

## АНТИКОАГУЛАНТНА И АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 ИНФЕКЦИЯ

Ж. Чернева<sup>1</sup>, Р. Чернева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

<sup>2</sup>Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София" – София

## ANTICOAGULATION AND ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

Zh. Cherneva<sup>1</sup>, R. Cherneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

<sup>2</sup>University Hospital for Respiratory Diseases "Sveta Sophia" – Sofia

**Резюме.** Отличителна черта на COVID-19 инфекцията са силно изразеният възпалителен отговор с предимно белодробно засягане, цитокиновата буря и острият респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome). Тромботичните усложнения са водеща причина за болестност и смъртност при тези пациенти. Пациентите с предшестващи сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори за такива – затлъстяване, артериална хипертония, захарен диабет, напреднала възраст, са с по-голям риск от смъртност. Както коагулопатията, така и тромбоцитопатията и ендотелната дисфункция са определящи патофизиологични фактори за тежкото протичане на инфекцията. Освен антикоагулантното лечение, прицелни терапевтични стратегии са необходими и по отношение на тромбоцитопатията и ендотелната дисфункция при лечението на пациенти с COVID 19.

**Ключови думи:** коагулопатия, COVID-19, антикоагулантна терапия, антиагрегантна терапия

**Адрес за кореспонденция:** д-р Жейна Влаева Чернева, дм, Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР, бул. „Ген. Скобелев“ № 79, 1606 София, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

**Abstract.** COVID-19 infection is characterized with hyperstimulated inflammatory response that affects lungs, cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. Thrombotic complications are the leading reason for death in COVID-19 patients. Those of them with previous cardio-vascular diseases or risk factors – obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, advanced age are with higher risk for worse clinical outcome. Coagulopathy as well as thrombocytopenia and endothelial dysfunction are significant pathophysiological factors for the severe clinical course of the infection. Beside anticoagulation therapy, targeted strategies regarding thrombocytopenia and endothelial dysfunction are necessary for the treatment of patients with COVID-19 infection.

**Key words:** coagulopathy, COVID-19, anticoagulation therapy, antiplatelet therapy

**Address for correspondence:** Zheyne Vlaeva Cherneva, MD, PhD, University Hospital of the Ministry of Internal Affairs, 79, General Skobelev bul., Bg – 1606 Sofia, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

### ТРОМБОВЪЗПАЛЕНИЕ

Тромбовъзпалението (взаимодействието между възпалителни и протромботични механизми) е водещо в патогенезата на COVID-19. Едновременното наличие на венозен тромбоемболизъм, артериални тромбози и тромботична микроанги-

опатия са израз на ендотелопатия, коагулопатия и тромбоцитопатия, което за момента се приема като патогномонично за тази вирусна инфекция. Антикоагулантната терапия сама по себе си не винаги е достатъчна за тромбoproфилактиката, което потвърждава мултифакторната патогенеза на тромбовъзпалението.

## COVID-19-АСОЦИИРАНА КОАГУЛОПАТИЯ

### Коагулопатия и фибринолиза

Характеристиката на COVID-19-асоцираната коагулопатия е противоречива и хетерогенна. Проучване при 183 пациенти с COVID-19 доказва наличие на класически ДИК синдром (ISTH критерии – висок D-димер, тромбоцитопения, удължено aPTT и намален фибриноген) при 71% от хоспитализираните в интензивни отделения [38]. Според някои изследователи обаче тромбоцитите при COVID-19 са по-високи в сравнение с други вирусни респираторни заболявания. Независимо, че D-димерът е повишен при всички проучвания, останалите параметри за ДИК са непроменени в повечето случаи [33]. В действителност тромбоцитите са нормални или леко повишени, а фибриногенът леко повишен при критично болни пациенти с COVID-19, което не кореспондира с консумативна коагулопатия, каквато е ДИК. Естествените антикоагуланти – антитромбин, антиплазмин, които при ДИК са изчерпани, при COVID-19 са в референтни граници [13]. Концентрациите на тромбин варират, като са описани както високи, така и нормални нива [19, 23]. Подобни на тези са и резултатите, свързани с нивата на естествените фибринолитични. Тъканният плазминогенен активатор, урокиназният плазминогенен активатор, инхибиторът на плазминогенния активатор показват вариации при пациентите с COVID-19 [23, 30]. Проучвания на ендегенната тромбоза, както и тромбоеластографията описват хиперсирваемост с повишено образуване на тромбин и хипофибринолиза при COVID-19 [30, 33, 36]. Противоречивите данни доказват, че COVID-19-асоцираната коагулопатия е комплексна и е свързана с хиперкоагулация в зависимост от засегнатите клетки (ендотелни клетки, левкоцити, тромбоцити), както и от фазата на заболяването.

