

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w przebiegu choroby COVID-19. Częstość występowania, patomechanizm, profilaktyka i leczenie

Thromboembolic events in the COVID-19. Prevalence, etiology, prophylaxis and treatment

Anna Matrejek, Alicia del Carmen Yika, Gabriela Kanclerz, Adam Stępień, Patrycja Furczyńska, Karol Nowak, Konrad Stępień, Jadwiga Nessler, Jarosław Zalewski

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19 wywołała ogólnoswiatowe trudności w funkcjonowaniu systemów ochrony zdrowia. Choroba ta, dotykająca coraz większej liczby osób na świecie, nie dotyczy jedynie, jak początkowo sądzono, układu oddechowego. Powoduje bowiem wiele powikłań wieloukładowych, w tym incydenty zakrzepowo-zatorowe. Zakażenie SARS-CoV-2 wywołuje wiele zaburzeń w układzie krzepnięcia, które znacząco zwiększają ryzyko formowania zakrzepu. Wyniki badań wskazują na wyższą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich, udaru mózgu, zatorów tętnic kończyn oraz zatorowości płucnej u chorych na COVID-19, które pogarszają rokowanie pacjentów z SARS-CoV-2. U zakażonych częściej dochodzi również do incydentów wieńcowych, a przeszłokórna interwencja wieńcowa wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem zakrzepicy w stencie. Co ważne, incydenty mają miejsce pomimo stosowanych profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej. Pomimo niepełnego zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym, stosowanie leków przeciwzakrzepowych w postaci heparyn jako profilaktyki u pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia COVID-19 jest zalecane, szczególnie u tych w ciężkim stanie oraz z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe incydentalnie towarzyszą również podaniu szczepionki przeciwko COVID-19.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał serca, udar mózgu
Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (1), 18–29

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic caused worldwide difficulties in the functioning of healthcare systems. This disease, which affects more and more people around the world, does not only affect the respiratory system, as initially thought. It causes a number of multi-systemic complications, including thromboembolic events. SARS-CoV-2 infection causes a number of disorders in the coagulation system which significantly increase the risk of clot formation. Recent studies showed a higher incidence of deep vein thrombosis, stroke, limb artery embolism and pulmonary embolism in patients with COVID-19, that worsen prognosis of patients with SARS-CoV-2. The infected patients are also more prone to develop coronary events and percutaneous coronary angioplasty is associated with a significantly higher risk of stent thrombosis. Importantly, these incidents also occurred despite the use of prophylactic doses of low molecular weight heparin. Despite the incomplete prevention of thromboembolic events, the use of heparin anticoagulants as a prophylaxis in patients hospitalized due to COVID-19 infection is recommended, especially those in severe condition and with high risk of thromboembolism. Also vaccination against COVID-19 is accompanied by rare incidents of thromboembolic events.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, stroke
Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (1), 18–29

Wstęp

Choroba COVID-19 wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2 jest ostrą chorobą zakaźną, która może przyjmować różne manifestacje kliniczne. Poza za-

paleniem płuc i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) w przebiegu COVID-19 u części chorych dochodzi do objęcia procesem destrukcyjnym innych narządów [1]. Ostatnie miesiące przyniosły liczne doniesienia o częstym występowaniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w przebiegu COVID-19, w tym pojawiających się mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [2]. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wnikające przebieg COVID-19 wiążą się z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością wśród chorych [3]. Konieczne jest więc wskazanie potencjalnych grup ryzyka wystąpienia tych zdarzeń, wdrożenie odpowiedniej profilaktyki wśród chorych oraz poznanie mechanizmów sprawczych zbliżających nas do optymalnego leczenia pozwalającego na poprawę rokowania. Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie obecnej wiedzy dotyczącej mechanizmów, częstości występowania, czynników ryzyka i leczenia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w przebiegu COVID-19.

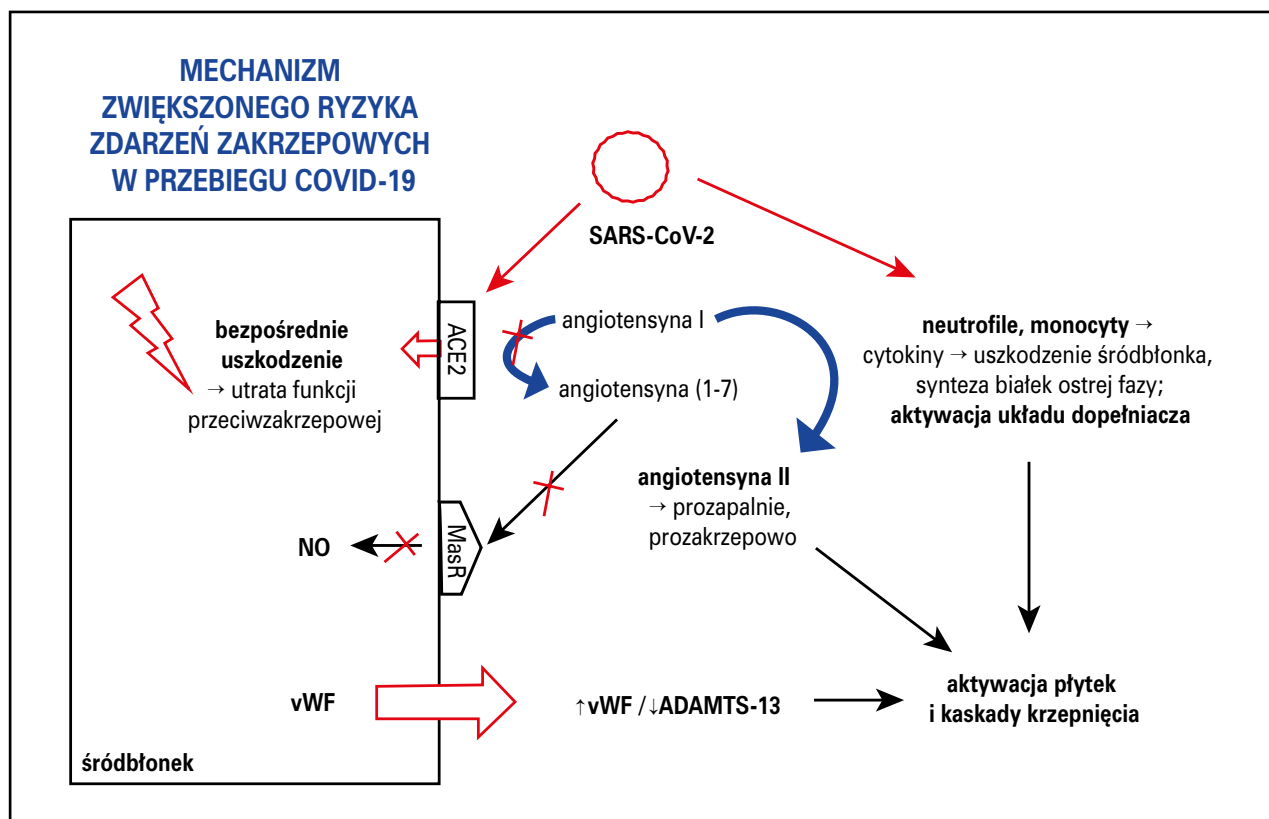
Mechanizm zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowych w przebiegu COVID-19

