

doi: 10.3897/bgcardio.27.e63645

АНТИКОАГУЛАНТНА ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Н. Рунев, Е. Манов

*Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Ст. Киркович“
Медицински университет – София*

ANTICOAGULANT PROPHYLAXIS AND THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19

N. Runev, E. Manov

*Department of Propedeutic of Internal Diseases "Prof. St. Kirkovich"
Medical University - Sofia*

Резюме.

В условията на пандемия от COVID-19 продължават проучванията на ранните и късните белодробни и сърдечно-съдови промени, нарушенията в коагулацията и риска от венозен тромбоемболизъм в хода на инфекцията. Особен интерес предизвикват публикуваните данни по тези теми и препоръките за антикоагулантна профилактика и лечение в клиничната практика. В този обзор са представени накратко отговори на някои от най-често задаваните въпроси за COVID-19: честота на тромбоемболични усложнения; необходимо ли е всички пациенти с COVID-19 да получават профилактична доза антикоагулант; кои антикоагуланти се препоръчват за приложение при пациенти, хоспитализирани в общо или интензивно отделение; с какви възможни лекарствени взаимодействия трябва да се съобразяваме при пациенти на антикоагулантна или антитромбоцитна терапия, които приемат и медикаменти за лечение на COVID-19; при кои пациенти с COVID-19 се препоръчва да се продължи антитромбоцитната профилактика и след изписването им от болница. Надяваме се тази информация да е полезна за всички медицински специалисти, лекуващи пациенти с COVID-19: интернисти, пулмолози, кардиолози, общопрактикуващи лекари.

Ключови думи:

COVID-19, антикоагуланти, профилактика, тромбоемболизъм

Адрес

за кореспонденция:

Доц. д-р Н. Рунев, дм, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Ст. Киркович“, Медицински университет, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: nrunev@abv.bg

Abstract.

During the COVID-19 pandemic, studies of the early and late pulmonary and cardiovascular changes, coagulation disorders and risk of venous thromboembolism in the course of the infection are ongoing. Of particular interest are the published data on these topics and the recommendations for anticoagulant prophylaxis and treatment in the clinical practice. This review summarizes answers to some of the most commonly asked questions about COVID-19: incidence of thromboembolic complications; should all patients with COVID-19 receive a prophylactic dose of anticoagulant; which anticoagulants are recommended for use in patients hospitalized in a general ward or intensive care unit; what potential drug interactions should be considered in patients on anticoagulant or antiplatelets who are also taking COVID-19 therapies; which patients with COVID-19 are recommended to continue antithrombotic prophylaxis after their hospital discharge. We hope this information will be useful for all medical specialists who are dealing with Covid-19 patients: internists, pulmonologists, cardiologists, general practitioners.

Key words:

COVID-19, anticoagulants, prophylaxis, thromboembolism

Address

for correspondence:

Assoc. Prof. N. Runev, MD, PhD, Department of Internal Diseases "Prof. St. Kirkovich", Medical University, 1, Sv. Georgi Sofiyski str., BG – 1431 Sofia, e-mail: nrunev@abv.bg

Нашите разбирания за патогенезата, диагнозата, профилактиката и лечението на COVID-19 през последните месеци бързо се променят с натрупването на нови познания. В целия свят продължават проучванията на белодробните, сърдечно-съдовите и системните късни усложнения на тази

инфекция, като особено внимание се отделя на промените в коагулацията и риска от тромбоемболизъм. Затова в този обзор са разгледани някои от най-често дискутираните въпроси, свързани с антикоагулантната профилактика и терапия при пациенти с COVID-19.

I. Каква е честотата на тромбоемболичните усложнения при инфекция с COVID-19?

Честотата на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти с COVID-19 не е ясно установена. Липсват проучвания за ВТЕ при амбулаторни пациенти или болни, приети в общи отделения.

Публикуваните резултати са за групи пациенти, хоспитализирани в интензивни отделения (ИО), и показват, че честотата на ВТЕ нараства с тежестта на заболяването, особено при наличие на допълнителни рискови фактори (РФ): възраст, мъжки пол, обезитет, анамнеза за ВТЕ, неоплазма.

