

COVID-19 與靜脈血栓栓塞： 臨床診斷、預防、和治療

許栢超^{1,2} 紀乃宇¹ 張景棠¹ 林宗憲^{1,2} 蘇河名^{1,2}

¹ 高雄醫學大學附設醫院 內科部心臟科

² 高雄醫學大學醫學院醫學系

摘要

感染 COVID-19 (新冠) 後患者有較高發生靜脈血栓栓塞的風險。但過往由於文獻資料並不足，因此對於新冠所導致的靜脈血栓栓塞，臨床上該如何診斷治療以及是否需要對於有感染新冠的患者給予預防性抗凝劑很難有較多實證醫學的證據來回答。這些年隨著疫情的進展，有不少臨床試驗都陸續有結果產生。這使得上敘的這些問題開始有了比較明確的一些實證證據。本文將針對這些年國際上的較新文獻資料做整理介紹，希望能讓大家對此議題有更深一層的認知。但也由於亞洲族群有相對較低的靜脈血栓栓塞發生率，對於亞洲族群是否須比照其他西方國家給予預防性抗凝劑這點仍存在爭議，再加上新冠病毒隨著變種及時間進展毒性似乎逐漸減弱。因此，本文的實證資料不一定全然適用於亞洲族群，且會隨著新冠疾病進展而有動態變化調整，在此僅供臨床醫師做為診斷治療上的參考使用。

關鍵詞：新冠 (COVID-19)
靜脈血栓栓塞 (Venous thromboembolism)
預防 (Prophylaxis)
凝血障礙 (Coagulopathy)
抗凝血劑 (Anti-coagulant)

前言

COVID-19 (新冠) 疫情在這些年造成全世界產生非常大的變化，目前全世界已經有六億多人確診新冠，並且已經造成六百多萬人死亡。在疫情的早期病毒造成的死亡率是遠高於後期，雖然隨著病毒的突變演進，以及注射疫苗的民眾逐漸增加，讓病毒造成的重症及死亡人數明

顯下降。但新冠仍然有著相當高的傳染力，因此即便進到後疫情時代，一般民眾仍然不可輕忽病毒可能帶來的後續影響。感染新冠患者的嚴重度可能從無症狀，輕度，中度，到重度情況都有，因此根據疾病的嚴重度給予相對應的醫療是目前疾病處置上所建議的。而在臨床表徵上，新冠所造成的不僅僅是肺部的症狀，他也會帶來許多肺外的共病症。靜脈血栓栓塞的

增加就是新冠肺外表徵的其中一部份¹，也是讓人不可輕忽的一環。靜脈血栓栓塞包含了靜脈血栓以及肺栓塞，這是世界上第三大常見之急性心血管症候群，並且有相當高的死亡率²。由於新冠本身會增加靜脈血栓栓塞的風險，因此對於這方面的早期診斷治療就顯得格外的重要。

COVID-19 的靜脈血栓栓塞發生率

血栓形成是感染後的常見現象，而且會與之後的不良預後有關³。而病毒感染也是一樣。如 SARS，A 型流感，H1N1 流感都有發現到增加後續栓塞的風險。而靜脈血栓栓塞的風險尤其在重度的新冠感染下會有更高的發生率。在疫情的早期，主要的一些文獻資料來自於中國，荷蘭，跟法國等國家。其研究結果皆發現在嚴重的新冠肺炎患者（如住在加護病房病患）會產生較高的栓塞風險⁴⁻⁶。大多數的研究針對住進加護病房患者發現有將近 20-30% 左右的靜脈血栓栓塞發生率，而在法國的研究中數值甚至還更高⁶。不過如果是在一般病房的新冠病患其發生率就相對沒那麼高，但整體來說還是會比一般人的發生率來的高。而這些資料基本上還是很難去說明真正的發生率。因為在疫情早期有不少的病患因為需要隔離無法得到合適的檢查（如電腦斷層等），而且不同的國家對於預防性抗凝的做法就有所不同。比如西方國家會在住院中給予預防性抗凝藥物但亞洲國家就不一定會。主要的原因還是過往的研究顯示亞洲人相對西方人有較低的靜脈血栓栓塞風險。根據一些大規模的研究顯示一般西方人每年發生靜脈