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórki dzięki połączeniu białka szczytowego S z enzymem konwertującym angiotensynę typu 2 (ACE2, *angiotensin converting enzyme*). Komórki śródbłonna naczyniowego są bogate w ACE2 [4]. Wyniki badań histopatologicznych pacjentów zmarłych na COVID-19 dowodzą obecności wirusowych ciał wtrętowych w obrębie śródbłonna, z nagromadzeniem komórek zapalnych i śladami ich martwicy. Wskazuje to na istnienie procesu zapalnego śródbłonna wywołanego bezpośrednim działaniem wirusa [5]. Uszkodzenie śródbłonna zaburza jego funkcję przeciwzakrzepową, jednocześnie zwiększając ryzyko zakrzepicy. Wysokie poziomy osoczowe czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) obserwowane u chorych na COVID-19 z ciężkim przebiegiem i korelujące z ciężkością choroby, również wskazują na dysfunkcję śródbłonna w przebiegu zakażenia [6]. Towarzyszące zaburzenia w obrębie osi vWF-ADAMTS13 wiążące się z aktywacją płytek krwi i kaskady krzepnięcia, nasilają koagulopatię i zwiększają ryzyko powstawania zakrzepów [7]. Połączenie cząstki wirusa z ACE2 hamuje ekspresję ACE2, co może osłabiać działającą przeciwzapalnie i przeciwzakrzepowo oś ACE2–angiotensyna–receptor MAS oraz nasilać prozapalne i prozakrzepowe działanie angiotensyny II [8]. Interakcja pomiędzy aktywowanymi mechanizmami odpowiedzi wrodzonej (neutrofile, monocyty, uwalniane przez nie cytokiny), układu krzepnięcia (płytki krwi, kaskada krzepnięcia) i układu dopełniacza uruchamia proces podobny do zakrzepicy immunologicznej skutkujący rozwojem zapalenia zakrzepowego i powstawaniem zakrzepów w dużych i małych naczyniach [9]. Trzecią istotną składową jest

towarzysząca COVID-19 koagulopatia, w przebiegu której obserwuje się wysokie stężenia D-dimerów, produktów degradacji fibryny, fibrynogenu, mierną trombocytopenię, niewielkie zmiany czasu częściowej aktywacji tromboloplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), a także zwiększoną stabilność zakrzepu [10]. Kryteria rozpoznania koagulopatii związanej z COVID-19 zaproponowane przez Iba i wsp. [11] obejmują dwa lub więcej spośród: spadek liczby płytek poniżej $150 \times 10^9/l$, wzrost D-dimerów do wartości przekraczającej minimum dwukrotnie górną granicę normy, wydłużenie PT o $> 1s$ lub INR $> 1,2$ oraz obecność mikro- lub makrozakrzepicy [11]. Obserwowana u krytycznie chorych na COVID-19 zwiększona lepkość krwi, a także zaburzenia w mikrokrążeniu na skutek obecności mikrozakrzepów, poprzez zwolnienie przepływu krwi dodatkowo nasilają procesy zakrzepowe [12]. Warto uwzględnić również potencjalny wpływ grupy krwi pacjenta w układzie AB0 na przebieg infekcji SARS-CoV-2 i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. W porównaniu z osobami z grupą krwi 0, te z grupą krwi inną niż 0 posiadają wyższe stężenia osoczowe vWF, co wynika z zależności od fenotypu AB0 odmienności fragmentów antygenowych związanych z vWF i ograniczonej jego degradacji wśród osób wykazujących ekspresję antygeny A lub B. Dodatkowo postulowany jest również związek pomiędzy grupą krwi w układzie AB0, a funkcją naczyń czy odpowiedzią zapalną — obserwuje się wyższe stężenia krążących czynników adhezyjnych wśród osób z grupą krwi A w porównaniu z osobami z grupą krwi 0 [13]. Zwiększone wyjściowo ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w przypadku osób z grupą krwi inną niż 0 może się więc przekładać na częstsze występowanie związanych z COVID-19 powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie. Mechanizmy wpływające na prozakrzepowy charakter infekcji SARS-CoV-2 podsumowano na rycinie 1.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolic events*), również mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej zwiększa się wraz z pogarszającym się stanem ogólnym pacjentów z COVID-19. Zhang i wsp. [14], wskazują, iż VTE dotyczy 13% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, 7% hospitalizowanych na oddziałach innych niż oddział intensywnej terapii (OIT) i 31% hospitalizowanych w ramach OIT. Zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) i zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) dotyczą odpowiednio 8% oraz 7% wszystkich hospitalizowanych z COVID-19, 17% i 25% pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych w ramach OIT oraz 4% i 7% w ramach innych oddziałów niż OIT. Obserwowana częstość DVT i PE



Rycina 1. Podsumowanie mechanizmów prozakrzepowych występujących w trakcie infekcji SARS-CoV-2; objaśnienia skrótów w tekście

u pacjentów z COVID-19 była znacząco wyższa, jeśli pacjentów poddawano badaniom przesiewowym w sposób regularny, co wskazuje na znaczny odsetek asymptomaticznego VTE u części pacjentów z COVID-19 [14]. Mai i wsp. [15] w metaanalizie badań porównujących częstość występowania VTE w grupie pacjentów z COVID-19 oraz w grupie pacjentów bez COVID-19 nie wykazali istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami [VTE: ryzyko względne (RR, *relative risk*) 1,18; 95% CI (*confidence interval*) 0,79–1,77; $p = 0,42$; I₂ = 54%; PE: RR 1,25; 95% CI 0,77–2,03; $p = 0,36$; I₂ = 52%; DVT: RR 0,92; 95% CI 0,52–1,65; $p = 0,78$; I₂ = 0%]. Analiza w podgrupach wykazała jednak istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia VTE wśród hospitalizowanych na OIT pacjentów z COVID-19 w porównaniu z hospitalizowanymi w ramach OIT pacjentów bez COVID-19 (RR 3,10; 95% CI 1,54–6,23, $p = 0,001$). W podgrupie pacjentów hospitalizowanych na oddziałach innych niż OIT nie wykazano istotnej różnicy ryzyka wystąpienia VTE pomiędzy pacjentami z COVID-19 i pacjentami bez COVID-19 (RR 0,95; 95% CI 0,81–1,11, $p = 0,26$) [15]. Wyniki badania Roubinian i wsp. [16] dotyczącego zapadalności na VTE w populacji dorosłych testowanych na obecność SARS-CoV-2 w ciągu 30 dni od uzyskania wyniku, wskazują na wystąpienie VTE u 0,8% osób z dodatnim wynikiem testu w porównaniu do 0,5% wśród osób z wynikiem negatywnym ($p < 0,001$). Jednocześnie wśród hospitalizowanych pacjentów SARS-CoV-2(+) w porównaniu z osobami SARS-CoV-2(-) wyższa była zapadalność na VTE

(5,8 v. 3,0/1000, $p < 0,001$), ale nie wśród pacjentów ambulatoryjnych (1,8 v. 2,2/1000, $p = 0,16$). Warto podkreślić, że VTE pojawia się u 0,1–0,2% pacjentów już po zakończeniu hospitalizacji z powodu COVID-19 [16].