1. **Данни от Китай.** Изследвани са 81 пациенти с тежка форма на COVID-19, хоспитализирани в ИО, с цел определяне на честотата на ВТЕ. Показателите за коагулация и данните от ултрасонография на дълбоките вени на долните крайници са оценявани ретроспективно. Резултатите показват, че:

- ✓ 20 от 81 пациенти (**25%**) в ИО, при които не е провеждана профилактика на ВТЕ, са развили дълбока венозна тромбоза (ДВТ) на долните крайници;
- ✓ 8/20 (40%) от пациентите с ДВТ са починали [1].

2. **Данни от Италия.** Оценена е честотата на ВТЕ при 54 последователно постъпили в ИО пациенти с COVID-19 двустранна интерстициална пневмония, включени на механична вентилация. При всички е бил назначен нискомолекулен хепарин (НМХ) в профилактична доза, съобразена с телесното тегло. При **22,2%** от тези пациенти е установен ВТЕ в хода на хоспитализацията:

- ✓ 8 – ДВТ;
- ✓ 1 – тромбоза на трикуспидална клапа;
- ✓ 2 – белодробна тромбоемболия (БТЕ) – субсегментна форма, остра деснокамерна (ДК) дилатация [2].

3. **Данни от Франция.** Изследвани са 150 пациенти, хоспитализирани с остър респираторен дистрес синдром (ARDS), в резултат на COVID-19, от 4 ИО (2 центъра). Всички пациенти са били на

антикоагулант (АК) в профилактична или терапевтична доза. Направен е сравнителен анализ с друга кохорта пациенти с ARDS, който не е бил свързан с COVID-19, по отношение честотата на тромботични събития (ДВТ, БТЕ, миокарден инфаркт – МИ, мезентериална исхемия, исхемия на долен крайник).

Резултатите показват **тромботични усложнения** при 64/150 пациенти (**42,7%**), от които:

- ✓ 25/150 (16.7%) – с БТЕ (трупкусен – 9 пациенти, лобарен – 8, сегментен – 5, и субсегментен – 3-ма);
- ✓ тромбоза на анастомозата при пациенти на хемодиализа – 28/29 (96,6%).

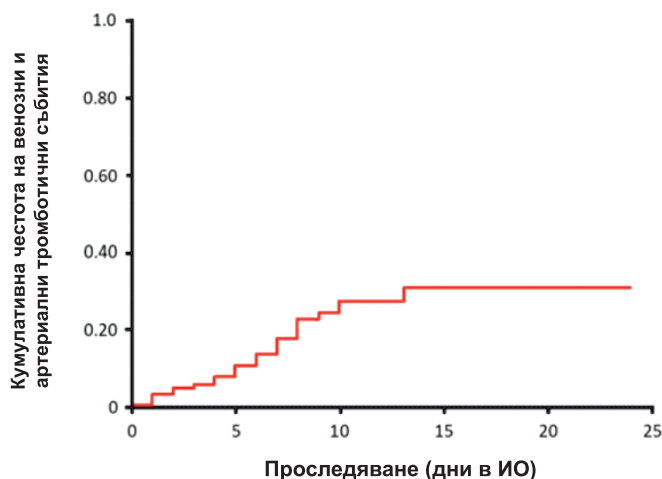
Не е имало случаи на остър МИ за времето на престоя в ИО [3].

4. **Данни от Нидерландия.** В “Thrombosis Research” са публикувани резултатите от 3 центъра в Нидерландия: Leiden University, Erasmus University и болница Amphia в Бреда [4]. През периода 07.03.-05.04.2020 г. общо 184 пациенти с доказана COVID-19 пневмония са лекувани в ИО. От тях 23-ма (13%) са починали, 22-ма (12%) – са изписани, а останалите 139 души към 05.04. са били все още в ИО.

Независимо от това, че всички пациенти са получавали (поне) стандартна доза НМХ, е установена **висока честота (31%) на тромботични усложнения**: 25 случая на БТЕ (18 – поне сегментна, и 7 – субсегментна форма), 1 – проксимална ДВТ на долен крайник, 2-ма – венозна тромбоза на горен крайник, свързана с централен катетър, и 3-ма – артериални тромбози (исхемични инсулти) (фиг. 1).