栓塞的比率約每十萬人有七十至一百二十人⁷。而台灣的研究資料則顯示台灣人之靜脈栓塞發生率為西方的七分之一⁸。

COVID-19 產生靜脈血栓栓塞的病理生理

主要的病理生理機轉有兩大方面。一方面是病毒會造成大量的 cytokine 產生。這會進一步增加 fibrinogen 並造成血栓生成。另外一方面是會造成內皮細胞的傷害。由於高濃度的 ACE2 受體在人體很多地方皆有，如呼吸道粘膜、血管內皮、腎臟、心臟、腸道等器官。而病毒會經由 ACE2 受體來進行細胞黏附。因此會直接對血管內皮造成損傷，進一步引發一系列的血栓形成⁹⁻¹⁰。但新冠所造成的血栓生成是有別於一般的血栓狀況。以肺栓塞來說，新冠所造成的肺部血栓他的血栓量相對會比一般的來的低，影像上看到的平均右心室直徑除以左心室直徑比值也比一般傳統肺栓塞的來的低，這種所謂的免疫血栓生成 (immunothrombosis) 或許代表著這類血栓是屬於不同於一般的表型¹¹。

COVID-19 相關的凝血障礙

新冠感染可能會造成一些凝血功能障礙¹²。舉例來說，PT 和 PTT 呈現正常或是延長，血小板數目大多持平，D-Dimer 和 Fibrinogen 則是會上升等。但整體來說，因為這些凝血障礙導致的出血狀況並不常見，這情況是有別於彌散性血管內凝血 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) 的情況。表一就列表比較新冠

表一：比較新冠相關的凝血障礙和彌漫性血管內凝血¹²

| | COVID-19 凝血障礙 | 彌散性血管內凝血 |
|------------|---------------|----------|
| 血小板數目 | 接近正常 | 明顯下降 |
| aPTT, PT | 正常或是延長 | 延長 |
| D-Dimer | 上升 | 上升 |
| Fibrinogen | 上升 | 下降 |
| 出血狀況 | 較不常見 | 較常見 |

aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time

PT: Prothrombin time

相關的凝血障礙和 DIC 情況。

COVID-19 相關之靜脈血栓栓塞診斷方式

基本上診斷方式與一般靜脈血栓栓塞並無特別差異，可依據目前現行的靜脈栓塞和肺栓塞之指引來進行即可。臨床上若有不正常之單側肢體腫脹要懷疑可能有靜脈栓塞；而異常偏喘的症狀則要考慮是否有肺栓塞。但由於新冠本來就會造成病患呼吸道的症狀，因此很容易讓醫師忽略肺栓塞之可能診斷。D-Dimer 是抽血方面不可或缺的一項檢查，雖然指數偏高不代表一定是有靜脈血栓栓塞，但若明顯上升就必須特別注意。周邊血管超音波是用來診斷靜脈栓塞的重要儀器；而電腦斷層肺動脈血管攝影則是用來診斷肺栓塞的常用檢查。但在疫情相對較為嚴重的早期，病人又須接受隔離防止可能之傳染，許多患者可能會因此無法進行該做的檢查，因此會讓診斷上更加困難。如今在大多數國人都有注射疫苗且病毒毒性有較為減弱的情況下，醫師若有懷疑產生靜脈血栓栓塞，應該還是要安排適當的檢查來讓治療可以儘早開始，避免可能發生栓塞後之併發症。

COVID-19 的抗凝血議題

對於新冠之抗凝血議題可以衍伸出非常多的討論主題。例如甚麼樣的新冠病患需要使用抗凝藥物來做預防？是輕度，中度，還是重度病患？再來要使用甚麼樣的抗凝血藥物？要用甚麼樣的劑量來做預防（預防劑量 / 中間劑量 / 治療劑量）？已確定有靜脈血栓栓塞的新冠病患又該如何做治療？目前的抗病毒藥物如果需要使用是否會與這些抗凝血藥物產生交互作用？上敘的這些主題每一個都相當重要，但在過去確實缺乏足夠的實證證據。直到現在後疫情時代，隨著一些相關的臨床試驗逐漸發表，我們或許有更多的證據來回答上面的這些問題。不過如同前面所提到的，亞洲人確實有較低的靜脈血栓栓塞風險，因此在台灣也較少會有醫師針對新冠病患直接給與抗凝藥物來預防血栓。因此，這邊所提到的這些實證資料或許並無法

套用在亞洲族群身上。但至少對於懷疑有高風險會產生靜脈血栓栓塞的新冠患者，我們或許可以考慮給予抗凝藥物來做預防。

一、對於尚未發生靜脈血栓栓塞之新冠患者之血栓預防

由於早期的研究資料發現新冠患者有相當高的靜脈血栓栓塞風險⁴⁻⁶，因此西方國家對於新冠患者會考慮給予抗凝藥物來做預防。只是如何給予藥物針對不同風險的新冠患者這在過去是沒有較為明確之答案的。這些年由於陸陸續續有一些臨床試驗發表，這讓上敘之問題開始有了一些可以依循的方向，在這裡就舉出一些較為重要的研究來做說明。但在此之前可能要先試著了解研究中常提到的三種不同的抗凝藥物劑量（這裡就以腎臟功能正常者使用 enoxaparin 來做說明。預防劑量：enoxaparin 40mg 每天一次；中間劑量：enoxaparin 1mg/kg 每天一次；治療劑量：enoxaparin 1mg/kg 每天兩次）。

（一）ATTAC，ACTIV-4a，REMAP-CAP 多平台研究

這個結合了三個研究的多平台隨機開放研究是針對住院的新冠患者，裡面涵蓋了中度患者以及需要加護病房等級照護的重度患者，使用治療劑量對比預防或中間劑量來做血栓預防。他的主要預後結果是看無器官支持天數（organ support-free days：器官支持指的是使用到呼吸器、高流量鼻管氧氣、升壓劑、葉克膜）。研究結果發現，對於中度患者，使用治療劑量比起預防或中間劑量能夠顯著降低需要器官支持的天數，發生主要出血比率也不高¹³。而對於重度患者，使用治療劑量除了效果無法優於預防劑量外，還在主要出血事件和死亡率方面有漸高的數值（雖然沒有達到統計意義）¹⁴。

（二）INSPIRATION 研究

研究主要是針對住在加護病房的新冠重度患者，使用預防劑量對比中間劑量來做血栓預防。其結果發現兩組整體上並無顯著的差異。

使用中間劑量比起預防劑量似乎更容易造成嚴重血小板低下問題¹⁵。

(三) RAPID 研究

研究主要是針對有 D-Dimer 上升之住院新冠中度患者，使用治療劑量對比預防劑量來做血栓預防。其研究結果發現使用治療劑量在總死亡率方面有顯著地降低¹⁶。

(四) HEP-COVID 研究

這個研究是針對 D-Dimer 上升超過 4 倍或是 SIC 分數大於等於 4 分的住院中重度新冠患者，使用治療劑量對比預防或中間劑量來做血栓預防。整體結果發現治療劑量可以改善主要預後結果，但次族群分析發現主要的好處還是來自於治療中度新冠患者，重度者則無顯著幫助¹⁷。

(五) ACTIV-4b 研究（新一代抗凝血劑相關）

這個研究是針對有症狀的穩定門診新冠患者，分成四個治療組別：aspirin 組、apixaban 2.5mg 每天兩次組、apixaban 5mg 每天兩次組、和安慰劑組，本研究早期結束且發現 aspirin 和 apixaban 組別並無法改善主要臨床預後¹⁸。

(六) ACTION 研究（新一代抗凝血劑相關）

這個研究是針對住院中且有 D-Dimer 上升的新冠病患，使用治療劑量對比預防劑量來做血栓預防。研究中的治療劑量是對於穩定住院病患給予 rivaroxaban 20mg 每天一次，不穩定的病患給予 enoxaparin 1mg/kg 每天兩次。這些病患出院後持續給予 rivaroxaban 達三十天。發現使用治療劑量無法改善主要的臨床預後，還會增加出血風險¹⁹。