Obok zwiększonego ryzyka zakrzepowego związanego bezpośrednio z COVID-19, unieruchomienie podczas choroby czy intubacja przy jej ciężkim przebiegu, są uznanymi czynnikami predysponującymi do rozwinięcia DVT [17]. Niepełna skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej, stwarza konieczność wyodrębnienia dodatkowych czynników zwiększonego ryzyka. Według wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Chinach niezależnymi czynnikami wiążącymi się z częstszym występowaniem objawowej VTE u pacjentów hospitalizowanych w przebiegu COVID-19 były starszy wiek, czynna choroba nowotworowa, dłuższy okres czasu pomiędzy pojawieniem się objawów COVID-19 i przyjęciem do szpitala, niższe stężenie fibrynogenu, wyższe stężenie D-dimerów przy przyjęciu lub wzrost D-dimerów (iloraz stężenia w 4.–6. dniu hospitalizacji do stężenia w dniu 1.–3.) większy niż 1,5 raza [najsilniejszy związek z VTE, iloraz szans (OR, *odds ratio*) 14,18, 95% CI 6,25–32,18, $p < 0,001$]. Mediana czasu do pojawienia się VTE od początku choroby wynosiła 21 dni [rozstęp międzykwartyłowy (IQR, *interquartile range*) 13–31], natomiast licząc od początku hospitalizacji — 11 dni (IQR 8–21) [18].

W badaniu Zhang i wsp. [19] dotyczącym czynników ryzyka DVT wśród hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w Wuhan analiza wieloczynnikowa wykazała związek wieku ≥ 65 lat, wyniku 3–5 w skali CURB-65, wyniku ≥ 4 w skali Padewskiej oraz wyższego stężenia D-dimerów przy przyjęciu z wystąpieniem DVT w czasie hospitalizacji. Chen i wsp. [20] poza znaczeniem D-dimerów wskazują na związek hipoalbuminemii oraz ciężkości choroby wyrażonej wyższym wynikiem w skali SOFA (*sequential organ failure assessment score*) z występowaniem DVT u krytycznie chorych na COVID-19. Natomiast związek czasu trwania choroby z wystąpieniem DVT nie był statystycznie istotny w analizie wieloczynnikowej (OR 1,04, 95% CI 1,00–1,08, $p = 0,084$). W badaniu tym nie uwzględniono jednak historii zakrzepowozatorowej, trombofilii i innych klasycznych czynników ryzyka zakrzepowozatorowego [20].

Analiza *post-hoc* wyników projektu CoVADIS nie wykazała związku znanych czynników ryzyka PE z występowaniem PE u pacjentów z ARDS w przebiegu COVID-19. Związek został natomiast zaobserwowany dla wieku < 65 lat, czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a zastosowaniem leków przeciwwirusowych ≥ 7 dni oraz ≥ 7 dni stosowaniu leków blokujących przebieżność nerwowo-mięśniowe [21]. Marra i wsp. [22] zaobserwowali istotnie wyższe wartości D-dimerów i leukocytów w badaniach laboratoryjnych w grupie pacjentów z COVID-19 i PE *versus* brak PE. Zmiany w naczyniach płucnych obserwowane w tomografii komputerowej pokrywają się z obszarami zmian typu szyby mlecznej w płucach, co może oznaczać, że przyczyną zmian w obrębie tętnic płucnych u części chorych jest nie zator, lecz zakrzepica naczyń płucnych, patogenetycznie związana z nadmiernie nasilonym procesem zakrzepicy immunologicznej w obrębie łożyska płucnego [9].

Pomocne w charakterystyce pacjentów z COVID-19 mających zwiększone ryzyko rozwinięcia powikłań zakrzepowozatorowych może się okazać badanie Horiushi i wsp. [23]. W badaniu uwzględniono 6202 pacjentów, z czego 108 rozwinęło ten typ powikłań. W tej grupie 67 (62%) pacjentów rozwinęło powikłania zakrzepowozatorowe w momencie zaostrożenia choroby, a 26 (24,1%) w momencie ustania objawów infekcji. Co ciekawe, co czwarty pacjent zażywał leki przeciwkrzepliwne [23].

Incydenty naczyniowo-mózgowe w przebiegu COVID-19

Udar mózgu może wystąpić w ciężkim przebiegu COVID-19, ale również przy skąpoobjawowym czy bezobjawowym zakażeniu SARS-CoV-2, a także rozwijając się ze znacznym opóźnieniem [24]. Średnia częstość występowania udaru wśród hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 według metaanalizy przeprowadzo-

nej przez Siow i wsp. [25] wynosi 1,74% (95% CI 1,09–2,51) i jest wyższa w ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19. Na podstawie wyników badania COVID-19 *Stroke Study Group* najczęściej obserwowany jest ostry udar niedokrwienny spowodowany okluzją dużego naczynia, a mediana czasu od pierwszego pojawienia się objawów infekcji SARS-CoV-2 lub uzyskania dodatniego wyniku testu na SARS-CoV-2 do wystąpienia udaru wynosi 3 dni (IQR 0–7) [24]. W porównaniu z pacjentami z COVID-19 bez udaru, pacjenci COVID-19(+) z udarem są starsi ($68,8 \pm 15,1$ v. $54,4 \pm 20,3$, $p < 0,001$), częściej obciążeni czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego nadciśnieniem tętniczym (84,5 v. 48,2%, $p < 0,001$), cukrzycą (56,3 v. 30,2%, $p < 0,001$), hiperlipidemią (75,7 v. 33,3%, $p < 0,001$), migotaniem przedsionków (28,2 v. 10,1%, $p < 0,001$) czy niewydolnością serca (33,0 v. 12,7%, $p < 0,001$) [26]. Istnieją też doniesienia o udarach pojawiających się u młodych pacjentów z COVID-19, bez naczyniowych czynników ryzyka [24]. Tan i wsp. [27] w przeglądzie badań dotyczących ostrego niedokrwiennego udaru mózgu w przebiegu COVID-19 dokonali podsumowania badań omawiających dostępne sposoby leczenia. Stosowane były zarówno metody wewnątrznaczyniowego udrażniania tętnic, jak i leczenie trombolityczne. Z analizy badań, w których zawarte były informacje dotyczące szczegółów leczenia, wynika, że u 25,0% (26/104) pacjentów zastosowano dożylnie leczenie trombolityczne, 33,7% (35/104) pacjentów było poddanych trombektomii wewnątrznaczyniowej, u 50% (40/80) zastosowano leki przeciwplatekcyjne, a u 72,7% (56/77) terapeutyczne dawki leków przeciwzakrzepowych. Do ukrwotocznienia się ogniska udarowego doszło u 3 z 29 pacjentów [27]. Wśród pacjentów z COVID-19, u których wystąpił udar, obserwowana jest również wyższa śmiertelność wewnątrzszpitalna i gorsza sprawność przy wypisie [26].

Innym istotnym powikłaniem zakrzepowozatorowym w obrębie naczyń mózgowych mogącym pojawić się w przebiegu COVID-19 jest zakrzepica zatok żylnych mózgu (CVST, *cerebral venous sinus thrombosis*) odpowiadająca za aż 4,2% udarów w przebiegu COVID-19 przy częstości populacyjnej około 1%. Częściej dotyczyła ona młodszych pacjentów (średnio 49 lat) i głównie kobiet. Na podstawie dostępnych analiz nie jest jednak możliwe wskazanie konkretnej charakterystyki pacjentów z CVST z powodu wykluczających się i wzajemnie sprzecznych danych [24].

Zawał serca w przebiegu COVID-19

Istnieje wiele doniesień dotyczących występowania uszkodzeń mięśnia sercowego u pacjentów z COVID-19. W badaniu Shi i wsp. [28] ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, definiowane jako wzrost stężenia wysokoczułej troponiny I powyżej 99 per-

centyla, bez względu na występowanie nowych zmian w elektrokardiogramie czy badaniu echokardiograficznym, wystąpiło u 19,6% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 [28]. Doniesienia na temat częstości zawału serca typu 1 u pacjentów z COVID-19 są jednak ograniczone. Do wystąpienia zawału typu 1 w przebiegu COVID-19 może dojść w mechanizmie zakrzepicy wieńcowej spowodowanej uszkodzeniem śródbłonna i koagulopatią lub w następstwie pęknięcia zdestabilizowanej blaszki miażdżycowej (wskutek związanej z ogólnoustrojowym stanem zapalnym aktywacji komórek odpornościowych wewnątrz blaszki) [9]. Pellegrini i wsp. [29] opublikowali wyniki badania autopsyjnego, które wykazały obecność martwicy kardiomiocytów w 14 z 40 (35%) badanych serc pacjentów zmarłych na COVID-19. W 11 z nich (78,6%) obecne były zakrzepy w naczyniach wieńcowych, w 2 przypadkach zlokalizowane w tętnicach nasierdziowych, a w 9 w obrębie mikrokrążenia i małych tętnic mięśniowych. Obecność ostrego zawału serca, definiowana jako obszar martwicy $\geq 1 \text{ cm}^2$, wykazana została w 3 z badanych serc. W pozostałych przypadkach obecne były rozsiane obszary martwicy o mniejszej powierzchni. Jednocześnie wyniki badań obserwacyjnych dotyczących rezultatów leczenia u pacjentów z COVID-19 i zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST Elevation Myocardial Infarction*) wskazują, że zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych z implantacją stentu w przypadku pacjentów z infekcją spowodowaną koronawirusem SARS-CoV-2 może wiązać się z istotnym ryzykiem rozwinięcia zakrzepicy w stencie. W badaniu Hamadeh i wsp. [30] powikłanie to dotyczyło 4 z 19 pacjentów poddanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z implantacją stentu powlekanego lekiem antymitotycznym (DES, *drug-eluting stent*) [30].

Zatory tętnic kończyn skutkujące ostrym niedokrwieniem

Kolejnym, aczkolwiek dość rzadkim, powikłaniem sercowo-naczyniowym infekcji wirusem SARS-CoV-2, są zatory w tętnicach kończyn prowadzące do ostrego niedokrwienia. Patogeneza powstawania zatorów w tętnicach kończyn jest związana z zaburzeniami w układzie krzepnięcia towarzyszącym infekcji SARS-CoV-2, ale także z unieruchomieniem pacjenta wynikającego z ostrego przebiegu choroby [31].

Bellosta i wsp. [32] przeprowadzili jednośrodkowe obserwacyjne badanie kohortowe, w którym uwzględniono 20 pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyny po pozytywnym wyniku testu na COVID-19. Udaną rewaskularyzację zdefiniowano jako brak wczesnej (< 30 dni) ponownej okluzji, dużej amputacji lub zgonu w ciągu 24 godzin. Leczenie operacyjne wykonano u 17 chorych (85%).

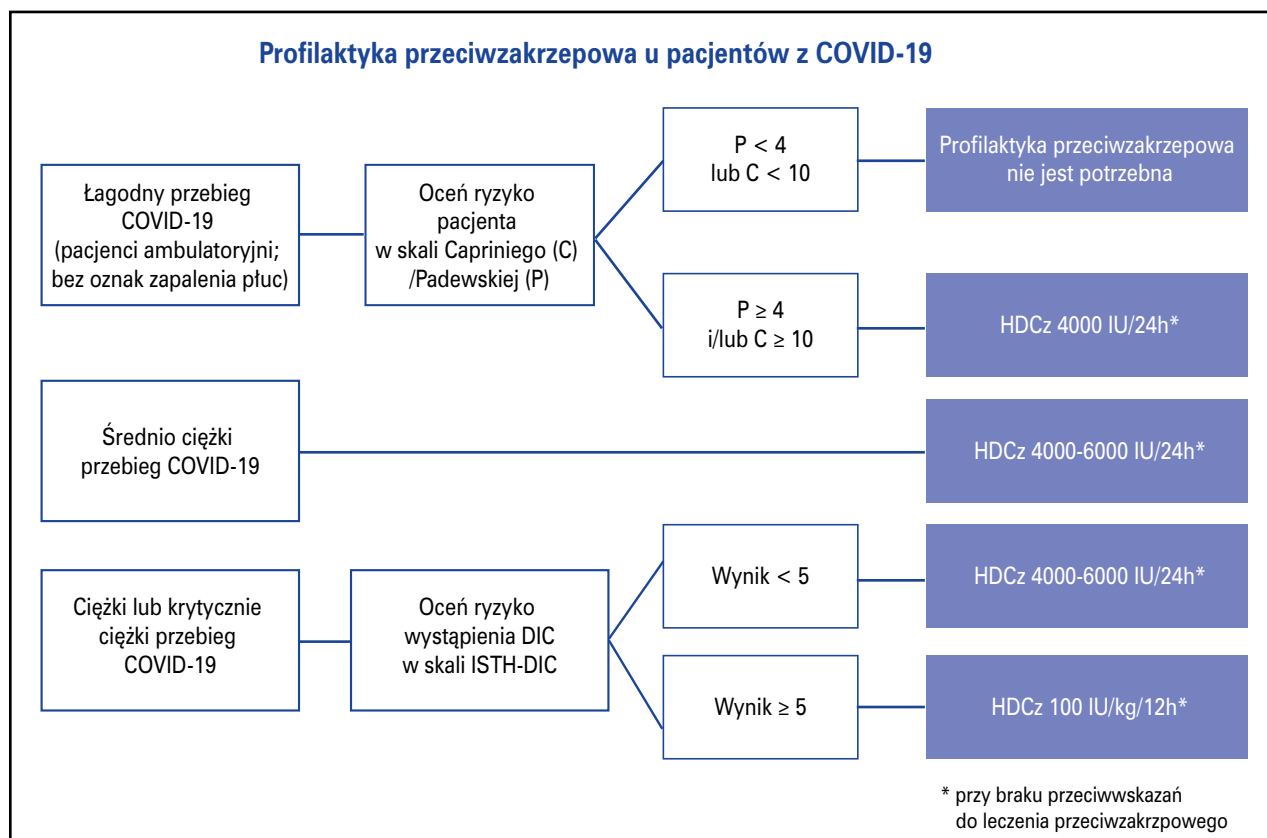
Rewaskularyzacja powiodła się u 12 z 17 (70,6%). Były to wyniki gorsze od oczekiwanych, co mogło być związane z okołoinfekcyjnym stanem nadkrzepliwości. Pooperacyjne zastosowanie heparyny dożylniej nie było istotnie związane ze skutecznością rewaskularyzacji (64,7% v. 83,3%, $p = 0,622$). Żaden pacjent, który otrzymał heparynę dożylnie, nie wymagał ponownej interwencji. Spośród 20 pacjentów ośmiu (40%) zmarło w szpitalu. Stosowanie ciągłego pooperacyjnego systemowego wlewu heparyny było istotnie związane z przeżyciem (0 v. 57,1%, $p = 0,042$) [32].

Porównano także obrazy angiogramów tomografii komputerowej pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych w dwóch grupach: zakażonych i niezakażonych wirusem SARS-CoV-2. Porównano wyniki 16 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 oraz 32 pacjentów z grupy kontrolnej dopasowanej według danych demograficznych. Wszyscy pacjenci z COVID-19 (100%, 95% CI 79–100%) mieli co najmniej jedną skrzeplinę, podczas gdy tylko u 69% (95% CI 50–84%) pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono zakrzep ($p = 0,02$), 94% (95% CI 70–99,8%) pacjentów z COVID-19 miało proksymalne skrzepliny w porównaniu z 47% (95% CI 29–65%) w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Zgon lub amputacja kończyny były częstsze u pacjentów z COVID-19 (OR 25, 95% CI 4,3–147, $p < 0,001$). Pacjenci z COVID-19 prezentujący tylko objawy niedokrwienia kończyn dolnych częściej unikali amputacji lub śmierci niż pacjenci z dodatkowymi objawami płucnymi lub ogólnoustrojowymi ($p = 0,001$) [33].

Porównane zostały także choroby współistniejące u pacjentów, którzy w trakcie infekcji COVID-19 rozwinęli objawy ostrego niedokrwienia kończyn dolnych. Głównymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze (33,3%), otyłość (33,3%) i cukrzyca typu 2 (26,6%). U 23,3% pacjentów jedyną manifestacją zakażenia SARS-CoV-2 było niedokrwienie kończyn. W skali Rutherforda większość (93,2%) pacjentów zostało ocenionych na IIA i IIB. Trombektomię wykonano u 76,6% chorych, a amputację (pierwotną i wtórną) u 30% chorych. Z powodu ostrej niewydolności oddechowej zmarło 23,3% pacjentów [34].

Profilaktyka i leczenie

Nie ma wątpliwości co do istnienia ścisłej zależności pomiędzy prowadzeniem odpowiedniej profilaktyki/terapii przeciwzakrzepowej a większą szansą przeżycia hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Wybór konkretnego leczenia podyktowany jest wieloma czynnikami m. in. stanem pacjenta, obecnością chorób współistniejących czy przeciwwskazań [35]. Lekami powszechnie stosowanymi w profilaktyce i leczeniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są heparyna niefrakcjonowana (HNF) oraz heparyny drobnocząsteczkowe (np. enoksaparyna). Wykazują one



Rycina 2. Schemat dawkowania heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów z COVID-19, rycina zaadaptowana z artykułu Carfora i wsp. [32]; objaśnienia skrótów w tekście

działanie nie tylko przeciwzakrzepowe, ale również przeciwwirusowe, przeciwzapalne i cytoprotekcyjne [36–38].

W badaniu przeprowadzonym przez Tang i wsp. [36], w grupie pacjentów z COVID-19 i *Sepsis-Induced Coagulopathy* (SIC) *score* ≥ 4 lub stężeniem D-dimeru przekraczającym 6-krotnie górną granicę normy, stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) w dawce 40–60 mg/dobę lub HNF w dawce 10 000–15 000 j./dobę przez okres minimum 7 dni, w porównaniu z brakiem stosowania heparyn lub ich zastosowania w okresie krótszym niż 7 dni, związane było z istotnym zmniejszeniem śmiertelności w 28-dniowym okresie obserwacji (40,0 v. 64,2%, $p = 0,029$, w grupie pacjentów z SIC *score* ≥ 4 ; 32,8 v. 52,4%, $p = 0,017$ w grupie pacjentów ze stężeniem D-dimerów powyżej sześciokrotności górnej granicy normy) [36].

The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) zaleca stosowanie profilaktycznych dawek HDCz u pacjentów pozbawionych przeciwwskazań w postaci aktywnego krwawienia, ciężkiej niewydolności nerek czy z obniżonym poziomem płytek krwi $< 25 \times 10^9/L$. Rekomendowane jest także okresowe monitorowanie D-dimerów, PT, płytek krwi i fibrynogenu [39]. Carfora i wsp. [35] zaproponowali schemat dawkowania HDCz w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z COVID-19 opierający się na ciężkości zakażenia oraz wynikach pacjentów w skalach Padewskiej

i Capriniego oraz ISTH-DIC Score (ryc. 2) [35]. Dnia 20 marca 2021 roku ukazało się również stanowisko Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej w sprawie tromboprofilaktyki w COVID-19. Wytyczne dotyczące stosowania profilaktyki farmakologicznej, wyboru leków przeciwzakrzepowych oraz ich dawkowania zostały podsumowane w tabeli 1. Warto podkreślić jest zalecenie monitorowania efektów stosowania antykoagulacji u pacjentów z COVID-19 poprzez oznaczenia anty-Xa oraz PLT (w przypadku stosowania HDCz), INR (*international normalized ratio*) [przy stosowaniu antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*)] oraz D-dimerów (ocena dynamiki zmian stężenia w kolejnych dniach, pomiary co 24–48 godz.) [40].

Niewiele jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania innych leków przeciwzakrzepowych w prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych na COVID-19. Obecnie przeprowadzane jest badanie III fazy PREVENT-HD, którego cel stanowi ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu w dawce 10 mg przez 35 dni w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym, hospitalizacji i śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn wśród leczonych ambulatoryjnie chorych z objawowym COVID-19 posiadających czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, hospitalizacji i śmierci [41]. Niemniej, według wytycznych leczenia COVID-19, wśród hospitalizowanych pacjentów z ciężkim

COVID-19 preferowane jest podawanie HNF lub HDCz względem doustnych leków przeciwzakrzepowych, z uwagi na krótszy czas półtrwania, mniej interakcji z innymi lekami oraz możliwość podania dożylnego lub podskórnego [42]. Podobnie Zespół Ekspertów Forum Naukowego COVID-19 w wydanym stanowisku dotyczącym tromboprofilaktyki i leczenia przeciwkrzepliwego u dorosłych chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 odradza stosowanie doustnych antykoagulantów w ramach terapii i prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w ciężkiej postaci COVID-19. Niemniej w przypadku stabilnych pacjentów stosujących przed przyjęciem doustne antykoagulanty możliwa jest kontynuacja dotychczasowego leczenia po uwzględnieniu potencjalnych interakcji lekowych i rozważeniu ryzyka poważnego krwawienia (tab. 1) [40].

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej nie chroni jednak w pełni przed wystąpieniem zdarzeń zatorowo-zakrzepowych w przebiegu COVID-19. W badaniu Klok i wsp. [3] zapadalność na incydenty zakrzepowo-zatorowe (objawowa PE, DVT, udar niedokrwienny mózgu, zawał serca, zator tętnic obwodowych) wśród pacjentów z krytycznie ciężkim COVID-19 hospitalizowanych na OIT i poddanych farmakologicznej profilaktyce przeciwzakrzepowej wyniosła 49% (95% CI 41–57%) [3]. Według wyników metaanalizy Hassan i wsp. [43] skumulowana zapadalność na incydenty zakrzepowo-zatorowe pochodzenia żylnego wśród krytycznie chorych pacjentów z COVID-19, u których stosowano leczenie przeciwzakrzepowe w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych wyniosła 31% [43]. W badaniu Litjós i wsp. [44] zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały istotnie częściej wśród pacjentów z ciężkim COVID-19, u których stosowano profilaktyczne dawki leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawki terapeutyczne (100% v. 56%, $p = 0,03$) [44]. Doniesienia te wskazują na istotne znaczenie odpowiedniego doboru leczenia przeciwzakrzepowego oraz jego dawkowania w grupie pacjentów z ciężkim i krytycznie ciężkim COVID-19 hospitalizowanych na oddziałach OIT.

