

Supplementary material – Polish version

Kosior DA, Undas A, Kopeć G, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: an expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2020; 78: 642-646. doi:10.33963/KP.15425

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Tytuł:

Wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie pandemii COVID 19 w Polsce - stanowisko ekspertów Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Tytuł skrócony:

Leczenie przeciwkrzepliwe w czasie pandemii COVID 19.

Dariusz A. Kosior^{1,2}, Anetta Undas³, Grzegorz Kopeć⁴, Tomasz Hryniewiecki⁵, Adam Torbicki⁶, Tatiana Mularek-Kubzdela⁷, Jerzy Windyga⁸, Piotr Pruszczyk⁹.

1. Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa,
2. Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa,
3. Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,
4. Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,
5. Klinika Wad Zastawkowych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa,
6. Klinika Krążenia Płucnego, Choroby Zakrzepowo-Zatorowej i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock,
7. I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,
8. Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa,
9. Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa,

Conflict of interest

DK received lecture honoraria and congress travel grants from Bayer, Boehringer Ingelheim, and Pfizer.

AU received lecture honoraria from Bayer, Boehringer Ingelheim, and Pfizer.

GK received lecture honoraria from Bayer, Boehringer Ingelheim, and Bristol-Myers Squibb.

TH declares no conflict of interest.

AT received honoraria for lectures and consultations from Bayer and Pfizer and congress travel grants from Pfizer.

TM-K received honoraria for lectures from Bayer, Boehringer Ingelheim and Pfizer and congress travel grants from Bayer and Boehringer Ingelheim.

JW received lecture honoraria or grant support from Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen.

PP received lecture honoraria and congress travel grants from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb and Pfizer.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Dariusz A. Kosior FESC, FACC,
Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii Klinicznej
Centralny szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa,
phone: +48 22 508 1679, email: dariusz.kosior@cskmswia.pl

Co nowego?

Pandemia COVID-19 wpływa w istotny sposób na leczenie przeciwkrzepliwe nie tylko w grupie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, ale również u chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji, których dostęp do świadczeń zdrowotnych z powodu pandemii został ograniczony. Niniejszy dokument zawiera praktyczne wytyczne leczenia przeciwkrzepliwego w obu grupach chorych, oparte na doświadczeniu klinicznym i przeglądzie opinii europejskich i amerykańskich ekspertów/ europejskiego i amerykańskiego piśmiennictwa dotyczącego antykoagulacji w dobie COVID-19, ze szczególnym uwzględnieniem odmienności systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Abstrakt:

Pandemia COVID-19 wpływa na leczenie przeciwkrzepliwe nie tylko u chorych zakażonych SARS-CoV-2, lecz również u pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji, którzy z powodu pandemii doświadczają ograniczeń w dostępie do opieki zdrowotnej. Współwystępowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE), która może być potencjalną przyczyną niewyjaśnionych zgonów, jest coraz częściej raportowane u chorych z COVID-19 w ostatnim czasie. Natomiast leczenie VTE w tej grupie pacjentów może stanowić pewne wyzwanie m. in. z powodu występujących zaburzeń hematologicznych. W dobie pandemii COVID-19 zaleca się kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji celem prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Celem uniknięcia częstego badania krwi i kontaktów z personelem medycznym, co może stanowić potencjalną ekspozycję na zakażenia SARS-CoV-2 preferuje się stosowanie DOAC jeśli jest to możliwe. Dostępne dane naukowe są niewystarczające do rekomendowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich hospitalizowanych chorych z COVID-19. W grupie chorych zakażonych SARS-CoV-2 z podejrzeniem lub potwierdzeniem VTE powinno się stosować heparyny drobnocząsteczkowe w razie braku przeciwwskazań. W przypadku podejrzenia małopłytkowości wywołanej przez heparynę powinno się stosować leki przeciwkrzepliwe takie jak biwalirudyna lub fondaparynuks. W sytuacji rozpoznania zatorowości płucnej postępowanie powinno być oparte o stratyfikację ryzyka wczesnego zgonu zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Słowa kluczowe: COVID-19; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; profilaktyka; antykoagulacja; zaburzenia hemostazy.

