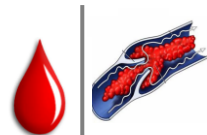




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« Διαταραχές της αιμόστασης στην λοίμωξη COVID-19 »

ΟΝΟΜΑ : ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΟΥΡΒΕΛΟΥΔΗΣ

Αριθμός Μητρώου: 20181420

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΠΟΛΙΤΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

Περίληψη

Η εξάπλωση του SARS-CoV-2 έχει πάρει ήδη διαστάσεις πανδημίας, επηρεάζοντας όλο το παγκόσμιο σκηνικό μέσα σε λίγους μόλις μήνες από την εμφάνισή του. Σε αυτό το πλαίσιο, προκαλεί το ενδιαφέρον η μελέτη και συσχέτιση των αιμοστατικών διαταραχών με τη δυναμική του νέου κοροναϊού. Οι μελέτες φανερώνουν ότι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από COVID-19 έχουν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT), ενεργοποιημένο μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT), αυξημένα επίπεδα D-dimer και ινωδολυτικά προϊόντα, μείωση της αντιθρομβίνης (AT) και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Έτσι, στην συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζεται ο μηχανισμός και η λειτουργία της αιμόστασης, η σχέση των αιμοστατικών διαταραχών με τον COVID-19, η θύελλα των κυττοκινών και οι εφαρμοζόμενες αντιθρομβωτικές θεραπείες.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, αιμόσταση, VTE, αντιθρομβωτική θεραπεία

Abstract

The spread of SARS-CoV-2 has grown worldwide in just the first months of its appearance. Studies about hemostatic disorders and the dynamics of the new coronavirus have emerged and are very interesting. These studies showed that many of the patients affected by COVID-19 have prolonged prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), elevated D-dimer levels and other fibrinolytic products, antithrombin (AT) activity reduced and platelets decrease. So in the current study, the relation among the hemostasis profile, the ACE2 and cytokines storm as well as the antithrombotic therapies is being presented.

Key words: COVID-19, hemostasis, VTE, antithrombotic therapy

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	i
Abstract.....	ii
Συνομογραφίες.....	v
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1. Πανδημία COVID-19	3
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	3
1.2. Περιγραφή του SARS-Cov-2	4
1.3. Κύκλος ζωής.....	6
1.4. Παθοφυσιολογία.....	9
1.5. Μετάδοση	13
1.6. Ανοσοαπόκριση και ανοσοδιαφυγή	14
1.7. Συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις	188
1.8. Επιδημιολογικά δεδομένα	20
1.9. Διαγνωστικές εξετάσεις.....	233
1.10. Προφυλάξεις και προληπτικά μέτρα	255
1.11. Φαρμακευτική αγωγή και εμβολιασμός.....	277
Κεφάλαιο 2. Αιμόσταση	30
2.1. Προσδιορισμός όρου και περιγραφή.....	30
2.2. Μηχανισμός και λειτουργία	32
2.3. Σχετικές δοκιμές – λειτουργία αιμοπεταλίων	36
2.4. Κλινική σημασία	37
Κεφάλαιο 3. Αιμοστατικές διαταραχές και COVID-19	39
3.1. Διαταραχές και προβλήματα αιμόστασης.....	399
3.2. Μηχανισμός - ACE2	41
3.3. Αιμοστατικές παράμετροι	45
3.3.1. Δράση θύελλας κυτοκινών	45
3.3.2. Θρομβοπενία και D-dimer	488
3.3.3. Δυσλειτουργία ήπατος	51
3.3.4. Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης	51
3.3.5. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	52
3.4. Θρόμβωση	54
3.5. Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) και COVID-19	56
3.6. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	61
3.7. Αλλαγή στις ινωδολυτικές αποκρίσεις.....	63

Κεφάλαιο 4. Θεραπεία.....	66
4.1. Αντιθρομβωτική θεραπεία	69
4.2. DIC και αντιθρομβωτική θεραπεία	75
4.3. COVID-19 και VTE	78
4.3.1. Αντιπηκτική αγωγή.....	78
4.3.2. Φαρμακολογική προφύλαξη.....	82
4.4. Θεραπείες και αντιπληρωτικοί παράγοντες	89
4.5. COVID-19 και ACS	90
4.5.1. Αντιθρομβωτική θεραπεία για ACS	90
4.5.2. Παρεμβατική θεραπεία για ACS	91
Συμπεράσματα.....	93
Βιβλιογραφία	95