Niepełna skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej wskazuje również na potrzebę stosowania metod umożliwiających wczesne wykrywanie rozwijających się powikłań zakrzepowo zatorowych. Pomocne w tym względzie mogą okazać się testy wiskoelastyczne (VET), w tym tromboelastometria (ROTEM), tromboelastografia (TEG) i Quantra Hemostasis Analyzer (Quantra). Dostarczają one zmieniających się w czasie informacji o tworzonych i rozpuszczanych w organizmie zakrzepach. U pacjentów z ciężką infekcją COVID-19 VET mogą dostarczyć lekarzom więcej informacji na temat koagulopatii związanej z COVID-19, identyfikując obecność stanów nadkrzepliwości i hipofibrinolizy, co może pozwolić na szybsze wykrycie powikłań

zakrzepowo-zatorowych [45]. Niestety, są to metody o bardzo ograniczonej dostępności w Polsce.

W przypadku pojawienia się objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej czy cech echokardiograficznych przeciążenia prawej komory Zespół Ekspertów Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej zaleca stosowanie HDCz w dawkach terapeutycznych oraz wykonanie badań obrazowych w celu weryfikacji rozpoznania. Podawanie HDCz w dawkach terapeutycznych należy również rozważyć w przypadku szybkiego wzrostu stężenia D-dimerów do wartości przewyższających 3000–5000 ng/ml mimo stosowania dawek pośrednich [40].

Istnieją badania donoszące o korzyściach związanych ze stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej również po hospitalizacji z powodu ostrej choroby w określonych grupach pacjentów [46]. Obecne wytyczne NIH dotyczące leczenia COVID-19 nie zalecają rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów po hospitalizacji z powodu COVID-19, jednak w pewnych grupach pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia VTE, Amerykańska Agencja Leków zatwierdziła w USA użycie rywaroksabanu w dawce 10 mg/dobę w profilaktyce przez 35–39 dni po wypisie ze szpitala w ramach prowadzonych badań klinicznych [42]. Aryal i wsp. [47] sugerują zasadność kontynuacji profilaktyki przeciwzakrzepowej przez okres 4–6 tygodni w przypadku osób z obecnymi dodatkowymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy przetrwałą koagulopatią przy braku przeciwwskazań [47]. Zalecenia dotyczące przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej zostały ujęte również w stanowisku Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej. Zgodnie z nimi sugerowane jest stosowanie HDCz w standardowej dawce profilaktycznej do 7 dni po wypisie u chorych dużego ryzyka rozwoju zakrzepicy, bez wskazań do antykoagulacji przewlekłej i z małym ryzykiem krwawień. Zaleca się również rozważenie przedłużonej tromboprofilaktyki z zastosowaniem HDCz w dawce profilaktycznej lub pośredniej przez okres minimum 2 tygodni (do 4–6 tygodni) po wypisie u chorych bez przebytego incydentu zakrzepowo-zatorowego podczas hospitalizacji i w wieku > 75 lat lub w wieku 40–74 lata posiadających dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy przy uwzględnieniu ryzyka krwawień. W przypadku wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego związanego z hospitalizacją z powodu COVID-19 wskazana jest kontynuacja leczenia za pomocą doustnych antykoagulantów [preferencyjnie NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*)] przez okres 3 miesięcy po wypisie u większości chorych. W przypadku gdy pacjent stosował wcześniej leczenie przeciwkrzepliwie z wskazań innych niż VTE, powinien on otrzymać przy wypisie leczenie stosowane uprzednio [40]. W przypadku wydłużenia profilaktycznego stosowania leków przeciwzakrze-

Tabela 1. Tromboprofilaktyka farmakologiczna u dorosłych pacjentów z COVID-19 za Stanowiskiem nr 3 Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej z dnia 20 marca 2021 roku w sprawie trombo-profilaktyki w COVID-19 [38]

Pacjent z COVID-19 (objawowy przebieg zakażenia)				
	Hospitalizacja		Leczenie ambulatoryjne	
Upřednio nie leczony antykoagulantami	Bez czynników wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych ^a	Wysokie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych ^a	Bez czynników ryzyka ^b	Zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe ^b
	HDCz w dawce profilaktycznej (np. enoksaparyna 40 mg s.c./d.; 0,5 mg/kg mc./d. u osób z masą ciała > 100 kg w zaokrągleniu w górę do pełnych 10 mg) ^{c-h} W przypadku gdy w dniu przyjęcia do oddziału stosowana była inna niż enoksaparyna HDCz lub fondaparynuks dopuszcza się ich stosowanie	Enoksaparyna w dawce pośredniej 1 mg/kg mc./d. w 2 dawkach podzielonych (0,5 mg/kg mc./dawkę) ^{cdff} możliwe stosowanie innej HDCz w dawce równoważnej	Bez stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej	HDCz w dawce profilaktycznej (np. enoksaparyna 40 mg s.c./d. przez 7–14 dni) ^c
Upřednio leczony antykoagulantami	Stadium 2 COVID-19 ⁱ	Stadium ≥ 3 COVID-19 ⁱ	Leczenie w dawkach jak dotychczas	
	VKA: rozważyć odstawienie i włączenie HDCz w dawkach terapeutycznych u pacjentów z zastawką mechaniczną lub obecnością skrzepliny w sercu; u chorych stabilnych z mechaniczną zastawką można kontynuować leczenie VKA przy codziennym monitorowaniu INR; rozważyć przejście na NOAC u pacjentów stosujących VKA z powodu AF lub ŻChZZ NOAC: kontynuacja leczenia jak dotychczas u pacjentów stosujących lek z powodu AF lub ŻChZZ	HDCz w dawkach terapeutycznych pod kontrolą anty-Xa (np. enoksaparyna s.c. 1 mg/kg mc. co 12h) ^{ejk}		

^a przebyta ŻChZZ, znana trombofilia, aktywny proces nowotworowy, współistnienie przewlekłych chorób zapalnych, wiek > 75 lat, unieruchomienie zwłaszcza przy wysokoprzepływowej tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej albo wspomaganie oddychania za pomocą respiratora, szybkie narastanie stężenia D-dimeru (≥ 1000 ng/ml/24 godz.)

^b zakrzepica żylna lub zatorowość płucna w przeszłości, choroba nowotworowa, niedawno przebyta duża operacja lub uraz kończyny dolnej, duża otyłość, wiek > 70 lat, wysokie stężenie D-dimerów

^c po uwzględnieniu indywidualnego ryzyka krwawień

^d nie stosować jeśli PLT < 50 tys./μl, obecna skaza krwotoczna, aktywne poważne krwawienie → rozważyć mechaniczne metody tromboprofilaktyki

^e w przypadku przebytego epizodu małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) lub innych działań niepożądanych HDCz: fondaparynuks 2,5 mg s.c./d. zamiast HDCz

^f przy klirensie kreatyniny (CrCl) > 30 ml/min

^g CrCl = 15–30 ml/min: enoksaparyna 0,25 mg/kg mc./d. lub inna HDCz w dawce równoważnej

^h Po 5 i 14 dniach należy oznaczyć PLT; zalecana okresowa kontrola aktywności anty-Xa w wybranych grupach pacjentów

ⁱ definicja wg Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

^j CrCl < 30 ml/min lub, PLT = 30–50 tys./μl: redukcja dawki do 0,5 mg/kg mc. co 12 godz. lub HNF we wlewie dożylnym wg typowych algorytmów

^k w razie podejrzenia HIT należy odstawić HNF/HDCz i włączyć fondaparynuks w dawce terapeutycznej (5 mg/d. s.c., przy masie < 50 kg; 7,5 mg/d s.c., przy masie ciała 50–100kg lub 10 mg/d. przy masie ciała > 100 kg s.c.)