Zespół ostrej niewydolności oddechowej wywołany zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 powodujący chorobę COVID-19 okazał się bezprecedensowym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej rzutując równocześnie na leczenie chorych z szerokim spektrem ostrych i przewlekłych schorzeń. Pandemia COVID-19 wpłynęła ponadto na leczenie przeciwnie nie tylko u chorych zakażonych SARS-CoV-2, lecz również u pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji, którzy z powodu sytuacji epidemicznej doświadczają ograniczeń w dostępie do opieki zdrowotnej. Niniejszy dokument zawiera praktyczne wytyczne leczenia przeciwnie w obu grupach chorych w Polsce. Podczas pracy nad tym dokumentem przeanalizowane zostały dotychczas opublikowane opinie europejskich i amerykańskich ekspertów dotyczące antykoagulacji oraz uwzględniono realia polskiego systemu opieki zdrowotnej [1-3].

Pacjenci niezakażeni COVID-19 wymagający leczenia przeciwnie.

Zgodnie z dostępnymi danymi u większości pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami w Polsce stosuje się bezpośrednio doustne antykoagulanty (DOACs). Jednakże, ok. 40% z nich otrzymuje antagonistów witaminy K (VKA), tj. w Polsce warfarynę lub acenokumarol. Leczenie przeciwnie VKA wymaga ścisłej współpracy między pacjentem a lekarzem, ponieważ regularna kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) jest kluczowa w skuteczności i bezpieczeństwie terapii oraz w doborze adekwatnej dawki leku. Wraz z rozwojem pandemii COVID-19 pojawiły się nowe problemy związane z leczeniem przeciwnie. Ambulatoryjne kontrole INR powodują obustronną ekspozycję zarówno pacjentów jak i personelu medycznego oraz zwiększają ryzyko transmisji zakażenia SARS-CoV-2. Ponadto, regularne oznaczenie INR przeciąża laboratoria zmagające się z ograniczonym zaopatrzeniem. Z drugiej strony, terapia DOACs wymaga

rzadszej kontroli laboratoryjnej funkcji nerek, a samo leczenie jest bardziej przewidywalne w oparciu o wyjściową funkcję nerek, wiek i zalecenia producenta. Biorąc pod uwagę wymienione wyżej aspekty należy rozważyć:

- Przy wdrażaniu leczenia przeciwkrzepliwego po wykluczeniu przeciwwskazań powinny być preferowane DOACs, aby uniknąć częstego i regularnego badania krwi i zbędnej ekspozycji na zakażenie SARS-CoV-2 podczas kontaktu z personelem medycznym.
- Dostępne dane wskazują, że leczenie przeciwkrzepliwie per se nie zwiększa ryzyka rozwoju COVID-19 u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 [1]. Wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie przeciwkrzepliwie powinni mieć kontynuowaną terapię celem prewencji zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.
- Zamianę VKA na DOACs należy rozważyć w każdym możliwym przypadku. Zamiana jest szczególnie wskazana u pacjentów z labilnym wskaźnikiem INR w ciągu ostatnich tygodni oraz u chorych którzy nie mogą wykonywać oznaczeń wskaźnika INR w domu.
- Przy przejściu z VKA na DOACs należy wziąć pod uwagę dostępność leku i możliwości finansowe pacjenta. DOACs powinny być dawkowane zgodnie z zaleceniami, a nieadekwatne zmniejszenie dawki powinno być unikane. Wybór pomiędzy dabigatranem, rywaroksabanem a apiksabanem należy do lekarza prowadzącego. Jednakże, w niektórych grupach chorych nie zaleca się stosowania DOACs (tabela 1).

Europejska Asocjacja Rytmu Serca (EHRA) zaleca by DOACs wdrożyć gdy tylko wskaźnik INR ≤ 2.0 . Jeśli wskaźnik INR wynosi 2.0-2.5 leczenie DOACs należy rozpocząć niezwłocznie lub następnego dnia, co jest preferowane[4]. Gdy wartość wskaźnika INR przekracza 2.5, należy wziąć pod uwagę aktualny wynik INR i czas półtrwania VKA, żeby oszacować czas po jakim wartość INR spadnie poniżej wartości progowej (czas

póltrwania acenokumarolu 8-24 godziny, a warfaryny 36-48 godzin). Jednakże zgodnie z ChPL leczenie rywaroksabanem można rozpocząć gdy wartość INR jest ≤ 3 (zależnie od wskazania), apiksabanem i dabigatranem gdy wartość INR jest ≤ 2 .

