

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Гринштейн Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

на тему

«Антитромботическая терапия при CoVID-19»

Выполнил:

Клинический ординатор
кафедры терапии ИПО
Самсонов Никита Сергеевич

Проверил:

к.м.н., доцент
кафедры терапии ИПО
Кусаев Виктор Владимирович

Красноярск, 2021 г.

Оглавление

Введение	3
Оценка показателей гемостаза	5
Антитромботическая терапия	7
Антикоагулянты, применяющиеся в лечении CoVID-19 у взрослых.....	10
Заключение	17
Список литературы	18

Введение

CoVID-19 (CoronaVirus Infectious Disease 2019) –

потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения, так и в тяжёлой форме. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма. Наиболее частым осложнением заболевания является вирусная пневмония, способная приводить к острому респираторному дистресс-синдрому и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка. В число осложнений входят полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоэмболия. К наиболее распространённым симптомам заболевания относятся повышенная температура тела, утомляемость и сухой кашель. В редких случаях поражение вирусом детей и подростков, предположительно, может приводить к развитию воспалительного синдрома. Также возможны долгосрочные осложнения, называемые постковидным синдромом.

Коагулопатия при CoVID-19

При COVID-19 остается невыясненной и частота бессимптомных и клинически выраженных тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что во многом связано с трудностями их диагностики (проблемы инструментального обследования больных, лежащих на животе, стремление ограничить вовлечение дополнительного оборудования и персонала). Вместе с тем, по некоторым данным частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19 достаточно высока. Так, у 184 больных пневмонией при COVID-19, находившихся в блоках интенсивной терапии 3 стационаров в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких

вен (ТГВ), тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт, инфаркт миокарда или артериальная тромбоэмболия отмечены в 31% случаев. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства — ТЭЛА), в то время как частота артериальных тромбозов составляла только 3,7%. По данным одноцентрового ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии (n=81), частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25%.

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие нарушений свертывания крови. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома.

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови. Количество тромбоцитов умеренно снижено (число тромбоцитов $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ находят у 70 - 95% больных), незначительно удлинено протромбиновое время, значительно повышен фибриноген. Единичные исследования указывают, что концентрация в крови антитромбина редко снижается менее 80%. Концентрация протеина С также существенно не меняется. Таким образом, коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы ДВС-синдрома в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов. Также не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина и протеина С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе. Интерес к коагулопатии при COVID-19 связан с тем, что ее наличие ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз.

Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие помимо диффузного повреждения альвеол, множества

тромбозов мелких сосудов легких и связанных с ним множественных геморрагий в альвеолах. В тромботический процесс в легких вовлечены мегакариocyты, тромбоциты, формирующиеся тромбы богаты не только фибрином, но и тромбоцитами. Отмечаются признаки тромботической микроангиопатии в легких.

Данные электронной микроскопии свидетельствует о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза.

ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших больных. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Для верификации диагноза ТЭЛА необходимо выполнение КТ с внутривенным контрастированием, для диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей - проведение УЗИ сосудов нижних конечностей.

Оценка показателей гемостаза

Полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер — его определение широко доступно и стандартизировано, а различия между группами живых и умерших хорошо выражены. Протромбиновое время тоже имеет прогностическое значение, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены, как у D-димера, и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы. Эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза рекомендуют при госпитализации определить в крови уровень D-димера, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнить развернутый общий анализ

крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей (ежедневно или чаще при выраженном повышении D-димера, повышенном протромбиновом времени, уровне тромбоцитов в крови 1000 нг/мл. Известно, что увеличение концентрации D-димера в крови свидетельствует об активации процессов тромбообразования и фибринолиза, но далеко не всегда указывает на наличие тромба. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании в Китае у 81 больного с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии, уровень D-димера >1500 нг/мл обладал чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,5% и предсказующей ценностью отрицательного результата 94,7% в отношении выявления тромбоза вен нижних конечностей (для уровня D-димера >3000 нг/мл эти показатели составили 76,9%, 94,2% и 92,5%, соответственно). С учетом нежелательности дополнительных инструментальных обследований у больных COVID-19 без строгих показаний большинство специалистов в настоящее время полагает, что проводить рутинный скрининг на наличие венозных ТЭО у бессимптомных больных с очень высоким уровнем D-димера не следует (за это проголосовали 68% из 46 членов международной рабочей группы экспертов). Для оценки характера нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 предложено использовать шкалу коагулопатии, вызванной сепсисом (характеризует активацию процессов свертывания крови и указывает на ту стадию процесса, когда еще нет выраженной коагулопатии потребления). Есть свидетельство возможности использования этой шкалы для отбора больных с COVID-19, получающих наибольшую пользу от применения антикоагулянтов. Так, при ретроспективном изучении электронных историй болезни 499 больных с тяжелыми проявлениями COVID-19, последовательно поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай), оказалось, что у больных, получавших в основном профилактические дозы гепарина (преимущественно эноксапарин 40-60 мг/сут., реже нефракционированный гепарин (НФГ) 10000-1500 ЕД/сут. как минимум 7 дней), 28-дневная

