

## Wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w czasie pandemii COVID-19 w Polsce

Stanowisko ekspertów Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

**Autorzy:** Dariusz A. Kosior<sup>1,2\*</sup>, Anetta Undas<sup>3</sup>, Grzegorz Kopec<sup>4</sup>, Tomasz Hryniewiecki<sup>5</sup>, Adam Torbicki<sup>6</sup>, Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>7</sup>, Jerzy Windyga<sup>8</sup>, Piotr Pruszczyk<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

<sup>3</sup> Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>4</sup> Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>5</sup> Klinika Wad Zastawkowych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>6</sup> Klinika Krążenia Płucnego, Choroby Zakrzepowo-Zatorowej i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

<sup>7</sup> I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>8</sup> Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>9</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

\* Autor korespondujący

### SŁOWA KLUCZOWE

COVID-19, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka, antykoagulacja, zaburzenia hemostazy

### STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19 wpływa na leczenie przeciwkrzepliwe nie tylko w grupie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, lecz również u chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji, którzy z powodu pandemii mają ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej. 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.<sup>1-3</sup>

Coraz częściej u chorych z COVID-19 raportowane jest współwystępowanie żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE), która może być potencjalną przyczyną niewyjaśnionych zgonów. 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 w celu prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Aby uniknąć częstego badania krwi i kontaktów z personelem medycznym (które mogą się wiązać z potencjalną ekspozycją na zakażenia SARS-CoV-2), jeśli to możliwe, preferuje się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC). 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, przy braku przeciwwskazań, powinno się stosować heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH). W razie podejrzenia małopłytkowości wywołanej przez heparynę powinno się stosować leki przeciwkrzepliwe takie jak bivalirudyna lub fondaparinux. W sytuacji rozpoznania zatorowości płucnej postępowanie powinno być oparte na stratyfikacji ryzyka wczesnego zgonu zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. 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, tel.: +48 22 508 16 79, e-mail: [dariusz.kosior@cskmswia.pl](mailto:dariusz.kosior@cskmswia.pl)  
© Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Warszawa 2020

## SKRÓTY I AKRONIMY

**aCL** (*anticardiolipin antibodies*) – przeciwciała antykardiolipinowe  
**aβ2GPI** – anty-β2-glikoproteina I  
**APS** (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy  
**aPTT** (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji  
**ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego  
**COVID-19** (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2  
**CrCl** (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny  
**CYP3A4** – cytochrom P450 3A4  
**DIC** (*disseminated intravascular coagulation*) – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe  
**DOAC** (*direct oral anticoagulants*) – bezpośrednie doustne antykoagulanty  
**EHRA** (European Heart Rhythm Association) – Europejska Asocjacja Rytmu Serca  
**ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
**LMWH** (*low-molecular-weight heparin*) – heparyny drobnocząsteczkowe  
**OIT** – oddział intensywnej terapii  
**PE** (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna  
**PERT** (Pulmonary Embolism Response Team) – Zespół Leczenia Zatorowości Płucnej  
**P-gp** – P-glikoproteina  
**PT** (*prothrombin time*) – czas protrombinowy  
**SARS-CoV-2** (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2  
**TT** (*thrombin time*) – czas trombinowy  
**UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana  
**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonisty witaminy K  
**VTE** (*venous thromboembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

### Pacjenci niezakażeni COVID-19 wymagający leczenia przeciwkrzepliwego

Zgodnie z dostępnymi danymi u większości pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami w Polsce stosuje się bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC). Jednakże około 40% z nich otrzymuje leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA), tj. w Polsce warfarynę lub acenokumarol. Leczenie przeciwkrzepliwie VKA wymaga ścisłej współpracy pacjenta i lekarza, ponieważ regularna kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) jest kluczowa dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz w doborze adekwatnej dawki leku. Wraz z rozwojem pandemii COVID-19 pojawiły się nowe problemy związane z leczeniem przeciwkrzepliwym. Z jednej strony ambulatoryjne kontrole INR zwiększają ekspozycję zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego na zakażenie SARS-CoV-2 oraz zwiększają ryzyko jego transmisji. Ponadto regularne oznaczanie INR przeciąża laboratoria zmagające się z ograniczonym zaopatrzeniem. Z drugiej strony terapia DOAC nie wymaga tak częstej kontroli laboratoryjnej funkcji nerek, a samo leczenie jest bardziej przewidywalne na podstawie wyjściowej funkcji nerek, wieku i zaleceń producenta. W związku z tym należy rozważyć:

- przy wdrażaniu leczenia przeciwkrzepliwego, po wykluczeniu przeciwwskazań, powinny być preferowane DOAC, aby uniknąć częstego 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;<sup>1</sup> u wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie powinno się kontynuować terapię w celu prewencji zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

- zamianę VKA na DOAC 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 DOAC należy wziąć pod uwagę dostępność leku i możliwości finansowe pacjenta; DOAC powinny być dawkowane zgodnie z zaleceniami, należy unikać nieadekwatnego zmniejszania dawki; wybór między dabigatranem, rywaroksabanem a apiksabanem należy do lekarza prowadzącego. Jednakże w niektórych grupach chorych nie zaleca się stosowania DOAC (TAB. 1).

Europejska Asocjacja Rytmu Serca (EHRA) zaleca, by DOAC wdrożyć, gdy tylko wskaźnik INR  $\leq 2,0$ . Jeśli wskaźnik INR wynosi 2,0–2,5, leczenie DOAC należy rozpocząć niezwłocznie lub następnego dnia (preferowane).<sup>4</sup> Gdy wartość wskaźnika INR  $>2,5$ , należy wziąć pod uwagę aktualny wynik INR i czas półtrwania VKA, żeby oszacować czas, po jakim wartość INR spadnie poniżej wartości progowej (czas półtrwania acenokumarolu: 8–24 h, warfaryny: 36–48 h). Jednakże zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) leczenie rywaroksabanem można rozpocząć, gdy wartość INR jest  $\leq 3$  (w zależności od wskazania), natomiast apiksabanem i dabigatranem, gdy wartość INR jest  $\leq 2$ .

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 przeciwkrzepliwie przez co najmniej 3 miesiące.<sup>5</sup>

**TABELA 1.** Sytuacje kliniczne, w których nie powinna być rozważana zamiana antagonisty witaminy K na bezpośredni doustny antykoagulant (DOAC)

Nie należy rozważać zmiany warfaryny na DOAC w następujących sytuacjach:
mechaniczne protezy zastawkowe
umiarkowana do ciężkiej stenoz mitralna
pacjenci wymagający wyższych wartości INR niż standardowe 2,0–3,0
zespół antyfosfolipidowy (APS), w szczególności manifestujący się zakrzepicą tętniczą, udarem mózgu, zawałem serca, gdy trzykrotnie wykonany test w kierunku APS był dodatni
karmienie piersią (w ciąży zalecane są heparyny)
ciężka niewydolność nerek z klirens kreatyniny (CrCl) <15 ml/min (dla dabigatranu <30 ml/min)
stosowanie leków, które zgodnie z ChPL wchodzi w interakcje z DOAC (chodzi zwłaszcza o lopinawir/rytonawir, leki antywirusowe, które powodują zwiększony efekt przeciwniekrzepliwy DOAC); eksperci nie zalecają stosowania rywaroksabanu u chorych zakażonych SARS-CoV-2 otrzymujących leczenie eksperymentalne <sup>1a</sup>

a nie stwierdzono istotnych interakcji u chorych otrzymujących DOAC i chlorochinę lub hydroksychlorochinę

Skróty: APS – zespół antyfosfolipidowy, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CrCl – klirens kreatyniny, DOAC – bezpośrednie doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