Какви са най-често срещаните хистологични находки при COVID-19? [5]:

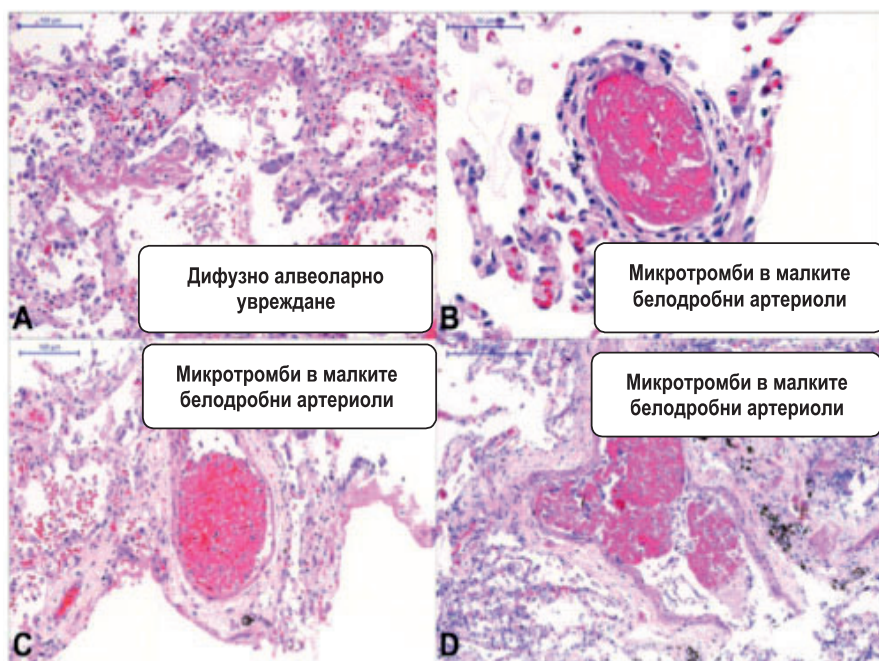
- Дифузни промени в епитела на бронхиолите и алвеолите.
- Фибринови микротромби в белодробната микроциркулация както в зоните с увреден, така и в



Фиг. 1. Кумулативна честота на венозни и артериални тромботични усложнения (31%) в ИО при пациенти с доказана COVID-19 пневмония (модификация по [4])

тези със запазен белодробен паренхим при 8/10 случаи (фиг. 2).

- Оток на ендотела и голямо количество мегакариоцити в белодробните капилляри (активиране на коагулационната каскада).
- Малки огнища на алвеоларни хеморагии и белодробни инфаркти.
- Признаци за вторична бактериална пневмония при 6/10 случаи



Фиг. 2. Микротромби в малките клонове на белодробните артериоли (модификация по [5])

II. Трябва ли всички пациенти с COVID-19 да получават профилактични дози антикоагулант?

Локалният протокол на Leiden University, Erasmus University и болница Amphia в Бреда изисква стриктно прилагане на антикоагулант за профилактика на тромбоза при **всички пациенти, хоспитализирани в ИО** [5]:

- ✓ Leiden – Nadroparin 2850 IU sc дневно или 5700 IU дневно при телесно тегло > 100 kg;
- ✓ Erasmus – Nadroparin 5700 IU дневно; **от 04.04.2020 г. и досега Nadroparin 5700 IU sc 2 x дневно;**
- ✓ Болница Amphia – Nadroparin 2850 IU sc дневно или 5700 IU дневно при телесно тегло > 100 kg; **от 30.03.2020 г. и досега Nadroparin 5700 IU sc дневно.**

Препоръките на голям международен екип за профилактика и лечение на тромботични и тромбоемболични усложнения при COVID-19 (**Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group**) са публикувани в JACC, 15.04.2020 г. [6]. Според тях:

- при **асимптомни** индивиди с (+) резултат за SARS-CoV-2 инфекция е необходима антикоагу-

лантна **профилактика при** наличие на **повишен риск** от ВТЕ – например данни за предшествващ ВТЕ или активен неопластичен процес;

- при пациенти **със симптоматика**, независимо от степента (лека, умерена или тежка SARS-CoV-2 инфекция) се препоръчва **профилактика на ВТЕ**, ако няма противопоказания за антикоагулантно лечение.

Основните критерии за висок риск от развитие на ВТЕ и неблагоприятен изход са: възраст, състояния с венозна стаза (имобилизация), изразен възпалителен отговор, ендотелно увреждане, нарушения в коагулацията, синдром на дисеминирана интравасална коагулация (ДИК синдром) (фиг. 3).