Objaśnienia skrótów w tekście

powych pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe po szczepieniach przeciwko COVID-19

Powszechnie wiadomo, że pierwotne zakażenie SARS-CoV-2 przyczynia się do rozwoju zakrzepicy immunologicznej. Jednak również i podanie zawierającej rekombinowane DNA szczepionki przeciw SARS-CoV-2 stworzonej na podstawie wektora adenowirusowego może spowodować rzadki proces autoimmunizacji. Zjawisko to określane jako trombocytopenia wywołana przez szczepionkę (VITT, *vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia*) jest jednostką patofizjologicznie podobną do trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT, *heparine-induced thrombocytopenia*). Mc Gonagle i wsp. [48] dokonali opisu potencjalnych patomechanizmów VITT i ich porównania z mechanizmami zakrzepicy immunologicznej w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Po domięśniowym podaniu szczepionki wektorowej dochodzi do lokalnego uszkodzenia łożyska mikronaczyniowego, mikrokrwawienia oraz aktywacji płytek krwi z uwolnieniem PF4 (*platelet factor-4*) — polianionu, zdolnego do niezależnych interakcji z ujemnie naładowaną ścianą komórkową bakterii, heparyną oraz cząsteczkami DNA. Dodatkowo naładowane kompleksy PF4-DNA poprzez stymulację receptora TLR 9 (*toll-like receptor*) indukują silną odpowiedź z udziałem interferonów. Internalizacja kompleksów adenowirusowego DNA z PF4 przez APC (komórki prezentujące antygen) i ich prezentacja limfocytom B w węzłach chłonnych może doprowadzić do przełamania tolerancji immunologicznej, prowadząc do autoimmunizacji z powstawaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko PF4, których wysokie miana są odnotowywane u niemal wszystkich pacjentów z zakrzepicą i trombocytopenią po szczepieniu preparatem ChAdOx1 nCoV-19. Zgodnie z tym modelem, każda szczepionka zawierająca rekombinowane DNA i działająca na podstawie wektorów adenowirusowych może wywołać autoimmunologiczną VITT u osób predysponowanych, a alternatywne mechanizmy, jak mimikra molekularna, zanieczyszczenie szczepionki białkami, reakcja na białka adenowirusa, bufor kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA, *ethylene diamine tetraacetic*) czy odpowiedź układu immunologicznego przeciwko białku szczytu wirusa mają znaczenie drugorzędne. Interakcje DNA-PF4 oraz PF4-heparyna stanowią wspólny mianownik w zakrzepicy autoimmunologicznej związanej z VITT i HIT [48, 49].

Według przeglądu Franchini i wsp. [50] w przypadku szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) początek dolegliwości zakrzepowo-zatorowych występował najczęściej 10 (zakres od 5 do 24) dni po podaniu pierwszej dawki preparatu. Trombocytopenia

wywołana przez szczepionkę dotyczyła głównie kobiet (67%) w średnim wieku (mediana 40,5 roku, od 21 lat do 77 lat). Najczęstszym umiejscowieniem zmian były naczynia mózgowe (69,2%), naczynia trzewne (17,9%) oraz naczynia płucne (23,1%). Co istotne, 25,9% kobiet stosowało antykoncepcję lub leczenie hormonalne. W grupie opisanych pacjentów średnia liczba płytek wynosiła 23 000/mm³ (od 7 do 113 tys.). Ciężka trombocytopenia, definiowana jako liczba płytek poniżej 25 tys./mm³, wystąpiła w 52,6% przypadków. W odniesieniu do wyników innych badań laboratoryjnych mogących świadczyć o VITT, 95% pacjentów miało pozytywny wynik testu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) wykrywającego przeciwciała obecne w HIT (przeciwciała anty-PF4). W trakcie leczenia 2/3 pacjentów otrzymało heparynę, a 26,7% leki immunomodulujące lub immunosupresyjne (np. steroidy czy dożylny wlew immunoglobulin). Śmiertelność wyniosła 41% [50].

Trombocytopenia wywołana przez szczepionkę to rzadkie, ale bardzo poważne powikłanie szczepienia, charakteryzujące się występowaniem ciężkiej trombocytopenii oraz zakrzepicy i obciążone wysoką śmiertelnością. Z tego powodu Franchini i wsp. [50] na podstawie wytycznych towarzystw naukowych i panelów ekspertów, przeglądu literatury i własnych doświadczeń zaproponowali następujące kroki postępowania w przypadku podejrzenia VITT u pacjenta: każdy pacjent z silnym bólem głowy, zawrotami głowy, ogniskowymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami widzenia, dusznością, bólem w klatce piersiowej, bólem brzucha lub kończyn, trwającymi powyżej 3 dni i występującymi od 5 do 20 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki AstraZeneca powinien zostać poddany pilnej diagnostyce w kierunku VITT; konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych (morfologia, rozmaz krwi, D-dimery, stężenie fibrynogenu, APTT, PT) oraz badań obrazowych (zależnie od objawów: magnetyczny rezonans głowy, ultrasonografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej lub brzucha); w przypadku obecności zakrzepicy lub trombocytopenii [PLT (*platelet*) < 150 000/mm³] konieczne jest wykonanie testu przesiewowego w kierunku HIT metodą ELISA; w przypadku pozytywnego wyniku w celu potwierdzenia rozpoznania, należy wykonać testy HIPA (*heparin-induced platelet aggregation*) lub SRA (*serotonin release assay*); do momentu wykluczenia VITT należy unikać stosowania HNF oraz HDCz, a także nie przetaczać koncentratu krwinek płytkowych; w leczeniu przeciwzakrzepowym należy podawać antykoagulanty możliwe do stosowania w przypadku HIT, na przykład fondaparynuks, danaparoid, argatroban lub, jeżeli jest to możliwe, NOAC. U pacjentów z potwierdzonym VITT pomocne może być podawanie wysokich dawek dożylnych immunoglobulin (1 g/kg mc./d. przez dwa kolejne dni) lub deksametazonu (40 mg/d. przez 4 dni)

lub alternatywnie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona ze względu na ich zdolność do hamowania aktywacji płytek [50].

Podsumowanie

Infekcja SARS-CoV-2 mimo początkowej identyfikacji jako choroba głównie dróg oddechowych, jest w istocie chorobą wieloukładową, dotyczącą także układu sercowo-naczyniowego i przyczyniającą się do powstawania zakrzepów i zatorów. Koagulopatia związana z COVID-19 stwarza wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nasilenie zaburzeń w układzie krzepnięcia wiąże się z pogorszeniem rokowania. Incydenty zakrzepowo-zatorowe powinny być brane pod uwagę jako potencjalne powikłanie w każdym przypadku zachorowania na COVID-19. Szczególnie czujnej obserwacji wymagają natomiast pacjenci z cięższym przebiegiem COVID-19, jako że w tej grupie częstość wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest największa. Czynniki ryzyka, takie jak nieprawidłowe wyniki parametrów krzepnięcia, w szczególności bardzo wysokie stężenia D-dimerów, nieprawidłowości w testach wiskoelastycznych, a także starszy wiek, towarzyszące choroby współistniejące: choroba nowotworowa, obecność klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, otyłość, a także historia wcześniejszego występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz stosowania leków przeciwkrzepliwych powinny być szczególnie alarmujące. Postępowanie z pacjentami hospitalizowanymi z powodu COVID-19 powinno obejmować także stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. W przypadku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, zależnie od ich lokalizacji narządowej, czasu od początku objawów oraz stanu pacjenta, możliwe opcje terapeutyczne należy poszerzyć o zastosowanie terapeutycznych dawek leczenia przeciwzakrzepowego, wdrożenie leczenia trombolitycznego lub leczenie zabiegowe (mechaniczna trombektomia wewnątrznaczyniowa lub operacyjna).

