócie schemat ten przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Schemat sposobu określania siły zalecenia i jakości dostępnych danych [23]

Klasa (siła) rekomendacji	Jakość dostępnych dowodów
Klasa 1 — zalecenie silne (znaczna korzyść)	Poziom A — dane o wysokiej metodycznej jakości
Klasa 2a — zalecenie o umiarkowanej sile (umiarkowana korzyść)	Poziom B–R — dane z badań randomizowanych; jakość umiarkowana
Klasa 2b — zalecenie słabe (możliwa korzyść), jakość umiarkowana	Poziom B–NR — badania nierandomizowane
Klasa 3 — brak korzyści (korzyść = ryzyko) lub szkodliwość (ryzyko > korzyść)	Poziom C–LD — ograniczone dane; badania obserwacyjne, rejestry
	Poziom C–EO — opinia ekspertów

Te zalecenia grupy ekspertów ISTH powstały na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie do marca 2022 roku. Zapowiedziano, iż w miarę napływu nowych wiarygodnych wyników badań klinicznych będą publikowane wskazówki i zalecenia dotyczące poszczególnych, nierozwiązanych dotąd problemów i pytań.

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych niehospitalizowanych (leczonych ambulatoryjnie)

1. U chorych z objawowym COVID-19, leczonych w domu, wdrażanie leków przeciwplatek w celu ograniczenia ryzyka: hospitalizacji, wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, lub śmiertelności **nie jest skuteczne** (Klasa 3 — brak korzyści; B–R).
2. U tych chorych i w takich samych celach **nie jest** (także) **skuteczne** wdrażanie leczenia bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) (3 — brak korzyści; B–R)*.
3. U niehospitalizowanych chorych z podwyższonym ryzykiem progresji choroby w celu ograniczenia ryzyka hospitalizacji **można rozważyć** wdrożenie leczenia **sulodeksydem** w ciągu 3 dni od pojawienia się objawów (2–b; B–R) [17].

***Uwaga:** zwykle nie ma powodów, aby u chorych leczonych w warunkach domowych odstawić DOAC, zleconych u nich uprzednio ze względu na przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe [24]. Jednakże wprowadzenie bezpośrednich doustnych leków przeciwwirusowych, umożliwiających ich zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych, nakazuje tu zmianę podejścia. Omawianym tu zaleceniom, w tym samym numerze *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, towarzyszy artykuł przedstawiający wiele stwierdzeń i wskazówek dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego

w COVID-19, zgodnych z dobrą praktyką kliniczną, które jednak nie są oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych, prowadzonych swoiście u chorych na COVID-19 [25]. Pierwsze, zaprezentowane tam stanowisko ekspertów obejmuje informację o możliwych interferencjach pomiędzy zlecanymi ambulatoryjnie lekami przeciwwirusowymi (np. Paxlovidem) a bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa. Ich wspólny metabolizm poprzez cytochrom P450(CYP) 3A4 może zwiększać biodostępność DOAC. Na czas podawania Paxlovidu (oraz jego eliminacji — łącznie 7–8 dni) zaleca się zatem odstawienie inhibitorów cz. Xa. Przykładem takiego podejścia mogą być doniesienia prasowe sprzed kilku miesięcy, wskazujące, iż prezydent Stanów Zjednoczonych, Joe Biden, chorujący wówczas na COVID-19, musiał w trakcie leczenia przejściowo odstawić stale przez niego zażywane preparaty „rozrzedzające krew” (ang. „blood thinners”). Należy tu śledzić uwagi umieszczone w charakterystykach produktu leczniczego bezpośrednich leków przeciwwirusowych, stosowanych w leczeniu COVID-19.

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, niebędących w stanie krytycznym

1. U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, niebędących w stanie krytycznym, **zaleca się** podawanie niskich (profilaktycznych) dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) lub heparyny niefrakcjonowanej (HNF), aby ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i być może — śmierci. To postępowanie wykazuje wyższość nad powstrzymaniem się od profilaktycznego podawania heparyn (Klasa 1; B–NR).
2. U wybranych hospitalizowanych chorych* na COVID-19, niebędących w stanie krytycznym, w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrze-

powo-zatorowych i niewydolności narządowej **korzystne jest** podawanie **lecniczych dawek HDCz lub HNF**, w porównaniu z dawkami profilaktycznymi lub pośrednimi (1; A).

***Uwaga** — chodzi tu o chorych kwalifikowanych do trzech randomizowanych badań, którzy byli szczególnie zagrożeni progresją choroby i charakteryzowali się niskim ryzykiem krwawienia [12]).

3. U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 niebędących w stanie krytycznym, w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i innych niekorzystnych zdarzeń **nie zaleca się podawania pośrednich dawek HDCz lub HNF**, w miejsce (niskich) dawek profilaktycznych (3 — brak korzyści; B–R).
4. U powyższych chorych **dodanie leku przeciwplatekowego jest potencjalnie szkodliwe i nie powinno być stosowane** (3 — szkodliwość; A).
5. U powyższych chorych podawanie lecniczych dawek DOAC w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i innych niekorzystnych zdarzeń **nie przynosi korzyści** (3 — brak korzyści; B–R).

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u krytycznie chorych* hospitalizowanych z powodu COVID-19

1. U krytycznie chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 **nie zaleca się podawania pośrednich dawek HDCz/HNF**, w miejsce dawek profilaktycznych, w celu ograniczenia niekorzystnych zjawisk, w tym śmiertelności i powikłań zakrzepowo-zatorowych (3 — brak korzyści; B–R).
2. U powyższych chorych **nie zaleca się** (także) **podawania lecniczych dawek HDCz/HNF**, w miejsce dawek profilaktycznych, lub w miejsce standardowego postępowania (3 — brak korzyści; B–R).
3. U wybranych chorych w stanie krytycznym **nie ustalono wiarygodnie roli dodania leków przeciwplatekowych** do profilaktycznych dawek HDCz/HNF, ale uważa się, iż **może ono ograniczać śmiertelność** (2b; B–R).

***Uwaga: krytycznie chorzy** (*critically ill*) na COVID-19 to według ekspertów chorzy hospitalizowani w sytuacji zagrożenia życia, u których zaistniała konieczność natychmiastowego wsparcia czynności narządów, takiego jak: inwazyjna lub

nieinwazyjna wentylacja z dodatnim ciśnieniem, wysokoprzepływowa tlenoterapia, zastosowanie środków inotropowych i wazopresyjnych, ECMO lub ciągła terapia nerkozastępcza.

Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych po wypisaniu ze szpitala

1. U wybranych chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia ŻChZZ po wypisaniu ze szpitala **można rozważyć** leczenie przeciwzakrzepowe profilaktyczną dawką **rywaroksabanu** przez okres około 30 dni (2b; B–R).

W badaniach, które stały się podstawą tego zalecenia, rywaroksaban w dawce 10 mg *vs.* placebo otrzymywali chorzy z podwyższonym ryzykiem ŻChZZ, określanym skalą IMPROVE VTE ≥ 4 pkt. lub 2–3 pkt., łącznie z podwyższeniem stężenia dimeru D > 2 razy górnej granicy normy [26].

Niezależnie od prezentowanych zaleceń są prowadzone kolejne metaanalizy dostępnych aktualnie badań klinicznych nad różnymi aspektami leczenia przeciwzakrzepowego w COVID-19. W jednej z nich analizowano wpływ lecniczych dawek heparyn w porównaniu z dawkami pośrednimi — profilaktycznymi na śmiertelność i epizody zakrzepowe, łącznie u wszystkich chorych, którzy uczestniczyli w randomizowanych badaniach klinicznych [27]. Przy takiej łącznej analizie nie wykazano, aby dawki terapeutyczne wpływały korzystniej niż dawki pośrednie — profilaktyczne na śmiertelność lub redukowały częstość epizodów zakrzepicy tętniczej. Obniżały one natomiast częstość epizodów zakrzepicy żyłnej (2,7% *vs.* 5,9%, RR = 0,47, 95% CI 0,35–0,63). Ta redukcja epizodów ŻChZZ odbywała się kosztem pewnej, większej częstości poważnych krwawień (2,5% *vs.* 1,4%). Obliczona liczba leczonych (NNT), konieczna, aby zapobiec 1 epizodowi ŻChZZ, wynosiła 31 osób, w porównaniu z liczbą chorych, których należałoby leczyć pełnymi dawkami antykoagulacyjnymi, aby wywołać jedno poważne krwawienie (NNH), która wynosiła 90 osób.

Analiza nowych, pojawiających się badań klinicznych będzie zapewne prowadzić do pojawienia się nowych zaleceń, jak również uszczegółowienia, względnie modyfikacji zaleceń obecnych. Nadal poszukuje się bowiem optymalnego postępowania przeciwzakrzepowego w różnych sytuacjach klinicznych, dotyczących chorych na COVID-19, którzy narażeni są na zwiększone ryzyko występowania ŻChZZ.