- Zaleca się ponowne rozważenie wskazań do przewlekłej antykoagulacji. U pacjentów z niskim ryzykiem powikłań/nawrotu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych powinno się zaprzestać leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli przykładowo epizod zakrzepowo-zatorowy był spowodowany silnym i przejściowym czynnikiem takim jak rozległy zabieg operacyjny lub uraz oraz prawidłowo prowadzono leczenie przeciwkrzepliwe przez co najmniej 3 miesiące [5].
- U pacjentów stosujących VKA zaleca się unikanie podróżowania transportem publicznym w celu pobrania krwi do badań kontrolnych. Organizacja opieki ambulatoryjnej powinna być zmodyfikowana celem ograniczenia bliskich kontaktów.
- U doświadczonych, współpracujących pacjentów ze stabilną antykoagulacją VKA częstość monitorowania można zmniejszyć nawet do 10-14 tygodni, jednakże strategia ta może być rozważona w rzadkich przypadkach, m.in. problemy logistyczne z pobieraniem krwi.
- Pacjentom, którzy muszą kontynuować leczenie VKA zaleca się samodzielne pomiary INR lub z pomocą opiekuna stosując urządzenia typu CoaguChek (ROCHE). W razie konieczności modyfikacja dawki może zostać dokonana przez lekarza prowadzącego w czasie teleporady.
- W przypadku gdy DOACs lub VKA nie mogą być bezpiecznie stosowane lub są niedostępne w grupie pacjentów wymagających długotrwałej antykoagulacji jako alternatywę należy rozważyć leczenie LMWH [1]. Pacjentom zaleca się samodzielne wykonywanie iniekcji lub z pomocą opiekuna.

- U pacjentów bez zakażenia COVID-19 leczenie przeciwplatekcyjne powinno opierać się na dotychczasowych zaleceniach [6].

Pacjenci z potwierdzoną infekcją COVID-19 wymagający leczenia przeciwkrzepliwego.

Stan prozakrzepowy w przebiegu COVID-19.

COVID-19 jest związany z różnymi zaburzeniami hematologicznymi [7]. Dwie typowe nieprawidłowości tj. zwiększone stężenie D-dimerów w osoczu oraz łagodną małopłytkowość, obserwowano u ponad 40% pacjentów z COVID-19 wymagających hospitalizacji [8]. Inne często raportowane odchylenia w COVID-19 obejmują wydłużony czas protrombinowy (PT) wyrażony również jako INR, wydłużony czas trombinowy (TT) oraz skrócony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) typowo występujące w reakcjach ostrej fazy [9,10].

Wydłużenie aPTT, PT oraz małopłytkowość często występują u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Sugeruje się, że podwyższone stężenie D-dimerów oraz wydłużony PT są związane z wyższą śmiertelnością w grupie chorych z COVID-19 [8]. Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) obserwuje się częściej w ciężkich przypadkach COVID-19 (ok. 2% wszystkich hospitalizowanych) oraz wiąże się ze złym rokowaniem tj. 90% śmiertelnością [11]. U podłoża rozwoju DIC w COVID-19 leżą zakażenia bakteryjne, które należy leczyć agresywnie. Regularne oznaczenia liczby płytek, PT, stężenia D-dimerów i fibrynogenu u pacjentów z COVID-19 są zalecane do oszacowania ciężkości zaburzenia krzepnięcia. Ogólnoustrojowy stan zapalny, aktywacja układu krzepnięcia oraz hipoksemia są potencjalnymi czynnikami predysponującymi do formowania się zakrzepów.