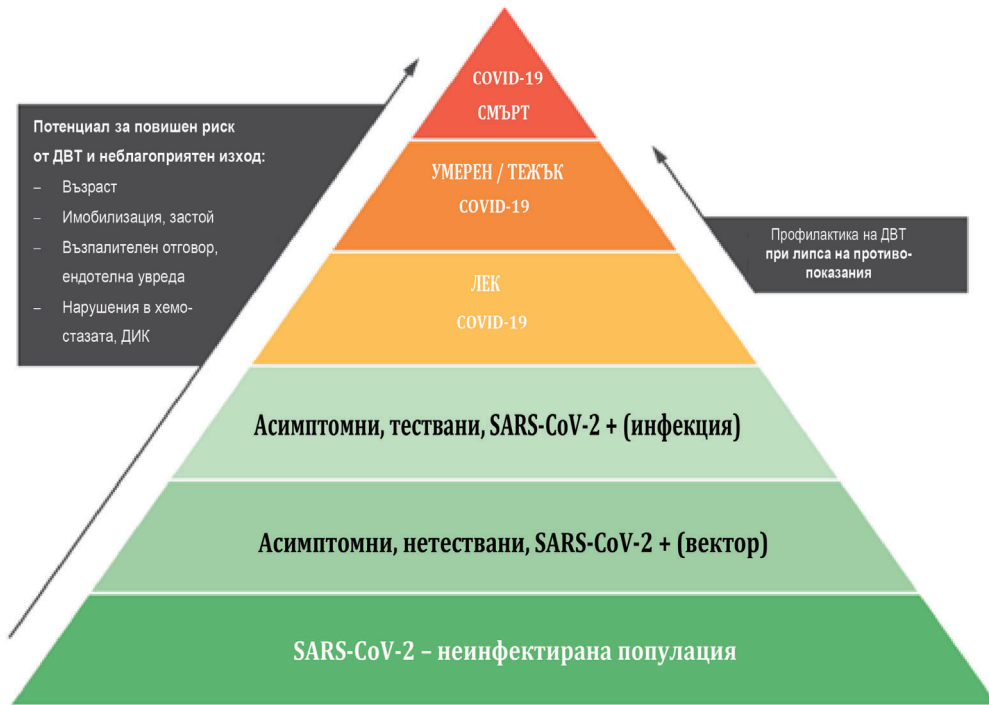
Установена е и значима асоциация между ДВТ и различни рискови фактори (РФ), особено: CURB-65 скор от 3 до 5, Padua скор за предикция ≥ 4 и D-димер > 1.0 $\mu\text{g/mL}$. Комбинацията от CURB-65 скор, Padua скор и D-димер показва чувствителност 88,52% и специфичност 61,43% при скрининг за ДВТ. Антикоагулантната профилактика на ВТЕ може да бъде протективна при пациенти с Padua скор ≥ 4 след хоспитализацията [7].

В Препоръките на Европейското кардиологично дружество (**ESC**) се изтъква, че на базата на известните данни за:

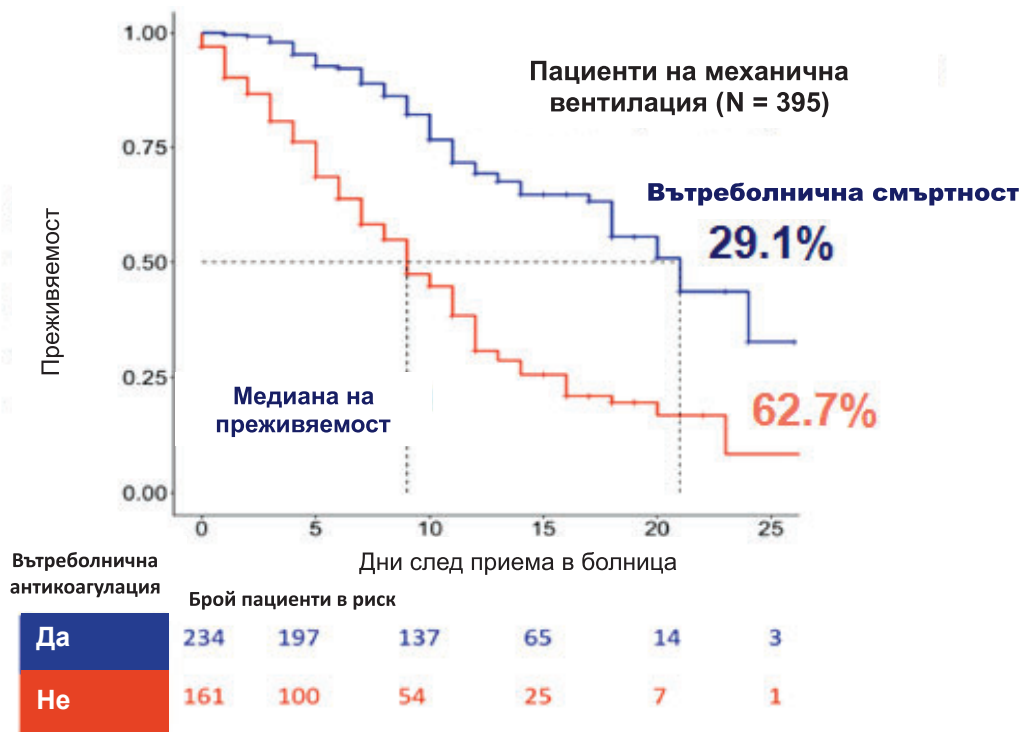
- ✓ висока честота на ВТЕ/БТЕ и
- ✓ асоциираните с COVID-19 системно възпаление, активиране на коагулацията, хипоксемия и имобилизация трябва да се обсъди **антикоагулация в стандартни профилактични дози при всички пациенти, приети в болница** с COVID-19 инфекция [8].