Konflikt interesów: nie stwierdzono

Piśmiennictwo

1. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876–878, doi: [10.1055/s-0040-1709650](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650), indexed in Pubmed: [32246450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246450/).
2. Brzezinski LC, Houston S, Thachil J, et al. D-dimers: a most misunderstood test. *Brit J Hosp Med.* 2021; 82: 1–5, doi: [10.12968/hmed.2021.0279](https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0279), indexed in Pubmed: [34431346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431346/).
3. Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, et al. Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Dutch COVID & Thrombosis Coalition. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147, doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013), indexed in Pubmed: [32291094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/).
4. Middeldorp S, Coppens M, van Ha, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1995–2002, doi: [10.1111/jth.14888](https://doi.org/10.1111/jth.14888), indexed in Pubmed: [32369666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369666/).
5. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021; 76(10): 970–979, doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-215383](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383), indexed in Pubmed: [33622981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622981/).
6. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137(20): 2838–2847, doi: [10.1182/blood.2020010529](https://doi.org/10.1182/blood.2020010529), indexed in Pubmed: [33824972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824972/).
7. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(3): 194–209, doi: [10.1038/s41569-020-00469-1](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1), indexed in Pubmed: [33214651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214651/).
8. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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(8): 1859–1865, doi: [10.1111/jth.14929](https://doi.org/10.1111/jth.14929), indexed in Pubmed: [32459046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/).
9. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. 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(23): 2950–2973, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031), indexed in Pubmed: [32311448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/).
11. REMAP-CAP In4, Goligher EC, Bradbury CA, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 777–789, doi: [10.1056/NEJMoa2103417](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417), indexed in Pubmed: [34351722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351722/).
12. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 790–802, doi: [10.1056/NEJMoa2105911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911), indexed in Pubmed: [34351721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351721/).
13. Lopes R, Silva Pd, Furtado R, 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. *The Lancet.* 2021; 397(10291): 2253–2263, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4).
14. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. HEP-COVID Investigators. 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; 181(12): 1612–1620, doi: [10.1001/jamainternmed.2021.6203](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203), indexed in Pubmed: [34617959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34617959/).
15. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021; 375: n2400, doi: [10.1136/bmj.n2400](https://doi.org/10.1136/bmj.n2400), indexed in Pubmed: [34649864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649864/).
16. Lemos AC, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020; 196: 359–366, doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026), indexed in Pubmed: [32977137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977137/).
17. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus prophylactic bempiparin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP Study): An open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021; 122(02): 295–299, doi: [10.1055/a-1667-7534](https://doi.org/10.1055/a-1667-7534), indexed in Pubmed: [34638151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638151/).
18. Brooks M, Sciarba F, Krishnan J, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. *JAMA.* 2021; 326(17): 1703, doi: [10.1001/jama.2021.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272), indexed in Pubmed: [34633405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633405/).
19. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Suloдекс in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954, doi: [10.1055/a-1414-5216](https://doi.org/10.1055/a-1414-5216), indexed in Pubmed: [33677827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677827/).
20. RECOVERY Investigators. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022; 399: 143–151.
21. Bradbury CA, Lawler PR, Stanworth SJ, et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ-support free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327: 1247–1259.
22. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022; 399(10319): 50–59, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8), indexed in Pubmed: [34921756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921756/).
23. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2214–2225, doi: [10.1111/jth.15808](https://doi.org/10.1111/jth.15808), indexed in Pubmed: [35906716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906716/).
24. Hozayen SM, Zychowski D, Benson S, et al. Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.*

- 2021; 41: 101139, doi: [10.1016/j.eclinm.2021.101139](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101139), indexed in Pubmed: [34585129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585129/).
25. Spyropoulos AC, Connors JM, Douketis JD, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2226–2236, doi: [10.1111/jth.15809](https://doi.org/10.1111/jth.15809), indexed in Pubmed: [35906715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906715/).
26. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(25): 3140–3147, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.071](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.071), indexed in Pubmed: [32586587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586587/).
27. Loffredo L, Di Castelnuovo A, Chiariello GA, et al. Full prophylactic-intermediate doses of anticoagulants in COVID-19: a meta-analysis. *Haematologica.* 2022; 107(8): 1933–1939, doi: [10.3324/haematol.2022.280652](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280652), indexed in Pubmed: [35354256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354256/).