Συντομογραφίες

ACE	Angiotensin, Αγγειοτενσίνη
ADE	Antibody-dependent enhancement
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time, ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
AT	Antithrombin, αντιθρομβίνη
BT	Bleeding Time, χρόνος ροής
CCU	Covid Care Unit
DIC	Disseminated intravascular coagulation, Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
DOAC	Direct-Acting Oral Anticoagulants, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά
DVT	Deep vein thrombosis, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
FDP	Fibrin Degradation Products, μικρότερο πρωτεϊνικό θραύσμα
INF	Interferone, ιντερφερόνη
INR	International normalized ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis, Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης
LDH	Lactate Dehydrogenase, Γαλακτική αφυδρογονάση
LMWH	Low-molecular-weight heparin, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
MI	Myocardial infraction, έμφραγμα του μυοκαρδίου
NSP	Non Structural Proteins
ORF	Open Reading Frames
PE	Pulmory embolism, πνευμονική εμβολή
PT	Prothrombin time, χρόνος προθρομβίνης
RAAS	Renin-Angioensin-Aldosterone
RAS	απορρυθμισμένο σύστημα Renin-Angiotensin
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο
SIC	Βαθμός σηψαιμικής πήξης
SSC	Επιστημονική Επιτροπή Τυποποίησης
TEG	θρομβοελαστογραφία
TF	tissue factor, ιστικός παράγοντας
TLR	Toll-Like Receptors
TMPRSS2	επιφανειακή πρωτεάση σερίνης
TNF	tumor necrosis factor, παράγοντας νέκρωσης όγκου
UFH	unfractionated heparin, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

VTE Venous thromboembolism, φλεβική θρομβοεμβολή
ΔΕΠ Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον COVID-19 (SARS-CoV-2) φαίνεται να σχετίζεται με την διαδικασία της αιμόστασης τόσο πριν όσο και κατά την μετάβαση στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Σε περιπτώσεις ARDS έχουν συσχετισθεί με την παρουσία ενδοθηλιακής βλάβης, η παραγωγή προπηκτικών παραγόντων και η δημιουργία προϊόντων αποδόμησης του ινώδους (D-dimers), συμβατά με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (Fan et al., 2020). Η αύξηση της συγκέντρωσης των D-dimer 3-4 φορές άνω των φυσιολογικών επιπέδων συνδέθηκε με την αυξημένη θνητότητα. Υπάρχουν αναφορές για θρομβοεμβολικά επεισόδια και παράγοντες δυσχερέστερης πρόγνωσης αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η ανοσοκαταστολή, η ουδετεροφιλία, η δυσλειτουργία των μηχανισμών της πήξης και η πολυοργανική ανεπάρκεια (Wu et al., 2020).

Οι ασθενείς με σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου μπορεί να παρουσιάσουν δύσπνοια και υποξυγοναιμία εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη της νόσου και να μεταβούν ταχέως σε ARDS ή βλάβη οργάνων-στόχων. Μεταξύ ποικίλων διαταραχών, η πήξη απορρυθμίζεται μέσω παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης (PT) και χρόνου ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (aPTT). Επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι οι αλλαγές στην πήξη, στις λοιμώξεις COVID-19 που σχετίζονται με ARDS και τη συστηματική φλεγμονώδη διαδικασία, μπορεί να απελευθερώσουν μεγάλη ποσότητα προφλεγμονωδών κυτοκινών. Μελέτες ενισχύουν την υπόθεση ότι η μεγάλη αύξηση της παραγωγής κυτοκινών σχετίζεται με ανεπαρκές ανοσοποιητικό σύστημα και είναι οι δύο κύριες αιτίες των περιστατικών που καταλήγουν στην σοβαρή εξέλιξη της λοίμωξης (Fan et al., 2020; Wu et al., 2020).

Σε αυτό το πλαίσιο, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν προληπτικά μέτρα, εργαστηριακές εξετάσεις και πρώιμοι προγνωστικοί δείκτες που θα υποδείξουν την σοβαρότητα της κατάστασης, ώστε να καθιερωθεί μια θεραπευτική προσέγγιση στην αρχική φάση της προσβολής από τον COVID-19. Με αυτόν τον τρόπο, θα είναι δυνατό να αποφευχθεί η θανατηφόρα εξέλιξη σε αυτήν την ομάδα ασθενών, καθώς η πορεία της νόσου μπορεί να είναι ταχεία εντός μίας εβδομάδας από την έναρξή της.