V. Fuster и сътр. подчертават, че по-продължителната антикоагулантна терапия се асоциира с по-нисък риск от смърт при хоспитализирани пациенти с COVID-19 (adjusted HR 0,86 за всеки ден, 95% 0,82-0,89, $p < 0,001$) [9]. В групата пациенти на механична вентилация ($n = 395$) тези, които са били на лечение с АК, са имали 2 пъти по-ниска вътреболнична смъртност (29,1%, с медиана на преживяемост 21 дни) спрямо болните без АК (62,7%, медиана на преживяемост 9 дни) (фиг. 4). Честотата на голямо кървене е била съизмерима при лекуваните с АК (3,0%) и тези без АК (1,9%), $p = 0,2$.

Въз основа на тези резултати от 02.05.2020 г. лекарите в болница Mount Sinai в Ню Йорк следват препоръката за приложение на **антикоагулантна терапия при всички хоспитализирани** пациенти (освен при анамнеза за кървене или нисък брой тромбоцити).



Фиг. 3. Препоръки за профилактика и анти тромботична терапия при COVID-19 (модификация по JACC, 15.04.2020 – [6])



Фиг. 4. Вътреболнична смъртност при пациентите на механична вентилация със и без антикоагулантна терапия (модификация по [9])

III. Кои антикоагуланти се препоръчват за приложение при пациенти с COVID-19?

В Препоръките на ESC се посочва [8]:

1. Пациентите с COVID-19, които приемат орален антикоагулант (**ОАК**) и са хоспитализирани в **общо отделение** в стабилно състояние:

✓ **да преминат от витамин К-антагонист (VKA) на директен орален антикоагулант (ДОАК)** в доза според Препоръките след оценка на бъбречната функция. Основно предимство на ДОАК: не е необходимо лабораторно мониториране, т.е. **няма директен контакт с пациента**;

✓ ако са били на ДОАК, да останат на тази терапия; ако обаче са със затруднено гълтане, да се има предвид:

– Аrixaban, Rivaroxaban и Edoxaban могат да се приемат орално като разтвори или стрити таблетки (през назогастрална сонда) [10,11,12];

– Аrixaban трябва да се приема на празен стомах (храната променя бионаличността на стритите табл.); има готов орален разтвор – 5 mg (12.5 ml в 240 ml вода) [13];

– **капсулите Dabigatran не трябва да се отварят** (може да доведе до увеличаване на бионаличността със 75%!).

2. Пациентите с COVID-19, **приети в ИО** (поради риск от бързо влошаване на кардиореспираторните показатели), да **преминат от ОАК (ДОАК) на парентерален антикоагулант – НМХ или нефракциониран хепарин (НФХ)**, които са с по-къс полуживот и нямат значими лекарствени взаимодействия с медикаментите, прилагани за COVID-19. При пациенти с анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения да се използва Fondaparinux вместо НМХ.

3. На терапия с VKA остават пациентите с контраиндикации за ДОАК: с механична клапна протеза, умерена/тежка митрална стеноза (клапно ПМ), антифосфолипиден синдром.