(七) MICHELLE 研究（新一代抗凝血劑相關）

這個研究是針對住院之新冠病患，並有風險分數 (IMPROVE VTE) 高且合併 D-Dimer 上升者，出院後分為一組給予 rivaroxaban 10mg 每天一次達三十五天，另一組則是安慰劑組，結果發現低劑量 rivaroxaban 可以改善臨床預後²⁰。

雖然不同的臨床指引可能有略為不同的建議，對於尚未發生靜脈血栓栓塞之新冠患者，綜合上敘幾個重要的研究結果，我們將內容整理如下（這裡主要是參照美國國家衛生研究院指引）（表二）：

1. 住院中的病患建議使用低分子量肝素作為血栓預防抗凝藥物。

表二：對於尚未發生靜脈血栓栓塞的新冠成人患者之血栓預防抗凝藥物建議

| 新冠嚴重度 | 血栓預防抗凝建議 | 備註 |
|---|-----------------------------------|---|
| 因新冠疾病而住院但尚不需要氧氣供應 | 建議給予預防劑量之抗凝藥物 | |
| 因新冠疾病而住院但需要一般氧氣供應且合併 D-Dimer 有上升 | 建議給予治療劑量之抗凝藥物 ^{13,16,17} | 若是懷孕婦女、或是無 D-Dimer 上升患者給予預防劑量抗凝即可 |
| 因新冠疾病而住院但需要加護病房等級照護，或是使用到高流量氧氣鼻導管 / 非侵入性呼吸器 | 建議給予預防劑量之抗凝藥物 ^{14,15,17} | 加護病房等級照護： 如需使用呼吸器、血管升壓劑 / 強心劑、葉克膜等治療 |
| 非因新冠疾病而住院之新冠患者（意外發現有新冠） | 建議給予預防劑量之抗凝藥物 | |
| 出院之新冠患者或是新冠門診患者 | 不建議給予抗凝藥物做血栓預防 ^{18,19} | 除非是有高靜脈血栓栓塞風險者 ²⁰ （依據臨床評估或根據栓塞相關評分系統覺得有較高栓塞風險者） |

* 住院之抗凝藥物建議使用低分子量肝素為優先（尤其是有同時使用抗病毒藥物之新冠患者）

* 此表格僅供臨床照護參考，亞洲族群不一定全然適用

參考文獻：NIH 新冠治療指引 -<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

2. 重度（需要加護病房等級照護，或是需要使用高流量氧氣 / 非侵入性呼吸器）患者建議給予預防劑量的抗凝藥物即可。
3. 中度患者（若有需要使用一般氧氣供應，D-Dimer 有超過正常值）建議給予治療劑量的抗凝藥物。
4. 其他的住院病患建議給予預防劑量的抗凝藥物。
5. 一般情況下，出院或門診病患並不需要給與抗凝藥物做血栓預防。但若是出院後有高靜脈血栓栓塞風險者，可以考慮給予抗凝藥物做預防（如 rivaroxaban 10mg 每天一次）。

二、對於已發生靜脈血栓栓塞之新冠患者的抗凝治療

目前對於已發生靜脈血栓栓塞的新冠患者，原則上還是根據現行的醫療指引給予治療劑量的抗凝藥物做處置。近年來由於有新一代抗凝血劑 (Non-vitamin K oral anticoagulant, NOAC) 可以用來治療靜脈血栓栓塞，過往 warfarin 的使用已經大幅的減少。但對於住院之新冠病患，由於患者可能會使用到抗病毒藥物，這有可能會造成抗病毒藥物與抗凝藥物產生一些交互作用²¹ (表三)。其中 NOAC 大多會與抗病毒藥物

paxlovid 產生交互作用，需要減量或暫時停用，因此住院中還是建議使用低分子量肝素或是傳統肝素來做抗凝治療，或是考慮等抗病毒藥物治療結束數日後再轉換成 NOAC 使用。