Μεταξύ των πλέον σημαντικών εξετάσεων μέχρι σήμερα είναι οι εξετάσεις αίματος aPTT και D-dimers που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες, η σοβαρή λεμφοπενία, η ουδετεροφιλία και η θρομβοπενία, καθώς και η παράταση του PT που σχετίζονται με περιπτώσεις σοβαρής εξέλιξης της νόσου (Zhou et al., 2020; Tang et al., 2020; Thachil et al., 2020).

Η καθοδήγηση για ασθενείς υπό αντιπηκτικά φάρμακα από του στόματος, πριν προσβληθούν από τον COVID-19, είναι να συνεχίσουν τη θεραπεία. Ωστόσο, απαιτείται στενότερη εργαστηριακή και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών καθώς η παράταση PT, ακόμη και σε ήπια επίπεδα, είναι επίσης δυσμενής προγνωστικός παράγοντας.

Οι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν σοβαρές ακόμα και θανατηφόρες διαταραχές της πήξης του αίματος. Αν και συνήθως οι λοιμώξεις αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων, ο COVID-19 συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της πήξης του αίματος στους προσβεβλημένους ασθενείς. Από καλοήθειες δερματικές αλλοιώσεις (τηλεαγγειεκτασίες) στα κάτω άκρα έως απειλητικά θρομβωτικά επεισόδια και εντυπωσιακά υψηλό επιπολασμό θανατηφόρων θρόμβων στο αίμα.

Κεφάλαιο 1. Πανδημία COVID-19

1.1. Ιστορική αναδρομή

Οι κορωναϊοί ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1960 και αποτελούν μεγάλη οικογένεια RNA-ίων με περίβλημα. Κάποιοι κορωναϊοί προκαλούν νόσο στους ανθρώπους και άλλοι κυκλοφορούν μόνο μεταξύ θηλαστικών και πτηνών (καμήλα, νυχτερίδες κ.λπ.). Όλοι όμως δημιουργούν αναπνευστικά προβλήματα, ηπατικά, νευρολογικά νοσήματα, καθώς και παθήσεις του εντέρου. Μέχρι σήμερα αναγνωρίστηκαν 7 στελέχη ανθρώπινων κορωναϊών, από τους οποίους οι τέσσερις (4) είναι επικρατέστεροι ενώ οι τρεις (3) νεότεροι προκαλούν επιδημίες, είναι ζωνοσογόνα στελέχη και συνδέονται με θανατηφόρα νοσήματα στον άνθρωπο. Ειδικότερα: ο SARS-CoV είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) και παρουσιάστηκε το 2002 στην επαρχία Guangdong της Κίνας, ενώ ο MERS-CoV υποδείχθηκε ως ο αιτιολογικός παράγοντας υπεύθυνος για τις πνευμονοπάθειες στην Μέση Ανατολή το 2012 (Middle East Respiratory Syndrome) και τέλος ο SARS-CoV-2 που προκαλεί την λοίμωξη COVID-19 (Mishra & Tripathi, 2021).

Στα τέλη Δεκεμβρίου 2019, στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei στην Κίνα, αναφέρθηκαν πολλά περιστατικά ανεξήγητης πνευμονίας. Οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτώματα ιογενούς εμπύρετης πνευμονίας με βήχα και δυσφορία, δύσπνοια και πνευμονικές διηθήσεις, παρόμοια με των SARS-CoV και MERS λοιμώξεων (Hu et al., 2020). Ο SARS-CoV-2 εντοπίστηκε στις 7 Ιανουαρίου 2020 σε δείγμα επιχρίσματος ασθενούς και αρχικά ονομάστηκε από τον World Health Organization (WHO), 2019-nCoV (Hui et al., 2020). Από τις 30 Ιανουαρίου 2020, τα επιβεβαιωμένα κρούσματα στην Κίνα ήταν 7736 και 82 επιβεβαιωμένες

περιπτώσεις εντοπίστηκαν σε 18 άλλες χώρες. Την ίδια ημέρα, ο WHO κήρυξε τον SARS-CoV-2 παράγοντα διεθνούς ανησυχίας για τη δημόσια υγεία (Burki, 2020).