4. При **бременност или лактация: НМХ** или VKA [през 2-ри и 3-ти триместър до 36-ата гестационна седмица (г.с.) при терапевтичен INR, постигнат с ниска доза (< 5 mg дн.) warfarin].

Различни големи медицински центрове са изработили свои вътрешни протоколи за приложение на АК при пациенти с COVID-19. Един от тях е **протоколът на Massachusetts General Hospital (MGH)** в Бостън, в който се подчертава:

1. **Всички** пациенти, хоспитализирани в MGH за COVID-19 (включително тези без тежка симптоматика) трябва да получат **стандартна профилактична антикоагулация с НМХ** при липса на контраиндикации (активно кървене или брой на тромбоцити < 25 000); необходимо е мониториране при сериозно бъбречно увреждане; наличието на

абнормни стойности на РТ или аРТТ не са противопоказание [14,15]:

– при CrCl > 30 ml/min – Enoxaparin 40 mg sc qd (еднократно дневно);

– при CrCl < 30 ml/min – да се прилага НФХ.

2. Пациентите, постъпващи в MGH, на лечение **до момента с ДОАК или warfarin** (по повод предсърдно мъждене, ВТЕ, клапна протеза и т.н.), трябва **да преминат на терапевтична доза НМХ, който се предпочита пред НФХ** (не се налага да се вземат кръвни проби за мониториране на аРТТ) [16].

3. Ако пациентът е с **потвърдена остра ДВТ или БТЕ** и е на терапевтична антикоагулация преди хоспитализацията, **да премине на НМХ** (предпочита се).

4. При пациентите, които трябва да се лекуват с **НФХ** (вместо НМХ), **да се мониторира антиХа** нивата (вместо РТТ, което се повишава при тежка форма на COVID-19 и не дава надеждна информация за антикоагулантния ефект).

5. При пациент с **висока клинична вероятност за БТЕ** и невъзможност за провеждане на допълнителни инструментални изследвания за потвърждение на диагнозата се препоръчва да се проведе лечение с **пълна доза антикоагулант** (при липса на контраиндикации).

IV. С какви лекарствени взаимодействия трябва да се съобразяваме при пациенти на антикоагулантна или антитромбоцитна терапия, които приемат и медикаменти за лечение на COVID-19?

По-важните известни лекарствени взаимодействия на **антикоагулантите** с медикаменти против COVID-19 са представени на фиг. 5 [6, 8, 17, 18, 19]:

1. Chloroquine, hydroxychloroquine:

– нямат клинично значими взаимодействия с аrixaban, rivaroxaban, НМХ, НФХ, warfarin, асепосуитарол – не се изисква допълнително мониториране и промяна в дозовия режим;

– възможно е взаимодействие с dabigatran и edoxaban, което води до повишаване на антикоагулантния им ефект.

2. Azithromycine:

– при съвместно приложение с dabigatran, edoxaban, rivaroxaban е възможно нарастване на антикоагулантния им ефект;

– увеличава значимо антикоагулантния ефект на НФХ (**не се препоръчва съвместна употреба!**) и на warfarin (необходимо е по-често мониториране на INR).

3. **Remdesivir, favipiravir, tocilizumab:** нямат клинично значими взаимодействия с аrixaban, rivaroxaban, НМХ, НФХ, warfarin, асепосуитарол – не се изисква допълнително мониториране и промяна в дозовия режим.

4. Антиретровирусни медикаменти (lopinavir/ritonavir):

– да не се прилагат заедно с rivaroxaban (риск от увеличаване на антикоагулантния му ефект чрез CYP3A4 и P-гр инхибиция) и с edoxaban (P-гр инхибиция);

– да се намали с 50% дозата на arixaban (поради CYP3A4 и P-гр инхибиция); ако началната доза на arixaban е 2 x 2,5 mg дневно, да не се прилагат заедно!;

– възможно взаимодействие с warfarin и аспеносутоларол (намаляване на плазмените им концентрации чрез индукция на CYP2C9), което изисква по-често мониториране на INR.