- Pacjentom stosującym VKA zaleca się unikanie podróży transportem publicznym w celu pobrania krwi do badań kontrolnych. Organizacja opieki ambulatoryjnej powinna zostać zmodyfikowana w celu 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 rozważana w rzadkich przypadkach (m.in. problemy logistyczne z pobieraniem krwi).
- Pacjentom, którzy muszą kontynuować leczenie VKA, zaleca się samodzielne pomiary INR lub przy pomocy opiekuna, stosując urządzenie typu CoaguChek (Roche). W razie konieczności modyfikacji dawki może dokonać lekarz prowadzący w czasie teleporady.
- W przypadku gdy DOAC lub VKA nie mogą być bezpiecznie stosowane lub są niedostępne, w grupie pacjentów wymagających długotrwałej antykoagulacji jako alternatywę należy rozważyć leczenie LMWH.<sup>1</sup> Pacjentom zaleca się samodzielne wykonywanie iniekcji lub przy pomocy opiekuna.
- U pacjentów bez zakażenia COVID-19 leczenie przeciwplatek powinno się opierać na dotychczasowych zaleceniach.<sup>6</sup>

#### **Pacjenci z potwierdzoną infekcją COVID-19 wymagający leczenia przeciwkrzepliowego** **Stan prozakrzepowy w przebiegu COVID-19**

COVID-19 jest związany z różnymi zaburzeniami hematologicznymi.<sup>7</sup> Dwie typowe nieprawidłowości, tj. zwiększone stężenie D-dimerów w osoczu oraz łagodną małopłytkowość,

obserwowano u ponad 40% pacjentów z COVID-19 wymagających hospitalizacji.<sup>8</sup> 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.<sup>9,10</sup>

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.<sup>8</sup> Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) obserwuje się częściej w ciężkich przypadkach COVID-19 (ok. 2% wszystkich hospitalizowanych) oraz łączy się ze złym rokowaniem, tj. 90% śmiertelnością.<sup>11</sup> U podłoża rozwoju DIC w COVID-19 leżą zakażenia bakteryjne, które trzeba 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 predisponującymi do formowania się zakrzepów.

Wciąż pozostaje niejasne, czy zakażenie SARS-CoV-2 wiąże się z wytwarzaniem przeciwciał antyfosfolipidowych. Dotychczas zgłoszono trzy przypadki zakrzepicy związanej z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (chodzi o przeciwciała antykardiolipinowe [aCL] i anty-β2-glikoproteinę I [aβ2GPI]).<sup>12</sup> Obserwowano również większą częstość wykrywania antykoagulantu toczeniowego u chorych z COVID-19.<sup>13</sup> Można zatem sugerować, 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.<sup>14</sup> Diagnostyka w kierunku APS powinna zostać powtórzona po wypisie ze szpitala i po 3 miesiącach od 1. oznaczenia.

#### **Ryzyko VTE i profilaktyka przeciwzakrzepowa**

Należy podkreślić, że częstość występowania VTE u chorych z COVID-19 może wynosić nawet 30% wszystkich zakażonych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (OIT).<sup>8</sup> W oddziałach zachowawczych odsetek występowania VTE u chorych z COVID-19 raportowano między 5% a 10%.<sup>15</sup> Najczęstszą manifestacją VTE u chorych z COVID-19 jest izolowana zatorowość płucna (PE).<sup>15-17</sup> Większość pacjentów z COVID-19, u których rozpoznano VTE,

nie przeżyła w przeszłości epizodu zakrzepowo-zatorowego.<sup>15</sup> Przy czym u około 30% chorych z COVID-19 VTE może przebiegać bezobjawowo, co zwiększa ryzyko zgonu.<sup>18,19</sup> Rozpoznanie VTE w COVID-19 zwiększa ryzyko zgonu 2,5-krotnie.<sup>19</sup> 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 z transportem chorego i wykonaniem badań obrazowych sprawiają, że diagnostyka VTE stanowi obecnie duże wyzwanie. Ogólnie COVID-19 postrzegany jest jako czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale raczej nie łączy się on z większym ryzykiem powikłań krwotocznych.