Wciąż pozostaje niejasne czy zakażenie SARS-CoV-2 wiąże się z wytwarzaniem przeciwciał antyfosfolipidowych. Dotychczas zaraportowano trzy przypadki zakrzepicy związanej z przeciwciałami antyfosfolipidowymi tj. przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) i anty- β 2-glikoproteinie I (a β 2GPI) [12]. Obserwowano również większą częstość wykrywania antykoagulantu toczniowego u chorych z COVID-19 [13]. Można zatem zasugerować, by wszystkich chorych z COVID-19, u których wykrywa się przeciwciała antyfosfolipidowe poddawać ścisłemu monitorowaniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej, nawet przy braku wywiadu VTE w przeszłości. Ponadto istnieją dowody wskazujące, że hydroksychlorochina zastosowana u niektórych pacjentów z COVID-19 i często również z zespołem antyfosfolipidowym (APS) wykazywała pewne właściwości przeciwzakrzepowe, udokumentowane zwłaszcza u chorych z podwyższonym mianem przeciwciał antyfosfolipidowych [14]. Diagnostyka w kierunku APS powinna być powtórzona po wypisie ze szpitala i 3 miesiącach od pierwszego oznaczenia.

Ryzyko VTE i profilaktyka przeciwzakrzepowa.

Należy podkreślić, że częstość występowania VTE u chorych z COVID-19 może wynosić nawet 30% wszystkich zkażonych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii [8]. W oddziałach zachowawczych odsetek występowania VTE u chorych z COVID-19 raportowano między 5 a 10% [15]. Najczęstszą manifestacją VTE u chorych z COVID-19 jest izolowana zatorowość płucna (PE) [15-17]. Większość pacjentów z COVID-19, u których rozpoznano VTE, nie przeżyła w przeszłości epizodu zakrzepowo-zatorowego [15]. Należy podkreślić, że ok. 30% chorych z COVID-19 VTE może przebiegać bezobjawowo, co zwiększa ryzyko zgonu [18,19]. Rozpoznanie VTE w COVID-19 zwiększa ryzyko zgonu 2,5-krotnie [19]. Stężenie D-dimerów powinno być monitorowane, a nagły wzrost stężenia tego markeru w osoczu po wcześniejszym spadku oraz

towarzysząca niewydolność oddechowa mogą sugerować VTE. Brak zwalidowanych kryteriów oceny prawdopodobieństwa klinicznego VTE u pacjentów z COVID-19 oraz istotne ograniczenia epidemiologiczne związane transportem chorego i wykonaniem badań obrazowych sprawia, że diagnostyka VTE stanowi wyzwanie. Generalnie rzecz ujmując, COVID-19 postrzegany jest jako czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale nie wydają się być związanym ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.

U wszystkich chorych z COVID-19 ocena ryzyka VTE powinna być dokonana w oparciu o modele zwalidowane w grupie chorych w stanach ostrych, zalecane w danej jednostce leczniczej. Ocena ryzyka VTE powinna być systematycznie powtarzana w czasie leczenia COVID wraz z oceną ryzyka powikłań krwotocznych. Niektórzy eksperci zalecają stosowanie skali Padewskiej lub skali IMPROVE u chorych z łagodnym przebiegiem COVID-19, natomiast skalę Capriniego rekomendują pacjentom chirurgicznym lub po urazach, u których podejrzewa się lub rozpoznano COVID-19 [20]. Pacjentom ambulatoryjnym z łagodnym przebiegiem COVID-19 nie zaleca się farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, natomiast wskazana jest aktywność ruchowa oraz odpowiednie nawodnienie, szczególnie gdy występuje gorączka lub wymioty. Aktualnie prowadzone badanie kliniczne o akronimie OVID ma na celu ocenę czy profilaktyczna dawka enoksaparyny redukuje wczesną śmiertelność i liczbę hospitalizacji u objawowych chorych ambulatoryjnych z COVID-19 w porównaniu do placebo. Wykazano, że 40% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 ma wysokie ryzyko powikłań VTE w skali Padewskiej [21]. Stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinno być stosowane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. U hospitalizowanych chorych z COVID-19 i podwyższonym ryzykiem powikłań VTE należy rozważyć podawanie profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) podskórną raz lub dwa razy dziennie lub dawki pośredniej u chorych bardzo wysokiego ryzyka powikłań VTE, o