Лекарствени взаимодействия на **антитромбоцитни** медикаменти с лекарства срещу COVID-19 [6, 20, 21, 22, 23]:

1. Lopinavir/Ritonavir, приложен заедно с:

✓ **Clopidogrel** – концентрацията на активния метаболит на Clopidogrel **намалява** (CYP3A4 инхи-

биция); препоръка: **да не се прилагат заедно** (или, ако се използва Clopidogrel, да се мониторира степента на тромбоцитна агрегация);

✓ **Prasugrel** – концентрацията на активния метаболит на Prasugrel **се понижава** (CYP3A4 инхибиция), но нивото му е достатъчно за поддържане на тромбоцитна инхибиция; препоръка: **може да се прилагат заедно**, но е необходимо мониториране;

✓ **Ticagrelor** – **повишени** антитромбоцитни ефекти на Ticagrelor (CYP3A4 инхибиция), препоръка: **да не се прилагат заедно** (или ако се използва Ticagrelor, да се мониторира степента на тромбоцитна агрегация, или да бъде в редуцирана доза).

2. Remdesivir: предизвиква индукция на CYP3A4, но **не е необходима промяна в дозата на Clopidogrel, Prasugrel и Ticagrelor.**

3. Tocilizumab: повишава експресията на CYP2C19 и 3A4, но **не е необходима промяна в дозата на Clopidogrel, Prasugrel и Ticagrelor.**

Антикоагуланти	NOACs				Коментар	VKAs			LMWH, UFH			
	DABIGATRAN ETEXILATE	APIXABAN	EDOxabAN	RIVAROXABAN		WARFARIN	ACENOCOUMAROL	PHENPROCOUMON	ENOxAPARN	FONDAPARINUX	DALTERPARIN	HEPARIN
COVID-19 терапии												
CHLOROQUINE ^{252, 253}	↑	↑	↑	↑	Всеки NOAC може да се използва (с внимание)							
HYDROXYCHLOROQUINE ^{252, 253}	↑	↑	↑	↑								
AZITHROMYCINE ^{5, 52}	↑		↑	↑	При CrCl <30 ml/min dabigatran трябва да се избягва При CrCl <50 ml/min rivaroxaban трябва да се използва с внимание	↑					↑	
ATAZANAVIR ²⁵³⁻²⁵⁴	↑	↑	↑	↑	Редуцирана доза edoxaban (30 mg/дн.) може да се използва с внимание	↑		↑				
LOPINAVIR/RITONAVIR ^{5, 251-254}	↔	↑	↑	↑	Dabigatran може да се използва с внимание (да се избягва при CrCl <30 ml/min)	↓	↓	↓				
RIBAVIRIN ²⁵²⁻²⁵⁴					Всеки NOAC може да се използва (с внимание)	↓						
REMDESIVIR ^{5, 252, 253}												
FAVIPRAVIR ²⁵²												
BEVACIZUMAB ²⁵²												
ECULIZUMAB ²⁵²												
TOCILIZUMAB ^{5, 252, 253}		↓		↓			↓	↓	↓			
FINGOLIMOD ^{5, 252}												
INTERFERON ^{5, 252}												
PIRFENIDONE ^{5, 252}												
METHYLPREDNISOLONE ^{5, 252}							↓					↓
NITAZOXANIDE ^{252, 253}						↑	↑	↑				

Фиг. 5. Възможни лекарствени взаимодействия на антикоагуланти с медикаменти за COVID-19 (модификация по [8])

V. Трябва ли пациентите с COVID-19 да продължат антитромбозната профилактика и след изписването от болница?

Пациентите с продължителна хоспитализация по повод остро заболяване могат да останат с повишен риск от ВТЕ до 90 дни след изписването. Данните от различни проучвания показват, че удължената антитромбозна профилактика с НМХ [24] или ДОАК [25, 26] намалява този риск, но с цената на нарастване на риска от кървене [27, 28]. Въпреки че няма данни, специфични за COVID-19, се приема, че разумният подход е:

– индивидуализирана стратификация на риска за тромбоза/хеморагия и

– преценка за **удължена антитромбозна профилактика** (до 45 дни) при пациенти с **висок риск от ВТЕ** (възраст, имобилизация, анамнеза за ВТЕ, активна неоплазма, повишен D-димер > 2 пъти над нормата) и нисък риск от кървене [26, 29].

Препоръката е за прилагане на регулаторно одобрени режими, напр. betrixaban 160 mg на ден 1, след което 80 mg еднократно дневно за 35-42 дни или rivaroxaban 10 mg дневно за 31-39 дни [25, 30].