Σύμφωνα με την Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας, το ποσοστό θνητότητας μεταξύ των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων στην Κίνα ήταν 2,1% στις 4 Φεβρουαρίου (NHS, 2020) και 0,2% στα περιστατικά εκτός της Κίνας (WHO, 2020). Μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν σε νοσοκομεία, η θνησιμότητα κυμαινόταν σε ποσοστό 11-15% (Huang et al., 2020; Chen et al., 2020). Ο COVID-19 αρχικά θεωρήθηκε ως μέτρια μολυσματικός με σχετικά υψηλό ποσοστό θνητότητας, αλλά οι πληροφορίες και η διεθνής βιβλιογραφία αλλάζουν ταχύτατα. Στις αρχές Μαρτίου 2020 περισσότεροι από 35.000 άνθρωποι μολύνθηκαν και περισσότεροι από 3.100 πέθαναν (WHO, 2020).

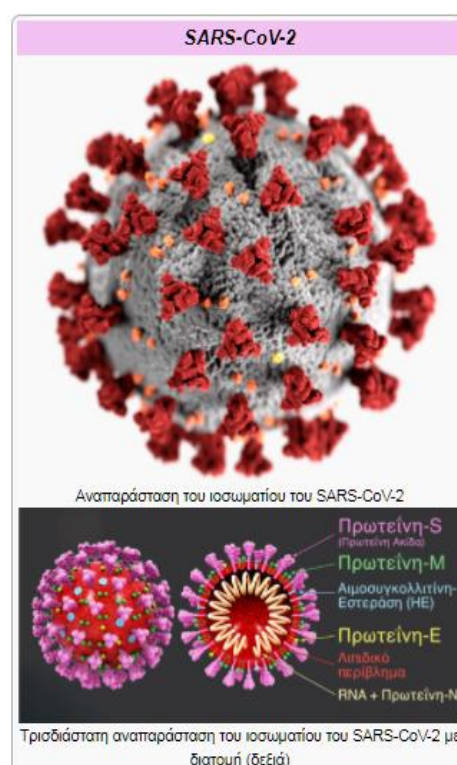
1.2. Περιγραφή του SARS-Cov-2

Οι κορωνοϊοί CoVs είναι μία οικογένεια ιών που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα και προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης και του κοινού κρυολογήματος. Το όνομά τους προέρχεται από τις προεξοχές που ομοιάζουν με στέμμα ή κορώνα στην επιφάνεια του ελύτρου τους.

Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια Coronaviridae που αποτελείται από δύο υποοικογένειες, το Coronavirinae και το Torovirinae. Τα μέλη της υποοικογένειας Coronavirinae υποδιαιρούνται σε τέσσερα γένη: (α) Το Alphacoronavirus που περιέχει τον ανθρώπινο κοροναϊό HCoV-229E και HCoV-NL63, (β) το Betacoronavirus που περιλαμβάνει το HCoV-OC43, το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο ανθρώπινου κοροναϊού (SARS-HCoV), το HCoV-HKU1 και το

coronavirus του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), (γ) τον ιό Gammacoronavirus που περιλαμβάνει ιούς φαλαινών και πτηνών και (δ) τον Deltacoronavirus που περιλαμβάνει ιούς που απομονώθηκαν από χοίρους και πουλιά. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στο Betacoronavirus μαζί με δύο εξαιρετικά παθογόνους ιούς, τον SARS-CoV και τον MERS-CoV. Ο SARS-CoV-2 είναι ένας μονόκλωνος ιός RNA (+ ssRNA) με περίβλημα (Kramer et al., 2006; Hu et al., 2020; Mishra & Tripathi, 2021)

Οι κορωνοϊοί είναι σφαιρικοί ιοί με έλυτρο και φέρουν ένα μονόκλωνο RNA θετικής(+) πολικότητας που είναι εξαιρετικά μεγάλο και περιλαμβάνει 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης ORFs (Open Reading Frames) από τα οποία, τα 2/3 κωδικοποιούν 16 μη δομικές πρωτεΐνες (NSPs 1-16, Non Structural Proteins) και το 1/3 κωδικοποιεί 9 βοηθητικές πρωτεΐνες και 4 δομικές γνωστές ως πρωτεΐνες S(ακίδα),



Εικόνα 1. SARS-CoV-2

E (φάκελος), M (μεμβράνη) και N (νουκλεοκαψίδιο) (εικόνα 1) (Harrison et al., 2020).

