



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ
ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΣΕ ΜΕΤΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΜΕ
COVID-19 ΑΣΘΕΝΕΙΣ "**

υπό

ΕΥΦΗΜΙΑΣ ΚΑΜΑΡΙΩΤΟΥ

Ειδικευόμενης Πνευμονολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
2. Ελευθερία- Ελμίνα Λευκού, Αιματολόγος
3. Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγος

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας , Αγγειοχειρουργός

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***«CORRELATION OF THE HEPARIN DOSING AND THE
CLINICAL OUTCOME OF MODERATE AND SEVERE
HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19»***

ΕΥΧΑΡΗΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω..

Την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα Δρ Ελευθερία-Ελμίνα Λευκού για την επίβλεψη, τις συμβουλές, την στήριξη και καθοδήγησή της.

Τον Δρ Μιλτιάδη Ματσάγγα για την καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τον Δρ Συμεών Μεταλλίδη για τις συμβουλές, την καθοδήγησή του και για την παροχή των δεδομένων για την διενέργεια της μελέτης.

Τον Δρ Γεώργιο Γερμανίδη για τις συμβουλές και την καθοδήγησή του.

Τους ειδικούς και ειδικευόμενους ιατρούς, τους νοσηλευτές και όλο το προσωπικό της Α Παθολογικής Κλινικής του ΓΠΙΝΘ ΑΧΕΠΑ για την συνεργασία δύο χρόνων στην δύσκολη περίοδο της πανδημίας του ιού SARS-COV-2.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Αναζήτηση συσχέτισης της δοσολογίας της ηπαρίνης και της κλινικής έκβασης, στους μέτριας και ξεχωριστά στους σοβαρής βαρύτητας νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 εκτός ΜΕΘ.

Μεθοδολογία: Διενεργήθηκε μία αναδρομική μελέτη σε παθολογική κλινική ενός ελληνικού νοσοκομείου που συμπεριέλαβε τους ασθενείς που εισήχθησαν με COVID-19 μέτριας και σοβαρής βαρύτητας το χρονικό διάστημα από 1 Οκτωβρίου έως 31 Δεκεμβρίου 2020. Η δοσολογία της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε στην γνώμη του θεράποντα ιατρού, που στηρίχθηκε στον θρομβοεμβολικό κίνδυνο του εκάστοτε ασθενή και σε δημοσιευμένες μελέτες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, στους μέτρια και τους βαριά, και στο κάθε γκρουπ υπήρξε διαχωρισμός ανάλογα με τη δοσολογία της ηπαρίνης σε κλασικό προφυλακτικό, ενδιάμεσο και θεραπευτικό σχήμα. Πρώιμα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος, η διασωλήνωση και οι ημέρες νοσηλείας, δευτερεύοντα ήταν η χρήση HFNC, BiPAP, CPAP και οι ημέρες παραμονής σε αυτά, οι ημέρες οξυγονοθεραπείας, η εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, η εμφάνιση και η επιδείνωση του ARDS, και ως προς την ασφάλεια ελέγχθηκαν οι αιμορραγίες και μεταγίσεις.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 266 από τους 717 που ελέγχθηκαν. Από τους 139 που ήταν με μέτριας βαρύτητας οι 38 έλαβαν κλασική προφυλακτική, οι 88 ενδιάμεση και 13 θεραπευτική ηπαρίνη, και από τους 127 με σοβαρή νόσο οι 28 έλαβαν κλασική προφυλακτική, οι 79 ενδιάμεση και 20 θεραπευτική ηπαρίνη. Στους μέτριας βαρύτητας παρατηρήθηκαν ελάχιστοι θάνατοι και διασωληνώσεις, ενώ στους σοβαρά ο θάνατος επήλθε σε 3/28 (12.5 %) υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία, σε 1/79 (1.6 %) υπό ενδιάμεση και σε 1/20 (5.9 %) υπό θεραπευτική (p-τιμή: 0.068). Σε διασωλήνωση υποβλήθηκαν 4/28 (14.3 %) υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία και σοβαρή νόσο, 17/70 (21.5%) υπό ενδιάμεση και 3/20 (15%) υπό θεραπευτική (p- τιμή: 0.723), ενώ δεν υπήρξαν μείζονες αιμορραγίες.

Συμπεράσματα: Δεν υπάρχει όφελος ως προς το θάνατο και τη διασωλήνωση από τη χρήση υψηλότερων δοσολογικών σχημάτων αντιπηκτικής αγωγής στους μέτρια και βαριά ασθενείς με COVID-19, αλλά παρατηρείται μείωση των ημερών νοσηλείας,

οξυγονοθεραπείας, παραμονής σε HFNC, της εμφάνισης μέτριου και σοβαρού ARDS όταν αυτό δεν υπήρχε στην εισαγωγή και της επιδείνωση του μέτριου σε σοβαρό, ευρήματα που όλα ήταν μη ισχυρά, μη στατιστικώς σημαντικά και δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, SARS-COV-2, δοσολογία ηπαρίνης, δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής, θεραπευτική ηπαρίνη, θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, σχετιζόμενη με τον COVID-19 διαταραχή της πήξης, ARDS, ανοσοθρόμβωση, θρόμβωση

ABSTRACT

Purpose: To find correlation between heparin dose and clinical outcome, in moderate and separately in severe non-ICU hospitalized patients with COVID-19.

Methods: It's a retrospective study that included 266 patients hospitalized in a greek hospital clinic with COVID-19 from October 1, 2020 to December 31, 2020. The heparin's dose selection for its patient was based on expert's opinion, clinical severity, risk of thrombosis and released studies. Patients were divided into two groups, moderate and severe, and it's one of these groups was divided into three subgroups, standard prophylactic, intermediate and therapeutic heparin dose. Primary outcome was death, intubation, and days of hospitalization. Secondary outcome was the use of HFNC, BiPAP, CPAP and days of use, days of oxygen therapy, a thrombotic event, ARDS, worsening of ARDS, and safety.

Results: Out of 717 patients 266 were included in the study. Out of the 139 who were moderate ill 38 received standard prophylactic, 88 intermediate and 13 therapeutic heparin dose, and out of 127 who were severe 28 received standard prophylactic, 79 intermediate and 20 therapeutic heparin dose. The number of deaths and intubations in moderate ill patients was very low. In severely ill death occurred at 3/28(12.5%) under standard prophylactic, 1/79 (1.6%) under intermediate and 1/20 (5.9%) under therapeutic heparin (p- value : 0.068). Intubation was performed at 4/28 (14.3%) under standard prophylactic, 17/70 (21.5%) under intermediate and 3/20(15%) under therapeutic heparin (p- value : 0.723). There was no major bleeding.

Conclusion: There is no benefit in death or intubation in higher heparin doses than standard prophylactic in moderate and severe COVID-19 patients, but it wasn't statistically significant. There were less days of hospitalization, on oxygen therapy, on HFNC, a reduction in appearance of moderate and severe ARDS and at worsening of ARDS, and no major bleedings, but everything was not statistical significant.

Key- words: COVID-19, SARS-COV-2, heparin dose, anticoagulation dose, therapeutic heparin, therapeutic anticoagulation, Covid-19- associated coagulopathy, ARDS, immunothrombosis, thrombosis

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
1.1 Περιγραφή της COVID-19 και της σχετιζόμενης με αυτή διαταραχής της πύξης.....	8
Άμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τον ιό SARS-CoV-2.....	9
Έμμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τον ιό SARS-CoV-2.....	10
Υπερπηκτικότητα στην COVID-19.....	12
Αντιπηκτική αγωγή στους νοσηλεύόμενους με COVID-19 ασθενείς.....	13
1.2 Δημοσιευμένες μελέτες για την δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής στους νοσηλεύόμενους με COVID-19 ασθενείς.....	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	15
2.1 Στόχος μελέτης.....	15
2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού.....	15
2.3 Μεθοδολογία μελέτης	16
2.4 Εξαγωγή δεδομένων	17
2.5 Ορισμοί	18
Βαρύτητα ασθενών	18
Δοσολογικά σχήματα ηπαρίνης	19
Καταληκτικά σημεία	20
High Flow Nasal Cannula	20
Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας.....	21
Μείζον και έλασσον αιμορραγίες	21
2.6 Στατιστική ανάλυση	21

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	22
3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών	22
Εργαστηριακές εξετάσεις.....	24
Πρώιμα καταληκτικά σημεία	26
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία	26
3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων	36
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	40
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	44
Σύνοψη Διατριβής.....	45
Βιβλιογραφία.....	46

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή της COVID-19 και της σχετιζόμενης με αυτή διαταραχής της πήξης

Δύο χρόνια μετά την θορυβώδη εμφάνιση της οφειλόμενης στον ιό SARS- CoV-2 πανδημίας και την εντατικοποιημένη έρευνα που την συνόδευσε, δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί πλήρως η παθογένεια της νόσου COVID-19, των επιπλοκών της, καθώς και η θεραπεία τους. Η βαρύτητα της νόσου μπορεί να ποικίλει, από ήπια, με συμπτωματολογία όπως καταβολή, κεφαλαλγία, μυαλγίες, μέτρια, με την ανάπτυξη ήπιας πνευμονίας, σοβαρή, με την εμφάνιση ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) και την προσβολή άνω του 50% των πνευμόνων στην απεικόνιση, έως και κρίσιμη, με εικόνα σηπτικής καταπληξίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας.ⁱ Αν και η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζουν ήπια και μέτρια συμπτωματολογία, είναι αρκετοί και εκείνοι με σοβαρή και βαριά νόσηση, με επακόλουθο το θάνατο ή σοβαρές επιπλοκές. Προσμετρά πάνω από 6 εκ. εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως από την έναρξη της πανδημίας, καθιστώντας αναγκαία την πλήρη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση του ARDS και την στοχευμένη αντιμετώπιση και πρόληψή του.ⁱⁱ

Έχουν παρατηρηθεί μακροσκοπικά αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις σε αρκετούς ασθενείς με COVID-19 και αποκαλύφθηκε από νεκροτομές ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών που απεβίωσαν είχαν θρομβώσεις μακροσκοπικά εμφανείς που δεν διαγνώστηκαν κατά την νοσηλεία τους αλλά και μικροθρομβώσεις στα πνευμονικά τριχοειδή.ⁱⁱⁱ Σε αρκετούς ασθενείς καταγράφηκαν παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις όπως θρομβοπενία ή θρομβοκυττάρωση, παράταση των χρόνων προθρομβίνης, μερικής θρομβοπλαστίνης και του INR, υπερिनωδογοναιμία και αύξηση των d-dimer, ευρήματα υπέρ της ύπαρξης μίας υπερπηκτικής κατάστασης στη νόσο COVID-19.^{iv} Αυτή διαφοροποιείται από τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) στην οποία έχουμε αρκετά χαμηλή τιμή αιμοπεταλίων, αντιθρομβίνης και μεγάλη παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Στην COVID-19 αυτές οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι πιο ήπια επηρεασμένες, ενώ μεγάλη αύξηση υπάρχει στην τιμή των d-dimer και του ινωδογόνου.^v Στην επαγόμενη από την σήψη διαταραχή της πήξης (Sepsis Induced Coagulation, SIC) η

εξασθενημένη ινωδόλυση, η υπερβολική παραγωγή θρομβίνης, και η ηπιότερη αύξηση των d-dimer σε σχέση με την COVID-19, δεν μας επιτρέπουν να χρησιμοποιήσουμε τον όρο SIC για τη νόσο αυτή.^{vi vii} Η σχετιζόμενη με την COVID-19 διαταραχή της πήξης (Covid-19- associated coagulopathy, CAC) αντιμετωπίζεται, λοιπόν, ως διαφορετική οντότητα από τις παραπάνω, χαρακτηρίζεται κυρίως από θρομβώσεις και όχι αιμορραγίες, από χαμηλού βαθμού DIC, εναπόθεση ινώδους και θρομβίνης στα πνευμονικά τριχοειδή και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια των πνευμόνων.^{vi} Η τελευταία έχει περιγραφεί στο παρελθόν και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις με τους προτεινόμενους μηχανισμούς να ερευνώνται ακόμα. Κάποιοι από αυτούς, που έχουν εντοπιστεί και σε ορισμένα βαριά περιστατικά με COVID-19, είναι η άμεση ενδοθηλιακή βλάβη, η απενεργοποίηση της ADAMTS13 μεταλλοπρωτεάσης από αυτοαντισώματα και η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου.ⁱⁱⁱ

Στην προδιάθεση των νοσηλευόμενων ασθενών με covid-19 για την ανάπτυξη θρομβώσεων συμβάλουν όλοι οι παράγοντες που απαρτίζουν την τριάδα του Virchow, δηλαδή η στάση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πνευμονία περιορισμένους στην κλίνη που χρήζουν οξυγονοθεραπείας, η βλάβη του ενδοθηλίου και η υπερπηκτικότητα.

Άμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τον ιό SARS-CoV-2

Η σύνδεση του ιού SARS-CoV-2 με το ενδοθήλιο του ξενιστή, βασίζεται στην αλληλεπίδραση της spike (S) πρωτεΐνης του ιού πρώτα με τις heparan sulfate πρωτεογλυκάνες και κι έπειτα με τους ACE 2 υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{viii} Οι τελευταίοι υπάρχουν επίσης, στα τύπου II πνευμονοκύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα του οργανισμού, και ευθύνονται για την είσοδο του ιού στα κύτταρα, όπως έχει περιγραφεί και στους ιούς SARS-CoV και MERS-CoV.^{vi} Επακόλουθο της σύνδεσης του ιού στους υποδοχείς ACE 2 είναι η είσοδος του ιού στα κύτταρα, η αντιγραφή του, η απόπτωση του προσβεβλημένου κυττάρου, ο τραυματισμός του ενδοθηλίου,ⁱⁱⁱ η επακόλουθη παραγωγή από το προσβεβλημένο ενδοθήλιο χημειοτακτικών ουσιών των ουδετερόφιλων και των T κυττάρων, όπως η IL-8,^{vi} η εξωκύτωση προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών παραγόντων^{xiii} στην επιφάνειά του αλλά και η αύξηση της ποσότητας της αγγειοτενσίνης II. Αποτέλεσμα του τελευταίου είναι η περαιτέρω επιστράτευση λευκοκυττάρων, το οξειδωτικό

στρες, η ίνωση, γενικότερα η προαγωγή της φλεγμονής και ενίσχυση της διαφυγής διαμέσου των αγγείων. Επιπλέον, από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο έχουμε την απελευθέρωση των ACE 1 υποδοχέων στην κυκλοφορία, την προσωρινή μείωση της αγγειοτενσίνης II, την αγγειοδιαστολή, την επιπλέον αύξηση διαφυγής από τα αγγεία και με θετική ανατροφοδότηση την αύξηση των ACE 2 υποδοχέων, και τελικά την περαιτέρω αύξηση της αγγειοτενσίνης II και ενίσχυση των δράσεων της.^{ix}

Στην είσοδο του ιού στο ενδοθήλιο, όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ρόλο κατέχουν οι heparan sulfate (HS) πρωτεογλυκάνες. Είναι πολυσακχαρίτες, εντοπιζόμενοι σε πολλά όργανα, με δομή παρόμοια με τη φαρμακευτική ουσία ηπαρίνη, χωρίς όμως την αντιπηκτική της δράση, αλλά και με μεγαλύτερη ποικιλομορφία από αυτήν, χαρακτηριστικό που τους δίνει τη δυνατότητα να συνδέονται με πολλά μόρια, συμπεριλαμβανομένων και αρκετών της φλεγμονής.^{xvi, xvii} Στη λοίμωξη από τον ιό SARS-COV-2 τους βλέπουμε να λειτουργούν ως μη ειδικοί υποδοχείς του ιού αλλά και ως μόρια προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου.^x Μάλιστα για τη σύνδεση της S πρωτεΐνης του ιού με τους ACE 2 υποδοχείς είναι απαραίτητη πρώτα η σύνδεσή της με τις HS πρωτεογλυκάνες του ενδοθηλίου, με συνεργατικό τρόπο, με αποτέλεσμα το σύμπλεγμα HS- S protein- ACE2 reseptor.^{xvi, xvii} Δημιουργείται, λοιπόν, η θεωρία ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μόρια με δομή παρόμοια με αυτή των HS πρωτεογλυκανών, όπως η ηπαρίνη, που με τη σύνδεσή τους με την S πρωτεΐνη του ιού θα παρεμπόδιζαν την αλληλεπίδραση των ACE2 υποδοχέων με αυτήν, την είσοδο του ιού στα κύτταρα άρα και την εξέλιξη της λοίμωξης.^{xvi, xvii}

Έμμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τον ιό SARS-CoV-2

Ο ιός SARS-COV-2 με την είσοδό του στον ξενιστή, την ενεργοποίηση άμεσα μηχανισμών μη ειδικής ανοσίας όπως η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος και την παραγωγή κυττονικών, προκαλεί και έμμεσα την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και την εξωκύττωση προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την ενδοθηλίτιδα, τις μικροθρομβώσεις και τελικά την μικροαγγειακή απόφραξη.^{xiii} Σε παθολογοανατομικό υλικό πνευμόνων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 περιγράφηκε μία επαγόμενη από το συμπλήρωμα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και παρατηρήθηκε έντονη διήθηση του ενδοθηλίου από ουδετερόφιλα και εναποθέσεις σ' αυτό C5b-9, ενός τελικού προϊόντος της

εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, C4d, προϊόντος της κλασικής οδού και της αλληλεπίδρασης με συμπλέγματα αντιγόνου – αντισώματος, και MASP2, συστατικό της οδού της λεκτίνης.^{xi} Φαίνεται, λοιπόν πως υπάρχει ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω και των τριών οδών.ⁱⁱⁱ Παράγωγα της κοινής οδού το C3a και το C5a συνδέονται στους υποδοχείς C3aR των αιμοπεταλίων και C5aR1 των ουδετεροφίλων αντίστοιχα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και ουδετεροφίλων. Επακόλουθο αυτού είναι η παραγωγή από τα ουδετερόφιλα ιστικού παράγοντα, η προαγωγή του καταρράκτη της πήξης και της παραγωγής θρομβίνης, αλλά και ο σχηματισμός των εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), συμβάλλοντας στη δημιουργία μίας προθρομβωτικής κατάστασης.^{xii}

Ο τραυματισμός και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα, μέσω της εξωκύττωσης, την απελευθέρωση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων του παράγοντα Von Willebrand (vWF), της P σελεκτίνης και προφλεγμονωδών κυττοκινών (IL-6, TNF), ουσίες που ανευρίσκονται σε αυξημένες ποσότητες στους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19.^{xiii} Ο vWF, και συγκεκριμένα τα μεγάλα πολυμερή αυτής της γλυκοπρωτεΐνης, συμβάλλει στην παγίδευση, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο προάγοντας την θρόμβωση.^{xiv} Μία ακόμα δράση του vWF είναι πιθανόν η διατήρηση των NETs με ηλεκτροστατικές δυνάμεις στην επιφάνεια του ενδοθηλίου.^{xv} Επιπλέον η δευτερογενής μείωση της δράσης της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, από παράγωγα της φλεγμονής αλλά και περιεχομένων των NETs, οδηγεί στην ελαττωμένη αποδόμηση του vWF, άρα και την περαιτέρω αύξησή του.^{xiv} Η P σελεκτίνη είναι ένα μόριο κλειδί στην προσκόλληση και αρχική αλληλεπίδραση των ουδετεροφίλων με την επιφάνεια του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου αλλά είναι και ένα μόριο στο οποίο συνδέονται τα μεγάλα πολυμερή του vWF πάνω στα οποία προσδένονται τα αιμοπετάλια.^{xiii} Η P σελεκτίνη λοιπόν συμμετέχει ταυτόχρονα και στα δύο μονοπάτια της φλεγμονής και της θρόμβωσης.^{xiii} Τα ουδετερόφιλα μέσω των L σελεκτινών της επιφάνειάς τους συνδέονται και τις HS πρωτεογλυκάνες του ενδοθηλίου, επιτυγχάνοντας την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο και την αλληλεπίδρασή τους με τις χημειοκίνες που εκκρίνονται από αυτό.^{xvi xvii}

Αυτή η προθρομβωτική και υπερπηκτική κατάσταση αναπτύσσεται παράλληλα με τον καταρράκτη των κυτταροκινών,^{vi} χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση της πήξης,

αύξηση του vWF, συσσώρευση αιμοπεταλίων, παγίδευση των τελευταίων και άλλων κυττάρων στα NETs, και δημιουργία θρόμβων κατά μήκος των τραυματισμένων μικρών αγγείων των πνευμόνων, οδηγώντας στην απόφραξή τους, και τελικά στην υποξία.^{vi}

Υπερπηκτικότητα στην COVID-19

Η υπερπηκτικότητα είναι αδιαμφισβήτητη στην COVID-19 και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII, του ινωδογόνου, την παρουσία NETs και την αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Τα d-dimer, που σε σοβαρά ασθενείς ανευρίσκονται εντυπωσιακά αυξημένα και σχετίζονται με υψηλή θνητότητα, είναι ένα προϊόν αποδόμησης του ινώδους. Φαίνεται πως υπάρχει αυξημένη αποδόμηση του ινώδους, το οποίο προέρχεται από την αυξημένη παραγωγή της θρομβίνης, είτε ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες εναποθετημένο στους πνεύμονες όπως συμβαίνει στο ARDS.^{xviii} Περιγράφεται, επίσης, αυξημένη παραγωγή, λόγω της φλεγμονής, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 (PAI-1), που οδηγεί σε μείωση της ινωδολύσης, μη αποδόμηση των ενδαγγειακών θρόμβων, σύνδεση του αυξημένου PAI-1 με τους TLR4 των μακροφάγων, και παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών.^{xix} Η ύπαρξη στοιχείων αναστολής της ινωδολύσης αλλά και ενεργοποίησής της, όπως οι υψηλές τιμές d-dimer, φαίνονται αντίθετα, το τι συμβαίνει είναι υπό διερεύνηση, με μία απ' τις θεωρίες να υποστηρίζει ότι τα φαινόμενα λαμβάνουν χώρα είτε σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα είτε συμβαίνουν παράλληλα αλλά σε διαφορετικό επίπεδο, τοπικά ή συστηματικά.^{xx} Επιπλέον, όπως περιγράφηκε παραπάνω υπάρχει ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης από τον ιστικό παράγοντα που παράγεται είτε από τα ουδετερόφιλα είτε από την έκθεση του υπενδοθηλιακού ιστού μετά την βλάβη του ενδοθηλίου, και ακολούθως παράταση των χρόνων πήξης.^{xx}

Η υπερπηκτική αυτή διαταραχή και η υπερφλεγμονώδης κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές ουδετερόφιλων, LDH, φερριτίνης, IL-6, CRP, και χαμηλή τιμή λεμφοκυττάρων, στους σοβαρά και σε κρίσιμη κατάσταση ασθενείς με covid-19, αποτελούν μονοπάτια ενός παθοφυσιολογικού μηχανισμού, της ανοσοθρόμβωσης, και αλληλοπυροδοτούνται.^{iv} Δημιουργείται η πρόταση ότι η θρόμβωση δεν είναι μόνο επιπλοκή της νόσου αλλά και ένας από τους δύο πρωταγωνιστές της παθοφυσιολογίας της, και το ερώτημα για το αν η πραγματική

θέση της αντιπηκτικής αγωγής είναι στην προφύλαξη από τις επιπλοκές ή τελικά στην θεραπεία της νόσου.

Αντιπηκτική αγωγή στους νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς

Από το πρώτο κύμα της πανδημίας δημιουργήθηκαν συστάσεις για τη χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε όλους τους νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς, καθώς μειώνει τα θρομβωτικά επεισόδια και αυξάνει η επιβίωσή τους σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν.^{xxi xxii} Καταγράφοντας όμως θρομβώσεις στους νοσηλευόμενους ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και αναπτύσσοντας τη θεωρία ότι η εξέλιξη της πνευμονίας σε ARDS οφείλεται στην ανάπτυξη θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας των πνευμόνων, διατυπώθηκε από πολλούς επιστήμονες ο προβληματισμός για την δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής στη νόσο COVID-19^{xxiii, iii}. Αφού η κλασική προφυλακτική δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής είναι ανεπαρκής, αναζητείται αν η χρήση υψηλότερων δόσεων αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να προφυλάξει από θρομβωτικές επιπλοκές της νόσου και να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου σε ARDS, τη διασωλήνωση και το θάνατο.

Η αντιπηκτική αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, το ηπαρινοειδές φονταπαρινόξη, πιο σπάνια η κλασική ηπαρίνη αλλά και από του στόματος αντιπηκτικά.^{xxx} Η ηπαρίνη είναι έμμεσος αναστολέας της θρομβίνης και πέραν της αντιπηκτικής της δράσης είναι εδώ και πολλά χρόνια γνωστό πως έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. Αυτό επιτυγχάνεται από τη σύνδεσή της με τις L και P σελεκτίνες διαταράσσοντας την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο, μία δράση που οφείλεται στην ομοιότητά της με τις HS πρωτεογλυκάνες.^{xvi, xvii} Προηγουμένως περιγράφηκε η θεωρία της αντικής της δράσης κατά του ιού SARS-COV-2, παρεμποδίζοντας την είσοδό του στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ξενιστή. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η ηπαρίνη έχει δυνητικά τριπλή δράση κατά του SARS-COV-2, αντική, αντιπηκτική και αντιφλεγμονώδη,

1.2 Δημοσιευμένες μελέτες για την δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής στους νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς

Από τον πρώτο χρόνο της πανδημίας σε αρκετά νοσηλευτικά ιδρύματα, στηριζόμενοι σε μελέτες παρατήρησης που έδειξαν όφελος από τη χρήση υψηλότερων δόσεων

αντιπηκτικής αγωγής, δημιούργησαν τοπικά πρωτόκολλα που πρότειναν την χρήση υψηλότερων δόσεων προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής έως και θεραπευτική δοσολογία, όταν ο ασθενής επιδεινώνεται κλινικά ιδιαίτερα αν συνδυάζεται με αύξηση στην τιμή των d-dimer.^{xxiii} Οι αναδρομικές αυτές μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2020 υποστήριξαν ότι με υψηλότερες δοσολογίες ηπαρίνης μειώνεται ο θάνατος και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια στους σε σοβαρή εκτός ΜΕΘ κατάσταση^{xxiv} αλλά και στους σε κρίσιμη κατάσταση ασθενείς των ΜΕΘ^{xxv}. Επειδή ταυτόχρονα υπήρξαν και αναδρομικές μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή που δεν ανέδειξαν μείωση των θανάτων ή των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους σε σοβαρή κατάσταση ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις αντιπηκτικών^{xxvi}, στο δεύτερο χρόνο της πανδημίας έχουμε την ανάπτυξη προοπτικών μελετών ώστε να προσδιοριστεί αν τελικά υπάρχει όφελος, και σε ποιιάς βαρύτητας ασθενείς, από τη χρήση θεραπευτικής έναντι της ενδιάμεσης και της κλασικής προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, και κατά πόσο αυτό είναι ασφαλές.^{xxvii}

Από τη μελέτη INSPIRATION που δημοσιεύθηκε το Μάρτιο του 2021 στην οποία συγκρίθηκε η κλασική προφυλακτική με την ενδιάμεση δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής σε 562 νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ασθενείς προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων, εξωσωματικής κυκλοφορίας (ECMO) και θανάτου, συνεπώς δεν συστήνεται η χρήση υψηλότερης δοσολογίας αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς σε ΜΕΘ.^{xxviii} Την ίδια περίοδο δημοσιεύθηκε και η μελέτη RAPID-TRIAL η οποία σύγκρινε την κλασική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με την θεραπευτική σε νοσηλευόμενους εκτός ΜΕΘ με μέτριας βαρύτητας COVID-19 ασθενείς. Από αυτήν δεν υπήρξε με τη χρήση θεραπευτικής δοσολογίας στατιστικώς σημαντική μείωση της πιθανότητας για εισαγωγή στη ΜΕΘ, το μηχανικό αερισμό ή το θάνατο, αλλά υπήρξε σημαντική μείωση των θανάτων όλων των αιτιών, χωρίς αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών.^{xxix} Τον Αύγουστο του 2021 από τις μελέτες ATTACC, REMAP-CAP, ACTIV-4a προέκυψε ότι στους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση η χρήση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής δεν οδηγεί σε διαφορά στην επιβίωση ή σε περισσότερες μέρες ελεύθερες υποστήριξης οργάνων σε σχέση με την κλασική θρομβοπροφύλαξη.^{xxx} Αντιθέτως οι ασθενείς που δεν ήταν σε κρίσιμη κατάσταση είχαν όφελος από τη χρήση θεραπευτικής αγωγής, με αύξηση της επιβίωσης τους και μείωση της πιθανότητα για ανάγκη υποστήριξης ζωτικών οργάνων.^{xxxi} Το Δεκέμβριο του 2021

γίνεται η δημοσίευση τη μελέτης HEP- COVID στην οποία συγκρίθηκε η χρήση κλασικής και ενδιάμεσης αντιπηκτικής με την θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, που έδειξε την μείωση των μειζόνων θρομβοεμβολικών περιστατικών και του θανάτου με τη χρήση της θεραπευτικής στους εκτός ΜΕΘ νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς με πολύ υψηλή τιμή d-dimer, αλλά όχι στους νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ασθενείς.^{xxxii} Από όλες τις παραπάνω μελέτες επίσης προκύπτει ότι η χρήση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής είναι ασφαλής και συμπεραίνεται ότι πιθανώς προσφέρει όφελος ως προς την επιβίωση και την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς που είναι εκτός ΜΕΘ και δεν είναι κρίσιμα. Αντιθέτως, δεν προσφέρει ιδιαίτερο όφελος στους νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ασθενείς ή που λαμβάνουν φροντίδα επιπέδου ΜΕΘ, όπως η χρήση High Flow Nasal Cannula (HFNC), αυξάνοντας ίσως τον κίνδυνο αιμορραγίας.^{xxxiii}

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα που προτείνουν τη χρήση υψηλότερων δόσεων αντιπηκτικής αγωγής στους νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς που δεν είναι σε κρίσιμη κατάσταση, διενεργήσαμε μία αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε τους ασθενείς που εισήχθησαν σε παθολογική κλινική στη διάρκεια τριών μηνών, με μέτρια και βαριά νόσο, και συγκρίναμε την κλινική έκβασή τους σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα ηπαρίνης που έλαβαν. Θέλαμε να δούμε αν υπήρξε όφελος από τα υψηλότερα δοσολογικά σχήματα ηπαρίνης, και σε ποιας βαρύτητας ασθενείς παρατηρήθηκε.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της κλινικής έκβασης των νοσηλευόμενων ασθενών με μέτρια ή σοβαρή νόσο COVID-19 σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα ηπαρίνης που έλαβαν από την εισαγωγή τους και κατά την νοσηλεία τους στο τριτοβάθμιο ελληνικό Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ (ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ).

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Όλοι οι 266 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη είχαν επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 με θετική PCR ρινοφαρυγγικού δείγματος, εισήχθησαν στην Α Παθολογική Κλινική του ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ μεταξύ 1 Οκτωβρίου έως 31 Δεκεμβρίου του 2020, πληρούσαν το ηλικιακό κριτήριο των 18 με 80 χρόνων, νοσηλεύτηκαν τουλάχιστον 72 ώρες στην παθολογική κλινική του νοσοκομείου, είχαν πνευμονία, χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία και έλαβαν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Οι υπόλοιποι 451 ασθενείς αποκλείστηκαν γιατί ίσχυε τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: έλαβαν κατά τη νοσηλεία fondaparinux, δεν χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία, είχαν νοσηλεία κάτω των 72 ωρών, διασωληνώθηκαν ή απεβίωσαν στις πρώτες 72 ώρες από την εισαγωγή τους, διακομίσθηκαν από ή προς άλλο νοσοκομείο, διαγνώστηκαν με κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κατά την εισαγωγή, πριν την εισαγωγή ελάμβαναν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή για κάποιο λόγο, όπως κολπική μαρμαρυγή ή πρόσφατο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, είχαν θρομβοφιλία, ενεργό καρκίνο, μείζον χειρουργείο μέχρι και 4 εβδομάδες πριν την εισαγωγή τους, πρόσφατη αιμορραγία γαστρεντερικού, έλκος δωδεκαδακτύλου, ιστορικό ΗΠ, οποιαδήποτε άλλη αντένδειξη για τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής, και είχαν νεφρική ανεπάρκεια με $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, κίρρωση ήπατος ή βαριά καρδιακή ανεπάρκεια με $EF \leq 30\%$.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 18 έως 80 ετών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 με θετική PCR, που εισήχθησαν στην Α Παθολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ την περίοδο 1 Οκτωβρίου έως 31 Δεκεμβρίου του 2020. Η επιλογή αυτής της περιόδου, η οποία συμπίπτει επιδημιολογικά με την επικράτηση της μετάλλαξης Α, μας επιτρέπει να έχουμε ικανοποιητικό δείγμα ασθενών και να αποφύγουμε την συνύπαρξη διαφορετικών μεταλλάξεων στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Εκείνο το χρονικό διάστημα εισήχθησαν στην Παθολογική κλινική 717 ασθενείς με επιβεβαιωμένη με PCR λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2. Από αυτούς τους ασθενείς τελικά επιλέχθηκαν 266, σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου κατά την ημέρα της εισαγωγής τους. Έτσι έχουμε την πρώτη ομάδα στην οποία είναι όλοι οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας

νόσο, δηλαδή όσοι είχαν υποξυγοναιμία λόγω πνευμονίας, και την δεύτερη ομάδα με τους κλινικά σοβαρά, στην οποία συμπεριλήφθηκαν όσοι είχαν προσβολή άνω του 50% των πνευμόνων στην αξονική τομογραφία θώρακος εισαγωγής, δηλαδή chest CT score (chest CT S) άνω του 15, ή pO_2/FiO_2 (p/f) κάτω του 300 στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Οι ασθενείς της κάθε ομάδας χωρίστηκαν σε τρεις υποκατηγορίες ανάλογα με τη δοσολογία της ηπαρίνης που έλαβαν από την εισαγωγή τους, δηλαδή κλασική προφυλακτική (Standard, S), ενδιάμεση (Intermediate, I) και θεραπευτική (Therapeutic, T). Στη συνέχεια, σε κάθε ομάδα, συγκρίθηκε η δοσολογία της ηπαρίνης με την πιθανότητα διασωλήνωσης, τον θάνατο, και τις ημέρες νοσηλείας στους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο, και δευτερευόντως με την πιθανότητα τοποθέτησης και τις ημέρες σε HFNC, BiPAP (Bilateral Positive Airway Pressure) ή CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), τις ημέρες οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο, την πιθανότητας εμφάνισης ARDS στους μετρίου νόσου ασθενείς και ποιας βαρύτητας, και την εξέλιξη της βαρύτητας του ARDS στους σοβαρά ασθενείς που είχαν από την εισαγωγή, καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου, όπως πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική αρτηριακή θρόμβωση. Επίσης, ελέγχθηκε η ασφάλεια των διαφόρων δοσολογικών σχημάτων της αντιπηκτικής αγωγής σε κάθε ομάδα. Τέλος συγκρίθηκε η ηλικία και ο αριθμός των συννοσηροτήτων που καταγράφηκαν με την πιθανότητα θανάτου και διασωλήνωσης.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από το ηλεκτρονικό και χειρόγραφο αρχείο της Α Παθολογικής Κλινικής του ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ. Στα δεδομένα αυτά συμπεριλαμβάνονται το φύλο, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το GFR κατά την εισαγωγή που ήταν άνω του $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, οι συννοσηρότητες, στις οποίες περιλαμβάνονται η αρτηριακή υπέρταση (AY), η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου I και II, το ιστορικό βρογχικού ή αλλεργικού άσθματος, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), το παλαιό ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), δηλαδή η στηθάγχη, το παλαιό οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξαρτήτως πως αντιμετωπίστηκε, ο υποθυρεοειδισμός και τα ψυχιατρικά νοσήματα κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή. Καταγράφηκε η λήψη μόνης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για οποιονδήποτε λόγο πριν την εισαγωγή, η ημέρα

νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων στην οποία εισήχθησαν στο νοσοκομείο, και την ημέρα αυτή η τιμή του SupAR (ng/ml), της IL-6(pg/ml) , της φερριτίνης (ng/ml) και η σταδιοποίηση της αξονικής τομογραφίας θώρακα σύμφωνα με το chest CT score (chest CT S). Σημειώθηκε η ημέρα με την χειρότερη κλινική εικόνα που ήταν η ημέρα νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων που οι ασθενείς είχαν την χειρότερη τιμή pO₂/FiO₂. Επίσης σε δύο στιγμιότυπα, το πρώτο κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και το δεύτερο την ημέρα με τη χαμηλότερη τιμή pO₂/FiO₂ , καταγράφηκαν τα ακόλουθα: η τιμή pO₂/FiO₂, αν είχαν ARDS και η σταδιοποίησή του, τα sofa και sic scores, οι τιμές LDH (U/l), CRP (mg/dl), INR, PT, aPTT , του ινωδογόνου (mg/dl), των D-DIMER (ng/dl), ο λόγος ουδετερόφιλων (N) προς λεμφοκύτταρα (L) (N/L), και η δοσολογία της ηπαρίνης που έλαβαν από την εισαγωγή. Καταγράφηκαν οι ημέρες νοσηλείας και οξυγονοθεραπείας, αν τέθηκαν σε HFNC, CPAP ή BiPAP και ο αριθμός των ημερών που παρέμειναν σ' αυτά, αν διασωληνώθηκαν, αν απεβίωσαν στην κλινική, τα θρομβωτικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή εμβολή, καθώς επίσης και τα αιμορραγικά επεισόδια, μείζονα ή ελάσσονα, και αν χρειάστηκαν μετάγγιση. Τέλος καταγράφηκε πόσοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε CTPA και triplex κάτω άκρων, πότε κατά την νοσηλεία και το είδος της ηπαρίνης που έλαβαν, ενοξαπαρίνη ή τινζαπαρίνη.

2.5 Ορισμοί

Βαρύτητα ασθενών

Η κατηγοριοποίηση σε μέτριας βαρύτητας και σε σοβαρά ασθενείς έγινε με βάση την αξονική τομογραφία θώρακα, το δείγμα αερίων αρτηριακού αίματος και την οξυγόνωση κατά την εισαγωγή τους. Όλοι οι ασθενείς που επρόκειτο να εισαχθούν στο νοσοκομείο με covid-19 υποβάλλονταν σε αξονική τομογραφία θώρακα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Οι αξονικές τομογραφίες κατά την διενέργεια της μελέτης αξιολογήθηκαν με βάση το chest CT S, ένα σκορ με ελάχιστη τιμή το 0 και μέγιστη το 25. Σύμφωνα με αυτό, κάθε ένας από τους πέντε λοβούς των πνευμόνων, δεξιός άνω, μέσος και κάτω και αριστερός άνω και κάτω, βαθμολογείται από το 0 έως το 5 σύμφωνα με το ποσοστό προσβολής του. Δηλαδή θα βαθμολογούνταν με 1 όταν το ποσοστό προσβολής ήταν $\leq 5\%$, με 2 σε ποσοστό προσβολής 5-25%, 3 σε 25-

50%, 4 σε 50- 75% και με 5 αν ο λοβός είχε πάνω από 75% προσβολή. Το άθροισμα της βαθμολογίας των πέντε λοβών έδινε το τελικό σκορ. Σύμφωνα με τα παραπάνω οι ασθενείς που κατά την εισαγωγή τους είχαν σκορ άνω του 15, δηλαδή πάνω από 50% προσβολή των πνευμόνων, θεωρήθηκε ότι είχαν σοβαρή νόσο.^{xxxiv} Στην αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου του ασθενούς χρησιμοποιήθηκε και ο λόγος pO_2 / FiO_2 (p/f) χρησιμοποιώντας το pO_2 του δείγματος αερίων αρτηριακού αίματος και το FiO_2 που αντιστοιχούσε στην οξυγόνωση τη στιγμή της λήψης του δείγματος των αερίων αρτηριακού αίματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή στην κλινική την ημέρα της εισαγωγής του στο νοσοκομείο. Όπως είναι γνωστό το FiO_2 που αντιστοιχεί στον ατμοσφαιρικό αέρα είναι 21%. Η ρινική κάνουλα μπορεί να δώσει ροή από 1 μέχρι 6 λίτρα και αντιστοιχείται με FiO_2 25% για ροή 1λίτρου, 29% για 2λίτρα, 33% για 3λίτρα, 37% για 4 λίτρα, 41% για 5 λίτρα και 45% για 6λίτρα. Η απλή μάσκα μπορεί να τεθεί σε ροή από 6 μέχρι 12 λίτρα που αντιστοιχούνται σε FiO_2 35-60%, ενώ η μάσκα μη επανεισπνοής από 10 έως 15 λίτρα με FiO_2 70-90%. Το High Flow Nasal Cannula μπορεί να τεθεί σε ροή έως 60 και FiO_2 μέχρι 100%. Όταν ο λόγος p/f είναι κάτω του 300 σημαίνει ότι ο ασθενής έχει αναπνευστική ανεπάρκεια.^{xxxv} Οι ασθενείς λοιπόν με αναπνευστική ανεπάρκεια κατατάσσονταν και αυτοί στους βαριά. Δεν χρειαζόταν να πληρούν και τα δύο κριτήρια, προσβολή άνω του 50% των πνευμόνων και p/f κάτω του 300, άλλα το ένα από τα δύο για να μπουν στην ομάδα με τη βαριά νόσηση.

Δοσολογικά σχήματα ηπαρίνης

Η αντιπηκτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης ήταν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ενοξαπαρίνη ή τινζαπαρίνη, και όλοι είχαν GFR άνω του 3030ml/min/1.73m². Ως κλασική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή ορίστηκε η ενοξαπαρίνη 0,4mg ή τινζαπαρίνη 4.500 Anti-Xa IU χορηγούμενη υποδορίως μία φορά την ημέρα, και για τους έχοντες σωματικό βάρος άνω των 120kg η ενοξαπαρίνη 0,4mg υποδορίως δύο φορές την ημέρα ή 0,6mg υποδορίως μία φορά την ημέρα. Ως θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ορίστηκε για την ενοξαπαρίνη 1mg/kg βάρους σώματος υποδορίως δύο φορές την ημέρα ή για την τινζαπαρίνη 175 Anti-Xa IU/kg βάρους σώματος υποδορίως μία φορά την ημέρα. Ως ενδιάμεση δοσολογία χαρακτηρίστηκε η ενοξαπαρίνη 0,5mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα ή η τινζαπαρίνη 10.000 Anti-Xa IU χορηγούμενη μία φορά την ημέρα υποδορίως. Στην ενδιάμεση δοσολογία συμπεριλήφθηκαν και τα δοσολογικά

σχήματα της ενοξαπαρίνης που εκτείνονται μεταξύ προφυλακτικής και θεραπευτικής δοσολογίας. Η επιλογή της δοσολογίας της ηπαρίνης, επί απουσίας ύπαρξης επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών εκείνη τη χρονική περίοδο που να καθορίζει την δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής στους νοσηλευόμενους ασθενείς με covid-19 πέραν της σύστασης για χρήση αντιπηκτικής προφυλακτικής αγωγής σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς, έγινε βασιζόμενη στον θρομβοεμβολικό κίνδυνο κάθε ασθενή και στην γνώμη του ειδικού, που στηρίχθηκε στην αναδυόμενη θεωρία ότι υψηλότερες δόσεις αντιπηκτικής αγωγής ευνοούν την κλινική εξέλιξη των ασθενών με COVI-19 λόγω του προθρομβωτικού υπόβαθρου της νόσου καθώς και σε αποτελέσματα αναδρομικών μελετών που υποστήριζαν αυτή την θεωρία.

Καταληκτικά σημεία

Τα πρώιμα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η διασωλήνωση, ο θάνατος στην κλινική, και οι ημέρες νοσηλείας στους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η χρήση HFNC, BiPAP, CPAP και οι ημέρες παραμονής σε αυτά, οι ημέρες οξυγονοθεραπείας χαμηλής ή/και υψηλής παροχής στους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο, η εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, συγκεκριμένα πνευμονικής εμβολής, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, στο οποίο περιλαμβάνεται το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής εμβολής, η εμφάνιση ARDS στους μέτριας βαρύτητας ασθενείς κατά τη νοσηλεία και η βαρύτητά του, η επιδείνωση και ο βαθμός επιδείνωσης κατά την νοσηλεία του ARDS που υπήρχε από την εισαγωγή στους βαριά ασθενείς, η μείζονα, ελάσσονα αιμορραγία και η μετάγγιση.

High Flow Nasal Cannula

Το High Flow Nasal Cannula (HFNC) είναι ένα σύστημα παροχής οξυγόνου που επιτυγχάνει υψηλή ροή οξυγόνου, έως και 60ml/min, και το μέγιστο FiO₂ που μπορεί να δοθεί σε κοινό θάλαμο, δηλαδή 100%. Είναι σημαντικό πως η ροή και το FiO₂ είναι ανεξάρτητες μεταβλητές και καθορίζονται και τροποποιούνται οποιαδήποτε στιγμή από το θεράποντα ιατρό. Επιπλέον παρέχει την ικανότητα ρύθμισης της ύγρανσης και της θερμότητας του οξυγόνου. Είναι ένα μηχάνημα που χαρακτηρίζεται από την ακρίβεια του καθορισμένου από τον γιατρό FiO₂ με αυτό που τελικά λαμβάνει ο ασθενής. Έγινε ευρέως γνωστό και εδραιώθηκε στην κλινική πράξη στον δυτικό κόσμο κατά τη διάρκεια της πανδημίας από τον ιό SARS-CoV-2

για την αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ προηγουμένως χρησιμοποιείτο κυρίως σε νεογνά αλλά και σε ενήλικες με χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια σε ορισμένες χώρες.^{xxxvi}

Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου είναι η οξεία έναρξη, εντός μίας εβδομάδας, νέας πνευμονικής προσβολής ή νέου συμπτώματος του αναπνευστικού ή η επιδείνωσή του, που χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη προσβολή των πνευμόνων στην ακτινογραφία θώρακα, pO_2/FiO_2 μικρότερο του 300 και δεν οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια ή συμφόρηση.^{xxxvii}

Μείζονα και ελάσσονα αιμορραγία

Σύμφωνα με τον ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) μείζονα αιμορραγία ορίζεται η συμπτωματική αιμορραγία σε ζωτικό όργανο, όπως η ενδοκράνια, η ενδοσπονδυλική, η ενδοφθάλμια, η οπισθοπεριτοναϊκή, η ενδοαρθρική ή η περικαρδιακή ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος, και/ή η αιμορραγία συνοδευόμενη από πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 1.23mmol/L ή περισσότερο, ή αυτή που οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών. Όλες οι υπόλοιπες αιμορραγίες θεωρούνται ελάσσονες.^{xxxviii}

Τα εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν όπως το suPAR (soluble urokinase Plasminogen Activating Rreceptor, ng/ml), ο λόγος ουδετερόφιλων (Neutrophil, N) προς λεμφοκύτταρα (Lymphocyte, L) (N/L), η IL-6 (pg/ml), η φερριτίνη (ng/ml) , τα d-dimer (ng/ml) όπως και τα SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) και SIC score (Sepsis Induced Coagulopathy score) χρησιμεύουν ως προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της νόσου COVID-19.^{xxxix}, ^{xl}, ^{xli}, ^{xlii}

2.5 Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφική ανάλυση των παραμέτρων ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή με την τυπική απόκλιση (μ.τ. (τ.α.)) ή η διάμεση τιμή με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (δ.τ. (ενδ.εύρος)), ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές η απόλυτη συχνότητα με το ποσοστό (N(%)). Ο έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Για τη

σύγκριση των κλινικών καταληκτικών σημείων χρησιμοποιήθηκαν η ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) ή η δοκιμασία Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές η δοκιμασία χ^2 ή η ακριβής δοκιμασία του Fisher. Έγιναν διορθώσεις για τις πολλαπλές συγκρίσεις με τη μέθοδο Bonferroni. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα «IBM SPSS Statistics 27». Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

Από τις 1 Οκτωβρίου έως τις 31 Δεκεμβρίου εισήχθησαν στην Α Παθολογική Κλινική του ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ και ελέγχθηκαν για την μελέτη 717 ασθενείς με COVID-19 και από αυτούς συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη οι 266 ασθενείς. Από αυτούς οι 139 (52.3%) είχαν μέτριας βαρύτητας νόσο κατά την ημέρα της εισαγωγής, ενώ οι 127(47.7%) είχαν σοβαρής βαρύτητας νόσο κατά την ημέρα της εισαγωγής. (Εικόνα 1)

Στους ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο, οι 38 είχαν λάβει την κλασσική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης, είχαν μέση ηλικία τα 53.8 έτη και το 50% ήταν άνδρες (Πίνακας 1). Το 23.7% από αυτούς είχαν αρτηριακή υπέρταση και το 15.8% υποθυρεοειδισμό. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 7.4 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα κατά τη νοσηλεία από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 10.5 ημέρες. Ογδόντα οχτώ ασθενείς είχαν λάβει την ενδιάμεση δοσολογία, είχαν μέση ηλικία τα 56.3 έτη και το 61.4% ήταν άνδρες. Το 36.4% από αυτούς είχαν αρτηριακή υπέρταση και το 22.7% υπερλιπιδαιμία. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 8.2 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 11.2 ημέρες. Οι υπόλοιποι 13 ασθενείς έλαβαν θεραπευτική δόση ηπαρίνης, είχαν μέση ηλικία τα 53.4 έτη και το 53.8% ήταν άνδρες. Σε ίδιο ποσοστό, 15.4%, είχαν αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 9.2 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 11.8 ημέρες. Έντεκα ασθενείς ελάμβαναν μονή

αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη, προ της εισαγωγής στο ενδιάμεσο σχήμα, ένας στο κλασικό και κανένας στο θεραπευτικό. Κανένας ασθενής με μέτριας βαρύτητας νόσο δεν είχε ARDS κατά την εισαγωγή του εξ ορισμού. Η σοβαρότητα της αξονικής τομογραφίας θώρακα ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δοσολογικά σχήματα. Από τους 139 ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο οι έλαβαν 122 (87.8%) ενοξαπαρίνη και οι 17 (12.2%) τινζαπαρίνη.

Στους ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας νόσο, οι 28 είχαν λάβει την κλασσική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης, είχαν μέση ηλικία τα 62 έτη και το 53.6% ήταν άνδρες (Πίνακας 2). Το 39.3% από αυτούς είχαν αρτηριακή υπέρταση και σε ίδιο ποσοστό, 28.6%, υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 7.4 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 10.6 ημέρες. Εβδομήντα εννέα ασθενείς είχαν λάβει την ενδιάμεση δοσολογία, είχαν μέση ηλικία τα 59.7 έτη και το 72.2% ήταν άνδρες. Το 39.2% από αυτούς είχαν αρτηριακή υπέρταση, το 26.6% είχαν υπερλιπιδαιμία και το 21.7% σακχαρώδη διαβήτη. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 7.9 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 11.7 ημέρες. Οι υπόλοιποι 20 ασθενείς έλαβαν θεραπευτική δόση ηπαρίνης, είχαν μέση ηλικία τα 59.7 έτη και το 65% ήταν άνδρες. Το 30% είχαν αρτηριακή πίεση και το 15% σακχαρώδη διαβήτη. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο γινόταν στις 9.6 ημέρες, ενώ η χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου κατά μέσο όρο ήταν στις 13.2 ημέρες. Δώδεκα ασθενείς ελάμβαναν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προ της εισαγωγής στο ενδιάμεσο σχήμα, οκτώ στο κλασικό και ένας στο θεραπευτικό. Βλέπουμε ότι η μέση τιμή του chest CT S ήταν 16.2 στο θεραπευτικό σχήμα, ενώ στα δύο άλλα δοσολογικά σχήμα ήταν κάτω του 15. Κατά την εισαγωγή από τους 28 ασθενείς που έλαβαν κλασσική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης αυτοί που δεν είχαν ARDS ήταν 2 (7.1%), ήπιοι οι 15 (53.6%), μέτριοι οι 10 (35.7%) και σοβαρό ένας (3.6%). Από τους 79 υπό ενδιάμεση δοσολογία δεν είχαν ARDS οι 8 (10.1%), ήπιοι οι 40 (50.6%), μέτριοι οι 21 (26.6%) και σοβαρό οι 10 (12.7%), ενώ από τους 20 ασθενείς υπό θεραπευτική δοσολογία οι 2 (10.0%) δεν είχαν ARDS, οι 11 ήπιο (55.0%), 6 (30.0%) μέτριο και ένας (5.0%) σοβαρό. Από τους 127 ασθενείς με

σοβαρή βαρύτητας νόσο οι έλαβαν 114 (89.8%) ενοξαπαρίνη και οι 13 (10.2%) τινζαπαρίνη.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Στους μέτρια βαρύτητας ασθενείς, αντίστοιχα για τα δοσολογικά σχήματα κλασικό (S), ενδιάμεσο (I) και θεραπευτικό (T) οι διάμεσες τιμές κατά την εισαγωγή τους του suPAR (ng/ml) ήταν 4.5, 4.8 και 5.7, της IL-6 (pg/ml) ήταν 31.2, 3.1 και 56, και της φερριτίνης (ng/ml) 353, 461 και 526. Για τα δοσολογικά σχήματα κλασικό, ενδιάμεσο και θεραπευτικό οι διάμεσες τιμές κατά την εισαγωγή και κατά την ημέρα με την χειρότερη κλινική εικόνα ήταν αντίστοιχα της LDH (U/I) 290.5 και 317.5 (S), 288 και 276.5 (I), 303 και 291 (T), της CRP (mg/dl) 5.1 και 2.8 (S), 5.1 και 3.8 (I), 4.3 και 2.8 (T), του λόγου N/L 3.8 και 4.4 (S), 3.6 και 5 (I), 5 και 3.9 (T), των d-dimer (ng/ml) 372.5 και 389.5 (S), 345.5 και 368 (I), 408 και 448 (T) και του ινωδογόνου (mg/dl) 438 και 420 (S), 445 και 435 (I), 473 και 486 (T). Οι διάμεσες τιμές των INR, aPTT (sec) και PT (sec) ήταν σχεδόν ίδιες με τιμές περίπου 1.1 , 31 και 12.8 αντίστοιχα. Πάνω από 1000 ng/ml τιμή d-dimer κατά την εισαγωγή είχαν οι 2.6% υπό κλασική προφυλακτική (S), 5.7% υπό ενδιάμεση (I), 30.8% υπό θεραπευτική (T), και κατά την ημέρα με την χειρότερη κλινική εικόνα οι 2.6% (S), οι 5.7% (I) και οι 15.4%(T). Δεν υπήρξαν ασθενείς που είχαν sofa score ίσο με 4 στα δύο στιγμιότυπα καταγραφής, ενώ sic score ίσο με 4 είχε ένας ασθενής υπό προφυλακτική και ένας υπό θεραπευτική κατά την εισαγωγή τους. Στην προφυλακτική δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 5.3%, το 18.4%, το 73.7% και το 2.6 %, και sic score το 15.8%, 10.5%, 68.4% και το 2.6%, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 5.3%, το 42.1%, το 50.0% και το 2.6%, και sic score το 5.3%, το 52.6%, το 39.5% και το 2.6%. Στην ενδιάμεση δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 1.1 %, το 15.9%, το 71.6 % και το 11.4 %, και sic score το 9.1%, 11.4%, 68.2% και το 11.4 %, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 2.3%, το 52.3%, το 37.5% και το 8 %, και sic score το 13.6%, το 42%, το 36.4% και το 8%. Στην θεραπευτική δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 7.7%, το 23.1%, το 69.2% και κανείς μηδέν, και sic score το 7.7%, 30.8%, 53.8% και το κανείς μηδέν, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο

με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα κανείς, το 53.8%, το 30.8% και το 15.4%, και sic score το 7.7%, το 61.5%, το 15.4% και το 15.5%. (Πίνακας 3)

Στους σοβαρής βαρύτητας ασθενείς, αντίστοιχα για τα δοσολογικά σχήματα κλασικό (S), ενδιάμεσο (I) και θεραπευτικό (T) οι διάμεσες τιμές κατά την εισαγωγή τους του suPAR (ng/ml) ήταν 6.5, 5.9 και 8.5, της IL-6 (pg/ml) ήταν 55 , 41.4 και 62.9, και της φερριτίνης (ng/ml) 534, 810 και 772. Για τα δοσολογικά σχήματα κλασικό, ενδιάμεσο και θεραπευτικό οι διάμεσες τιμές κατά την εισαγωγή και κατά την ημέρα με την χειρότερη κλινική εικόνα ήταν αντίστοιχα της LDH (U/I) 392 και 405.5 (S), 408 και 398 (I), 436.5 και 432.5 (T), της CRP (mg/dl) 8.6 και 2.5 (S), 7 και 4.9 (I), 12.5 και 7.8 (T), του λόγου N/L 4.8 και 5.7 (S), 5.8 και 8 (I), 8.7 και 7.3 (T), των d-dimer (ng/ml) 409 και 590.5 (S), 443 και 490 (I), 567 και 675 (T) και του ινωδογόνου (mg/dl) 480 και 408 (S), 486 και 459 (I), 449.5 και 435.5 (T). Οι διάμεσες τιμές των INR και aPTT (sec) ήταν σχεδόν ίδιες σε όλα τα σχήματα με τιμές 1.1 και 32 αντίστοιχα, ενώ του PT (sec) ίδια στα δύο πρώτα δοσολογικά σχήματα δηλαδή 12.9 και λίγο υψηλότερο, 13.5 στο θεραπευτικό σχήμα. Πάνω από 1000 ng/ml τιμή d-dimer κατά την εισαγωγή δεν είχε κανένας υπό κλασική προφυλακτική (S), 5.1% υπό ενδιάμεση (I), 20% υπό θεραπευτική (T), και κατά την ημέρα με την χειρότερη κλινική εικόνα οι 7.1% (S), οι 20.3% (I) και οι 25%(T). Στην προφυλακτική δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 4, 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 3.6%, 10.7%, το 82.1%, το 3.6% και κανείς μηδέν, και sic score το 3.6%, 17.9%, 75%, 3.6% και κανείς μηδέν, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο με 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 3.6%, το 92.9%, το 3.6% και κανείς με 0, και sic score το 17.9%, το 78.6%, το 3.6% και κανείς με 0. Κανείς από τους παραπάνω δεν είχε sofa 4 ή sic score 4 και 5. Στην ενδιάμεση δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 4, 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 3.8 % , το 24.1%, το 67.1%, το 3.8 % και το 1.3 %, και sic score το 7.9%, 24.1%, 63.3%, το 3.8% και το 1.3 %, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο με 4, 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 3.8%, το 11.4%, το 81%, το 3.8% και κανείς 0, και sic score το 5.1%, 22.8%, το 68.4%, το 3.8% και κανείς μηδέν. Στην θεραπευτική δοσολογία κατά την εισαγωγή είχαν sofa score ίσο με 4, 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα το 0%, το 25%, το 70%, 5% και κανείς μηδέν, και sic score το 5%, το 35%, 50%, 5% και το κανείς μηδέν, ενώ κατά την ημέρα με τη χειρότερη κλινικά εικόνα sofa score ίσο με 4, 3 , 2, 1 και 0 αντίστοιχα κανείς, το 0%, 10%, το 90% και κανείς 1 και 0, και sic score το

5%, το 45%, το 50% και κανείς 1 και 0. Ένας ασθενής κατά την εισαγωγή υπό θεραπευτική ηπαρίνη είχε sic score 5. (Πίνακας 4)

Πρώιμα καταληκτικά σημεία

Στους ασθενείς με την μέτριας βαρύτητας νόσο ο θάνατος επήλθε σε έναν (2.6 %) ασθενή από τους 38 με προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης και σε κανέναν ασθενή σε ενδιάμεση ή θεραπευτική δοσολογία ηπαρίνης (p- τιμή: 0.375). Σε διασωλήνωση υποβλήθηκαν 3 (3.4%) από τους 88 ασθενείς υπό ενδιάμεση δοσολογία ηπαρίνης, ενώ δεν υπήρξαν διασωληνώσεις στους ασθενείς που έλαβαν κλασική προφυλακτική και θεραπευτική δοσολογία (p- τιμή: 0.688). Η μέση διάρκεια των ημερών νοσηλείας στους μέτριας βαρύτητας ασθενείς που πήραν εξιτήριο ήταν 12 στο προφυλακτικό σχήμα ηπαρίνης, 11 στο ενδιάμεσο δοσολογικό σχήμα και 10 στο θεραπευτικό (p- τιμή: 0.363). Όσον αφορά τα πρώιμα κλινικά καταληκτικά σημεία των ασθενών με μέτριας βαρύτητας COVID-19, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών διαφορετικών δοσολογικών ομάδων(Πίνακας 5).

Στους ασθενείς με την σοβαρής βαρύτητας νόσο ο θάνατος επήλθε σε 3 (12.5 %) από τους 28 ασθενείς υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία, σε έναν (1.6 %) από τους 79 υπό ενδιάμεση και σε έναν (5.9 %) από τους 20 υπό θεραπευτική (p- τιμή: 0.068). Σε διασωλήνωση υποβλήθηκαν 4 (14.3 %) από τους 28 ασθενείς υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία, 17 (21.5%) από τους 79 υπό ενδιάμεση και 3 (15%) από τους 20 υπό θεραπευτική (p- τιμή: 0.723). Η μέση διάρκεια των ημερών νοσηλείας στους σοβαρής βαρύτητας ασθενείς που πήραν εξιτήριο ήταν 14 στο προφυλακτικό σχήμα, 16 στο ενδιάμεσο και 15.5 στο θεραπευτικό (p- τιμή: 0.890) . Τα παραπάνω αποτελέσματα (Πίνακας 6) μπορεί να μην είναι στατιστικώς σημαντικά.

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Στους μέτριας βαρύτητας ασθενείς αυτοί που τέθηκαν κατά τη νοσηλεία τους σε HFNC ήταν 8 από τους 88 (9.1%) ασθενείς στο ενδιάμεσο δοσολογικό σχήμα και κανείς στα δύο άλλα σχήματα (p- τιμή: 0.108) , ενώ σε BiPA ή CPAP τέθηκε ένας από τους τριάντα οκτώ ασθενής υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης (p- τιμή: 0.367). Η μέση τιμή των ημερών οξυγονοθεραπείας ήταν 9.5 ημέρες στους υπό προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, 8 ημέρες στους υπό ενδιάμεση και 7 ημέρες στους υπό θεραπευτική (p- τιμή: 0.238). Θρομβωτικά επεισόδια εμφάνισαν 1 από τους 88

(1.1%) ασθενείς υπό ενδιάμεση δοσολογία ηπαρίνης, και αυτό ήταν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και κανένας στα άλλα δύο δοσολογικά σχήματα (p-τιμή: 1.000). Δεν καταγράφηκαν πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, περιφερική αρτηριακή εμβολή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνολικά από τους 139 ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο στους 11 διενεργήθηκε αξονική τομογραφία θώρακα με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής, σε έναν triplex φλεβών κάτω άκρων, ενώ η μέση διάρκεια των ημερών νοσηλείας από την εισαγωγή τους που διενεργήθηκαν οι παραπάνω εξετάσεις ήταν η 6.3 ημέρες και η 30^η ημέρα αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που δεν ανέπτυξαν ARDS κατά την νοσηλεία ήταν περίπου το ίδιο και στα τρία δοσολογικά σχήματα. Από τους 38 ασθενείς που έλαβαν κλασική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης ανέπτυξαν ήπιο ARDS οι 6 (15.8%), μέτριοι οι 7 (18.4%) και σοβαροί οι 4 (10.5%). Από τους 88 υπό ενδιάμεση δοσολογία εμφάνισαν ήπιο ARDS οι 20 (22.7%), μέτριοι οι 16 (18.2%) και σοβαροί οι 8 (9.1%), ενώ από τους 13 ασθενείς υπό θεραπευτική δοσολογία οι 5 (38.5%) εμφάνισαν ήπιο ARDS, ένας (7.7%) μέτριο και κανένας σοβαρό (p-τιμή: 0.711). Ως προς την ασφάλεια των διαφόρων δοσολογικών σχημάτων δεν σημειώθηκε κανένα επεισόδιο αιμορραγίας ή μετάγγιση (Πίνακας 5).

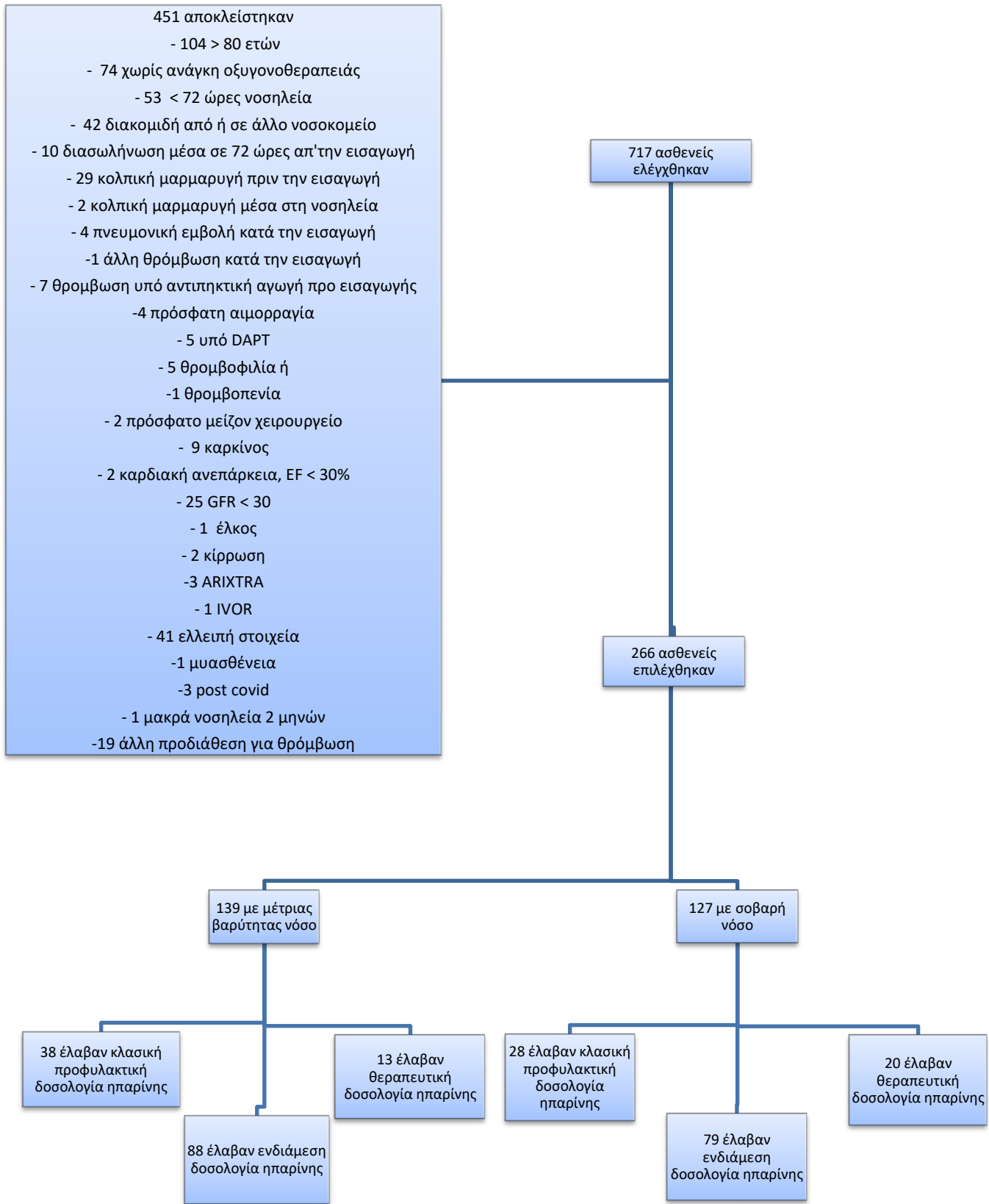
Από τους βαριά ασθενείς σε HFNC τέθηκαν οι 7 (25%) από τους 28 που ήταν υπό κλασική προφυλακτική, οι 30 (38%) από τους 79 υπό ενδιάμεση και 10 (50%) από τους 20 στο θεραπευτικό σχήμα (p-τιμή: 0.201). Αυτοί που τέθηκαν σε BiPAP ή CPAP ήταν 3 (10.7%) από τους 28 σε προφυλακτική, 3 (3.8%) από τους 79 σε ενδιάμεση και 1 (5%) από 20 σε θεραπευτική ηπαρίνη (p-τιμή: 0.334). Η μέση διάρκεια των ημερών που παρέμειναν σε HFNC, BiPAP ή CPAP των βαριά ασθενών που πήραν εξιτήριο ήταν 9 ημέρες για τους υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία, 8.2 ημέρες για τους υπό ενδιάμεση και 7.6 για τους υπό θεραπευτική ηπαρίνη (p-τιμή: 0.903). Η μέση διάρκεια των ημερών οξυγονοθεραπείας των βαριά ασθενών που έλαβαν εξιτήριο ήταν 12.5 ημέρες στους υπό προφυλακτική, 14 στους υπό ενδιάμεση και 11 στους υπό θεραπευτική δοσολογία ηπαρίνης (p-τιμή: 0.421). Από τους 28 ασθενείς που έλαβαν κλασική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης ανέπτυξαν ήπιο ARDS οι 6 (21.4%), μέτριοι οι 11 (39.3%) και σοβαροί οι 10 (35.7%). Από τους 79 υπό ενδιάμεση δοσολογία εμφάνισαν ήπιο ARDS οι 15 (19%), μέτριοι οι 25 (31.6%) και σοβαροί οι 35 (44.3%), ενώ από τους 20 ασθενείς υπό θεραπευτική δοσολογία οι 3 (15%) εμφάνισαν ήπιο ARDS, 9 (45%) μέτριο και 8 (40%) σοβαρό

(p- τιμή: 0.919). Στους βαριά ασθενείς θρομβωτικό επεισόδιο διαγνώσθηκε σε 2 (7.1 %) ασθενείς υπό κλασική προφυλακτική (1 ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 πνευμονική εμβολή) , σε 3 (3.7 %) υπό ενδιάμεση (2 πνευμονικές εμβολές, 1 εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) , ενώ δεν διαγνώσθηκε κανένας στο θεραπευτικό σχήμα, με p- τιμή:1.000 για την πνευμονική εμβολή, p- τιμή:1.000 για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και p- τιμή:0.378 για το εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεν καταγράφηκαν περιφερική αρτηριακή εμβολή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνεπώς, δεν παρατηρούμε θρομβωτικά επεισόδια στο θεραπευτικό σχήμα, ενώ το συνολικό ποσοστό αυτών στο κλασικό προφυλακτικό σχήμα ήταν 7,1% και στο ενδιάμεσο 3,1%. Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής υπό κλασική προφυλακτική δοσολογία ηπαρίνης έγινε την 6^η ημέρα νοσηλείας, ενώ οι δύο πνευμονικές εμβολές υπό ενδιάμεση δοσολογία διαγνώσθηκαν την 9^η και 13^η ημέρα νοσηλείας. Από τους 127 βαριά ασθενείς σε 18 διενεργήθηκε αξονική τομογραφία θώρακα με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής και σε 3 triplex φλεβών κάτω άκρων, και η μέσος όρος των ημερών νοσηλείας από την εισαγωγή που διενεργήθηκαν αυτές οι εξετάσεις ήταν οι 5,5 και 15 ημέρες αντίστοιχα. Ως προς την ασφάλεια των διαφόρων δοσολογικών σχημάτων δεν σημειώθηκε κανένα επεισόδιο μείζονα αιμορραγίας ή μετάγγισης, αλλά υπήρξαν δύο ελάσσονες αιμορραγίες, ρινορραγίες, μία στην ενδιάμεση και μία στη θεραπευτική ηπαρίνη (Πίνακας 6).

Στους ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας νόσου δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή του ARDS των ασθενών μεταξύ των τριών δοσολογιών της ηπαρίνης (Πίνακας 7) (από όχι->ήπια: p-τιμή=1.000, από όχι->μέτρια: p-τιμή=1.000, από όχι->σοβαρή: p-τιμή=1.000, από ήπια->μέτρια: p-τιμή=1.000, από ήπια->σοβαρή: p-τιμή=1.000, από μέτρια->σοβαρή: p-τιμή=1.000). Παρόλα αυτά παρατηρούμε ότι από τους 12 ασθενείς που κατά την εισαγωγή δεν είχαν ARDS, οι περισσότεροι που λάμβαναν ενδιάμεση δοσολογία ηπαρίνης εμφάνισαν σοβαρό ARDS, από τους δύο που ήταν στην κλασική προφυλακτική ένας μέτριο και ο άλλος δεν εμφάνισε, και οι δύο που ελάμβαναν θεραπευτική ήπιο. Από αυτούς που είχαν ήπιο ARDS κατά την εισαγωγή από τους 15 που ελάμβαναν κλασική προφυλακτική οι 7 (25%), που ήταν οι περισσότεροι, εμφάνισαν μέτριο ARDS, από τους 40 που ελάμβαναν ενδιάμεση οι 15 (19%) εμφάνισαν μέτριο, και σε ίσα ποσοστά ήπιο και σοβαρό, ενώ από τους 11 υπό θεραπευτική οι 6 (30%) μέτριο ARDS. Από αυτούς που είχαν μέτριο ARDS κατά την εισαγωγή από τους 10 που ελάμβαναν κλασική

προφυλακτική οι 7 (25%), που ήταν οι περισσότεροι, εμφάνισαν σοβαρό ARDS, από τους 21 που ελάμβαναν ενδιάμεση οι 12 (15.2%), που ήταν οι περισσότεροι από αυτούς, εμφάνισαν σοβαρό, ενώ από τους 6 υπό θεραπευτική οι 3 παρέμειναν σε μέτριο και οι άλλοι 3 εμφάνισαν σοβαρό ARDS.

Από τη συσχέτιση της ηλικίας και του αριθμού συννοσηροτήτων με το θάνατο μεταξύ όλων των 266 ασθενών της μελέτης, προκύπτει ότι η μέση τιμή της ηλικίας των έξι που απεβίωσαν ήταν τα 75.0 έτη (μ.τ. 4.4) και των 233 που έλαβαν εξιτήριο τα 56.8 έτη (μ.τ. 10.4) (p- τιμή < 0.001), ενώ η μέση τιμή του αριθμού των συννοσηροτήτων αυτών που απεβίωσαν ήταν οι 1.8 (μ.τ. 1.2) και αυτών που έλαβαν εξιτήριο οι 1.0 (μ.τ. 1.2) (p-τιμή: 0.091). Από τη συσχέτιση της ηλικίας και του αριθμού συννοσηροτήτων με τη διασωλήνωση μεταξύ όλων των 266 ασθενών της μελέτης, προκύπτει ότι η μέση τιμή της ηλικίας των 27 που διασωληνώθηκαν ήταν τα 61.4 έτη (μ.τ. 9.5) και των 233 που έλαβαν εξιτήριο τα 56.8 έτη (μ.τ. 10.4) (p- τιμή : 0.029), ενώ η μέση τιμή του αριθμού των συννοσηροτήτων αυτών που διασωληνώθηκαν ήταν οι 2 (μ.τ. 1.6) και αυτών που έλαβαν εξιτήριο οι 1.0 (μ.τ. 1.2) (p-τιμή: 0.003).



Εικόνα 1 Ασθενείς που ελέγχθηκαν, επιλέχθηκαν, αποκλείστηκαν στη μελέτη, και η κατηγοριοποίησή τους ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και έπειτα με τη δοσολογία της ηπαρίνης

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με COVID-19 με μέτριας βαρύτητας νόσου (N=139)

	Δοσολογία της ηπαρίνης		
	Κλασική προφυλακτική (N=38)	Ενδιάμεση (N=88)	Θεραπευτική (N=13)
Ηλικία (έτη) ^α	53.8 (10.1)	56.3 (11.0)	53.4 (10.0)
Φύλο ^β			
Γυναίκες	19 (50.0)	34 (38.6)	6 (46.2)
Άνδρες	19 (50.0)	54 (61.4)	7 (53.8)
Συννοσηρότητες ^β			
Αρτηριακή υπέρταση	9 (23.7)	32 (36.4)	2 (15.4)
Υπερλιπιδαιμία	5 (13.2)	20 (22.7)	2 (15.4)
Σακχαρώδης διαβήτης	3 (7.9)	13 (14.8)	0 (0.0)
ΧΑΠ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
Ασθμα	2 (5.3)	5 (5.7)	0 (0.0)
Στεφανιαία νόσος	1 (2.6)	3 (3.4)	0 (0.0)
ΑΕΕ	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
Υποθυρεοειδισμός	6 (15.8)	10 (11.4)	1 (7.7)
Ψυχιατρικό νόσημα*	1 (2.6)	5 (5.7)	0 (0.0)
Λήψη ASP ή CLO προ της εισαγωγής ^β	1 (2.6)	11 (12.8)	0 (0.0)
Ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου ^α	7.4 (3.1)	8.2 (2.5)	9.2 (2.8)
Ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου ^α	10.5 (3.3)	11.2 (2.9)	11.8 (3.4)
ARDS κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και σταδιοποίηση ^β			
Όχι	38 (100.0)	88 (100.0)	13 (100.0)
Ήπιο	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Μέτριο	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Σοβαρό	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest CT S ^α	9.1 (3.5)	9.5 (3.1)	8.9 (3.8)

^α μ.τ (τ.α): μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^β N(%)

ΧΑΠ: χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

*Κατάθλιψη, διπολική διαταραχή

ASP: Aspirin, CLO: Clopidogrel

Chest CT S: Chest Computed Tomography Score

Πίνακας 2: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με COVID-19 με σοβαρής βαρύτητας νόσου (N=127)

	Δοσολογία της ηπαρίνης		
	Κλασική προφυλακτική (N=28)	Ενδιάμεση (N=79)	Θεραπευτική (N=20)
Ηλικία (έτη) ^α	62.0 (10.2)	59.7 (9.6)	59.7 (11.7)
Φύλο ^β			
Γυναίκες	13 (46.4)	22 (27.8)	7 (35.0)

Άνδρες	15 (53.6)	57 (72.2)	13 (65.0)
Συννοσηρότητες ^β			
Αρτηριακή υπέρταση	11 (39.3)	31 (39.2)	6 (30.0)
Υπερλιπιδαιμία	8 (28.6)	21 (26.6)	1 (5.0)
Σακχαρώδης διαβήτης	8 (28.6)	17 (21.5)	3 (15.0)
ΧΑΠ	1 (3.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
Άσθμα	1 (3.6)	4 (5.1)	2 (10.0)
Στεφανιαία νόσος	5 (17.9)	8 (10.1)	1 (5.0)
ΑΕΕ	1 (3.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
Υποθυροειδισμός	5 (17.9)	5 (6.3)	1 (5.0)
Ψυχιατρικό νόσημα*	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.0)
Λήψη ASP ή CLO προ της εισαγωγής ^β	8 (28.6)	12 (15.2)	1 (5.0)
Ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου ^α	7.4 (2.8)	7.9 (3.5)	9.6 (3.7)
Ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου ^α	10.6 (3.5)	11.7 (4.4)	13.2 (5.1)
ARDS κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και σταδιοποίηση ^β			
Όχι	2 (7.1)	8 (10.1)	2 (10.0)
Ήπιο	15 (53.6)	40 (50.6)	11 (55.0)
Μέτριο	10 (35.7)	21 (26.6)	6 (30.0)
Σοβαρό	1 (3.6)	10 (12.7)	1 (5.0)
Chest CTSS ^α	13.6 (4.5)	14.0 (4.2)	16.2 (4.1)

^α μ.τ (τ.α): μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^β N(%)

ΧΑΠ: χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

*Κατάθλιψη, διπολική διαταραχή

ASP: Aspirin, CLO: Clopidogrel

Chest CT S: Chest Computed Tomography Score

Πίνακας 3: Εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με COVID-19 με μέτριας βαρύτητας νόσου (N=139)

	Δοσολογία της ηπαρίνης					
	Κλασική προφυλακτική (N=38)		Ενδιάμεση (N=88)		Θεραπευτική (N=13)	
	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα
suPAR (φ.τ. <2.9 ng/ml) ^α	4.5 (3.6, 5.6)	--	4.8 (3.9, 5.7)	-	5.7 (4, 6.7)	-
IL-6 (φ.τ. <7 pg/ml) ^α	31.2 (13.3, 39.9)	-	32.1 (22.2, 48.1)	-	56 (27.7, 71.2)	-
Φερριτίνη (φ.τ. 30-400 ng/ml) ^α	353 (185, 537)	-	461.9 (249.5, 704.4)	-	526 (208, 809.2)	-
LDH (φ.τ. 135-	290.5	317.5	288	276.5	303	291

225 U/l) ^α	(265, 413)	(256, 377)	(245.5, 364)	(238, 352.5)	(210, 369)	(228, 397)
CRP (φ.τ. < 0.5 mg/dl) ^α	5.1 (2.1, 8.3)	2.8 (1.2, 6.8)	5.1 (2.7, 8.5)	3.8 (1.9, 7.7)	4.3 (2, 7.8)	2.8 (1.9, 5.7)
N/L ^α	3.8 (2.3, 5.9)	4.4 (3, 7)	3.6 (2.5, 6.5)	5 (2.9, 8)	5 (3.5, 6.5)	3.9 (2.5, 6.9)
INR (φ.τ. 0.85-1.15) ^α	1.1 (1.0, 1.1)	1.1 (1, 1.1)	1.1 (1.0, 1.1)	1.1 (1, 1.1)	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1, 1.1)
aPTT (φ.τ. 25-35sec) ^α	31.3 (28.4, 33.6)	29.1 (26.1, 31.3)	31.9 (29.1, 34.7)	29.8 (27.6, 35.1)	30.7 (27.2, 32.6)	30.5 (28.3, 33.8)
PT (φ.τ. 10-13.5sec) ^α	12.8 (12, 13.5)	12.6 (11.9, 13.2)	12.9 (12.1, 13.5)	12.7 (12.1, 13.4)	12.4 (12, 13.6)	12.3 (11.9, 12.8)
D-DIMER (φ.τ. <500ng/ml) ^α	372.5 (234, 482)	389.5 (295, 517)	345.5 (231.5, 498)	368 (265.5, 518)	408 (304, 1448)	448 (285, 746)
D-DIMER ^β						
<500 ng/ml	30 (78.9)	26 (68.4)	66 (75.0)	62 (70.5)	7 (53.8)	8 (61.5)
500-1000 ng/ml	7 (18.4)	11 (28.9)	17 (19.3)	21 (23.9)	2 (15.4)	3 (23.1)
>1000 ng/ml	1 (2.6)	1 (2.6)	5 (5.7)	5 (5.7)	4 (30.8)	2 (15.4)
Ινωδογόνο (φ.τ. 200-450mg/dl) ^α	438 (374, 522)	420 (347, 488)	445 (396, 522)	435 (379.5, 519.5)	473 (388, 568)	486 (370, 504)
SOFA score ^β						
0	1 (2.6)	1 (2.6)	10 (11.4)	7 (8.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
1	28 (73.7)	19 (50.0)	63 (71.6)	33 (37.5)	9 (69.2)	4 (30.8)
2	7 (18.4)	16 (42.1)	14 (15.9)	46 (52.3)	3 (23.1)	7 (53.8)
3	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SIC score ^β						
0	1 (2.6)	1 (2.6)	10 (11.4)	7 (8.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
1	26 (68.4)	15 (39.5)	60 (68.2)	32 (36.4)	7 (53.8)	2 (15.4)
2	4 (10.5)	20 (52.6)	10 (11.4)	37 (42.0)	4 (30.8)	8 (61.5)
3	6 (15.8)	2 (5.3)	8 (9.1)	12 (13.6)	1 (7.7)	1 (7.7)
4	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^α δ.τ (ενδ.εύρος): διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β N(%)

suPAR: soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, N/L: λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, INR: International Normalized Ratio, aPTT: χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, PT: χρόνος προθρομβίνης, SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score, SIC score: Sepsis Induced Coagulopathy score

Πίνακας 4: Εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με COVID-19 με σοβαρής βαρύτητας νόσου (N=127)

	Δοσολογία της ηπαρίνης					
	Κλασική προφυλακτική (N=28)		Ενδιάμεση (N=79)		Θεραπευτική (N=20)	
	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα	Ημέρα εισαγωγής	Ημέρα με χειρότερη κλινική εικόνα
Supar (φ.τ. <2.9ng/ml) ^α	6.5 (4.7, 7.7)	-	5.9 (5.2, 8.4)	-	8.5 (5.4, 11.4)	-
IL-6 (φ.τ.<7 pg/ml) ^α	55.0 (18.9, 110.9)	-	41.4 (27.5, 64.3)	-	62.9 (11.9, 106.1)	-
Φερριτίνη (φ.τ.30-400ng/ml) ^α	534 (324.5, 742)	-	810 (416.5, 1307)	-	772 (524, 1056.5)	-

LDH (φ.τ. 135-225U/l) ^α	392 (292, 483)	405.5 (287.5, 521)	408 (341, 534)	398 (325.5, 545.5)	436.5 (360.5, 482)	432.5 (322.5, 566.5)
CRP (φ.τ. <0.5mg/dl) ^α	8.6 (4.8, 11.8)	2.5 (1.8, 6.8)	7 (3.8, 13.1)	4.9 (2.5, 8.4)	12.5 (6.9, 19.9)	7.8 (4.2, 13.0)
N/L ^α	4.8 (2.7, 6.1)	5.7 (3.6, 9.2)	5.8 (3.9, 9.7)	8 (5.4, 14.3)	8.7 (4.6, 15.5)	7.3 (5.0, 11.5)
INR (φ.τ. 0.85-1.15) ^α	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	1.2 (1.0, 1.3)	1.1 (1, 1.3)
aPTT (φ.τ. 25-35sec) ^α	32.1 (28.8, 34)	28.5 (26.5, 32.1)	32 (28.9, 35.7)	32.8 (28.4, 35.6)	31.6 (27.1, 37.8)	30.9 (28.2, 43.7)
PT (φ.τ. 10-13.5sec) ^α	12.9 (11.9, 13.7)	12.9 (12.0, 13.9)	12.9 (12.2, 13.9)	12.8 (12.2, 13.6)	13.5 (12.2, 14.8)	13.7 (12.2, 14.9)
D-DIMER (φ.τ.<500 ng/ml) ^α	409 (329.5, 591.5)	590.5 (395, 731)	443 (333.5, 639.5)	490 (383, 778.5)	567 (407, 846)	675 (414, 2010.5)
D-DIMER ^β						
<500 ng/ml	16 (57.1)	10 (35.7)	45 (57.0)	40 (50.6)	7 (35.0)	6 (30.0)
500-1000 ng/ml	12 (42.9)	16 (57.1)	30 (38.0)	23 (29.1)	9 (45.0)	9 (45.0)
>1000 ng/ml	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (5.1)	16 (20.3)	4 (20.0)	5 (25.0)
Ινωδογόνο (φ.τ. 200-450mg/dl) ^α	480 (403, 559)	408 (363, 512.5)	486 (442.5, 545.5)	459 (392.5, 536.5)	449.5 (404, 534.5)	435.5 (398, 543.5)
SOFA score ^β						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (3.8)	3 (3.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
2	23 (82.1)	26 (92.9)	53 (67.1)	64 (81.0)	14 (70.0)	18 (90.0)
3	3 (10.7)	1 (3.6)	19 (24.1)	9 (11.4)	5 (25.0)	2 (10.0)
4	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
SIC score ^β						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (3.8)	3 (3.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
2	21 (75.0)	22 (78.6)	50 (63.3)	54 (68.4)	10 (50.0)	10 (50.0)
3	5 (17.9)	5 (17.9)	19 (24.1)	18 (22.8)	7 (35.0)	9 (45.0)
4	1 (3.6)	0 (0.0)	6 (7.6)	4 (5.1)	1 (5.0)	1 (5.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

^α δ.τ (ενδ.εύρος): διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β N(%)

suPAR: soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, N/L: λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, INR: International Normalized Ratio, aPTT: χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, PT: χρόνος προθρομβίνης, SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score, SIC score: Sepsis Induced Coagulopathy score

Πίνακας 5: Κλινικά καταληκτικά σημεία των ασθενών με COVID-19 με μέτριας βαρύτητας νόσου (N=139)

	Δοσολογία της ηπαρίνης			p-τιμή
	Κλασική προφυλακτική (N=38)	Ενδιάμεση (N=88)	Θεραπευτική (N=13)	
Πρώιμα καταληκτικά σημεία				
Διασωλήνωση ^β	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0.688
Θάνατος* ^β	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.375
Ημέρες νοσηλείας* ^α	12 (8, 17)	11 (8, 14)	10 (8, 13)	0.363
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία				
HFNC ^β	0 (0.0)	8 (9.1)	0 (0.0)	0.108

Ημέρες σε HFNC** ^α	-	8.8 (4.3)	-	-
BiPAP/Cpap ^β	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.367
Ημέρες οξυγονοθεραπείας ^α	9.5 (6, 14)	8 (6, 12)	7 (4, 8.5)	0.238
Θρομβωτικά επεισόδια ^β				
Πνευμονική εμβολή	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ΕΦΒ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ΠΑΕ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ΙΑΕΕ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1.000
ΟΕΜ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ARDS την ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα και σταδιοποίηση ^β				
Όχι	21 (55.3)	44 (50.0)	7 (53.8)	0.711
Ήπιο	6 (15.8)	20 (22.7)	5 (38.5)	
Μέτριο	7 (18.4)	16 (18.2)	1 (7.7)	
Σοβαρό	4 (10.5)	8 (9.1)	0 (0.0)	
Μείζονα Αιμορραγία ^β	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Ελάσσονα Αιμορραγία ^β	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Μετάγγιση ^β	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

^α μ.τ (τ.α): μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή δ.τ (ενδ.εύρος): διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β N(%)

HFNC: high flow nasal cannula, ΕΦΒ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΠΑΕ: περιφερειακή αρτηριακή εμβολή, ΙΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

*Στους 136 ασθενείς στους οποίους αξιολογήθηκε το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο

**Για τους 8 ασθενείς που είχαν HFNC

Πίνακας 6: Κλινικά καταληκτικά σημεία των ασθενών με COVID-19 με σοβαρής βαρύτητας νόσου (N=127)

	Δοσολογία της ηπαρίνης			p-τιμή
	Κλασική προφυλακτική (N=28)	Ενδιάμεση (N=79)	Θεραπευτική (N=20)	
Πρώιμα καταληκτικά σημεία				
Διασωλήνωση ^β	4 (14.3)	17 (21.5)	3 (15.0)	0.723
Θάνατος* ^β	3 (12.5)	1 (1.6)	1 (5.9)	0.068
Ημέρες νοσηλείας* ^α	14 (12, 19)	16 (12, 21)	15.5 (11, 19.5)	0.890
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία				
HFNC ^β	7 (25.0)	30 (38.0)	10 (50.0)	0.201
Ημέρες σε HFNC** ^α	9 (5.7)	8.2 (4.4)	7.6 (3.9)	0.903
BiPAP/Cpap ^β	3 (10.7)	3 (3.8)	1 (5.0)	0.334
Ημέρες οξυγονοθεραπείας ^α	12.5 (10, 17)	14 (10, 17.5)	11 (7, 16)	0.421
Θρομβωτικά επεισόδια ^β				
Πνευμονική εμβολή	1 (3.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	1.000
ΕΦΒ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1.000
ΠΑΕ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ΙΑΕΕ	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.378
ΟΕΜ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ARDS την ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα και σταδιοποίηση ^β				
Όχι	1 (3.6)	4 (5.1)	0 (0.0)	

	Ήπιο	6 (21.4)	15 (19.0)	3 (15.0)	0.919
	Μέτριο	11 (39.3)	25 (31.6)	9 (45.0)	
	Σοβαρό	10 (35.7)	35 (44.3)	8 (40.0)	
Μείζονα Αιμορραγία ^β		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ελάσσονα Αιμορραγία ^β		0 (0.0)	1 (1.3)	1 (5.0)	0.338
Μετάγγιση ^β		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

^α μ.τ (τ.α): μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή δ.τ (ενδ.εύρος): διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β N(%)

HFNC: high flow nasal cannula, **ΕΦΒ:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, **ΠΑΕ:** περιφερειακή αρτηριακή εμβολή, **ΙΑΕΕ:** ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, **OEM:** οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, **ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome

*Στους 103 ασθενείς στους οποίους αξιολογήθηκε το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο

**Για τους ασθενείς που είχαν HFNC

Πίνακας 7: Μεταβολή του ARDS από την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο στην ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα των ασθενών με COVID-19 με σοβαρής βαρύτητας νόσου (N=127)

Δοσολογία της ηπαρίνης	ARDS την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο	ARDS την ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα			
		Όχι	Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό
Κλασική προφυλακτική	Όχι	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
	Ήπιο	0 (0.0)	6 (21.4)	7 (25.0)	2 (7.1)
	Μέτριο	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	7 (25.0)
	Σοβαρό	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Ενδιάμεση	Όχι	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	5 (6.3)
	Ήπιο	4 (5.1)	11 (13.9)	15 (19.0)	10 (12.7)
	Μέτριο	0 (0.0)	2 (2.5)	7 (8.9)	12 (15.2)
	Σοβαρό	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	8 (10.1)
Θεραπευτική	Όχι	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ήπιο	0 (0.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	4 (20.0)
	Μέτριο	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (15.0)
	Σοβαρό	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο παρουσιάζουν ομοιομορφία ως προς την ηλικία και το φύλο μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων, με εξαίρεση την ελάχιστη υπεροχή του ανδρικού φύλου, που είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας, στην ομάδα με την ενδιάμεση δοσολογία. Επίσης, παρατηρούμε ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες που παρουσιάζουν οι ασθενείς και των τριών δοσολογικών σχημάτων είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο υποθυρεοειδισμός. Στην κλασική προφυλακτική και ενδιάμεση δοσολογία παρατηρούμε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και

λήψη ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης προ της εισαγωγής, χαρακτηριστικά που δεν είχαν οι ασθενείς στο θεραπευτικό σχήμα. Παρόμοιος είναι ο μέσος όρος των ημερών για την εισαγωγή στο νοσοκομείο και αυτών μέχρι την ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα από την ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου, μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων. Επίσης, δεν παρατηρείται διαφορά στην βαρύτητα της αξονικής τομογραφίας θώρακα μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων. Παρατηρούμε, επίσης, ότι η μέση τιμή των Supar, IL-6, φερριτίνης, LDH, ινωδογόνου, του λόγου των ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (N/L) και D-DIMER κατά την εισαγωγή τους είναι λίγο μεγαλύτερη στους ασθενείς υπό θεραπευτική δοσολογία, ενώ η μέση τιμή των CRP, aPTT, INR, PT είναι παρόμοια μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων. Επίσης παρατηρούμε ότι οι ασθενείς στο ενδιάμεσο και θεραπευτικό σχήμα παρουσιάζουν πτώση στη μέση τιμή της LDH στο δεύτερο στιγμιότυπο καταγραφής, μόνο στο θεραπευτικό σχήμα πτώση της μέσης τιμής του λόγου N/L και μείωση στο μισό ποσοστό των ασθενών που απ' την εισαγωγή είχαν πάνω από 1000 ng/ml d-dimer. Σε όλα τα σχήματα η διάμεση τιμή των D-DIMER και του ινωδογόνου αυξάνονται ελάχιστα. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν τιμή D-DIMER κάτω του 1000 ng/ml, και οι περισσότεροι που είχαν παθολογικές τιμές D-DIMER ήταν στο θεραπευτικό σχήμα. Επίσης, από τους ασθενείς με μέτρια νόσο κατά την εισαγωγή, ελάχιστοι είχαν sic και sofa score μεγαλύτερο ή ίσο του 4, ενώ το ποσοστό αυτών που είχαν ίσο με 3 ήταν μεγαλύτερο στη θεραπευτική δοσολογία απ' ότι στα άλλα σχήματα. Υψηλότερη ήταν και η τιμή του sic score στο θεραπευτικό σχήμα, με το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν 19% πιθανότητα θανάτου σε 28 μέρες να είναι μεγαλύτερο σ' αυτό το σχήμα. Οι ασθενείς, λοιπόν, που είχαν μέτριας βαρύτητας νόσο είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα, με εξαίρεση τις συννοσηρότητες του σακχαρώδη διαβήτη, της στεφανιαίας νόσου, των αγγειακών εγκεφαλικών και τη λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που σχεδόν απουσίαζαν στη θεραπευτική δοσολογία, στην οποία η εργαστηριακή εικόνα ήταν λίγο χειρότερη και η πιθανότητα θανάτου σε 28 ημέρες λίγο μεγαλύτερη σε σχέση με τα άλλα σχήματα. Δεν υπήρξε διαφορά ως προς το θάνατο, τη διασωλήνωση και την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων, ο αριθμός των παραπάνω καταληκτικών σημείων ήταν ελάχιστος σ' αυτούς τους ασθενείς, και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Οι ημέρες νοσηλείας στο θεραπευτικό σχήμα ήταν κατά μέσο όρο μία και δύο ημέρες λιγότερες σε σχέση με το προφυλακτικό και το ενδιάμεσο αντίστοιχα. Η μέση τιμή των ημερών

οξυγονοθεραπείας ήταν κατά 2,5 και μία ημέρες λιγότερες στην θεραπευτική σε σχέση με την κλασική προφυλακτική και ενδιάμεση δοσολογία αντίστοιχα. Επίσης, το ARDS που ανέπτυξαν κατά την νοσηλεία οι μέτριας βαρύτητας ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ήταν κυρίως ήπιο, και κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε σοβαρό, ενώ στα άλλα δύο δοσολογικά σχήματα το ήπιο, μέτριο και σοβαρό παρουσιάστηκαν σε σχεδόν ίσα ποσοστά. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν υπήρξε καμία αιμορραγία. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα δεν είναι στατιστικώς σημαντικά.

Στους ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας νόσο παρατηρείται ομοιομορφία ως προς την ηλικία μεταξύ των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων, αλλά υπεροχή του ανδρικού φύλου στα σχήματα με την ενδιάμεση και θεραπευτική δοσολογία. Υπάρχει ομοιομορφία ως προς τις συννοσηρότητες που συνήθως είχαν οι ασθενείς, και αυτές ήταν η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπήρξαν και εδώ στο κλασικό προφυλακτικό και ενδιάμεσο δοσολογικό σχήμα ηπαρίνης σε σχέση με το θεραπευτικό. Ο μέσος όρος των ημερών για την εισαγωγή στο νοσοκομείο από την ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου ήταν μεγαλύτερος στο θεραπευτικό σχήμα κατά 2.2 και 1.7 ημέρες σε σχέση με το προφυλακτικό και το ενδιάμεσο δοσολογικό σχήμα αντίστοιχα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σοβαρή νόσο είχαν ARDS κατά την εισαγωγή, με παρόμοια σταδιοποίηση της βαρύτητας του ARDS μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων. Ο μέσος όρος των ημερών μέχρι την ημέρα με τη χειρότερη κλινική εικόνα από την ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου ήταν μεγαλύτερος στο θεραπευτικό σχήμα κατά 2.6 και 1.5 σε σχέση με το κλασικό προφυλακτικό και ενδιάμεσο δοσολογικό σχήμα ηπαρίνης αντίστοιχα. Βλέπουμε ότι ο μέσος όρος της πνευμονικής προσβολής στην αξονική τομογραφία θώρακος ήταν άνω του 50% στο θεραπευτικό σχήμα, ενώ στα άλλα δύο δοσολογικά σχήματα ήταν κάτω του 50%. Η μέση τιμή των Supar, IL-6, φερριτίνης, LDH, CRP, του λόγου των ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (N/L), PT και D-DIMER κατά την εισαγωγή τους ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς υπό θεραπευτική δοσολογία, ενώ η μέση τιμή των aPTT και INR ήταν παρόμοια μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων. Στο θεραπευτικό σχήμα δεν παρατηρούμε περαιτέρω αύξηση των D-DIMER στην χειρότερη κλινικά ημέρα, κάτι που παρατηρείται στα δύο άλλα δοσολογικά σχήματα.

Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν τιμή D-DIMER κάτω του 1000 ng/ml, και αυτοί που κατά την εισαγωγή είχαν παθολογική τιμή d-dimer ήταν οι περισσότεροι στο θεραπευτικό σχήμα. Από τους ασθενείς με βαριά νόσο κατά την εισαγωγή, ελάχιστοι είχαν SIC score μεγαλύτερο ή ίσο του 4, ενώ το ποσοστό αυτών που είχαν ίσο με 3 ήταν μεγαλύτερο στη θεραπευτική δοσολογία. Οι ασθενείς που είχαν sofa score ίσο του 4 ήταν ελάχιστοι, και το ποσοστό αυτών που είχαν ίσο με 3 ήταν παρόμοιο μεταξύ της ενδιάμεσης και θεραπευτικής δοσολογίας, και μικρότερο στο προφυλακτικό σχήμα.

Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς στο θεραπευτικό σχήμα καθυστέρησαν μέχρι και δύο ημέρες περίπου να προσέλθουν στο νοσοκομείο, είχαν χειρότερη απεικονιστική εικόνα με μέσο όρο προσβολής των πνευμόνων πάνω από το 50%, χειρότερες εργαστηριακές τιμές, με παρόλα αυτά καθυστέρηση στην επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας μέχρι και 2.6 ημέρες σε σχέση με τα άλλα δύο δοσολογικά σχήματα. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά προδιαθέτουν για χειρότερη κλινική έκβαση τους ασθενείς στο θεραπευτικό σχήμα. Τα πρωταρχικά και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στους σοβαρά ασθενείς μπορεί να μην είναι στατιστικώς σημαντικά, παρατηρούμε όμως ότι δεν υπάρχει διαφορά του ποσοστού των διασωληνώσεων μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων, με λίγο υψηλότερο το ποσοστό των διασωληνώσεων στην ενδιάμεση. Ελάχιστα υψηλότερο είναι το ποσοστό των θανάτων στο κλασικό προφυλακτικό σχήμα σε σχέση με τα άλλα. Οι ημέρες οξυγονοθεραπείας ήταν κατά 1.5 και 3 λιγότερες στο θεραπευτικό σχήμα απ' ό τι στο προφυλακτικό και ενδιάμεσο. Παρόλο που το ποσοστό των ασθενών που τέθηκε σε HFNC είναι μεγαλύτερο στους υπό θεραπευτική ηπαρίνη με αμέσως μετά να ακολουθεί το ενδιάμεσο σχήμα, οι ημέρες στο HFNC στους βαριά ασθενείς που πήραν εξιτήριο ήταν κατά 1,4 λιγότερες στο θεραπευτικό απ' ό τι στο σχήμα με την προφυλακτική ηπαρίνη. Στο κλασικό προφυλακτικό δοσολογικό σχήμα οι ασθενείς εμφάνισαν σε ίδιο περίπου ποσοστό μέτριο και σοβαρό ARDS, όπως και στο θεραπευτικό σχήμα, ενώ στο ενδιάμεσο οι περισσότεροι εμφάνισαν σοβαρό. Επίσης, ενώ βλέπουμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν μέτριο ARDS κατά την εισαγωγή και ελάμβαναν προφυλακτική ή ενδιάμεση δοσολογία οδηγούνταν σε σοβαρό ARDS, στη θεραπευτική δοσολογία παρατηρούμε τους μισούς να παραμένουν σε μέτριας βαρύτητας και τους υπόλοιπους να μεταπίπτουν σε σοβαρό. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι ασθενείς υπό θεραπευτική ηπαρίνη ήταν πιο

βαριά και με χειρότερους προγνωστικούς παράγοντες απ' τους υπόλοιπους αλλά είχαν λιγότερες ημέρες οξυγονοθεραπείας, παραμονής σε HFNC, μικρότερη επιδείνωση σε σοβαρό ARDS. Στη προφυλακτική και ενδιάμεση δοσολογία έχουμε τη διάγνωση θρομβωτικών επεισοδίων, κάτι που δεν παρατηρείται στη θεραπευτική.

Τέλος, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική σχέση του θανάτου με την ηλικία και, πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι οι ασθενείς που πέθαναν είχαν μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με αυτούς που δεν πέθαναν, ενώ δεν υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του θανάτου και του αριθμού των συννοσηροτήτων. Σημαντική συσχέτιση υπάρχει και μεταξύ της ηλικίας με τη διασωλήνωση και του αριθμού των συννοσηροτήτων με την διασωλήνωση, με αυτούς με μεγαλύτερη ηλικία και περισσότερες συννοσηρότητες να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να διασωληνωθούν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη συγκρίθηκαν διαφορετικές δοσολογίες ηπαρίνης ξεχωριστά στους μέτριας και σοβαρής βαρύτητας νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 εκτός ΜΕΘ ως προς την κλινική έκβαση που ήταν ο θάνατος, η διασωλήνωση, οι ημέρες νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας, τα θρομβωτικά επεισόδια, η τοποθέτηση σε HFNC, BiPA ή CPAP, οι ημέρες σε αυτά, η εμφάνιση ARDS, ο βαθμός επιδείνωσής του και οι αιμορραγίες. Στους μέτριας βαρύτητας νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 ο θάνατος, η διασωλήνωση, η τοποθέτηση σε HFNC, BiPA ή CPAP, και η εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου συνέβησαν σπάνια και δεν επηρεάστηκαν από την θεραπευτική δοσολογία. Παρατηρήθηκαν λιγότερες ημέρες νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας και κυρίως ήπιο ARDS στους υπό θεραπευτική ηπαρίνη σε σχέση με τα άλλα δοσολογικά σχήματα, ευρήματα που όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά και δεν μπορούν να μας οδηγήσουν σε ασφαλές συμπέρασμα για το όφελος της θεραπευτικής ηπαρίνης σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν αιμορραγίες. Στους βαριά ασθενείς νοσηλευόμενους με COVID-19 δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς του θανάτου και τη διασωλήνωση, οπότε δεν υπήρξε όφελος από τη θεραπευτική δοσολογία ως προς αυτά, αλλά τα ευρήματα δεν ήταν ισχυρά. Ελάχιστα λιγότερες ημέρες νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας, παραμονής σε HFNC και μικρότερο ποσοστό επιδείνωσης σε σοβαρό από μέτριο ARDS παρατηρήθηκε στους υπό θεραπευτική ηπαρίνη σε σχέση με τους υπόλοιπους, ευρήματα που επίσης δεν είναι στατιστικώς σημαντικά και δεν

μας επιτρέπουν να αναπτύξουμε με ασφάλεια συμπεράσματα για το όφελος της θεραπευτικής δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες αιμορραγίες ή μεταγίσεις.

Στις 24 Φεβρουαρίου του 2022 έχουμε τη δημοσίευση νέων συστάσεων για την αντιπηκτική αγωγή στην COVID-19 από το US National Institutes of Health (NIH) που συστήνει τη χρήση θεραπευτικής δοσολογίας αντιπηκτικής αγωγής, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης ή μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, στους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που λαμβάνουν χαμηλής ροής οξυγονοθεραπεία, έχουν παθολογική τιμή d-dimer και δεν έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που λαμβάνουν φροντίδα τύπου ΜΕΘ καθώς και υψηλής ροής οξυγονοθεραπεία συστήνεται η χρήση κλασικής προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, και συστήνεται να μην χρησιμοποιούνται υψηλότερες δοσολογίες αντιπηκτικής αγωγής. Η δημιουργία αυτών των συστάσεων από το US NIH στηρίχθηκε στις μελέτες RAPID-TRIAL, ATTACC, REMAP-CAP, ACTIV-4a και HEP-COVID που αναφέρθηκαν παραπάνω.^{xliii} Στις ATTACC, REMAP-CAP και ACTIV-4a συγκρίθηκαν η θεραπευτική, ενδιάμεση και προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε όσους νοσηλευόμενους δεν έχρηζαν φροντίδας τύπου ΜΕΘ, δηλαδή σε όσους έλαβαν οξυγονοθεραπεία και δεν είχαν αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Από αυτές προέκυψε ότι δεν επηρεάστηκε ο θάνατος ή οι ημέρες νοσηλείας, αλλά αυξήθηκαν οι ημέρες ελεύθερες υποστήριξης οργάνων στους υπό θεραπευτική σε σχέση με την κλασική θρομβοπροφύλαξη.^{xxx, xxxi} Στη μελέτη μας συγκρίναμε και εμείς τα τρία παραπάνω δοσολογικά σχήματα ηπαρίνης σε ασθενείς που δεν είχαν αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και που όλοι έχρηζαν οξυγονοθεραπείας, και δεν βρήκαμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο θάνατο και τη διασωλήνωση, αλλά μικρή μείωση των ημερών νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας και στους σοβαρά ασθενείς λιγότερες μέρες σε HFNC, που όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Στην RAPID TRIAL, στην οποία συγκρίθηκε η θεραπευτική με την προφυλακτική ηπαρίνη, στους ασθενείς με υποξία και υψηλή τιμή d-dimer, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την εισαγωγή σε ΜΕΘ, στον μη επεμβατικό ή μηχανικό αερισμό ή το θάνατο, αλλά η θεραπευτική δοσολογία μείωσε τον θάνατο από όλες τις αιτίες.^{xxix} Στην HEP-COVID συγκρίθηκε η θεραπευτική με την προφυλακτική ηπαρίνη χαμηλού μοριακού μοριακού βάρους, στους ασθενείς με d-dimer πάνω από το τετραπλάσιο του φυσιολογικού ή SIC score

≥ 4 που έχρηζαν οξυγονοθεραπείας, και βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επεισοδίων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αρτηριακής θρομβοεμβολής και του θανάτου από όλες τις αιτίες στους υπό θεραπευτική ηπαρίνη, αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το θάνατο.^{xxxii} Στην μελέτη μας έχουμε τον διαχωρισμό των ασθενών ανάλογα με την κλινική και απεικονιστική εικόνα, ενώ στις δύο τελευταίες γίνεται με βάση της εργαστηριακής τιμής των d-dimer και του sic score. Οι τελευταίοι δύο παράμετροι σημειώνονται και από εμάς, αλλά υψηλές τιμές αυτών κατά την εισαγωγή δεν παρατηρήθηκαν σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού της μελέτης μας, και οι χειρότερες τιμές εντοπίστηκαν στο θεραπευτικό σχήμα στους μέτριας και σοβαρής βαρύτητας. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο πληθυσμός της HEP-COVID ήταν πιο κοντά σε αυτόν της μελέτης μας που επιλέξαμε να βάλουμε θεραπευτική ηπαρίνη. Δηλαδή, οι μέτριας βαρύτητας υπό θεραπευτική ή αυτοί που δεν τέθηκαν σε HFNC σοβαρής βαρύτητας υπό θεραπευτική, δηλαδή οι σοβαρά που δεν έλαβαν επιπέδου MEΘ φροντίδα. Με την διαφορά ότι συνολικός πληθυσμός της μελέτης μας είχε καλύτερους προγνωστικούς παράγοντες από τον πληθυσμό της HEP-COVID. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν βρήκαμε και εμείς στατικούς σημαντική διαφορά στο θάνατο ή τη διασωλήνωση, αλλά στους βαριά μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων, που δεν ήταν όμως στατιστικώς σημαντική.

Η American Society of Hematology (ASH) δημοσίευσε επίσης το 2022 τις νέες της συστάσεις για την αντιπηκτική αγωγή στη COVID-19, και συστήνει τη χρήση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε όσους ασθενείς έχουν οξεία νόσο COVID-19, δηλαδή έχουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, υποξία που μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία χωρίς όμως την ανάγκη για εντατική φροντίδα, και στους οποίους δεν υποπτευόμαστε ή διαγνώσαμε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή έχουν άλλη ένδειξη για χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν σε αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι η χρήση θεραπευτικής έναντι της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά δεν έχει διαφορά ως προς το θάνατο, την εισαγωγή σε MEΘ, τα θρομβωτικά επεισόδια, αλλά μειώνει τους θανάτους όλων των αιτιών και μειώνει το ποσοστό αυτών που οδηγούνται σε οργανική ανεπάρκεια. Από αυτή τη μελέτη προέκυψε για τη θεραπευτική δοσολογία ελάχιστη έως καθόλου διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες.^{xliv} Στη δική μας μελέτη ο πληθυσμός που ταυτίζεται με τον παραπάνω είναι οι μέτριας βαρύτητας ασθενείς μας, και κάποιοι από τους ασθενείς με σοβαρής

βαρύτητας νόσο, αν θεωρήσουμε, όπως γίνεται σε πολλές μελέτες αναφορά, ότι το HFNC είναι φροντίδα τύπου MEΘ. Κι εμείς δεν είδαμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο θάνατο και τη διασωλήνωση σε όλους τους ασθενείς, και στους μέτριας βαρύτητας στα θρομβωτικά επεισόδια. Μη στατιστικά σημαντική ήταν, αλλά παρατηρήθηκε μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων, της εμφάνισης μέτριου και σοβαρού ARDS σε αυτούς που δεν είχαν κατά την εισαγωγή, και της εξέλιξης του μέτριου ARDS από την εισαγωγή σε σοβαρό στο θεραπευτικό σχήμα, σε σχέση με τα άλλα σχήματα. Αν και δεν ήταν ισχυρό για να το στηρίξουμε, παρατηρούμε κι εμείς όφελος ως προς τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και τη μείωση του ποσοστού που αναπτύσσουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Επίσης, δεν καταγράφηκαν μείζονες αιμορραγίες ή μεταγγίσεις.

Μία άλλη μεγάλη μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Μάιο του 2022, η Swiss COVID-HEP, η οποία σύγκρινε την θεραπευτική με την ενδιάμεση και την κλασική προφυλακτική στους ασθενείς με οξεία νόσο και τιμή d-dimer άνω του 1000ng/ml ή των σε ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, ως προς το θάνατο σε 30 μέρες όλων των αιτιών, την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, την αρτηριακή θρόμβωση και την DIC, δεν οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει όφελος από την θεραπευτική δόσολογία κάτι όμως που δεν ήταν ισχυρό και δεν μπορούσε να οδηγηθεί σε συμπέρασμα. Το αποτέλεσμα αυτό το απέδωσαν στο ότι ο πληθυσμός των ασθενών τους δεν είχε παρόμοια υψηλό κίνδυνο για θάνατο ή θρόμβωση σε σχέση με πληθυσμούς άλλων μελετών^{xlv}, όπως και ο δικός μας πληθυσμός.

Τα μη ισχυρά αποτελέσματα της μελέτης μας συμβαδίζουν με τα τελευταία δεδομένα δημοσιευμένων κλινικών μελετών, που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει όφελος ως προς το θάνατο και τη διασωλήνωση από τη χρήση υψηλότερων δόσολογικών σχημάτων αντιπηκτικής αγωγής στους μέτρια, βαριά και με ανάγκη φροντίδας τύπου MEΘ ασθενείς και πως αυτή είναι ασφαλής, αλλά δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα. Η ASH περιγράφει μείωση του ποσοστού αυτών που οδηγούνται σε οργανική ανεπάρκεια υπό θεραπευτική ηπαρίνη, κι εμείς παρατηρήσαμε μείωση της εμφάνισης μέτριου και σοβαρού ARDS όταν αυτό δεν υπήρχε στην εισαγωγή και μείωση της επιδείνωσης του μέτριου σε σοβαρό, ευρήματα όμως μη ισχυρά. Μη ισχυρά ήταν και τα ευρήματα λιγότερων ημερών νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας και ημερών σε HFNC στο θεραπευτικό σχήμα στη μελέτη μας, ενώ από τη μελέτη HEP-

COVID προκύπτει το συμπέρασμα ότι υπάρχουν περισσότερες ημέρες ελεύθερες υποστήριξης οργάνων στο σχήμα αυτό.

Τα προβλήματα που εντοπίστηκαν κατά τη διενέργεια της μελέτης ήταν, αρχικά, ότι οι ασθενείς δεν ήταν ισάριθμοι μεταξύ των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών διέφεραν μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων, αυτοί που ελάμβαναν από πριν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για στεφανιαία νόσο, παλιό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σακχαρώδη διαβήτη συνήθως δεν ελάμβαναν θεραπευτική αντιπηκτική ώστε να συνεχίσουν το αντιαιμοπεταλιακό παράλληλα με την αντιπηκτική αγωγή κατά την νοσηλεία τους, έτσι οι ασθενείς με τις παραπάνω συννοσηρότητες ήταν λιγότεροι στο θεραπευτικό σχήμα. Αυτό επηρεάζει την αξιοπιστία της μελέτης γιατί αποδείξαμε ότι ο αριθμός των συννοσηροτήτων σχετίζεται σημαντικά με την διασωλήνωση. Έτσι και οι περισσότερες διασωληνώσεις στην ομάδα με μέτριας βαρύτητας νόσο υπό ενδιάμεση δοσολογία μπορεί να οφείλεται σε αυτό. Επίσης, τα sofa, sic score και d-dimer ήταν πολύ υψηλά σε μικρό ποσοστό του πληθυσμού της μελέτης, με το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο και θρόμβωση να είναι πολύ χαμηλότερο στη μελέτη μας σε σχέση με άλλες δημοσιευμένες μελέτες, με αποτέλεσμα να μην μας επιτρέπει ίσως να δούμε το όφελος της θεραπευτικής δοσολογίας. Τέλος, επειδή σημαντικό ρόλο στην επιλογή της δοσολογίας της ηπαρίνης είχε η αρχική εκτίμηση της κλινικής βαρύτητας του ασθενή από τον θεράποντα ιατρό, και όπως περιγράφηκε παραπάνω οι ασθενείς στο θεραπευτικό σχήμα, και ιδιαίτερα οι βαριά είχαν χειρότερους προγνωστικούς παράγοντες και ακτινολογική εικόνα από όλους τους υπόλοιπους, πιθανόν εκεί να οφείλονται τα μεγαλύτερα ποσοστά τοποθέτησης σε HFNC και εμφάνισης μέτριου και σοβαρού ARDS στους υπό θεραπευτική απ' ότι σε κλασική προφυλακτική. Ο διαχωρισμός, λοιπόν των ασθενών ανάλογα με την κλινική και απεικονιστική εικόνα, μπορεί να υστερεί ως προς την αναζήτηση αυτών που έχουν περισσότερο όφελος από το θεραπευτικό σχήμα αντιπηκτικής αγωγής, σε σχέση με άλλους διαχωρισμούς που χρησιμοποιούν εκτός από την οξυγονοθεραπεία και την τιμή των d-dimer και του sic score.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΕΣΜΑΤΑ

Από την αναδρομική μελέτη προκύπτει ότι δεν υπάρχει όφελος ως προς το θάνατο και τη διασωλήνωση από τη χρήση υψηλότερων δοσολογικών σχημάτων

αντιπηκτικής αγωγής στους μέτρια και βαριά ασθενείς με COVID-19, αλλά στο θεραπευτικό σχήμα παρατηρείται μείωση των ημερών νοσηλείας, οξυγονοθεραπείας, παραμονής σε HFNC, της εμφάνισης μέτριου και σοβαρού ARDS όταν αυτό δεν υπήρχε στην εισαγωγή και της επιδείνωση του μέτριου σε σοβαρό, και απουσία μείζονα αιμορραγίας, ευρήματα όμως μη ισχυρά που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα, διότι υπήρχαν αρκετά προβλήματα στη μελέτη μας που οδήγησαν σε bias. Θα πρέπει να συνεχίσουν να γίνονται κλινικές μελέτες για την αναζήτηση της σωστής δοσολογίας αντιπηκτικής αγωγής ανάλογα με την βαρύτητα του ασθενή με COVID-19, κάτι που θα μπορούσε να μας βοηθήσει και στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης της αντιπηκτικής αγωγής στη νόσο.

ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη σε τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο την περίοδο από 1 Οκτωβρίου έως 30 Δεκεμβρίου 2020, που αναζήτησε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του δοσολογικού σχήματος της ηπαρίνης και της κλινικής έκβασης των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, μέτριας και σοβαρής βαρύτητας. Τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά και δεν προέκυψε κάποιο ασφαλές συμπέρασμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ⁱ Zunyou Wu and Jennifer M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA* 323, no. 13 (April 7, 2020): 1239–42, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- ⁱⁱ “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard,” accessed March 27, 2022, <https://covid19.who.int>.
- ⁱⁱⁱ Nishant R. Tiwari et al., “COVID-19 and Thrombotic Microangiopathies,” *Thrombosis Research* 202 (June 2021): 191–98, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.012>.
- ^{iv} Evangelos Terpos et al., “Hematological Findings and Complications of COVID-19,” *American Journal of Hematology* 95, no. 7 (July 2020): 834–47, <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
- ^v Noppacharn Uprasert et al., “Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 27 (January 14, 2021): 1076029620987629, <https://doi.org/10.1177/1076029620987629>.
- ^{vi} Juan Esteban Gómez-Mesa et al., “Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19,” *Current Problems in Cardiology* 46, no. 3 (March 1, 2021): 100742, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>.
- ^{vii} Hidesaku Asakura and Haruhiko Ogawa, “COVID-19-Associated Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation,” *International Journal of Hematology*, November 7, 2020, 1–13, <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>.
- ^{viii} “SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2 - PubMed,” accessed May 16, 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970989/>.
- ^{ix} Ioannis P. Trougakos et al., “Insights to SARS-CoV-2 Life Cycle, Pathophysiology, and Rationalized Treatments That Target COVID-19 Clinical Complications,” *Journal of Biomedical Science* 28, no. 1 (January 12, 2021): 9, <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
- ^x Ramin Lotfi, Rasoul Nasiri Kalmarzi, and Seyed Askar Roghani, “A Review on the Immune Responses against Novel Emerging Coronavirus (SARS-CoV-2),” *Immunologic Research* 69, no. 3 (June 1, 2021): 213–24, <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09198-0>.
- ^{xi} Cynthia Magro et al., “Complement Associated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19 Infection: A Report of Five Cases,” *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 220 (June 2020): 1–13, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
- ^{xii} Panagiotis Skendros et al., “Complement and Tissue Factor-Enriched Neutrophil Extracellular Traps Are Key Drivers in COVID-19 Immunothrombosis,” *The Journal of Clinical Investigation* 130, no. 11 (November 2, 2020): 6151–57, <https://doi.org/10.1172/JCI141374>.
- ^{xiii} Charles J. Lowenstein and Scott D. Solomon, “Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease,” *Circulation* 142, no. 17 (October 27, 2020): 1609–11, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>.

-
- ^{xiv} David M. Smadja et al., “COVID-19 Is a Systemic Vascular Hemopathy: Insight for Mechanistic and Clinical Aspects,” *Angiogenesis* 24, no. 4 (2021): 755–88, <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>.
- ^{xv} Junxian Yang et al., “Insights Into Immunothrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13,” *Frontiers in Immunology* 11 (2020): 610696, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610696>.
- ^{xvi} Christopher R. Parish, “The Role of Heparan Sulphate in Inflammation,” *Nature Reviews Immunology* 6, no. 9 (September 2006): 633–43, <https://doi.org/10.1038/nri1918>.
- ^{xvii} Christopher R. Parish, “Heparan Sulfate and Inflammation,” *Nature Immunology* 6, no. 9 (September 2005): 861–62, <https://doi.org/10.1038/ni0905-861>.
- ^{xviii} Marcel Levi and Beverley J. Hunt, “Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: An Illustrated Review,” *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4, no. 5 (2020): 744–51, <https://doi.org/10.1002/rth2.12400>.
- ^{xix} Toshifumi Matsuyama et al., “An Aberrant STAT Pathway Is Central to COVID-19,” *Cell Death and Differentiation* 27, no. 12 (December 2020): 3209–25, <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7>.
- ^{xx} Joan Loo, Daniella A. Spittle, and Michael Newnham, “COVID-19, Immunothrombosis and Venous Thromboembolism: Biological Mechanisms,” *Thorax* 76, no. 4 (April 2021): 412–20, <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>.
- ^{xxi} Alex C. Spyropoulos et al., “Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, May 27, 2020, 10.1111/jth.14929, <https://doi.org/10.1111/jth.14929>.
- ^{xxii} Ahmed M. Kamel et al., “Anticoagulation Outcomes in Hospitalized Covid-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies,” *Reviews in Medical Virology* 31, no. 3 (May 2021): e2180, <https://doi.org/10.1002/rmv.2180>.
- ^{xxiii} Mathieu Artifoni et al., “Systematic Assessment of Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients Receiving Thromboprophylaxis: Incidence and Role of D-Dimer as Predictive Factors,” *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 50, no. 1 (2020): 211–16, <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.
- ^{xxiv} Kadir Canoglu and Bengu Saylan, “Therapeutic Dosing of Low-Molecular-Weight Heparin May Decrease Mortality in Patients with Severe COVID-19 Infection,” *Annals of Saudi Medicine* 40, no. 6 (December 2020): 462–68, <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.462>.
- ^{xxv} Sandra Jonmarker et al., “Dosing of Thromboprophylaxis and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients,” *Critical Care (London, England)* 24, no. 1 (November 23, 2020): 653, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03375-7>.
- ^{xxvi} Vittorio Pavoni et al., “Venous Thromboembolism and Bleeding in Critically Ill COVID-19 Patients Treated with Higher than Standard Low Molecular Weight Heparin Doses and Aspirin: A Call to Action,” *Thrombosis Research* 196 (December 2020): 313–17, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.013>.
- ^{xxvii} Pierre Fontana et al., “Venous Thromboembolism in COVID-19: Systematic Review of Reported Risks and Current Guidelines,” *Swiss Medical Weekly* 150 (June 15, 2020): w20301, <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20301>.
- ^{xxviii} Parham Sadeghipour 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,” *JAMA* 325, no. 16 (April 27, 2021): 1–11, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>.

^{xxix} Michelle Sholzberg 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* 375 (October 14, 2021): n2400, <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>.

^{xxx} REMAP-CAP Investigators et al., “Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19,” *The New England Journal of Medicine* 385, no. 9 (August 26, 2021): 777–89, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>.

^{xxxi} ATTACC Investigators et al., “Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19,” *The New England Journal of Medicine* 385, no. 9 (August 26, 2021): 790–802, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>.

^{xxxii} Alex C. Spyropoulos 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 Internal Medicine* 181, no. 12 (December 1, 2021): 1612–20, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>.

^{xxxiii} Lana Wahid and Thomas L. Ortel, “Anticoagulant Therapy in Patients Hospitalized With COVID-19,” *JAMA Internal Medicine* 181, no. 12 (December 1, 2021): 1621–22, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6212>.

^{xxxiv} Marco Francone et al., “Chest CT Score in COVID-19 Patients: Correlation with Disease Severity and Short-Term Prognosis,” *European Radiology* 30, no. 12 (December 2020): 6808–17, <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>.

^{xxxv} J. Lakhani and D. Lakhani, “Can Pulse Oximetric Saturation (SpO₂)/Fraction of Inspired Oxygen (FiO₂) Ratio Surrogate PaO₂/ FiO₂ Ratio in Diagnosing Acute Respiratory Failure?,” 2016, [https://www.semanticscholar.org/paper/Can-pulse-oximetric-saturation-\(SpO₂\)/Fraction-of-Inspired-Oxygen-\(FiO₂\)-Ratio-Surrogate-PaO₂/FiO₂-Ratio-in-Diagnosing-Acute-Respiratory-Failure-2016](https://www.semanticscholar.org/paper/Can-pulse-oximetric-saturation-(SpO2)%2Ffraction-of-Lakhani-Lakhani/381f31c008f6ab2f6d8d5bd029975e92e2294c62).

^{xxxvi} Masaji Nishimura, “High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects,” *Respiratory Care* 61, no. 4 (April 2016): 529–41, <https://doi.org/10.4187/respcare.04577>.

^{xxxvii} Niall D. Ferguson et al., “The Berlin Definition of ARDS: An Expanded Rationale, Justification, and Supplementary Material,” *Intensive Care Medicine* 38, no. 10 (October 2012): 1573–82, <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>.

^{xxxviii} George A. Wells et al., *Bleeding Classification System Definitions, Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration [Internet]* (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542934/>.

^{xxxix} Evdoxia Kyriazopoulou et al., “Early Treatment of COVID-19 with Anakinra Guided by Soluble Urokinase Plasminogen Receptor Plasma Levels: A Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial,” *Nature Medicine* 27, no. 10 (October 2021): 1752–60, <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>.

^{xl} Ariel Izcovich et al., “Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review,” *PLoS One* 15, no. 11 (2020): e0241955, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>.

^{xli} Hongbing Li, Maojun Zhao, and Yingsheng Xu, “[Biochemical analysis between common type and critical type of COVID-19 and clinical value of neutrophil/lymphocyte ratio],” *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University* 40, no. 7 (July 30, 2020): 965–71, <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.07.08>.

^{xlii} Mayank Kapoor et al., “Disseminated Intravascular Coagulation Score and Sepsis-Induced Coagulopathy Score in Prediction of COVID-19 Severity: A Retrospective Analysis,” *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 25, no. 12 (December 2021): 1357–63, <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24056>.

^{xliii} “Antithrombotic Therapy,” COVID-19 Treatment Guidelines, accessed May 22, 2022, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.

^{xliiv} Adam Cuker et al., “American Society of Hematology Living Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: January 2022 Update on the Use of Therapeutic-Intensity Anticoagulation in Acutely Ill Patients,” *Blood Advances*, May 3, 2022, [bloodadvances.2022007561](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561), <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561>.

^{xliv} Marc Blondon et al., “Therapeutic Anticoagulation to Prevent Thrombosis, Coagulopathy, and Mortality in Severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP Randomized Clinical Trial,” *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 6, no. 4 (2022): e12712, <https://doi.org/10.1002/rth2.12712>.