### Коагулопатия и възпаление

Възпалителната реакция при COVID-19 се характеризира с високи нива на провъзпалителни цитокини (C-реактивен протеин, феритин IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF), които потенцират развитие на цитокинова буря. Състоянието е много близко по характеристика до хемофагоцитна лимфохистиоцитоза или синдрома на макрофагеално активиране [15, 21, 22, 25, 42]. При тези състояния се наблюдава акумулиране на неутрофили, макрофаги и лимфоцити (при COVID-19 в бял дроб), развитие на NET-оза (neutrophil extracellular traps – неутрофилната екстрацелуларна мрежа – наличието на загинали неутрофили, белтъчни и нуклеинови киселини и ензими) и активиране на системата на комплемента.

Тази каскада от възпалителни реакции стимулира кръвосъсирването. Ето защо има правопрпорционална връзка между степента на възпаление и коагулационните показатели [14]. Доказано е, че IL-6 директно корелира с нивата на фибриногена при COVID-19 [33].

## COVID-19 ТРОМБОЦИТОПАТИЯ

### Хиперактивирани тромбоцити

Тромбоцитите са посредници между имунната система (взаимодействат с левкоцитите) и тромбозата (отделят възпалителни и тромбогенни медиатори) [16]. Тромбоцитопатията се счита за водеща при COVID-19 и се обуславя както от тромбоцитно свръхактивиране, така и от развитие на тромбоцитопения. Тромбоцитопатията е отговорна както за повишения тромботичен риск, така и за абнормната имунна реакция. Аутопсионни изследвания доказват артериални и венозни тромбози, както и отлагане на тромбоцити и микротромби в белодробната циркулация. Микросъдовата тромбоза е водеща в белодробната патология и допринася за развитието на остър респираторен дистрес, като нарушава не само перфузията, но допълнително засилва възпалението [2, 5, 11]. Активирани тромбоцити регулират левкоцитната функция при възпалителни и алергични реакции, така индиректно стимулират отделянето на цитокини. Самите те чрез експресията на P-selectin и CD40L на повърхността си тригерират както левкоцитите, така и системата на комплемента (фактор C3a). Следва синтез на множество цитокини – CCL2, CCL3, CCL7, IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8 [10, 37]. Локалното възпаление уврежда ендотела и увеличава неговата пропускливост – развива се интерстициален оток. Акумулирането на неутрофили в белодробната тъкан води до образуване на тромбоцитно-неутрофилни комплекси, които инициират имунотромбозата [26]. Свързването на тромбоцитите и неутрофилите улеснява миграцията на тромбоцити в белодробните алвеоли и допринася за алвеоларния оток. Неутрофилната екстрацелуларна мрежа (NETs) също съдейства за развитието на тромбовъзпалението при COVID-19 [26]. В обобщение, активирането на тромбоцитите, както и апоптозата им, допринасят за развитие на тежка форма на COVID-19 – цитокинова буря и системна имунотромбоза.