Aspirin в доза 81 mg дневно е проучван за профилактика на ВТЕ при 3424 пациенти с нисък риск след ортопедична интервенция и се установява non-inferiority с Rivaroxaban 10 mg дневно (за 9 дни след коленна и 30 дни след тазобедрена артропластика). Затова се предполага, че Aspirin може да се използва за профилактика на ВТЕ и при COVID-19 пациенти с нисък тромботичен риск [31].

Изводи

1. **Честотата** на тромбоемболичните усложнения сред хоспитализирани в ИО пациенти с COVID-19 е **висока** и варира от 22 до 43% в различните страни.

2. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group препоръчва антикоагулантна профилактика при: **асимптомни** индивиди с (+) резултат за COVID-19, ако са с **повишен риск** от ВТЕ (възраст, имобилизация, предшестваш ВТЕ, активна неоплазма) и **при всички симптомни пациенти** независимо от тежестта на инфекцията със SARS-CoV-2.

3. Според ESC Препоръките при COVID-19:

а) трябва да се обсъди **антикоагулация** в стандартни **профилактични дози** при **всички** пациенти, **приети в болница**;

б) хоспитализираните в **общо отделение** в стабилно състояние, които са **на лечение с ВКА, да преминат на ДОАК**.

в) **приетите в ИО да преминат** от ОАК (ДОАК) на **парентерален антикоагулант: НМХ (предпочита се)** или нефракциониран хепарин.

4. **НМХ са с най-добър профил на безопасност** при COVID-19 (няма значими лекарствени взаимодействия с всички прилагани досега за лечение на SARS-CoV-2 инфекция медикаменти). При терапия с **remdesivir или tocilizumab не е необходима промяна в дозата на clopidogrel, prasugrel и ticagrelor**.

5. При наличие на критерии за **висок риск от ВТЕ и нисък риск от кървене** да се обсъди **удължена антикоагулантна профилактика** (до 45 дни след дехоспитализацията).

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Cui S, Chen S, Li X et al. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020,18(6):1421-1424.
2. Tavazzi G, Civardi L, Caneva L et al. Thrombotic Events in SARS-CoV-2 Patients: An Urgent Call for Ultrasound Screening. *Intensive Care Med*. 2020, 46:1121-1123.
3. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High Risk of Thrombosis in Patients in Severe SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Intensive Care Medicine*. 2020, 46(6):1089-1098.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020, 191:145-147.
5. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA et al. Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020, 18(6):1517-1519.
6. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*. 2020, 75(23):2950-2973.
7. Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. Prevalence, Risk Factors and Outcome. *Circulation*. 2020,142:114-128.
8. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last Update: 10.06.2020.
9. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *JACC*. 2020, 76(1):122-124.
10. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ et al. An Open-Label Cross-over Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2018, 57(2):221-228.
11. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S et al. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014, 3(4):321-327.
12. Song Y, Chang M, Suzuki A et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther*. 2016,38(7):1674-1685.
13. Song Y, Wang X, Perlstein I et al. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2015,37(8):1703-1712.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, 382:1708-1720.

15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020, 395:497-506.
16. Thachil J, Tang, N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020, 18(5):1023-1026.
17. Medscape. Drug interaction checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
18. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions – Prescribing resources. (March 20, 2020; date last accessed). <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
19. Faragon JJ, Budak JZ. National HIV curriculum. Section 3. Antiretroviral therapy/Topic 3. Drug Interactions with Antiretroviral Medications. (February 7, 2020; date last accessed). <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/drug-drug-interactions/core-concept/all>.
20. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2011.
21. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Canada. AstraZeneca Canada, 2011.
22. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*. 2019, 105:219-228.
23. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018,57:1347-1354.
24. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010,153:8-18.
25. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016, 375:534-544.
26. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020,4(1):e59-e65.
27. Dentali F, Mumoli N, Prisco D et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost*. 2017,117:606-617.
28. Schindewolf M, Weitz JI. Broadening the categories of patients eligible for extended venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost*. 2020,120:14-26.
29. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin ApplThromb Hemost*. 2019,25:1076029619886022.
30. Weitz JI, Raskob GE, Spyropoulos AC et al. Thromboprophylaxis with Rivaroxaban in Acutely Ill Medical Patients with Renal Impairment: Insights from the MAGELLAN and MARINER Trials. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020, 120(3):515-524.
31. Anderson D, Dunbar M, Murnaghan J et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *NEJM*. 2018, 378:699-707.