三、導管介入或使用血栓溶解劑的時機

這方面並沒有太多與新冠相關的實證醫學的證據。但由於感染新冠初期有一定的傳染力且病患必須隔離，除非患者是有發生高風險的肺栓塞（已造成血行動力學不穩定）或是有危及生命的靜脈栓塞（如 phlegmasia cerulea dolens）才會建議使用導管介入或施打血栓溶解劑，不然應該可以先以抗凝藥物作為優先治療選項，再持續觀察後續病況的進展。

結 論

感染新冠病毒會有較高的風險發生靜脈血栓栓塞，尤其是在加護病房的重度病患風險會更高。目前根據現有的文獻資料及臨床指引，針對尚未發生血栓之重度住院病患（如加護病房病患）建議給予預防劑量的抗凝藥物；中度住院病患若需使用一般氧氣以及 D-Dimer 有超過正常值者給予治療劑量的抗凝藥物，其他人則選擇給與預防劑量即可；穩定的出院病患及門診病患基本上不建議做抗凝預防，除非有相對較

表三：台灣常用的新冠抗病毒藥物與抗凝藥物的交互作用表²¹

| | Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) | Molnupiravir | Remdesivir |
|--------------|-----------------------------------|--------------|------------|
| Enoxaparin | ↔ | ↔ | ↔ |
| Heparin | ↔ | ↔ | ↔ |
| Fondaparinux | ↔ | ↔ | ↔ |
| Warfarin | 須根據 INR 調藥 | ↔ | ↔ |
| Dabigatran | 須減量使用 | ↔ | ↔ |
| Rivaroxaban | 避免共用 | ↔ | ↔ |
| Apixaban | 須減量使用 | ↔ | ↔ |
| Edoxaban | 須減量使用 | ↔ | ↔ |

↔：無明顯交互作用

INR：International normalized ratio

參考文獻：<https://covid19-druginteractions.org/checker>

高的栓塞風險。但上敘這些實證證據並不一定適合亞洲族群，而且會隨著病毒變種及新的實證醫學證據出現有動態性的調整。因此在國內建議醫師應該根據病患發生栓塞及可能出血的風險來做評估是否要給予抗凝預防。但對於已經發生栓塞之病患則應給予治療劑量的抗凝藥物。住院中建議先以低分子量肝素作為主要的治療藥物，若要給予 NOAC 則須注意與抗病毒藥物的可能交互作用。

參考文獻

- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1017-32.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
- Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol* 2019;10:2569.
- 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;18(6):1421-4.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1089-98.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
- Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J* 2011;75(8):1998-2004.
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med* 2020;25(5):471-8.
- Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19(11):1397-413.
- van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res* 2020;193:86-9.
- Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(7):475-95.
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(9):790-802.
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(9):777-89.
- INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30.
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;375:n2400.
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(12):1612-20.
- Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(17):1703-12.
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397(10291):2253-63.
- Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399(10319):50-9.
- Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(6):1191-200.

COVID-19 and Venous Thromboembolism: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment

Po-Chao Hsu^{1,2}, Nai-Yu Chi¹, Ching-Tang Chang¹, Tsung-Hsien Lin^{1, 2}, Ho-Ming Su^{1,2}

*¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*
*²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, School of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Patients infected with COVID-19 have a higher risk of venous thromboembolism (VTE). However, in the past, there was insufficient medical evidence to answer the questions about clinical diagnosis and treatment of COVID-19 associated VTE and whether it is necessary to give prophylactic anticoagulants to patients infected with COVID-19. With the progress of the epidemic in recent years, many clinical trials have provided important results one after another. This makes the above-mentioned issues begin to have some clear empirical evidence. This article summarizes and introduces the newer international literatures in recent years and hope to give physicians a deeper understanding of the issues. However, because the Asian population has a relatively low incidence of VTE, it is still controversial whether the Asian population should be given prophylactic anticoagulants compared with other Western countries. In addition, the toxicity of mutant coronavirus seems to gradually weaken over time. Therefore, the evidence-based medicine in this article may not be fully applicable to the Asian population, and will be adjusted dynamically with the progress of coronavirus.