### COVID-19 тромбоцитопения

Тромбоцитопенията се дължи на намалена продукция, повишено тромбообразуване, апоптоза, секвестрация или изчистване на тромбоцитите. Консумирането на тромбоцитите в развиващ се

тромб или тромбоцитната апоптоза са основни тригери за тромбоцитопенията при COVID-19. Наличието на автоантитела също може да бъде потенциален механизъм – антифосфолипидни антитела са налице при критично болни пациенти с COVID-19 [7]. Хипоксията или коморбидни състояния (обезитет, диабет, сърдечно-съдови заболявания, хронична обструктивна белодробна болест) стимулират тромбоцитното активиране. В допълнение, мегакариоцитите също показват отклонения. При аутопсии е установено абнормно разпределение на мегакариоцити извън костния мозък (в това число и в белите дробове) и свръхобразуване на тромбоцити локално [11]. Абнормна екстрамедуларна мегакариопоеза е описана и в коронарни и в бъбречни съдове. Подобен феномен е налице и в костен мозък. Това доказва, че COVID-19 се характеризира със системна мегакариопоеза, като тромбоцитообразуването е както екстра-, така и интраваскуларно [17, 18]. Този компенсаторен механизъм обяснява защо при някои пациенти е налице тромбоцитопения, а при други – не. SARS-CoV-2 РНК е налице и в тромбоцитите. Предполага се, че вирусът може да проникне там посредством ACE2-независим механизъм, или се дължи на SARS-CoV-2 РНК в мегакариоцитите, от които те произлизат. Мегакариоцитите и/или тромбоцитите могат да погълнат интактни вируси посредством тол-лайк опосредствана (toll-like receptor TLR) ендоцитоза [16]. В допълнение, чрез емпериполезата мегакариоцитите могат да погълнат неутрофили и да доведат до образуване на тромбоцити, съдържащи немегакариоцитни компоненти [8].

### COVID-19 ендотелопатия

Пациентите с COVID-19 са с повишени маркери за ендотелна увреда – von Willebrand фактор (vWF), PAI1, тромбомодулин, ангиопоетин 2, фолиостатин [13, 24]. За момента не е доказано дали ендотелопатията е резултат от тромбовъзпалението или от директното цитотоксично действие на вируса [2, 40].

Ендотелната увреда стимулира ангиогенезата. При пациенти с COVID-19 е налице както неоангиогенеза (de novo), така и вторична васкуларизация (въз основа на вече съществуваща съдова структура) [2]. Ендотелната дисфункция води до артериопатия, а тромбозата допринася за патофизиологията на тромботичните усложнения, свързани с COVID-19, включително миокарден инфаркт и инсулт [13, 24]. ACE2 рецепторът за SARS-CoV-2 се експресира не само върху респираторния епител, но и върху ендотела [2]. Ендотелната увреда, директно или индиректно обусловена, е ключова за тромбогенезата при тежка форма на COVID-19.

### COVID-19 тромбоемболизъм

Осемдесет и шест проучвания от различни бази данни (MEDLINE, EMBASE, World Health Organization) изследват риска от венозен тромбоемболизъм при 33 970 пациенти с COVID-19 на средна възраст 62,6 год. От тях 60.1% са мъже и 19.4% са в интензивни отделения. Общата честота на дълбока венозна тромбоза е 14.1%, като 40.3% от случаите са установени с доплер-сонография и 9.5% – без скрининг; 7.9% са в неинтензивни отделения, а 22.7% – в интензивни. Честотата на белодробна тромбоемболия в неинтензивните отделения е 3.5%, а интензивните – 13.7% [29].

Етиологията на белодробната емболия при пациенти с COVID-19 е свързана с два патофизиологични механизма. От една страна, in-situ белодробни тромби, които се развиват на базата на дифузно алвеоларно и съдово засягане, микроангиопатия и възпаление, което се развива в белодробното русло в резултат на вирусната инфекция. Необходими са резултати от повече изследвания относно честотата, ролята и клиничните последиствия при in-situ белодробна тромбоза. От друга страна, в много проучвания честотата на дълбока венозна тромбоза в интензивните отделения, доказана с доплер-сонография, достига до 90%, което потвърждава хипотезата за емболизъм от периферна тромбоза [29].

### АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ

Интензитетът и изборът на антикоагулантната терапия е спорен и разнопосочен. Според ръководните насоки на Американското дружество по хематология (American Society of Hematology – ASH) при пациентите с COVID -19 е необходим индивидуален подход при определяне интензитета на антикоагулантна терапия, като се има предвид риска от тромбоза и кървене. По-високи дози антикоагулант са индикирани при тези с по-висок тромбогенен риск и нисък риск от кървене. Няма достатъчно проучвания, които да установят ефективността на различните антикоагуланти (DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, Bivalirudin) [3].

Последните препоръки на американските ръководства за лечение на COVID-19 са:

1) При нехоспитализирани пациенти с COVID-19, антикоагулантната и антиагрегантната терапия не е показана като превенция на венозен тромбоемболизъм или артериална тромбоза, освен ако пациентът няма други индикации за тях или участва в проучвания.

2) Хоспитализирани пациенти с COVID-19 трябва да получават профилактични дози антикоагулант за превенция на дълбоката венозна тромбоза.

Липсва достатъчно данни относно ползата от тромболитична или по-висока от профилактичната доза антикоагулантна терапия.

Необходим е индивидуален подход за преценка на необходимостта от антикоагулантна профилактика при дехоспитализацията на пациенти с COVID-19, който се определя от риска за венозна тромбоза и риска от кървене. Няма достатъчно бази данни, които да потвърдят необходимостта от рутинно провеждане на доплер-сонография при пациенти с COVID-19 при липса на белези или симптоми за дълбока венозна тромбоза, независимо от техния коагуляционен статус. Използвани са различни показатели за оценка на тромбогенния риск в различните проучвания: Modified International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE VTE) risk score  $\geq 4$  или Modified IMPROVE VTE risk score  $\geq 2$  и D-dimer level  $> 2.32$ . Food and Drug Administration потвърждава ползата от rivaroxaban 10 mg дневно за 31-39 дни [4].

Налице са проучвания, които показват, че терапевтичните дози на антикоагулантите в сравнение с профилактичните, намаляват смъртността макар и статистически незначимо [28]. При пациенти с COVID-19 инфекция е установено, че приложението на терапевтични в сравнение с профилактични дози антикоагулантите в първите 48 часа от хоспитализацията намалява с 14% смъртността, без да се достига статистическа значимост.

Подобни са резултатите и по отношение на честотата на интубирани пациенти [28]. Изследване с 4400 пациенти установява следните резултати: 1) антикоагулантното лечение понижава вътреболничната смъртност и необходимостта от интубация в сравнение с групата пациенти без такава; 2) приложението му в първите 48 часа от хоспитализацията намалява вътреболничната смъртност и необходимостта от интубация, без статистически значима разлика между профилактичната или терапевтичната доза; 3) рискът от голямо кървене е нисък; 4) 11 от 26 аутопсирани пациенти са с тромбоемболия при липса на клинични съмнения за такава. Повечето от тези пациенти са без терапевтична доза антикоагулант [1]. Механизмите, по които възниква тромбоемболизацията при тези пациенти, са възпалението, хипоксията и възможните фармакотерапевтични взаимодействия [32, 39]. Терапевтична полза от използването на антикоагулантите при пациенти с COVID-19 е превенцията на микро- и макроаскулярната тромбоза. Освен това те имат антивирусно и противовъзпалително действие [6, 9]. При пациенти с COVID-19 както профилактичните, така и терапевтичните дози на антикоагулантите намаляват вътреболничната смъртност с около 50%. Подобни са резултатите по отношение на честотата на интубация – 30% редукция независимо от това дали са прилагани профилактични или терапевтични дози в сравнение с тези без такива [28].

Изследван е ефектът на три различни дози антикоагулантите при пациенти с COVID-19 и дихателна недостатъчност по отношение на 28-дневната смъртност, тромбоемболизъм и честота на кървене. Пациентите с високи дози на антикоагулантно лечение са с 67% намаляване на риска от смъртност през първите 28 дни в сравнение с получавашите ниски дози. Освен това високата доза антикоагулантите е свързана с по-ниски нива на тромбоемболия и кървене в сравнение с ниската. 28-дневната смъртност е съответно: 38.8% при ниска доза антикоагулантите, 25.0% при интермедиерна и 13.5% при висока доза тромбoproфилактика. По-високата доза антикоагулантите не се определя от тежестта на заболяването и риска от тромбоза, като не е установена и разлика по отношение на изходните нива на fibrin-D-dimer и нивата на CRP [31]. Trinh и сътр. установяват 79% намаляване на смъртността при 244 пациенти с COVID-19 на инвазивна вентилация и на терапевтични дози антикоагулантите в сравнение с профилактични, без значима разлика по отношение на риска от кървене [12]. Друго проучване показва, че честотата на кървене е 21% при 92-ма пациенти с тежко протичане на COVID-19, от които 43 са с профилактична, 49 – с терапевтична доза.

Анализът на ефективността от различните групи антикоагулантите показва известен приоритет от използването на нискомолекулни хепарини в сравнение с нефракционирани – намалява вътреболничната смъртност, но не и честотата на интубация. Тези резултати са дескриптивни и статистически неутвърдени, за да се установи по-голямата полза на определен агент пред друг. Необходими са по-големи рандомизирани изследвания за сравняване на отделните групи антикоагулантите.

Анализът на ефективността от различните групи антикоагулантите показва известен приоритет от използването на нискомолекулни хепарини в сравнение с нефракционирани – намалява вътреболничната смъртност, но не и честотата на интубация. Тези резултати са дескриптивни и статистически неутвърдени, за да се установи по-голямата полза на определен агент пред друг. Необходими са по-големи рандомизирани изследвания за сравняване на отделните групи антикоагулантите.

## АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ

Ниските дози Аспирин (75-150 mg) необратимо акселерират COX-1, като инхибират секретирването на тромбоксан A2 от тромбоцитите и образуването на артериални тромби. P2Y<sub>12</sub> инхибитори (клопидогрел, тикагрелол, празугрел и тиклопидин) или техни активни метаболити блокират P2Y<sub>12</sub> компонента на рецептора за аденозин дифосфат на повърхността на тромбоцитите, което възпрепятства активирането на гликопротеин IIb/IIIa рецепторния комплекс и съответно намалява агрегацията на тромбоцитите и тромбоемболизацията [35]. Дипиридамолът инхибира активността на аденозин деаминазата и фосфодиестеразата, което води до акумулиране на аденозин, аденозинови нуклеотиди

и циклична AMP. Тези молекули инхибират тромбоцитната агрегация и формирането на артериален тромб. Аспиринът инхибира активирания от SARS-CoV-2 нуклеарен фактор карра В път, докато дипиридамолят има директно противовирусно действие [20, 27].

Липсват достатъчно данни относно клиничната полза от приложението на антиагрегантна терапия самостоятелно или в съчетание с антикоагуланти при пациенти с COVID-19 инфекция. Rapucci и сътр. установяват, че при пациенти с тежко протичане на COVID-19 комбинираното приложение на висока доза хепарин и клопидогрел нормализира повишените нива на коагулация [34]. Подобни резултати показва и друго проучване при COVID-19 пациенти с тежка дихателна недостатъчност, получаващи комбинации тирофибан, аспирин, клопидогрел. Viessa и сътр. установяват подобряване на оксигенацията и намаляване на времето на прилагане на продължително позитивно налягане при пациентите на комбинирана антиагрегантна/антикоагулантна терапия в сравнение с пациенти, получаващи само профилактични или терапевтични дози антикоагулант [41]. Liu и сътр. провеждат рандомизирано проучване при 31 пациенти с тежко протичане на COVID-19, като 17 от тях получават дипиридамолят в доза 50 mg 3 пъти дневно за 14 дни. При тях е установено статистически значимо увеличаване на преживяемостта ( $p = 0.006$ ), както и намаляване на нивата на D-dimer и повишаване на броя на лимфоцитите [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изборът и интензитетът на антикоагулантна и антиагрегантна терапия при пациенти с COVID-19 изисква индивидуален подход, като се има предвид риска от тромбоза и кървене. Антикоагулантната терапия е свързана с по-ниска смъртност и честота на интубация при хоспитализираните болни с COVID-19 инфекция. Използването на терапевтични в сравнение с профилактични дози антикоагуланти, както и на антитромбоцитна терапия може да се прилага при пациенти с тежко протичане на COVID-19, които са с повишен риск за тромбовъзпаление и нисък риск от кървене. Необходими са повече проучвания за диференциране на групата пациенти с COVID-19, които са с повишен риск от артериална и венозна тромбоза.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101-15.

2. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383, 120-128.

3. American Society of Hematology. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. prophylactic intensity be used for patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE? 2020.

4. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Last Updated: February 11, 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

5. Barton M, Duval, EJ, Stroberg, E et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020;153, 725-733.

6. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106: 5871-6.

7. Carsana, L. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20, 1135-1140.

8. Cunin P, Bouslama R, Machlus K, et al. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. *eLife* 2019;8, e44031.

9. de Haan CAM, Li Z, te Lintelo E, et al. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. *J Virol* 2005;79:14451-6.

10. Fitch-Tewfik, JL, Flaumenhaft, R. Platelet granule exocytosis: a comparison with chromaffin cells. *Front. Endocrinol.* 2013;4, 77.

11. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8, 681-686.

12. Fraisse M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.

13. Goshua, Pine A, Meizlish M, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7, e575-e582.

14. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133, 906-918.

15. Java A, Apicelli A, Liszewski M, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight* 2020;5, 140711.

16. Koupenova M, Freedman JE. Platelets and immunity: going viral. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40, 1605-1607.

17. Lefranais E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 2017;544, 105-109.

18. Lefrancais E, Looney, MR. Platelet biogenesis in the lung circulation. *Physiology* 2019;34, 392-401.

19. Leung CW, Kwan Y, Ko P, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004;113, e535-e543.

20. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyrindamole in the severely ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Acta Pharm Sin B.* 2020. <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

21. Lo MW, Kemper, C, Woodruff, TM. COVID-19: complement, coagulation, and collateral damage. *J. Immunol.* 2020;205, 1488-1495.

22. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020;584, 463-469.

23. Masi P, H?kimian G, Lejeune M, et al. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID-19-associated coagulopathy: insights from a prospective single-center cohort study. *Circulation* 2020;142, 611-614.

24. Meizlish M, Pine A, Goshua G, et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20140376> (2020).

25. Merad M, Martin, JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20, 355-362.
26. Middleton E, He X, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular Traps (NETs) contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020;136, 1169-1179.
27. Muller C, Karl N, Ziebuhr J et al. L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. *J Antivir Antiretrovir.* 2016;8:142-150.
28. Nadkarni G, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *Journal of the american college of cardiology* 2020;76(16).
29. Nopp, S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:1178-1191.
30. Nougier C, Benoit R, Simon M, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18, 2215-2219.
31. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:122-4.
32. Pilli VS, Datta A, Afreen S, et al. Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* 2018;132:452-5.
33. Ranucci M, Ballotta A, Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18, 1747-1751
34. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1747- 1751.
35. Rey JR, Caro-Codoñ J, Poveda Pineda D, et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.008>.
36. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020;120, 998-1000.
37. Sut C, Tariket S, Cognasse F, et al. The non-hemostatic aspects of transfused platelets. *Front. Med.* 2018;5, 42.
38. Tang N, Li, D, Wang, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18, 844-847.
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;18:1023-6. 13.
40. Varga Z, Flammer A, Moch H, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395, 1417-1418.
41. Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, Santus P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacol Res.* 2020;158:104950.
42. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020;5, e138999.