Η γονιδιωματική ανάλυση έδειξε ότι ο SARS-CoV-2 σχετίζεται φυλογενετικά (με ταυτότητα 88%) με σοβαρούς ιούς του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (WHO, 2019; Shereen et al., 2020). Γενετικά διακρίνεται από τον SARS-CoV (περίπου 79% ομοιότητα) και τον

MERS-CoV. Χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες γονιδιώματος των SARS-CoV-2, RaTG13 και SARS-CoV, περαιτέρω μελέτη έδειξε ότι ο ιός σχετίζεται περισσότερο με το BatCoV RaTG13, ένα κοροναϊό νυχτερίδας που προηγουμένως εντοπίστηκε στο *Rhinolophus affinis* στην επαρχία Yunnan, με 96,2% συνολική ταυτότητα ακολουθίας γονιδιώματος. Μία μελέτη οδήγησε στην διαπίστωση ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ανασυνδυασμού στο γονιδίωμα του SARS-CoV-2 με άλλους ιούς που προέρχονται από νυχτερίδες όπως το BatCoV RaTG13, το SARS-CoV και το SARSr-CoVs. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι νυχτερίδες μπορεί να είναι ο αρχικός ξενιστής αυτού του ιού (Zhou et al., 2020).

Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να διευκρινιστεί εάν κάποιοι ενδιάμεσοι ξενιστές διευκόλυναν τη μετάδοση του ιού στον άνθρωπο καθώς οι νυχτερίδες δεν είναι πιθανό να είναι το θηλαστικό που ευθύνεται άμεσα για τη μετάδοση του ιού στον άνθρωπο. Αυτό οφείλεται στο ότι υπήρχαν διάφορα μη υδρόβια ζώα (συμπεριλαμβανομένων των θηλαστικών) διαθέσιμα στην αγορά της Huanan αλλά δεν πωλήθηκαν ούτε βρέθηκαν νυχτερίδες και επιπλέον ο SARS-CoV-2, ο bat-SL-CoVZC45 και ο bat-SL-CoVZXC21, έχουν ταυτότητα ακολουθίας μικρότερη από 90%, επομένως οι ιοί αυτοί δεν είναι άμεσοι «πρόγονοι» του SARS-CoV-2. Επιπλέον, σε άλλους κοροναϊούς όπως ο SARS-CoV και ο MERS-CoV, άλλα ζώα λειτούργησαν ως ενδιάμεσοι ξενιστές (π.χ. καμήλες) (Zhou et al., 2020).

1.3. Κύκλος ζωής

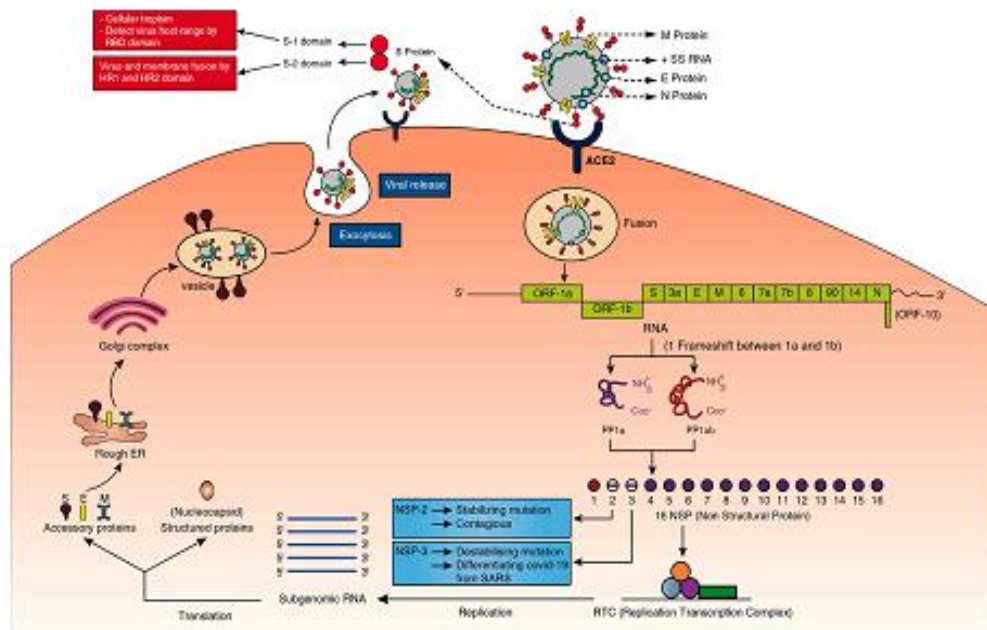
Κατά την έναρξη της μόλυνσης, η γλυκοπρωτεΐνη δεσμεύει το ένζυμο ACE2, επιτρέποντας την πρόσδεση του ιικού σωματιδίου στο κύτταρο ξενιστή (Yan et al., 2020). