



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ COVID-19»**

Υπό

ΚΕΡΑΜΙΔΑ Ι. ΓΕΩΡΓΙΟΥ

Ιατρού

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων: Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος
2. Κώτσιου Ουρανία
3. Μάλλη Φωτεινή

Αναπληρωματικό Μέλος: Ματσάγκας Μιλτιάδης

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά: “Association between oral antithrombotic treatment and COVID-19 outcomes”

Ευχαριστίες

*Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους καθηγητές που συνέβαλαν στη συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας κ. **Κώτσιου**, κ. **Γουργουλιάνη** και κ. **Ματσάγκα** για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση κατά την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.*

Θα ήταν παράληψη να μην αναφερθώ στην βοήθεια της κ. Σαμαρά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η λοίμωξη που προκαλείται από τον SARS CoV-2 (COVID-19) έχει ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και εμφανίζει σημαντική αγγειακή προσβολή. Υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν την αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων σε προσβεβλημένους ασθενείς.

Στόχος: Η διερεύνηση της συσχέτισης της χρόνιας από στόματος λήψης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη βαρύτητα νόσησης και τη θνητότητα της COVID-19.

Μέθοδοι: Αναδρομική μελέτη σειράς όλων των διαδοχικών ασθενών που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ενός τριτοβάθμιου κέντρου αναφοράς στην κεντρική Ελλάδα, μεταξύ της 1^{ης} Οκτωβρίου του 2020 και της 28^{ης} Φεβρουαρίου του 2021 και είχαν θετικό Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) μοριακό τεστ έναντι του SARS-CoV-2. Δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων βασιζόμενη στο ατομικό αναμνηστικό τους και καταγράφηκε η κλινική τους εικόνα καθώς και τα εργαστηριακά αποτελέσματα.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 353 διαδοχικοί ενήλικες. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 63,3 (± 16) έτη και το 59,8% ήταν άνδρες. Συνολικά 68 (19,2%) άτομα είχαν ήπια νόσηση, 144 (40,8%) είχαν μέτρια νόσηση ενώ 141 (40%) νόσησαν βαριά και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ ενώ 135 (38,2%) ασθενείς κατέληξαν. Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής σχεδόν διπλασίαζε την πιθανότητα βαριάς νόσησης (OR=2.20, p=0.035), ενώ η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση (OR=1.52, p=0.101). Επιπλέον, η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής στη μονοπαραγοντική ανάλυση αύξανε την πιθανότητα θανάτου πάνω από δύομιση φορές (OR=2.74, p=0.007), ενώ η λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση (OR=1.54, p=0.089). Κατά τη διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η χρόνια λήψη αντιπηκτικής (aOR=1.722, p=0.235) ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (OR=0.934, p=0.854) δε φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για τη βαρύτητα νόσησης. Ομοίως, ούτε η αντιπηκτική (aOR=2.01, p=0.131) ούτε η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (aOR=0.974, p=0.944) ήταν ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου για τη θνητότητα από COVID-19 κατά τη διενέργεια του πολυπαραγοντικού μοντέλου. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου

για βαριά νόσηση και για θνητότητα οφειλόμενη σε COVID-19 ταυτοποιήθηκαν η ηλικία, το άρρεν φύλο και το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

Συμπεράσματα: Η χρόνια λήψη αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δε φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση ή θάνατο προκαλούμενο από την COVID-19. Η διεξαγωγή περισσότερων μελετών κρίνεται απαραίτητη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων στο θέμα.

Λέξεις-κλειδιά: Αντιαιμοπεταλιακά, Αντιπηκτικά, Αντιθρομβωτικά, COVID-19, Βαρύτητα Νόσησης, Θνητότητα

Abstract

Introduction: The infection caused by SARS CoV-2 (COVID-19) has a wide range of symptoms with vessels being strongly contaminated. Data shows that there is a high incidence of thrombotic events in infected patients.

Aim: To examine the correlation between the chronic oral anticoagulant and antiplatelet therapy with COVID-19 severity and mortality.

Methods: A retrospective cohort study including consecutive patients that visited the emergency department of a tertiary referral center in central Greece between 1st October 2020 and 28th February 2021 was conducted. All patients were tested positive for SARS-CoV-2 on Real Time Polymerase Chain Reaction molecular test. An anonymous data base was created including the patients' medical history and their clinical and laboratory evaluation.

Results: The study included 353 consecutive adult patients. Mean age was 63.3 (\pm 16) and 59.8% of the population were males. In total 68 (19.2%) had mild disease, 144 (40.8%) had moderate disease, 141 (40%) had severe or critical disease and were hospitalized in the Intense Care Unit (ICU) while 135 (38.2%) patients died. In univariate statistical analysis, Chronic Oral Anticoagulant (OAC) intake almost doubled the risk for severe or critical disease (OR=2.20, p=0.035) while chronic antiplatelet therapy was not statistically significant (OR=1.52, p=0.101). Furthermore, in univariate statistical analysis, chronic OAC intake increased the mortality risk more than 2.5 times (OR=2.74, p=0.007), while antiplatelet intake was once again not statistically significant (OR=1.54, p=0.089). Neither chronic therapy with OACs (aOR=1.722, p=0.235) or antiplatelet therapy (OR=0.934, p=0.854) seemed to have any effect on the severity of the disease. Lastly, neither OACs (aOR=2.01, p=0.131) nor antiplatelets (aOR=0.974, p=0.944) had any effect on COVID-19 mortality.

Conclusions: Chronic OAC or antiplatelet therapy intake has no effect on COVID-19 severity and mortality. More studies are needed for better drawn conclusions.

Key-words: Antiplatelets, Anticoagulants, COVID-19, Clinical Severity, Mortality

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ.....	8
1.2.ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	9

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1.ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	13
2.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	13
2.3.ΟΡΙΣΜΟΙ/ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	13
2.3.1.ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	14
2.4.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	15
2.5. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ.....	15

Κεφάλαιο 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	15
3.2.ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	17

Κεφάλαιο 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 20 |

Κεφάλαιο 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 24 |

6.ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ..... 25 |

7.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 39 |

1) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

1.1) Περιγραφή της Νόσου

Το Δεκέμβριο του 2019, στη Wuhan της Κίνας παρατηρήθηκαν περιστατικά πνευμονίας σε επαγγελματίες υγείας χωρίς να ανευρίσκεται προφανής αιτιολογικός παράγοντας. Τα περιστατικά αυτά αποδόθηκαν σε ζωνόσο προκαλούμενη από τον Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) και σχετίστηκαν επιδημιολογικά με την τοπική αγορά θαλασσιών της Wuhan. Η νόσος ονομάστηκε στις 11 Φεβρουαρίου του 2020 Corona-Virus-Disease-2019 (COVID-19) ^[1] και ανακηρύχθηκε ως πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020 από τον World Health Organization (WHO) ^[2], μετά την ταχεία εξάπλωσή της παγκοσμίως. Ο SARS-CoV-2 είναι ιός που ανήκει στο γένος των κορονοϊών “Coronaviruses” (CoVs), της οικογένειας “*Coronaviridae*”. Ο χρόνος επώασής του κυμαίνεται από 1 έως 14 ημέρες και μεταδίδεται μέσω σταγονιδίων του αναπνευστικού συστήματος κατά τον παταρμό και τον βήχα, μέσω στενής, άμεσης επαφής με πάσχοντες και με επαφή με μολυσμένες επιφάνειες.

Κατά το δεύτερο κύμα της πανδημίας, στο οποίο ανήκει και το δείγμα αυτής της μελέτης, ο ιός έχει εξαπλωθεί σε 216 χώρες, έχει προσβάλει 62.195.274 άτομα οδηγώντας σε 1.453.355 θανάτους με 2,34% δείκτη θνητότητας (30 Νοεμβρίου 2020) ^[1]. Με βάση τον έλεγχο ορού ασθενών ο επιπολασμός της νόσου έως τον Δεκέμβριο του 2020 φτάνει το 9,47% παγκοσμίως ^[3] και το 9,09% στην Ελλάδα ^[4].

Η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει ποικίλα σημεία και συμπτώματα με τα συχνότερα να είναι: πυρετός (83-99%), βήχας (59-82%), κόπωση (44-70%), ανορεξία (40-84%), δύσπνοια (31-40%), μυαλγίες (11-35%). Μπορεί να παρατηρηθούν επιπλέον μη ειδικά συμπτώματα όπως φαρυγγαλγία, ρινική συμφόρηση, κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία και έμετος ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ανοσμία ή αγευσία μπορεί να προηγούνται των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν και νευρολογικές ή γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Εκτός από την

πληθώρα των συμπτωμάτων, από ασθενή σε ασθενή διαφέρει και η βαρύτητα της νόσου. Αυτή κατηγοριοποιείται σύμφωνα με τον WHO σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και κρίσιμη νόσηση ανάλογα με την παρουσία πνευμονίας, τη σοβαρότητα της υποξίας και εάν υπάρχει Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), σήψη, σηπτικό σοκ, οξεία θρόμβωση ή σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης ^[5] (Πίνακας 1).

Στην επιφάνεια του ο ιός εκφράζει την πρωτεΐνη S, μέσω της οποίας συνδέεται με κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) ^[Εικόνα 1]. Μάλιστα η πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 παρουσιάζει 10-20 φορές περισσότερη χημική συνάφεια με τον υποδοχέα ACE2 σε σύγκριση με την πρωτεΐνη S του SARS-CoV, γεγονός που συμβάλει στην υψηλότερη μεταδοτικότητα του ^[1]. Κύτταρα που εκφράζουν αυτόν τον ACE2 υποδοχέα σε υψηλό βαθμό είναι τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων, των βρόγχων, της τραχείας, τα κυψελιδικά μονοκύτταρα και μακροφάγα ^[6] καθιστώντας τη νόσο αναπνευστική κατά κύριο λόγο. Όμως ο ACE2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών και των φλεβών καταδεικνύοντας την επίδραση του ιού στο αγγειακό σύστημα.

1.2) Σχετική Βιβλιογραφία

Πράγματι φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση τόσο αρτηριακών και κυρίως φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Η ετήσια επίπτωση της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 39 έως 115 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού και της εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωσης (ΕΤΒΦ) από 53 έως 162 ανά 100.000 ^[7]. Σύμφωνα με μια μετανάλυση 19 μελετών η επίπτωση της ΠΕ σε ασθενείς με COVID-19 φτάνει το 15,3% (η επίπτωση της ΠΕ σε ασθενείς με εποχική γρίπη φτάνει το 3%) ενώ η θνητότητα φτάνει το 45,1% (η θνητότητα της ΠΕ σε ασθενείς χωρίς COVID-19 είναι περίπου 4%) ^[8]. Σε άλλη μετανάλυση 23 μελετών που συμπεριέλαβε 7.178 ασθενείς με COVID-19 η επίπτωση της ΠΕ σε θαλάμους νοσηλείας φτάνει το 14.7% και το 23.4% στις μονάδες εντατικής θεραπείας ^[9]. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκουν σε συμφωνία μετανάλυση 27 μελετών η οποία αναφέρει την επίπτωση της ΠΕ και της ΕΤΒΦ σε ασθενείς με COVID-19 στο 16.5% και 14.8% αντιστοίχα ^[10]. Μια

πολυκεντρική μελέτη αναφέρει ότι ασθενείς με ARDS λόγω COVID-19 έχουν 2,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν θρομβωτικές επιπλοκές σε σχέση με ασθενείς με ARDS που προκλήθηκε από άλλη αιτία, ενώ συγκεκριμένα η πιθανότητα για την ΠΕ είναι 6.2 φορές υψηλότερος [11]. Δεδομένα μελετών που αφορούν την απεικόνιση με Computed Tomography Pulmonary Angiogram (CTPA) ασθενών με COVID-19 ως screening, αναφέρουν επίπτωση της ΠΕ της τάξεως 35,6% [12] και 44% [13] ενώ το screening με υπέρηχο στα κάτω άκρα έδειξε επίπτωση ΕΒΦΘ 14,5% [14].

Η κατάσταση υπερπηκτικότητας που φαίνεται να επικρατεί σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον SARS-CoV-2 έχει σχετιστεί την ανοσολογική απάντηση στον ιό. Η απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής όπως η Ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η Ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α) αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποιούν το Συμπλήρωμα. Ειδικότερα, διεγείρουν την έκφραση του Ιστικού Παράγοντα (TF) ο οποίος είναι θεμέλιος για την ενεργοποίηση του εξωγενούς καταρράκτη της πήξης, έχουν ενισχυτική επίδραση στον Αναστολέα του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου-1 (PAI-1), αναστέλλουν το ινωδολυτικό σύστημα όπως και τον Αναστολέα του Ιστικού Παράγοντα (TFPI), [15] [16] (Εικόνα 2). Η παραγωγή Θρομβίνης με τη σειρά της ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια ενώ καταλύει και τη μετατροπή του Ινωδογόνου σε Ινώδες. Η καταγίδα κυτταροκινών (cytokine storm) που έχει παρατηρηθεί λόγω της υπερφλεγμονώδους απάντησης στον ιό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα αλλά και σε κατάργηση των μονοπατιών αρνητικής ανατροφοδότησης της Θρομβίνης, όπως η Αντιθρομβίνη III, το TFPI και η ενεργοποίηση της Πρωτεΐνης C από τη Θρομβομοδουλίνη [17].

Σε μελέτη 184 ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ διαπιστώθηκε πως τα θρομβωτικά επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 5,4 φορές ενώ η ίδια μελέτη κατέληξε πως η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής πριν τη νοσηλεία μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου όχι όμως την πιθανότητα θανάτου από οποιαδήποτε αιτία [18].

Η έντονη συσχέτιση της COVID-19 με τα θρομβωτικά επεισόδια καθώς και η αυξημένη θνητότητα που αυτά επιφέρουν, οδήγησε την International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), στην έκδοση συγκεκριμένων συστάσεων για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με τη νόσο [19]. Συγκεκριμένα έχει προταθεί η χορήγηση Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMB) ή εναλλακτικά η χρήση της Μη Κλασματοποιημένης Ηπαρίνης (MKH) σε δόσεις προσαρμοσμένες στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή ώστε να προληφθούν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Στην αναδρομική μελέτη όμως που αφορούσε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 νόσο, η χορήγηση Ηπαρίνης κατά τη νοσηλεία φάνηκε να μειώνει τη θνητότητα μόνο σε ασθενείς που είχαν Sepsis-induced coagulopathy (SIC) score ≥ 4 (Πίνακας 2.) και σε ασθενείς με αυξημένες τιμές D-dimers, αλλά όχι στους υπόλοιπους ασθενείς. Συγκεκριμένα όταν τα D-dimers ξεπερνούσαν τα 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ τότε η χορήγηση Ηπαρίνης οδηγούσε σε μείωση της θνητότητας κατά 20% [20].

Καθώς η COVID-19 φαίνεται να είναι και νόσος των αγγείων και ένα σημαντικό ποσοστό των θρομβωτικών επεισοδίων αναφέρεται να συμβαίνει νωρίς κατά τη νοσηλεία (τις πρώτες 24 ώρες)^[21, 22], οι ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιθρομβωτικά φάρμακα κατά τη μόλυνσή τους ίσως προστατεύονται από τις βλάβες που προκαλεί ο ιός στα αρχικά στάδια της νόσου, πριν αυτές εγκατασταθούν. Τα αποτελέσματα σχετικών μελετών είναι ποικίλλα και αντικρουόμενα. Σύμφωνα με την αναδρομική μελέτη των Harrison και συνεργατών οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή πριν αλλά και κατά τη νοσηλεία τους έχουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θνητότητας σε βάθος 21 ημερών. Το αποτέλεσμα αυτό διαμορφώθηκε κυρίως από το γκρουπ που ελάμβανε Direct Oral Anticoagulants με OR=0.44 (DOACs, π.χ. Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran), ενώ στο γκρουπ που ελάμβανε Βαρφαρίνη δε δημιουργήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά^[23]. Άλλη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc score = 2 οι οποίοι νόσησαν από COVID-19. Οι ασθενείς που ελάμβαναν OACs είχαν μικρότερο κίνδυνο να βρεθούν θετικοί στον SARS-CoV-2, να νοσηλευτούν ή να καταλήξουν εξαιτίας της COVID-19^[24]. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και

CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 η χρόνια λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής σχετίστηκε με μείωση της πιθανότητας θανάτου αλλά αύξηση της πιθανότητας για νοσηλεία. Μεταξύ των αντιθρομβωτικών παραγόντων τα αντιπηκτικά σχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα θανάτου αλλά μεγαλύτερη πιθανότητα για νοσηλεία σε σχέση με τα αντιαιμοπεταλιακά. Επιπροσθέτως τα DOACs σε σχέση με τη Βαρφαρίνη μείωσαν την πιθανότητα νοσηλείας όχι όμως και του θανάτου^[25]. Είναι λοιπόν ωφέλιμο να διερευνηθεί η επίδραση της χρόνιας λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής στην έκβαση της COVID-19.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος της μελέτης

Η επίδραση της χρόνιας λήψης από του στόματος αντιθρομβωτικής αγωγής στην έκβαση της COVID-19 δεν έχει αποσαφηνιστεί καθώς τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν διεξαχθεί ως τώρα είναι αντικρουόμενα. Στο πλαίσιο αυτό, σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης σειράς (κοορτής) είναι η ανεύρεση της συσχέτισης της χρόνιας από στόματος λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής) με τη βαρύτητα της COVID-19 καθώς και με τη θνητότητα που η νόσος επιφέρει.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών

Το δείγμα της μελέτης περιλαμβάνει όλους τους συνεχείς, διαδοχικούς ασθενείς που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ενός τριτοβάθμιου κέντρου αναφοράς στην κεντρική Ελλάδα (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας), μεταξύ της 1^{ης} Οκτωβρίου του 2020 και της 28^{ης} Φεβρουαρίου του 2021 και είχαν θετικό Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) μοριακό test για τον SARS-CoV-2. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης ήταν ανεμβολίαστοι έναντι του SARS-CoV-2.

Ως μη κατάλληλοι προς ένταξη στη μελέτη θεωρήθηκαν οι παιδιατρικοί ασθενείς.

2.3 Ορισμοί/Συμπτώματα ασθενών και σχεδιασμός μελέτης

Δημιουργήθηκε μια βάση κλινικών και δημογραφικών δεδομένων βασιζόμενη στο ατομικό αναμνηστικό των θετικών για SARS-CoV-2 ασθενών, όπως αυτό αναφέρθηκε από αυτούς αλλά και έπειτα από κλινική αξιολόγησή του. Η πορεία των μη νοσηλευόμενων ασθενών καταγράφηκε μέσω διεξαγωγής τηλεφωνικών συνεντεύξεων. Η λοίμωξη COVID-19 ήταν η μοναδική, κοινή και επίσημη αιτία θανάτου που καταγράφηκε στα αρχεία του νοσοκομείου για τους συμμετέχοντες αυτής της μελέτης.

Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με απλή ακτινογραφία θώρακος ή με αξονική τομογραφία θώρακος και κατηγοριοποιήθηκαν σε συνάρτηση με την αυξανούσα σοβαρότητα των ικτών συμπτωμάτων στις εξής ομάδες: 1) ασθενείς που δε νοσηλεύτηκαν επειδή ήταν ασυμπτωματικοί ή εμφάνισαν ήπια νόσηση, 2) ασθενείς με μέτρια νόσηση που έχρηζαν νοσηλείας σε απλό θάλαμο νοσηλείας, 3) ασθενείς με σοβαρή νόσηση ή κρίσιμη νόσηση που έχρηζαν νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) σύμφωνα με την κατάταξη του WHO ^[5] και η οποία αναφέρεται στη συνέχεια ως βαριά νόσηση (Πίνακας 1).

Καταγράφηκε η ηλικία, το φύλο, το ιστορικό για συνοσηρότητες [κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση, χρόνια αναπνευστικά νοσήματα (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Άσθμα), στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, νεοπλασίες, δυσλιπιδαιμία], η χρόνια από του στόματος λήψη αντιπηκτικής ή/και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθώς και ο τύπος αυτής σε συνάρτηση με τη βαρύτητα νόσησης, την εισαγωγή σε ΜΕΘ και τη θνητότητα λόγω COVID-19. Η λήψη του ιστορικού για συνοσηρότητες δεν ήταν δυνατή για ολόκληρο το δείγμα της μελέτης.

2.3.1. Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η συσχέτιση της χρόνιας από στόματος λήψης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας της COVID-19.

Επιπλέον ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η συσχέτιση της χρόνιας από στόματος λήψης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη θνητότητα της COVID-19.

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας SPSS v.25 (IBM, Chicago, IL, USA). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (N) και σχετικές (%) συχνότητες, και οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή με σταθερή απόκλιση (SD). Χρησιμοποιήθηκαν το Mann-Whitney U test αλλά και το Kruskal-Wallis test για τις συνεχόμενες μεταβλητές όπου τα δεδομένα δεν ακολούθησαν κανονική κατανομή. Η κανονική κατανομή ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilk normality test. Οι ποιοτικές μεταβλητές αναλύθηκαν με το Chi-square test ή το Fisher's exact test. Επιπροσθέτως, η πολυπαραγοντική ανάλυση εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας δυαδικό και σειριακό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% (0.05).

2.5 Ηθική και δεοντολογία

Λαμβάνοντας υπόψιν την αναδρομική φύση της παρούσας μελέτης παρατήρησης και το γεγονός ότι τα δεδομένα βασίστηκαν σε ιατρικούς φακέλους και εργαστηριακές εξετάσεις, καθώς και την ανωνυμία που τηρήθηκε κατά την επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, η έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου παραλήφθηκε. Δε χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά θεραπευτικά πρωτόκολλα στην παρούσα μελέτη. Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν ανώνυμα χρησιμοποιώντας κωδικοποίηση, σεβόμενοι τα προσωπικά δεδομένα και το απόρρητο των ασθενών. Παρόλα αυτά προφορική συναίνεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς ή τους συνοδούς τους.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Συνολικά 353 διαδοχικοί ενήλικοι ασθενείς προσήλθαν στο τμήμα μας με θετικό RT-PCR test για τον SARS-CoV-2 και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, σε διάστημα 5 μηνών κατά τη διάρκεια του δευτέρου κύματος της πανδημίας στην Ελλάδα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 63,3 έτη και η διάμεση 65 (± 16) έτη. Από αυτούς 211 (59,8%) ήταν άνδρες. Αναφορικά με τις συνοσηρότητες το 64% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση (AY), 58,2% από δυσλιπιδαιμία (ΔΛΔ), 35,1% από κολπική μαρμαρυγή (KM), 26% από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), 25% από στεφανιαία νόσο (ΣΝ), 17% από χρόνια αναπνευστικό νόσημα και το 14% είχε ιστορικό νεοπλάσματος (Πίνακας 3). Οι συνοσηρότητες δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά εμφάνισης στα δύο φύλα με εξαίρεση την στεφανιαία νόσο που ήταν συχνότερη στους άνδρες ($p < 0.001$) και κατ' επέκταση οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ($p = 0.04$) (Πίνακας 4).

Από του στόματος χρόνια αντιπηκτική αγωγή (OACs) ελάμβαναν 31 (8,8%) ασθενείς, εκ των οποίων 12 (39%) ελάμβαναν Ασενοκουμαρόλη, 11 (35,5%) Απιξαμπάνη, 4 (13%) Ριβαροξαμπάνη και 4 (13%) Νταμπιγκατράνη (Διάγραμμα 1). Η μέση ηλικία όσων ελάμβαναν αντιπηκτικά ήταν 73,94 ($\pm 10,1$) έτη ενώ αυτών που δεν ελάμβαναν ήταν 62,6 ($\pm 15,8$). Η συχνότητα λήψης των OACs δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα ($p = 0.88$) (Πίνακας 4). Οι ασθενείς που ελάμβαναν OACs σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό συνοσηρότητες όπως AY ($p < 0.001$), ΔΛΔ ($p = 0.04$), KM ($p < 0.001$), ΣΔ ($p = 0.004$), ΣΝ ($p = 0.015$), χρόνια αναπνευστική νόσο ($p = 0.55$) και νεοπλάσματα ($p = 0.63$) (Πίνακας 5.).

Επιπλέον, 81 (23%) ασθενείς ελάμβαν από στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Από αυτούς, 34 (42%) ελάμβανε μόνο Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ, 29 (36%) μόνο Κλοπιδογρέλη, 1 (1,2%) μόνο Τριφλουζάλη, 1 (1,2%) μόνο Τικλοπιδίνη ενώ 16 (20%) ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (12 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ μαζί με Κλοπιδογρέλη, 2 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ μαζί με Σιλοσταζόλη και 2 Κλοπιδογρέλη μαζί με Σιλοσταζόλη) (Διάγραμμα 2). Η μέση ηλικία αυτών των ασθενών ήταν 71,26 ($\pm 11,4$) έτη ενώ αυτών που δεν ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ήταν 61,27 ($\pm 16,1$) έτη. Οι άνδρες ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συχνότερα από τις γυναίκες ($p = 0.04$) (Πίνακας 4).

Όμοια με τους ασθενείς που ελάμβαναν OACs, οι ασθενείς που ελάμβαναν χρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εμφάνιζαν συχνότερα τα συνοδά νοσήματα και συγκεκριμένα: ΑΥ ($p<0.001$), ΔΛΔ ($p<0.001$), ΚΜ ($p<0.001$), ΣΔ ($p=0.03$), ΣΝ ($p<0.001$), χρόνια αναπνευστικά νοσήματα ($p=0.11$) και νεοπλάσματα ($p=0.92$) (Πίνακας 6.).

Σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου, συνολικά 68 (19,2%) άτομα είχαν ήπια νόσηση, 144 (40,8%) είχαν μέτρια νόσηση ενώ 141 (40%) νόσησαν βαριά και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ (Διάγραμμα 3) ενώ 135 (38,2%) ασθενείς κατέληξαν.

Το 58,1% των ασθενών που ελάμβαναν OACs νόσησε βαριά και η θνητότητα αυτών των ασθενών έφτασε το 61,3%. Από τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν OACs βαριά νόσηση εμφάνισε μόνο το 38,6% ενώ η θνητότητα τους ήταν 36,7%. Το 48,1% των ασθενών που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή νόσησε βαριά με τη θνητότητα να είναι 46,9% για αυτή την ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή νόσησαν βαριά σε ποσοστό 37,9% και είχαν θνητότητα της τάξεως 36,4% (Διάγραμμα 4 και 5).

3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Βαρύτητα Νόσησης

Στον Πίνακα 7 παρατίθενται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των διαφόρων παραμέτρων με την εμφάνιση βαριάς νόσησης από COVID-19. Πιο συγκεκριμένα, στη μονοπαραγοντική ανάλυση ως στατιστικά σημαντικοί παράγοντες ταυτοποιήθηκαν η ηλικία ($p\text{-value}<0.001$), η χρόνια λήψη OACs ($OR=2.20$, $p=0.035$), η ΚΜ ($OR=2.52$, $p<0.001$), το φύλο ($OR=1.80$, $p=0.009$), η ΑΥ ($OR=5.43$, $p<0.001$), τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα ($OR=3.74$, $p=0.009$), ο ΣΔ ($OR=2.33$, $p=0.002$), η ΣΝ ($OR=3.25$, $p=0.009$) και η ΔΛΔ ($OR=2.29$, $p=0.003$). Αντιθέτως, η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ($p=0.101$) καθώς και η παρουσία κακοήθειας ($p=0.096$) δεν συσχετίθηκαν με στατιστικά σημαντική διαφορά με την εμφάνιση βαριάς κλινικής νόσησης.

Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση για τη βαρύτητα νόσησης της COVID-19 (Πίνακας 8), ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αναδείχτηκαν η αυξανόμενη ηλικία ($p=0.004$), αυξάνοντας τον κίνδυνο βαριάς νόσησης κατά

2,8% για κάθε επιπλέον έτος ηλικίας (aOR=1.028), το άρρεν φύλο (p=0.027) αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 1,7 φορές (aOR=1.737) και η ΑΥ (p<0.001) με τους ασθενείς αυτούς να εμφανίζουν σχεδόν τριπλάσια πιθανότητα βαριάς νόσησης (aOR=2.791) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς χωρίς ΑΥ. Αντίθετα η ΚΜ, τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, ο ΣΔ, η ΣΝ, η ΔΛΔ και τα νεοπλάσματα δεν αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικοί παράγοντες εμφάνισης βαριάς COVID-19 νόσησης.

Όσον αφορά τη χρόνια λήψη αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (Διάγραμμα 3), κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση καμία από τις δύο παραμέτρους δεν ταυτοποιήθηκε ως ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου βαριάς νόσησης. Πιο συγκεκριμένα, ενώ η λήψη OACs στην μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για βαριά νόσηση κατά περίπου δύο φορές με στατιστικά σημαντική σχέση, στην πολυπαραγοντική ανάλυση η διαφορά αυτή δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική (p=0.235). Επιπλέον, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση ως προς τη βαρύτητα νόσησης τόσο στην μονοπαραγοντική (p=0.101), όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση (p=0.854).

Θνητότητα

Η σχέση των διάφορων παραμέτρων με τη θνητότητα της COVID-19 παρουσιάζεται στον πίνακα 9. Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, παράγοντες που σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τη θνητότητα από COVID-19 είναι η ηλικία (p-value<0.001), η ΚΜ (OR=2.90, p<0.001), η χρόνια λήψη αντιπηκτικών (OR=2.74, p=0.007), το άρρεν φύλο (OR=1.91, p=0.004), η ΑΥ (OR=4.90, p<0.001), ο ΣΔ (OR=2.44, p=0.001), η ΣΝ (OR=3.39, p=0.009), η χρόνια αναπνευστική νόσος (OR=3.75, p=0.011) και η ΔΛΔ (OR=2.41, p=0.02). Αντιθέτως παράγοντες όπως η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (p=0.089) και τα νεοπλάσματα (p=0.130) δεν είχαν στατιστική σημαντική συσχέτιση με τη θνητότητα.

Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση για τη θνητότητα (Πίνακας 10), ως ανεξάρτητοι παράγοντες ταυτοποιήθηκαν η αυξανόμενη ηλικία (p<0.001), με κάθε παραπάνω έτος ηλικίας να αυξάνει την πιθανότητα θανάτου κατά 3,8% (aOR=1.038), το άρρεν φύλο (p=0.012) που την αυξάνει

κατά 1,9 φορές (aOR=1.88) και η ΑΥ (p=0.008) κατά 2,2 φορές (aOR=2.18). Παράγοντες που δε σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τη θνητότητα της COVID-19 ήταν η ΚΜ, τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, ο ΣΔ, η ΣΝ, η ΔΛΔ και τα νεοπλάσματα.

Όμοια με τη βαρύτητα νόσησης, ούτε η αντιπηκτική αλλά ούτε και η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ταυτοποιήθηκαν ως ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες κινδύνου για θάνατο από την COVID-19. Ειδικότερα, η λήψη αντιπηκτικής αγωγής στη μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου περισσότερο από 2,5 φορές (p=0.007), όμως στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θνητότητα (p=0.131). Η λήψη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δε σχετίστηκε με τη θνητότητα ούτε στη μονοπαραγοντική (p=0.089) αλλά ούτε και στην πολυπαραγοντική (p=0.944) ανάλυση.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα αναδρομική μελέτη κοορτής συμπεριέλαβε 353 διαδοχικούς ασθενείς με COVID-19 κατά τη διάρκεια του δευτέρου κύματος της πανδημίας στην Κεντρική Ελλάδα και συσχέτισε τη χρόνια από στόματος λήψη αντιπηκτικής (OACs) και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη βαρύτητα νόσησης και τη θνητότητα της νόσου. Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση για τη βαρύτητα νόσησης από COVID-19 η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής σχεδόν διπλασίαζε την πιθανότητα βαριάς νόσησης ενώ η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση για τη θνητότητα της COVID-19 η χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής αύξανε την πιθανότητα θανάτου πάνω από δυόμιση φορές ενώ η λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση τόσο η λήψη αντιπηκτικής όσο και η λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δε φάνηκαν να αποτελούν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση αλλά ούτε και για θάνατο. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσηση και για θνητότητα οφειλόμενη σε COVID-19 ταυτοποιήθηκαν η ηλικία, το άρρεν φύλο και το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Ο μόνος τροποποιήσιμος παράγων από τους τρεις είναι η αρτηριακή υπέρταση οπότε ασθενείς με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση πιθανώς να έχουν χαμηλότερη πιθανότητα για βαριά νόσηση κ θάνατο από COVID-19.

Τα ευρήματα μας σχετικά με τη μη επίδραση της χρόνιας λήψης αντιπηκτικής και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη βαρύτητα νόσησης και τη θνητότητα από COVID-19 είναι σύμφωνα με μια σειρά αποτελεσμάτων της βιβλιογραφίας. Αναδρομική μελέτη 3772 ασθενών καταλήγει πως ούτε η χρόνια αντιπηκτική αλλά ούτε η χρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση ή ως προς το χρόνο που θα χρειαστεί μηχανικός αερισμός^[26]. Σε άλλη μελέτη 192 ασθενών παρατηρήθηκε πως η χρόνια αντιθρομβωτική αγωγή είτε με αντιαιμοπεταλιακά είτε με αντιπηκτικά δεν προσέφερε προστασία στην εμφάνιση ARDS κατά την εισαγωγή ούτε μείωσε την πιθανότητα θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς^[27]. Παρομοίως, μελέτη μεγαλύτερου δείγματος (459.402) ασθενών συμπεραίνει πως η χρόνια χρήση Direct Oral

Anticoagulants (DOACs) δε μείωσε την πιθανότητα νοσηλείας σε απλό θάλαμο, ούτε και σε ΜΕΘ καθώς και επιπλέον δε μείωσε την πιθανότητα θανάτου ^[28]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε μελέτη 28.076 ασθενών όπου αναφέρεται πως χρόνια χρήση είτε αντιπηκτικών είτε αντιαιμοπεταλιακών δε συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (ΦΘΕΝ), επίσκεψης στο ΤΕΠ, νοσηλεία σε ΜΕΘ ή μηχανικού αερισμού ^[29]. Σε άλλο δείγμα 1154 ασθενών παρατηρήθηκε πως η χρόνια λήψη OACs δεν είχε επίδραση στη θνητότητα ούτε στη διάρκεια νοσηλείας αυτών των ασθενών αλλά παρείχε σημαντική προστασία από την ΠΕ (RR= 0.19) ^[30].

Υπάρχουν παρόλα αυτά και μελέτες, πέραν αυτών που αναφέρθηκαν στην εισαγωγή ^[23-25], που καταδεικνύουν την προστατευτική επίδραση της χρόνιας λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής στην έκβαση της COVID-19. Αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 6637 ασθενείς αναφέρει πως η χρόνια αγωγή ανταγωνιστών της Βιταμίνης Κ (VKA) και των DOACs μειώνει την πιθανότητα ανάγκης επεμβατικού ή μη αερισμού, την πιθανότητα Οξυγόνωσης με Εξωσωματική Μεμβράνη (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO) και θανάτου από κάθε αιτία^[31]. Η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρόλα αυτά δεν είχε την ίδια προστατευτική δράση σύμφωνα με την ίδια μελέτη^[31]. Μελέτη που συμπεριέλαβε 4697 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών κατέληξε πως υπάρχει μειωμένος κίνδυνος θνητότητας από κάθε αίτιο στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία για κοιλιακή μαρμαρυγή προγενέστερα της λοίμωξης σε σύγκριση με όσους δεν ελάμβαναν (Risk Ratio= 0.82) ^[32]. Σε άλλο δείγμα επίσης ηλικιωμένων ασθενών, ηλικίας άνω των 70 ετών, φάνηκε πως η διάμεση πνευμονία οφειλόμενη στην COVID-19 αυξάνει τη θνητότητα της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας 1,5-2 φορές. Οι παράμετροι που αύξαναν τον κίνδυνο θνητότητας ήταν η αυξημένη ηλικία και το άρρεν φύλο, ενώ η παράμετρος που δρούσε προστατευτικά ήταν η χρόνια λήψη DOACs (HR= 0.38) ^[33]. Άλλη αναδρομική μελέτη δείγματος 2848 ασθενών αναφέρει πως η χρόνια λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο ο ασθενής να νοσηλευτεί σε ΜΕΘ (HR= 0.43) αλλά ταυτόχρονα συμπεραίνει πως η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με ΜΚΗ ή

HXMB με την έναρξη της νοσηλείας δεν πρόσφερε όφελος, ανεξάρτητα από την ένταση της δόσης ^[34].

Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε μελέτη 844 ασθενών κατά την οποία ασθενείς που ελάμβαναν χρόνια OACs είχαν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια καθώς και υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με τους μη λαμβάνοντες (44,6% έναντι 19,8%). Ταυτόχρονα αποδείχθηκε πως στους ασθενείς που ανέπτυσαν αναπνευστική ανεπάρκεια η χορήγηση Ηπαρίνης προσέφερε περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης ^[35]. Αντίστοιχα φαίνεται να βρίσκονται τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης δείγματος 1002 ασθενών από την μελέτη HOPE (HOPE Registry)^[36]. Συγκεκριμένα αναφέρει πως η χρόνια προηγηθείσα λήψη OACs αυξάνει τη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς (HR= 1.53) και μάλιστα οι παράμετροι που φαίνεται να οδηγούν σ αυτή είναι οι: αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη νοσηλεία (HR= 6.02), Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (SIRS) (HR= 2.29) και το μικρό χρονικό διάστημα επιβίωσης υπολογιζόμενο με βάση το CCI (Charlson Comorbidity Index) (HR= 1.24) (το CCI είναι ένας αλγόριθμος που υπολογίζει τη 10ετή επιβίωση του ασθενούς με βάση τις συνοσηρότητες που έχει) ^[36].

Όσον αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη πως το κομμάτι του δείγματος που ελάμβανε χρόνια αντιπηκτική ή/και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διέφερε με στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις παραμέτρους που αναδείχτηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου βαριάς νόσησης και θνητότητας σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν, εμφανίζοντας μεγαλύτερη μέση ηλικία. Επιπροσθέτως και εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός πως οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά χρονίως εμφάνιζαν σε πολύ υψηλότερα ποσοστά συνοσηρότητες σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν (Πίνακας 5 και 6). Επομένως κάποια πιθανή προστατευτική δράση των αντιπηκτικών και των αντιαιμοπεταλιακών ως προς την έκβαση της COVID-19 ίσως αντιρροπείται από το βεβαρυμένο ιστορικό συνοσηροτήτων και την αυξημένη ηλικία των ασθενών που τα χρησιμοποιούν. Είναι αναγκαία λοιπόν η μελέτη της επίδρασης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην COVID-19 σε πληθυσμούς οι οποίοι είναι σταθμισμένοι ως προς την ηλικία,

τις συνοσηρότητες και το φύλο ώστε να εξαχθούν πιο ακριβή συμπεράσματα.

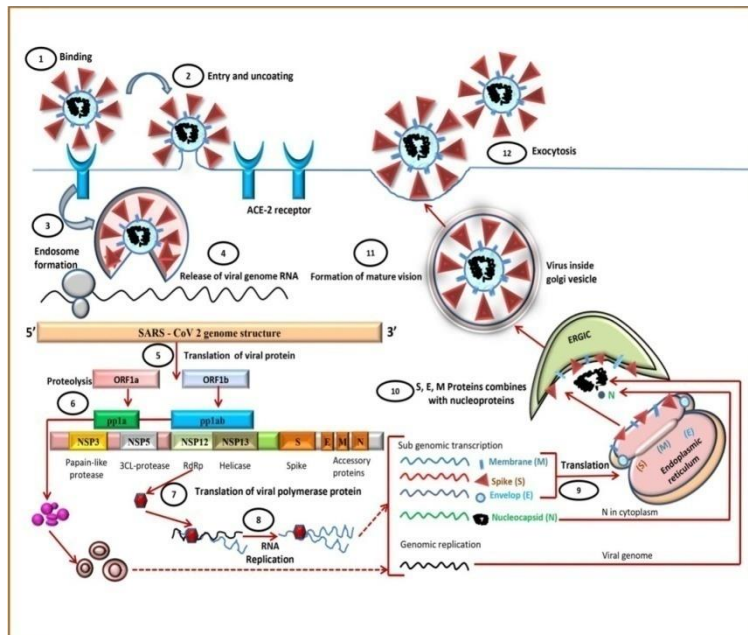
Επίσης πρέπει να ληφθούν υπόψη περιορισμοί όπως η αναδρομική φύση της μελέτης και η αδυναμία ελέγχου της συμμόρφωσης των ασθενών με την αντιθρομβωτική τους αγωγή πριν τη νοσηλεία. Επιπλέον στο δείγμα μας η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβαναν χρόνια αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιούσε την Ασενοκουμαρόλη (Διάγραμμα 1), η οποία είναι ουσία με πολλαπλές γνωστές αλληλεπιδράσεις είτε με άλλα φάρμακα είτε με τρόφιμα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να μην επιτυγχάνουν αποτελεσματικά το «θεραπευτικό» INR (International Normalized Ratio). Ταυτόχρονα έχουν αναφερθεί αρκετές πιθανές αλληλεπιδράσεις τόσο των αντιπηκτικών φαρμάκων όσο και των αντιαιμοπεταλιακών με τη Μεθυλπρεδνιζολόνη, την Αζιθρομυκίνη, την Υδροξυχλωροκίνη καθώς και με αντικές ουσίες και μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται στην COVID-19 ^[37]. Οι αλληλεπιδράσεις που έχουν αναφερθεί αφορούν είτε σε ενίσχυση είτε σε εξασθένηση μεταβολιτών που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των αντιθρομβωτικών παραγόντων με αποτέλεσμα η αγωγή να γίνεται «υποθεραπευτική» και να μην έχει προστατευτική δράση πλέον είτε να γίνεται «υπερθεραπευτική» αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Βαρύνουσας σημασίας αποτελεί επιπλέον το γεγονός πως 37 ασθενείς (10,5% του δείγματος) που ήταν άνδρες έπασχαν από κοιλιακή μαρμαρυγή, από αρτηριακή υπέρταση και δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Από αυτούς οι 17 νόσησαν βαριά και 16 πέθαναν. Δεδομένου ότι η διάμεση ηλικία των ασθενών που δεν ελάμβαναν OACs είναι τα 65 έτη και λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια του CHA₂DS₂-VASc score^[38] κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς συγκεντρώνουν δύο ή και περισσότερες μονάδες και θα έπρεπε να βρίσκονται σε θεραπεία με OACs. Ταυτόχρονα υπήρχαν και 21 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που δεν ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 12 από αυτούς νόσησαν βαριά ενώ 12 κατέληξαν. Ωστόσο δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί εάν οι ασθενείς αυτοί δεν βρισκότουσαν υπό αγωγή λόγω χαμηλού θρομβωτικού φορτίου και αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου ή εσφαλμένα δεν την ελάμβαναν. Επομένως υπάρχει μια μερίδα ασθενών με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο που πιθανώς να επωφελούνταν από την αντιθρομβωτική αγωγή όσον αφορά την πορεία της COVID-19.

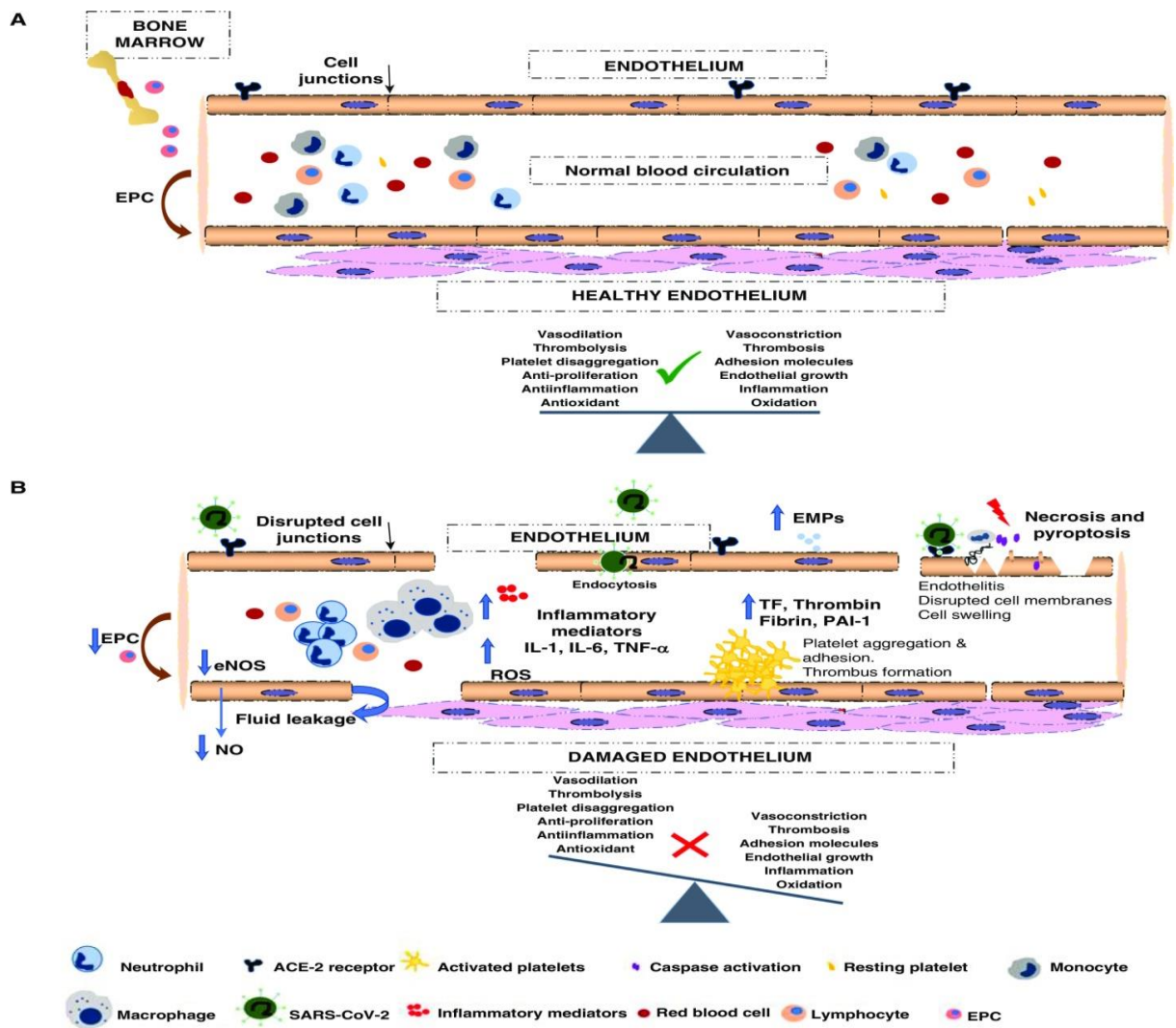
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που απορρέουν από αυτή τη μελέτη είναι ότι η χρόνια λήψη αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δε φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση ή με θάνατο προκαλούμενο από την COVID-19 στους ασθενείς αυτούς. Αντιθέτως, η αυξημένη ηλικία, το άρρεν φύλο και η αρτηριακή υπέρταση φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου τόσο για βαριά νόσηση όσο και για θάνατο. Επιπλέον οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες έχουν βεβαρυμένο ατομικό αναμνηστικό και τυπικά είναι μεγαλύτερης ηλικίας. Η αγγειακή φύση της νόσου καθώς και η αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων καθιστά θεμιτή τη διεξαγωγή περισσότερων μελετών σχετικά με την επίδραση της χρόνιας αντιθρομβωτικής αγωγής στην πορεία της νόσου καθώς και την πιθανή τροποποίηση της κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

6.ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ



Εικόνα 1. Η είσοδος του ιού SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ξενιστή που εκφράζουν τον ACE2 υποδοχέα (προσαρμοσμένο από Tahmeena Farooqi, Jonaid Ahmad Malik, Almas Hanif Mulla et al. An overview of SARS-COV-2 epidemiology, mutant variants, vaccines, and management strategies, Journal of Infection and Public Health, Volume 14, Issue 10, 2021, Pages 1299-1312, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.014>)



Εικόνα 2. Μηχανισμοί με τους οποίους ο SARS-CoV-2 επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου. Στο A: υγιές ενδοθήλιο, η δυναμική ισορροπία διαφόρων παραγόντων οδηγεί σε φυσιολογική ροή αίματος, πηκτικότητα, απάντησης σε φλεγμονή και οξειδωτικής κατάστασης. Στο B: ενδοθηλιακή βλάβη: η είσοδος του SARS-CoV-2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα πυροδοτεί την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω απόπτωσης και πυρόπτωσης. Η βλάβη προκαλείται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του ρυθμού της βλάβης και της αναδόμησης οδηγώντας σε απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και έτσι επικρατεί μια κατάσταση «thromboinflammation» με αυξημένο οξειδωτικό στρες. Τα κόκκινα βέλη δείχνουν τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στην περιφερειακή κυκλοφορία. Τα μαύρα βέλη δείχνουν τη διατάραξη των κυτταρικών συνδέσεων. Τα μπλέ βέλη δείχνουν τις μεταβολές των επιπέδων φλεγμονωδών και θρομβωτικών παραγόντων. Ο κόκκινος κεραυνός δείχνει κυτταρικό τραυματισμό και θάνατο (νέκρωση και πυρόπτωση). Το πράσινο τικ δείχνει αγγειακή ομοιόσταση και το κόκκινο X δείχνει ενδοθήλιο με βλάβη. EMP=endothelial microparticle, eNOS=endothelial NO synthase, EPC=endothelial progenitor cells, NO=nitric oxide, ROS=reactive oxygen species, TF=Tissue Factor ^[16]

<u>Ηπια Νόσος</u>		Συμπτωματικοί ασθενείς με COVID-19 χωρίς ενδείξεις ιογενούς πνευμονίας ή υποξίας
<u>Μέτρια Νόσος</u>	Πνευμονία	Ασθενής με κλινική σημειολογία πνευμονίας (πυρετός, βήχας, δύσπνοια, ταχύπνοια) χωρίς όμως σημειολογία σοβαρής πνευμονίας και με προϋπόθεση SpO ₂ ≥90% στον αέρα δωματίου Σημείωση: Το όριο του SpO ₂ στο 90% για να διακρίνει τη μέτρια από τη σοβαρή νόσο είναι σχετικό για κάθε ασθενή και θα πρέπει η τιμή να αξιολογείται εξατομικευμένα. Για παράδειγμα SpO ₂ :90-94% μπορεί να είναι φυσιολογική τιμή για κάποιον ασθενή με προϋπάρχον πνευμονικό νόσημα ενώ θεωρείται χαμηλή για κάποιον προηγουμένως υγιή ασθενή και μπορεί να υποδηλώνει την έναρξη σοβαρής COVID-19 νόσησης.
<u>Σοβαρή Νόσος</u>	Σοβαρή Πνευμονία	Ασθενής με κλινική σημειολογία πνευμονίας (πυρετός, βήχας, δύσπνοια) και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: αναπνευστικός ρυθμός > 30 αναπνοές/λεπτό, σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια ή SpO ₂ <90% σε αέρα δωματίου. Ενώ η διάγνωση γίνεται κλινικά, η απεικόνιση με ακτινογραφία, αξονική τομογραφία και υπέρηχο μπορεί να αναδείξουν πνευμονικές επιπλοκές και να κατευθύνουν την ταξινόμηση.
<u>Κρίσιμη Νόσος</u>	Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)	Έναρξη: εάν εμφανιστεί εντός 1 εβδομάδος από την έναρξη κάποιας κλινικής εκδήλωσης (π.χ. πνευμονία) ή με την εμφάνιση νέων αναπνευστικών συμπτωμάτων ή με την επιδείνωση των ήδη υπάρχοντων

		<p>Απεικόνιση Θώρακος: (ακτινογραφία, αξονική τομογραφία ή υπέρηχος πνεύμονα) αμφοτερόπλευρες σκιάσεις, που δε μπορούν να αποδωθούν επαρκώς σε υπερφόρτωση όγκου, στην κατάρρευση του πνεύμονα ή λοβών του, ή σε οζίδια</p> <p>Προέλευση Πνευμονικών Εμφράκτων: αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν αποδίδεται σε καρδιακή ανεπάρκεια ή υπεροφόρτωση όγκου. Ανάγκη για αντικειμενική τεμκηρίωση (π.χ. υπερηχογράφημα καρδιάς) για να αποκλειστεί υδροστατική προέλευση των εμφράκτων/οιδήματος εάν δεν υπάρχει άλλος παράγοντας κινδύνου</p> <p>Έλλειψη Οξυγόνου:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ήπιο ARDS: $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (με PEEP ή CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) • Μέτριο ARDS: $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (με PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) • Σοβαρό ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
	Σήψη	<p>Οξεία οργανική ανεπάρκεια που προκαλείται από αποδιοργανωμένη απάντηση του ξενιστή σε υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Σημεία οργανικής ανεπάρκειας αποτελούν: διαταραχή επιπέδου συνείδησης (ντελίριο), δυσκολία στην αναπνοή ή ταχείες αναπνοές, χαμηλός κορεσμός οξυγόνου, ολιγουρία, ταχυκαρδία, αδύναμος σφυγμός, κρύα άκρα ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, δικτυωτή πελίδνωση, εργαστηριακά</p>

		επιβεβαιωμένη διαταραχή της πήξης, θρομβοκυττοπενία, οξέωση, αύξηση του γαλακτικού ή υπερχολερυθριναιμία.
	Σηπτικό Σόκ	Εμμένουσα υπόταση παρά τη χορήγηση όγκου υγρών, ανάγκη αγγειοσυσπαστικών παραγόντων για να διατηρηθεί η MAP \geq 65 mmHg και το γαλακτικό οξύ $>$ 2 mmol/L.
	Οξεία Θρόμβωση	Οξεία φλεβική θρομβοεμβολή (π.χ. πνευμονική εμβολή), οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου COVID-19 κατά τον WHO (προσαρμοσμένο από <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>)

Παράμετρος	Τιμή	Εύρος
Αριθμός Αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$)	1	100-150
	2	$<$ 100
PT-INR	1	1.2-1.4
	2	$>$ 1.4
SOFA Score	1	1
	2	\geq 2
Total score for SIC	\geq 4	

Πίνακας 2. Σύστημα ταξινόμησης του SIC score κατά International Society of Thrombosis and Haemostasis ISTH (Προσαρμοσμένο από Tang Ning, Bai Huan, Chen Xing et al. (2020). *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (), -. doi:10.1111/jth.14817)

Νόσημα	Ποσοστό Πασχόντων (%)
Αρτηριακή Υπέρταση	64%
Δυσλιπιδαιμία	58,2%
Κολπική Μαρμαρυγή	35,1%
Σακχαρώδης Διαβήτης	26%
Στεφανιαία Νόσος	25%
Χρόνια Αναπνευστική Νόσος	17%
Νεόπλασμα	14%

Πίνακας 3. Συνοδά Νοσήματα των ασθενών

Παράμετρος	Άνδρες Πάσχοντες Ασθενείς N(%)	Γυναίκες Πάσχοντες Ασθενείς N(%)	p-value
Μέση Ηλικία (SD)†	64,39	62,51	0.296
Λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής*	8,9% (18/203)	9,4% (13/139)	0.88
Λήψη Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής*	27,6% (56/203)	18% (25/139)	0.04
Αρτηριακή Υπέρταση*	66,9% (119/178)	59,8% (73/122)	0.21
Δυσλιπιδαιμία*	62,7% (94/150)	51,5% (50/97)	0.08
Κολπική Μαρμαρυγή*	37,1% (56/151)	32% (33/103)	0.41
Σακχαρώδης Διαβήτης*	29% (47/162)	22,3% (25/112)	0.22
Στεφανιαία Νόσος*	30,1% (49/163)	16,5% (18/109)	<0.001
Χρόνια Αναπνευστική Νόσος*	16,9% (27/160)	16,5% (18/109)	0.94
Νεοπλάσματα*	15,4% (24/156)	11,4% (12/105)	0.36

Πίνακας 4. Συχνότητα εμφάνισης νοσημάτων στα δύο φύλα (* χ^2 test, †t-test)

Παράμετρος	Πάσχοντες ασθενείς που ελάμβαναν OACs N(%)	Πάσχοντες ασθενείς που δεν ελάμβαναν OACs N(%)	p-value
Μέση Ηλικία (SD)†	73,94	62,6	<0.001
Άρρεν Φύλο*	58% (18/31)	59,5% (126/311)	0.88
Αρτηριακή Υπέρταση*	96,1% (25/26)	61% (166/272)	0.001
Δυσλιπιδαιμία*	80% (16/20)	56,1% (127/226)	0.04
Κολπική Μαρμαρυγή*	91,6% (22/24)	29,3% (67/228)	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης*	52,1% (12/23)	24,3% (59/242)	0.004
Στεφανιαία Νόσος*	45,4% (10/22)	22,4% (54/241)	0.015
Χρόνια Αναπνευστική Νόσος*	21,7% (5/23)	16,8% (40/237)	0.55
Νεοπλάσματα*	10% (2/20)	13,7% (32/232)	0.63

Πίνακας 5. Συχνότητα εμφάνισης συνοδών νοσημάτων σε ασθενείς που ελάμβαναν OACs και σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν (* χ^2 test, †t-test)

Παράμετρος	Πάσχοντες ασθενείς που ελάμβαναν Αντιαιμοπεταλιακά N(%)	Πάσχοντες ασθενείς που δεν ελάμβαναν Αντιαιμοπεταλιακά N(%)	p-value
Μέση Ηλικία (SD)†	71,26	61,27	<0.001
Άρρεν Φύλο*	69% (56/81)	56,3% (147/261)	0.003
Αρτηριακή Υπέρταση*	86,1% (62/72)	57,1% (129/226)	<0.001
Δυσλιπιδαιμία*	79,6% (51/64)	50,5% (92/182)	<0.001
Κολπική Μαρμαρυγή*	90,1% (55/61)	17,8% (34/191)	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης*	36,9% (24/65)	23,5% (47/200)	0.03
Στεφανιαία Νόσος*	64,1% (43/67)	10,7% (21/196)	<0.001
Χρόνια Αναπνευστική Νόσος*	24,2% (15/62)	15,1% (30/198)	0.11
Νεοπλάσματα*	13,1% (8/61)	13,6% (26/191)	0.92

Πίνακας 6. Συχνότητα εμφάνισης συνοδών νοσημάτων σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά και σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν (* χ^2 test, †t-test)

Παράμετροι	Odds Ratio (OR)	p-value
Ηλικία†	-	.000
Λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής*	2.20	.035
Λήψη Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής*	1.52	.101
Κολπική Μαρμαρυγή*	2.52	.000
Φύλο*	1.80	.009
Αρτηριακή Υπέρταση*	5.43	.000
Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα*	3.74	.009
Σακχαρώδης Διαβήτης*	2.33	.002
Στεφανιαία Νόσος*	3.25	.009
Δυσλιπιδαιμία*	2.29	.003
Νεοπλάσματα*	1.84	.096

Πίνακας 7. Μονοπαραγοντική Ανάλυση για τη Βαρύτητα Νόσησης, † t-test, *chi-square test

Σημειώσεις: Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση για τη βαρύτητα νόσησης της COVID-19 φάνηκε πως η ηλικία ($p < 0.001$), η λήψη αντιπηκτικής αγωγής ($p = 0.035$), η Κολπική Μαρμαρυγή ($p < 0.001$), το φύλο ($p = 0.009$), η Αρτηριακή Υπέρταση ($p < 0.001$), τα χρόνια αναπνευστικά νοσηματα ($p = 0.009$), ο Σακχαρώδης Διαβήτης ($p = 0.002$), η Στεφανιαία Νόσος ($p = 0.009$) και η Δυσλιπιδαιμία ($p = 0.003$) σχετίζονται με σοβαρή ή κριτική νόσηση.

Παράμετροι	Adjusted Odds Ratio (aOR)	p-value
Ηλικία†	1.028	.004
Λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής*	1.722	.235
Λήψη Αντισταμοπεταλιακής Αγωγής*	0.934	.854
Κολπική Μαρμαρυγή*	0.543	.101
Φύλο*	1.737	.027
Αρτηριακή Υπέρταση*	2.791	.000
Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα*	1.715	.126
Σακχαρώδης Διαβήτης*	0.903	.739
Στεφανιαία Νόσος*	1.603	.185
Δυσλιπιδαιμία*	0.65	.170
Νεοπλάσματα*	0.908	.806

Πίνακας 8. Πολυπαραγοντική Ανάλυση για τη Βαρύτητα Νόσησης, † t-test, *chi-square test

Σημειώσεις: Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση για τη βαρύτητα νόσησης της COVID-19 φάνηκε πως η ηλικία ($p=0.004$), το φύλο ($p=0.027$) και η Αρτηριακή Υπέρταση ($p<0.001$) είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ή κριτική νόσηση.

Παράμετροι	Odds Ratio (OR)	p-value
Ηλικία†	-	.000
Λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής*	2.74	.007
Λήψη Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής*	1.54	.089
Κολπική Μαρμαρυγή*	2.90	.000
Φύλο*	1.91	.004
Αρτηριακή Υπέρταση*	4.90	.000
Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα*	3.75	.011
Σακχαρώδης Διαβήτης*	2.44	.001
Στεφανιαία Νόσος*	3.39	.009
Δυσλιπιδαιμία*	2.41	.002
Νεοπλάσματα*	1.75	.130

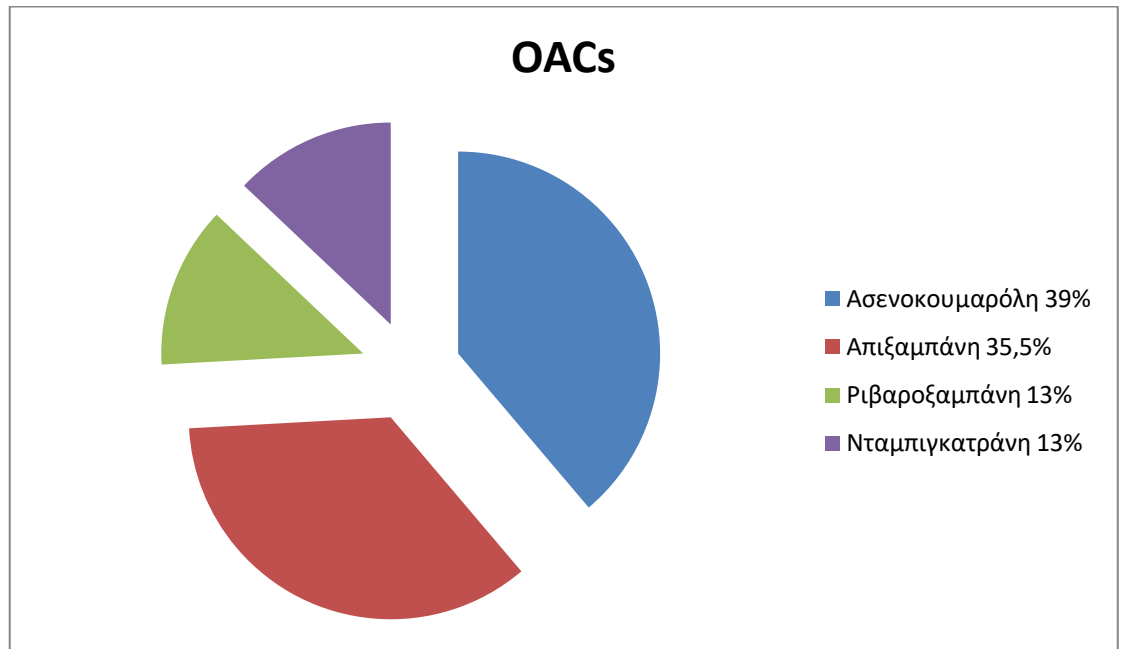
Πίνακας 9. Μονοπαραγοντική Ανάλυση για τη Θνητότητα, † t-test, *chi-square test

Σημειώσεις: Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση για τη θνητότητα της COVID-19 η ηλικία ($p < 0.001$), η λήψη αντιπηκτικής αγωγής ($p = 0.007$), η Κολπική Μαρμαρυγή ($p < 0.001$), το Φύλο ($p = 0.004$), η Αρτηριακή Υπέρταση ($p < 0.001$), τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα ($p = 0.011$), ο Σακχαρώδης Διαβήτης ($p = 0.001$), η Στεφανιαία Νόσος ($p = 0.009$) και η Δυσλιπιδαιμία ($p = 0.002$) σχετίστηκαν με αυτή.

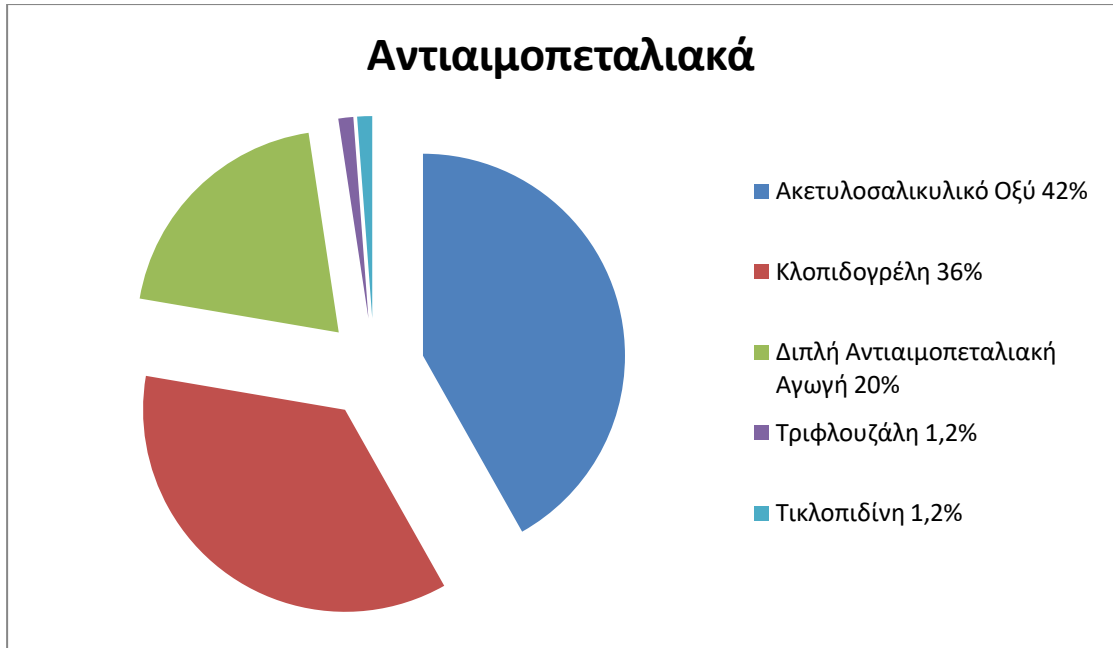
Παράμετροι	Adjusted Odds Ratio (aOR)	p-value
Ηλικία†	1.038	.000
Λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής*	2.01	.131
Λήψη Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής*	0.974	.944
Κολπική Μαρμαρυγή*	1.64	.162
Φύλο*	1.88	.012
Αρτηριακή Υπέρταση*	2.18	.008
Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα*	1.65	.156
Σακχαρώδης Διαβήτης*	0.87	.784
Στεφανιαία Νόσος*	1.56	.211
Δυσλιπιδαιμία*	0.81	.184
Νεοπλάσματα*	0.71	.610

Πίνακας 10 . Πολυπαραγοντική Ανάλυση για τη Θνητότητα, † t-test, *chi-square test

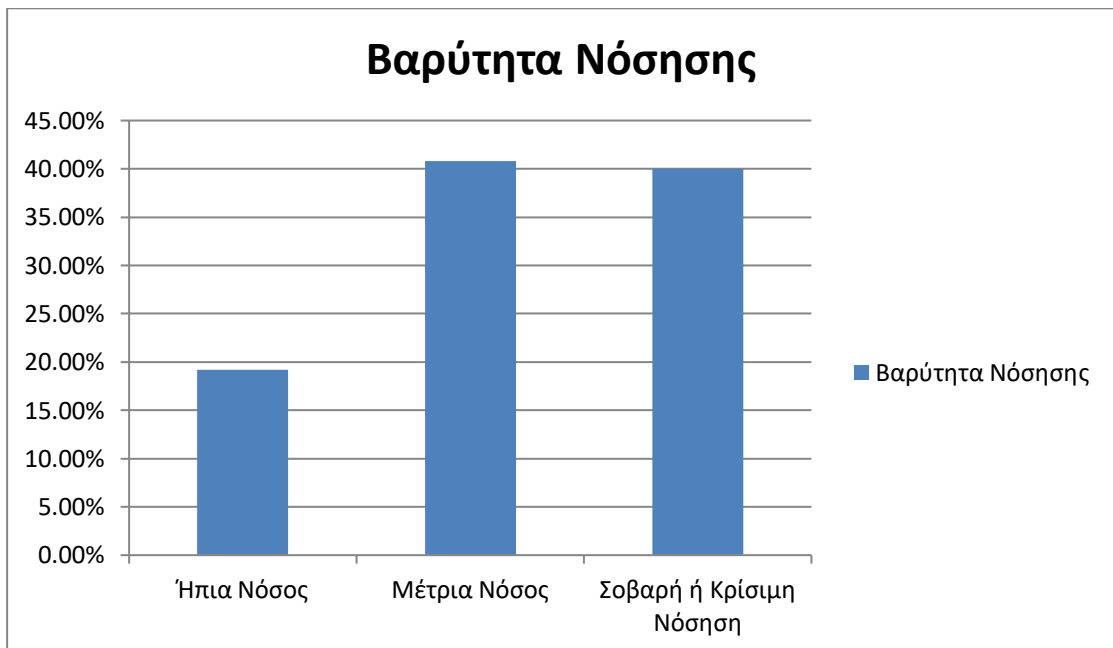
Σημειώσεις: Κατά την Πολυπαραγοντική Ανάλυση για τη θνητότητα της COVID-19 φάνηκε πως η ηλικία ($p < 0.001$), το Φύλο ($p = 0.012$) και η Αρτηριακή Υπέρταση ($p = 0.008$) είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου.



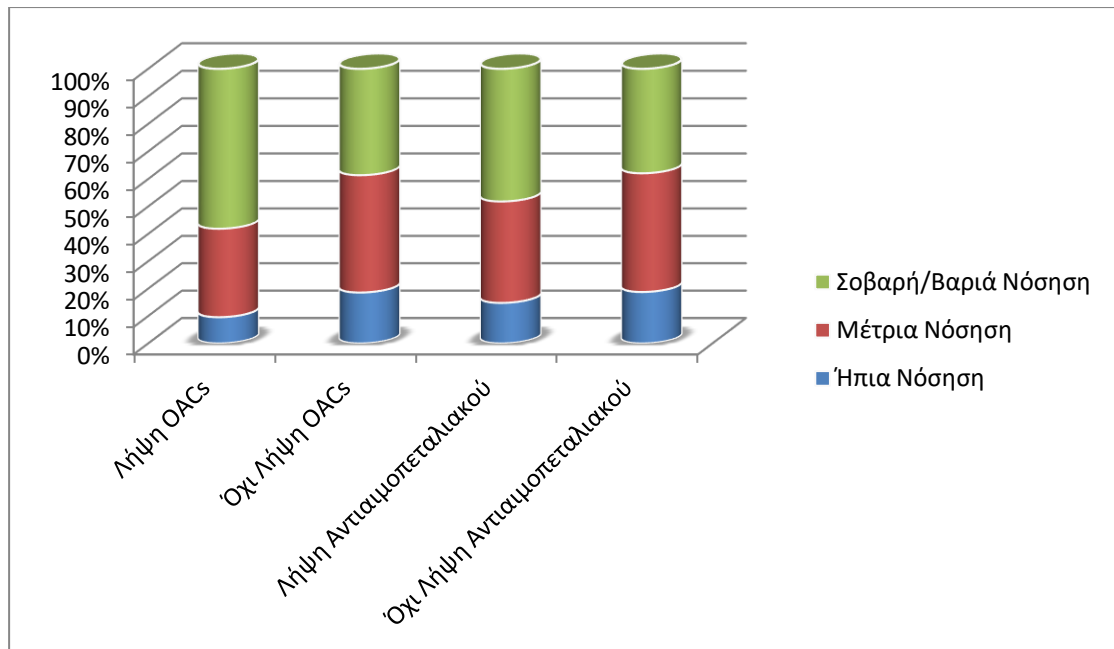
Διάγραμμα 1. Ποσοστά λήψης OACs.



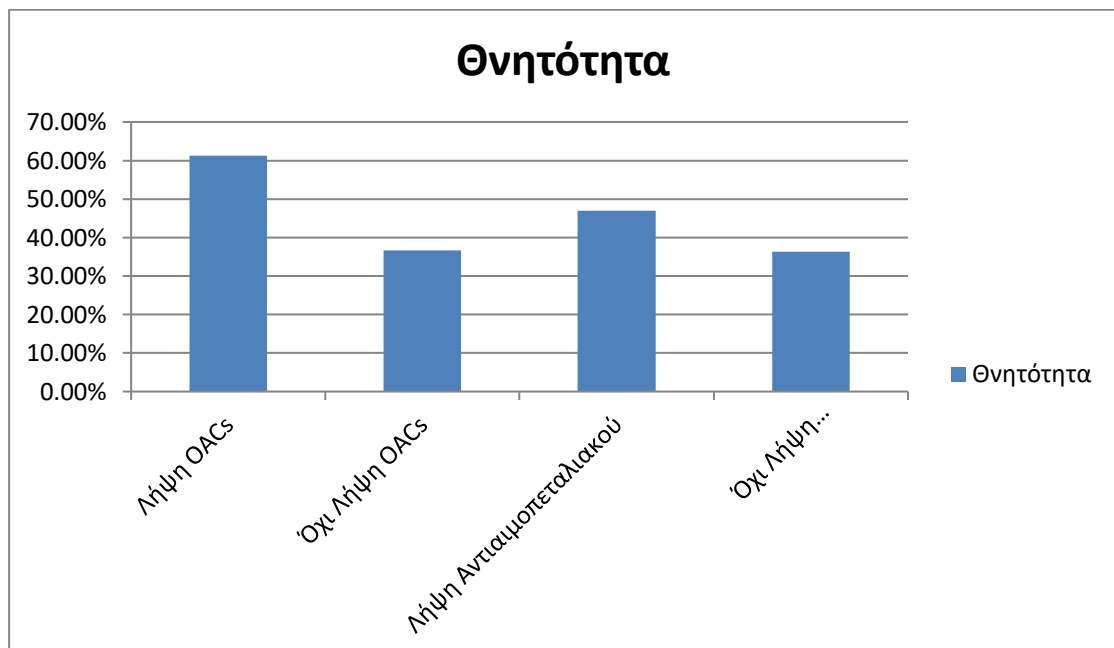
Διάγραμμα 2. Ποσοστά λήψης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής



Διάγραμμα 3. Βαρύτητα Νόσησης των ασθενών



Διάγραμμα 4. Βαρύτητα νόσησης των διάφορων κατηγοριών των ασθενών



Διάγραμμα 5. Θνητότητα των διάφορων κατηγοριών των ασθενών

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Balasubramanian Ganesh, Thangarasu Rajakumar, Mathiyazhakan Malathi et. al.
Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives,
Clinical Epidemiology and Global Health, Volume 10, 2021, 100694, ISSN 2213-3984,
<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
- 2) <https://www.health.gov.au/health-alerts/covid-19/about>
- 3) Rostami, A., Sepidarkish, M., Fazlzadeh, A. et al. Update on SARS-CoV-2 seroprevalence: Regional and worldwide. Clin. Microbiol. Infect. 2021, 27, 1762–1771
- 4) Koureas, M., Bogogiannidou, Z., Vontas, A. et al. SARS-CoV-2 Sero-Surveillance in Greece: Evolution over Time and Epidemiological Attributes during the Pre-Vaccination Pandemic Era. Diagnostics 2022, 12, 295. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020295>
- 5) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>
- 6) Z. Song, Y. Xu, L. Bao, et al.
From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight
Viruses, 11 (2019), p. 59
<https://doi.org/10.3390/v11010059>
- 7) Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- 8) Liao, SC., Shao, SC., Chen, YT. et al. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 24, 464 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03175-z>
- 9) Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, Konstantinides SV. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2020 Dec;82:29-37. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.006. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32958372; PMCID: PMC7498252.
- 10) Suh Young Joo, Hong Hyunsook, Ohana Mickaël et al. (2020). Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology, (), 203557-. doi:10.1148/radiol.2020203557
- 11) Helms, J., Tacquard, C., Severac, F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 46, 1089–1098 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

- 12) Alberto García-Ortega, Grace Oscullo, Pilar Calvillo, et al. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection, *Journal of Infection*, Volume 82, Issue 2, 2021, Pages 261-269, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>.
- 13) Fang C., Garzillo G., Batohi B. et al. (2020). *Extent of pulmonary thromboembolic disease in patients with COVID-19 on CT: relationship with pulmonary parenchymal disease. Clinical Radiology*, (), S0009926020302695–. doi:10.1016/j.crad.2020.07.002
- 14) Baccellieri Domenico, Bertoglio Luca, Apruzzi Luca et al. (2020). *Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. Phlebology: The Journal of Venous Disease*, (), 026835552097559–. doi:10.1177/0268355520975592
- 15) Alberto García-Ortega, Grace Oscullo, Pilar Calvill, et al. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection, *Journal of Infection*, Volume 82, Issue 2, 2021, Pages 261-269, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>.
- 16) Rodríguez C, Luque N, Blanco I et al. Pulmonary Endothelial Dysfunction and Thrombotic Complications in Patients with COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Apr;64(4):407-415. doi: 10.1165/rcmb.2020-0359PS. PMID: 33180562; PMCID: PMC8008805.
- 17) Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251; PMCID: PMC7185942.
- 18) Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. (2020). *Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research*, 191(), 148–150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
- 19) Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929. PMID: 32459046; PMCID: PMC7283841.
- 20) Tang Ning, Bai Huan, Chen Xing et al. (2020). *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (), –. doi:10.1111/jth.14817
- 21) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et. al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14. doi:

- 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
- 22) Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:95-99. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.025. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32682004; PMCID: PMC7351054.
- 23) Harrison RF, Forte K, Buscher MG Jr et al. The Association of Preinfection Daily Oral Anticoagulation Use and All-Cause in Hospital Mortality From Novel Coronavirus 2019 at 21 Days: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Explor.* 2021 Jan 22;3(1):e0324. doi: 10.1097/CCE.0000000000000324. PMID: 33521644; PMCID: PMC7838002.
- 24) Wong AY, Tomlinson L, Brown JP, et al. (The OpenSAFELY Collaborative). Association between oral anticoagulants and COVID-19-related outcomes: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2022 Jun 30;72(720):e456-e463. doi: 10.3399/BJGP.2021.0689. PMID: 35440465; PMCID: PMC9037187.
- 25) Handy A, Banerjee A, Wood AM, et al. CVD-COVID-UK Consortium. Evaluation of antithrombotic use and COVID-19 outcomes in a nationwide atrial fibrillation cohort. *Heart.* 2022 May 25;108(12):923-931. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320325. PMID: 35273122; PMCID: PMC8931797.
- 26) Tremblay Douglas, van Gerwen Maaïke, Alsen Mathilda et al. (2020). *Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study.* *Blood*, (), *blood.2020006941*-. doi:10.1182/blood.2020006941
- 27) Russo V, Di Maio M, Attena E et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacol Res.* 2020 Sep;159:104965. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104965. Epub 2020 May 29. PMID: 32474087; PMCID: PMC7256617.
- 28) Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med.* 2021 Mar;289(3):411-419. doi: 10.1111/joim.13205. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33258156; PMCID: PMC7753564.
- 29) Ho G, Dusendang JR, Schmittiel J et al. Association of chronic anticoagulant and antiplatelet use on disease severity in SARS-COV-2 infected patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Aug;52(2):476-481. doi: 10.1007/s11239-021-02383-w. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33527183; PMCID: PMC7849957.
- 30) Spiegelenberg JP, van Gelder MMHJ, Maas ML et al. Prior use of therapeutic anticoagulation does not protect against COVID-19 related clinical outcomes in hospitalized patients: A propensity score-matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;87(12):4839-4847. doi: 10.1111/bcp.14877. Epub 2021 May 7. PMID: 33899226; PMCID: PMC8250934.
- 31) Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany.

- Clin Res Cardiol. 2021 Jul;110(7):1041-1050. doi: 10.1007/s00392-020-01783-x. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416918; PMCID: PMC7791911.
- 32) Denas G, Gennaro N, Ferroni E et al. Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: A population-based propensity score matched study. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 15;329:266-269. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.024. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33309764; PMCID: PMC7833678.
- 33) Rossi R, Coppi F, Talarico M et al. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J Intern Med.* 2020 Jul;77:158-160. doi: 10.1016/j.ejim.2020.06.006. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32564905; PMCID: PMC7275180.
- 34) Chocron R, Galand V, Cellier J et al. Critical COVID-19 France Investigators. Anticoagulation Before Hospitalization Is a Potential Protective Factor for COVID-19: Insight From a French Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Apr 20;10(8):e018624. doi: 10.1161/JAHA.120.018624. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33550816; PMCID: PMC8174166.
- 35) Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *Int J Cardiol.* 2021 Jan 15;323:276-280. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.001. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32911000; PMCID: PMC7476907.
- 36) Rivera-Caravaca JM, Núñez-Gil IJ, Vivas D et al. HOPE COVID-19 Investigators. Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021 Jan;51(1):e13436. doi: 10.1111/eci.13436. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33080051; PMCID: PMC7645931.
- 37) Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun, 75 (23) 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- 38) NICE. Recommendations | atrial fibrillation: diagnosis and management | guidance | NICE, 2021. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations#stroke-prevention> [Accessed 30 Jun 2021]