ile nie występują absolutne przeciwwskazania, a ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. Wszyscy pacjenci z COVID-19 w stanie ciężkim lub krytycznym przy braku przeciwwskazań mają wskazania do profilaktyki przeciwzakrzepowej [20]. Obecne dane naukowe są niewystarczające by rekomendować rutynowo profilaktykę przeciwzakrzepową u wszystkich hospitalizowanych chorych z COVID-19 [1]. Badania z codziennej praktyki klinicznej pokazały, że profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u wszystkich chorych z COVID-19 w oddziałach intensywnej terapii, natomiast częstość występowania VTE wynosiła ok 27%, z czego połowa przypadków została rozpoznana w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala [15]. Odsetek niepowodzeń leczenia profilaktyczną dawką LMWH u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 szacowany jest na ok. 20%, co jest wynikiem znacząco wyższym w porównaniu do odsetka na poziomie 1% obserwowanego w większości badań klinicznych w grupie chorych w stanach ostrych (ale porównywalnym do tego obserwowanego w sepsie), co skłania do sugestii by stosować większe dawki LMWH [6,19]. Nawet terapeutyczne dawki LMWH mogą nie zapobiegać epizodom VTE w warunkach oddziałów intensywnej terapii [18]. Alternatywą jest heparyna niefrakcjonowana (UFH) podawana dwa razy dziennie i ten antykoagulant jest preferowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5, chyba że dostępny jest pomiar anty-Xa. U ciężarnych z COVID-19 powinno się ocenić ryzyko VTE oraz rozważyć farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych hospitalizowanych, szczególnie przy obecności innych czynników ryzyka VTE t.j wiek powyżej 35 lat, otyłość, trombofilia, przebyty epizod VTE w przeszłości, itp [20]. Stosowanie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie u chorych z COVID-19 należy rozważyć jeśli stratyfikacja ryzyka VTE wskazuje na przetrwale podwyższone ryzyko z powodu na przykład aktywnej choroby nowotworowej, długotrwałego unieruchomienia, jak również stężenia D-dimerów dwukrotnie

przekraczającego górną granicę normy [1]. Jednakże, nie opublikowano precyzyjnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej strategii. Jeśli podejrzewa się małopłytkowość wywołaną przez heparyny powinno się stosować antykoagulanty takie jak biwalirudyna, a jeśli jest niedostępną można rozważyć zastosowanie fondaparinyksu [20]. Tak więc jest zalecane, by heparyny, szczególnie LMWH były rozważane w profilaktyce pierwotnej wszystkich hospitalizowanych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2.

Leczenie pacjentów z VTE.

U pacjentów z COVID-19 i podejrzeniem lub rozpoznaniem VTE powinno się rozpocząć leczenie parenteralne LMWH, o ile nie ma przeciwwskazań [1,20]. Heparyna niefrakcjonowana powinna być zarezerwowana dla pacjentów z silnymi wskazaniami do tej formy terapii, ponieważ leczenie UFH wymaga czasu do uzyskania terapeutycznych wartości aPTT oraz jest związane z ekspozycją personelu pielęgniarstwa przy pobieraniu krwi [1]. Przy wypisie preferowane są DOACs lub LMWH w zalecanych dawkach terapeutycznych by ograniczyć kontakt pacjentów z pracownikami systemu opieki zdrowotnej [1]. Należy wspomnieć, że niektórzy klinicyści stosują pośrednie lub terapeutyczne dawki LMWH u chorych z COVID-19, bazując na założeniu, że taka strategia ma większą skuteczność w profilaktyce VTE, jak również może leczyć VTE, co pokazano w małym chińskim badaniu, w którym stężenie D-dimeru $>1,500$ ng/mL miało czułość rzędu 85.0% i specyficzność 88.5% w wykrywaniu epizodów VTE w grupie chorych z COVID-19 [6,7]. Decyzję dotyczącą stosowania takiej strategii należy podjąć indywidualnie w zależności od danego przypadku.