летальность ниже в случаях, когда сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, составляла ≥ 4 или отмечалось выраженное повышение уровня D-димера в крови (>6 раз от верхней границы нормы). Наличие явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) указывает на развитие коагулопатии потребления, когда может потребоваться восполнение недостающих компонентов свертывающей системы крови. Возникновение ДВС связано с плохим прогнозом. Так, в цитируемом выше исследовании 183 больных с подтвержденным COVID-19 за время госпитализации ДВС отмечено у 71,4% умерших и всего у 0,6% выписавшихся из стационара.

Антитромботическая терапия

Антипротромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома. Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) стоит рассматривать для больных со среднетяжелой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/прием оральных контрацептивов).

Данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 нет, тем не менее, при отсутствии НМГ/НФГ можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатрана этексилат. Однако следует учитывать, что он не изучен как средство профилактики ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных и его доза по данному показанию не известна. Кроме того, выведение дабигатрана этексилата в наибольшей степени зависит от функции почек. С учетом опыта применения дабигатрана этексилата для профилактики ТГВ/ТЭЛА в ортопедической хирургии, а также результатов его изучения для профилактики сосудистых осложнений после несердечных хирургических вмешательств у больных с синусовым ритмом и повышенным уровнем сердечного тропонина, не исключено, что его доза может составлять 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30 - 49 мл/мин - 75 мг 2 раза в сутки).

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего - выраженной почечной недостаточности), во время их использования необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности.

Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар. Назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19. По предварительным совокупным данным трех небольших рандомизированных исследований АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAP у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера и при этом сравнительно безопасны. У больных с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Кандидатами для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 30 - 45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

Антикоагулянты, применяющиеся в лечении CoVID-19 у взрослых

Антитромботическая терапия у амбулаторных пациентов. Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) стоит рассматривать для больных со среднетяжелой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/прием оральных контрацептивов).

Данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 нет, тем не менее, при отсутствии НМГ/НФГ можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатрана этексилат. Однако следует учитывать, что он не изучен как средство профилактики ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных и его доза по данному показанию не известна. Кроме того, выведение дабигатрана этексилата в наибольшей степени зависит от функции почек. С учетом опыта применения дабигатрана этексилата для профилактики ТГВ/ТЭЛА в ортопедической хирургии, а также результатов его изучения для профилактики сосудистых осложнений после несердечных хирургических вмешательств у больных с синусовым ритмом и повышенным уровнем сердечного тропонина, не исключено, что его доза

может составлять 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30 - 49 мл/мин - 75 мг 2 раза в сутки).

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего - выраженной почечной недостаточности), во время их использования необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности.

Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар. Назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19. По предварительным совокупным данным трех небольших рандомизированных исследований АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAP у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера и при этом сравнительно безопасны. У больных с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Кандидатами для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 30 - 45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

Список возможных к назначению антикоагулянтов и их дозы представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Антикоагулянты для лечения CoVID-19

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Парентеральные антикоагулянты			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут.	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при

			COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Далтепарин натрия	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут.	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.

Эноксапарин натрия	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти- Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Парнапарин натрия	Подкожно 0,3 мл (3200 анти- Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти- Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20- 50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.
Пероральные антикоагулянты			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг

			2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30- 49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.

Противопоказания для использования антикоагулянтов - продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов.

Если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию). Применение механических способов профилактики ТГВ нижних конечностей в дополнение к антикоагулянтам можно рассмотреть также у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Алгоритмы назначения антикоагулянтов для лечения CoVID-19 в стационарных и амбулаторных условиях представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.



Рисунок 1. Антикоагулянтная терапия при CoVID-19 в условиях стационара



Рисунок 2. Антикоагулянтная терапия при CoVID-19 в амбулаторных условиях

Заключение

Таким образом, антитромботическая терапия является одним из важнейших компонентов патогенетического лечения новой коронавирусной инфекции. Тем не менее, необходимо отметить, что ввиду малоизученности данного заболевания, в различных источниках могут встречаться противоречивые рекомендации. Стоит указать, что в Российской Федерации на данный момент главным документом, регламентирующим порядок лечения, являются «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению CoVID-19».

Кроме того, хотелось бы обратить внимание на необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

Список литературы

1. Профилактика, лечение и диагностика новой коронавирусной инфекции CoVID-19 – временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 10 (08.02.2021)
2. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии // КВТиП. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-sostoyanie-sistemy-gemostaza-i-osobennosti-antitromboticheskoy-terapii> (дата обращения: 28.04.2021).
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/JTH.14830
4. Klok FA, Kruipb MJHA, van der Meerc NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
5. 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;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
6. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/ JTH.14817 Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/jth.14810.