U wszystkich chorych z COVID-19 ocena ryzyka VTE powinna się odbywać na podstawie modeli zwalidowanych w grupie chorych w stanach ostrych, zalecanych w danej jednostce leczniczej. Ocena ryzyka VTE powinna być systematycznie powtarzana w czasie leczenia COVID-19 wraz z oceną ryzyka powikłań krwotocznych. Niektórzy eksperci zalecają stosowanie skali padewskiej lub skali IMPROVE u chorych z łagodnym przebiegiem COVID-19, a skali Capriniego u pacjentów chirurgicznych lub po urazach, u których podejrzewa się lub rozpoznano COVID-19.<sup>20</sup> Pacjentom ambulatoryjnym z łagodnym przebiegiem COVID-19 nie zaleca się farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, natomiast wskazane są aktywność ruchowa oraz odpowiednie

nawodnienie, szczególnie gdy występują gorączka lub wymioty. Aktualnie prowadzone badania 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 z placebo. Wykazano, że 40% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 ma wysokie ryzyko powikłań VTE w skali padewskiej.<sup>21</sup> Stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. U hospitalizowanych chorych z COVID-19 i podwyższonym ryzykiem powikłań VTE należy rozważyć podawanie profilaktycznej dawki LMWH podskórnie raz lub dwa razy dziennie lub dawki pośredniej u chorych bardzo wysokiego ryzyka powikłań VTE, jeśli nie ma categorycznych przeciwwskazań, a ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. U wszystkich pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim lub krytycznym przy braku przeciwwskazań zaleca się wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej.<sup>20</sup> Obecnie dostępne dane naukowe są niewystarczające, by rekomendować rutynowo profilaktykę przeciwzakrzepową u wszystkich hospitalizowanych chorych z COVID-19.<sup>1</sup> Badania z codziennej praktyki klinicznej pokazały, że profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u wszystkich chorych z COVID-19 w OIT, natomiast częstość występowania VTE wynosiła około 27%, z czego połowa przypadków została rozpoznana w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala.<sup>15</sup> Odsetek niepowodzeń leczenia profilaktyczną dawką LMWH u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 szacowany jest na około 20% i jest to



wynik znacząco wyższy w porównaniu z odsetkiem na poziomie 1% obserwowanym w większości badań klinicznych w grupie chorych w stanach ostrych (ale porównywalny z tym obserwowanym w sepsie), co skłania do sugestii, by stosować większe dawki LMWH.<sup>6,19</sup> Nawet terapeutyczne dawki LMWH mogą nie zapobiegać epizodom VTE w warunkach OIT.<sup>18</sup> 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, takich jak wiek >35 lat, otyłość, trombofilia, przebyty epizod VTE w przeszłości itp.<sup>20</sup> Stosowanie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie u chorych z COVID-19 należy rozważyć, jeśli stratyfikacja ryzyka VTE wskazuje na przetrwale podwyższone ryzyko z powodu np. aktywnej choroby nowotworowej, długotrwałego unieruchomienia czy stężenia D-dimerów dwukrotnie przekraczającego górną granicę normy.<sup>1</sup> 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 bivalirudyna, a jeśli jest niedostępna, można rozważyć podanie fondapariny.<sup>20</sup> Tak więc jest zalecane, by heparyny, szczególnie LMWH, były rozważane w profilaktyce pierwotnej u 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, jeśli nie ma przeciwwskazań.<sup>1,20</sup> UFH 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 pielęgniarskiego przy pobieraniu krwi.<sup>1</sup> Przy wypisie preferowane są DOAC lub LMWH w zalecanych dawkach terapeutycznych, by ograniczyć kontakt pacjentów z pracownikami systemu opieki zdrowotnej.<sup>1</sup> Należy wspomnieć, że niektórzy klinicyści stosują pośrednie lub terapeutyczne dawki LMWH u chorych z COVID-19, wychodząc z założenia, że taka strategia jest skuteczniejsza w profilaktyce VTE, może też 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.<sup>6,7</sup> Decyzję dotyczącą stosowania takiej strategii należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

U pacjentów z COVID-19 należy rozważyć następujące uwagi dotyczące leczenia przeciwkrzepliowego:

- jeśli zostanie rozpoznana PE, leczenie powinno się opierać na stratyfikacji ryzyka zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC),<sup>8</sup> pacjenci z niestabilnością hemodynamiczną powinni niezwłocznie otrzymać leczenie reperfuzyjne, preferowana jest tromboliza; stabilni hemodynamicznie pacjenci mogą być leczeni LMWH lub DOAC
- DOAC mogą wchodzić w istotne interakcje z lekami stosowanymi w COVID-19, szczególnie z lopinawirem/rytonawirem 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/rytonawirem należy unikać stosowania DOAC
- nie raportowano istotnych interakcji między lekami stosowanymi w COVID-19 a heparyną; wybór farmakoterapii powinien uwzględniać możliwość wystąpienia szybkiej dekompenсации krążeniowo-oddechowej spowodowanej zakażeniem SARS-CoV-2.

Ekspertki rekomendują korzystanie w szpitalach z e-konsultacji z multidyscyplinarnym Zespołem Leczenia Zatorowości Płucnej (PERT). Ekspertki opowiadają się za tym, by unikać rutynowego przezskórnego leczenia z użyciem cewnika lub filtrów do żyły głównej dolnej w ostrej PE, gdyż należy je stosować tylko w sytuacjach krytycznych.<sup>1</sup> W razie niestabilności hemodynamicznej w PE wysokiego ryzyka, zgodnie z zaleceniami ESC, u chorych z COVID-19 wskazana jest fibrinoliza.<sup>1,5,20</sup>

Przedstawione wytyczne będą ulegały modyfikacji wraz z rozwojem wiedzy i metod leczniczych w terapii COVID-19.

### INFORMACJE O ARTYKULE

**KONFLIKT INTERESÓW:** D.K. otrzymał honoraria za wykłady i pokrycie kosztów podróży od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer; A.U. otrzymała honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer; G.K. otrzymał honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Bristol-Myers Squibb; A.T. otrzymał honoraria za wykłady i konsultacje od Bayer i Pfizer oraz pokrycie kosztów podróży od Pfizer; T.M.-K. otrzymała honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer oraz pokrycie kosztów podróży od Bayer i Boehringer Ingelheim; J.W. otrzymał honoraria za wykłady bądź dotację od Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen; P.P. otrzymał honoraria za wykłady i pokrycie kosztów podróży od Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb i Pfizer.

### PIŚMIENNICTWO

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D i wsp. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020, Apr 15; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].
2. NHS. Clinical guide for the management of anticoagulant services during the coronavirus pandemic. 31 March 2020 Version 1.
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/\(dostep: 20.06.2020\)](https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance?hit=home&urlorig=/vgn-ext-templating/(dostep: 20.06.2020)).

- 4 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i wsp. 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: 1283–1298.
- 5 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C i wsp. 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: 543–603.
- 6 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA i wsp. 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: 213–260.
- 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: 844–847.
- 8 Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM i wsp. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020, Apr 10; doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. [Epub ahead of print].
- 9 Fan BE, Chong VCL, Chan SSW i wsp. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020, Mar 4; doi: 10.1002/ajh.25774. [Epub ahead of print]
- 10 Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020, Mar 3; doi: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print].
- 11 Han H, Yang L, Liu R i wsp. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020, Mar 16; doi: 10.1515/cclm-2020-0188. [Epub ahead of print].
- 12 Zhang Y, Xiao M, Zhang S i wsp. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e38.
- 13 Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/jth.14867. [Epub ahead of print].
- 14 Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 264–272.
- 15 Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L i wsp.; 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; 191: 9–14.
- 16 Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020, Mar 30; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. [Epub ahead of print].
- 17 Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2. doi.org/10.1148/rct.2020200067. [Epub ahead of print].
- 18 Ulitjos JF, Leclerc M, Chochois C i wsp. 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 i wsp. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020, May 5; doi: 10.1111/jth.14888. [Epub ahead of print].
- 20 Zhai Z, Li C, Chen Y i wsp.; 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; doi: 10.1055/s-0040-1710019. [Epub ahead of print].
- 21 Wang T, Chen R, Liu C i wsp. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e362–e363.