U pacjentów z COVID-19 należy roważyc następujące uwagi dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego:

- jeśli zostanie rozpoznana zatorowość płucna, leczenie powinno opierać się na stratyfikacji ryzyka zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [8]. Pacjenci z niestabilnością hemodynamiczną powinni niezwłocznie otrzymać leczenie reperfuzyjne. Preferowana jest tromboliza. Stabilni hemodynamicznie pacjenci mogą być leczeni LMWH lub DOACs.
- Należy podkreślić, że DOACs, mogą wchodzić w istotne interakcje z lekami stosowanymi w COVID -19, szczególnie z lopinawirem/ritonawirem przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i/lub hamowanie P-glikoproteiny (P-gp). W takich przypadkach ryzyko powikłań krwotocznych może być podwyższone , dlatego podczas leczenia lopinawirem/ritonawirem należy unikać stosowania DOACs.
- Co ważne, nie raportowano istotnych interakcji pomiędzy lekami stosowanymi w COVID-19 i heparyną. Wybór farmakoterapii powinien uwzględniać możliwość wystąpienia szybkiej dekompensacji krążeniowo-oddechowej spowodowanej zakażeniem SARS-CoV-2.

Eksperti rekomendują korzystanie w szpitalach z e-konsultacji z zespołem ds. zatorowości płucnej (PERT). Eksperti opowiadają się za tym, by unikać *rutynowego?* stosowania przezskórnego leczenia z użyciem cewnika lub filtrów do żyły głównej dolnej w ostrej PE, gdyż należy je stosować tylko w sytuacjach krytycznych [1]. W przypadku niestabilności hemodynamicznej w PE wysokiego ryzyka, zgodnie z zaleceniami ESC, u chorych z COVID-19 wskazana jest fibrynoliza [1,5,20].

Autorzy tego opracowania deklarują, że przedstawione wytyczne będą ulegały modyfikacji wraz z rozwojem wiedzy i metod leczniczych w terapii COVID-19.

Piśmiennictwo:

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
2. NHS. Clinical guide for the management of anticoagulant services during the coronavirus pandemic. 31 March 2020 Version 1. NHS
3. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance?hit=home&urlorig=/vgn-ext-templating/>
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Kardiol Pol.* 2018; 76(9): 1283-1298. doi: 10.5603/KP.2018.0180.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41; 4(21): 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the

European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>

7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847.
8. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. Apr 10. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
9. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020; Mar 4. [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ajh.25774.
10. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 3. [Epub ahead of print]. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
11. 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; Mar 16. [Epub ahead of print]. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
12. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; Apr 23; 382(17): e38. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
13. Harzallah I, Deblquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/jth.14867

14. Isen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 264-272. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001.
15. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Apr 23; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
16. Danzi G.B, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020; Mar 30. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
17. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2(2). [Epub ahead of print]. doi.org/10.1148/ryct.2020200067
18. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020; Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869.
19. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; May 5. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/jth.14888.
20. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020; Apr 21. [Epub ahead of print]. doi: 10.1055/s-0040-1710019.

21. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7(5): e362-e363. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.

Tabela 1. Zamiana antagonisty witaminy K na DOACs nie powinna być rozważana w następujących sytuacjach klinicznych:

Mechaniczne protezy zastawkowe
Umiarkowana do ciężkiej stenoza mitralna
Pacjenci wymagający wyższych wartości INR niż standardowe 2.0 – 3.0
Zespół antyfosfolipidowy, w szczególności manifestujący się zakrzepicą tętniczą , udarem mózgu, zawałem serca, i trzykrotnie dodatnim wynikiem testu w kierunku APS
Karmienie piersią (w ciąży zalecane są heparyny)
Ciężka niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny (CrCl) <15 mL/min. (dla dabigatranu <30 mL/min.)
Stosowanie leków, które z godnie z ChPL wchodzą w interakcje z DOAC, szczególnie lopinawir/ritonawir, leki antywirusowe które powodują zwiększone efekt przeciwwkrzepliwy DOACs. Eksperci nie zalecają stosowania rywaroksabanu u chorych zakażonych SARS-CoV-2 otrzymujących leczenie eksperymentalne [1] *

*nie stwierdzono istotnych interakcji u chorych otrzymujących DOACs i chlorochinę lub hydroksychlorochinę.