Piśmiennictwo:

- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020; 324(8): 799–801, doi: 10.1001/jama.2020.13372, indexed in Pubmed: 32702090.
- Klok FA, Kruij MJ, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 191: 148–150, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041, indexed in Pubmed: 32381264.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020; 251(3): 228–248, doi: 10.1002/path.5471, indexed in Pubmed: 32418199.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–1418, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5, indexed in Pubmed: 32325026.
- Ward SE, Curley GF, Lavin M, et al. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (ICVS) Investigators. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol*. 2021; 192(4): 714–719, doi: 10.1111/bjh.17273, indexed in Pubmed: 33326604.
- Mancini I, Baronciani L, Artoni A, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(2): 513–521, doi: 10.1111/jth.15191, indexed in Pubmed: 33230904.
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 14–20, doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037, indexed in Pubmed: 32336612.
- Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41569-021-00552-1, indexed in Pubmed: 33958774.
- Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7(6): e438–e440, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9, indexed in Pubmed: 32407672.
- Iba T, Warkentin TE, Thachil J, et al. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med*. 2021; 10(2), doi: 10.3390/jcm10020191, indexed in Pubmed: 33430431.
- Maier CL, Truong AD, Auld SC, et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020; 395(10239): 1758–1759, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5, indexed in Pubmed: 32464112.
- Pendu JLe, Breiman A, Rocher J, et al. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. *Viruses*. 2021; 13(2), doi: 10.3390/v13020160, indexed in Pubmed: 33499228.
- Zhang R, Ni L, Di X, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9(2): 289–298.e5, doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.023, indexed in Pubmed: 33309903.
- Mai V, Tan BK, Mainbourg S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2021 [Epub ahead of print]: 106882, doi: 10.1016/j.vph.2021.106882, indexed in Pubmed: 34087481.
- Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0488, indexed in Pubmed: 33818615.
- Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis

- and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015; 19: 287, doi: 10.1186/s13054-015-1003-9, indexed in Pubmed: 26283414.
18. Li JY, Wang HF, Yin P, et al. Thrombo-COVID-19 Collaborative. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(4): 1038–1048, doi: 10.1111/jth.15261, indexed in Pubmed: 33534149.
 19. Zhang Li, Feng X, Zhang D, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020; 142(2): 114–128, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702, indexed in Pubmed: 32421381.
 20. Chen S, Zhang D, Zheng T, et al. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(1): 33–39, doi: 10.1007/s11239-020-02181-w, indexed in Pubmed: 32607652.
 21. Soumagne T, Lascarrrou JB, Hraiech S, et al. Factors Associated With Pulmonary Embolism Among Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Study Among 375 Patients. *Crit Care Explor*. 2020; 2(7): e0166, doi: 10.1097/CCE.000000000000166, indexed in Pubmed: 32766562.
 22. Marra A, Zanardi F, Marchetti M, et al. Stratifying pulmonary embolism risk in COVID-19 pneumonia in the Emergency Department: the Bergamo Emergency Room pulmonary embolism risk in COVID-19 score - a pilot study. *Eur J Emerg Med*. 2021; 28(2): 158–161, doi: 10.1097/MEJ.0000000000000768, indexed in Pubmed: 33674519.
 23. Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al. Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28(4): 406–416, doi: 10.5551/jat.RPT001, indexed in Pubmed: 33678766.
 24. Shahjouei S, Tsvigoulis G, Farahmand G, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A Report From the Multinational COVID-19 Stroke Study Group. *Stroke*. 2021; 52(5): e117–e130, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032927, indexed in Pubmed: 33878892.
 25. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, et al. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(3): 105549, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549, indexed in Pubmed: 33341565.
 26. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27676 Patients. *Stroke*. 2021; 52(3): 905–912, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786, indexed in Pubmed: 33535779.
 27. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(3): 587–595, doi: 10.1007/s11239-020-02228-y, indexed in Pubmed: 32661757.
 28. Shi S, Qin Mu, Shen Bo, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 802–810, doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950, indexed in Pubmed: 32211816.
 29. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021; 143(10): 1031–1042, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828, indexed in Pubmed: 33480806.
 30. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020; 131: 1–6, doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063, indexed in Pubmed: 32732010.
 31. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844–847, doi: 10.1111/jth.14768, indexed in Pubmed: 32073213.
 32. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020; 72(6): 1864–1872, doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.483, indexed in Pubmed: 32360679.
 33. Goldman IA, Ye K, Scheinfeld MH. Lower-extremity Arterial Thrombosis Associated with COVID-19 Is Characterized by Greater Thrombus Burden and Increased Rate of Amputation and Death. *Radiology*. 2020; 297(2): E263–E269, doi: 10.1148/radiol.2020202348, indexed in Pubmed: 32673190.
 34. Sánchez JB, Cuipal Alcalde JD, Ramos Isidro R, et al. Acute Limb Ischemia in a Peruvian Cohort Infected by COVID-19. *Ann Vasc Surg*. 2021; 72: 196–204, doi: 10.1016/j.avsg.2020.12.005, indexed in Pubmed: 33388408.
 35. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, et al. Vanvitelli COVID-19 group. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(3): 642–648, doi: 10.1007/s11239-020-02242-0, indexed in Pubmed: 32809158.
 36. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099, doi: 10.1111/jth.14817, indexed in Pubmed: 32220112.
 37. Li J, Li Y, Yang B, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(2): 414–422.
 38. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(6): 1087–1095, doi: 10.1111/cts.12880, indexed in Pubmed: 32881340.
 39. 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(5): 1023–1026, doi: 10.1111/jth.14810, indexed in Pubmed: 32338827.
 40. Stanowisko Nr 3 Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej z dnia 20 marca 2021 r. w sprawie tromboprofilaktyki w COVID-19. Tromboprofilaktyka i leczenie przeciwkrzepliwie u dorosłych chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19.
 41. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: The PREVENT-HD study. *Am Heart J*. 2021; 235: 12–23, doi: 10.1016/j.ahj.2021.02.001, indexed in Pubmed: 33577800.
 42. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (22.05.2021).

43. Hasan SS, Radford S, Kow CS, et al. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(4): 814–821, doi: 10.1007/s11239-020-02235-z, indexed in Pubmed: 32748122.
44. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1743–1746, doi: 10.1111/jth.14869, indexed in Pubmed: 32320517.
45. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Dattolo P, Prisco D. Questions about COVID-19 associated coagulopathy: possible answers from the viscoelastic tests. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, THRO-D-21-00321.
46. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016; 375(6): 534–544, doi: 10.1056/NEJMoa1601747, indexed in Pubmed: 27232649.
47. Aryal MR, Gosain R, Donato A, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(7): 52, doi: 10.1007/s11886-020-01327-9, indexed in Pubmed: 32529517.
48. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun*. 2021; 121: 102662, doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662, indexed in Pubmed: 34051613.
49. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(23): 2202–2211, doi: 10.1056/NEJMoa2105385, indexed in Pubmed: 33861525.
50. Franchini M, Liembruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1111/ejh.13665, indexed in Pubmed: 33987882.

Autor do korespondencji:

Karol Nowak
Klinika Choroby Wierścowej i Niewydolności Serca UJ CM,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
e-mail: k.nowak.uj@gmail.com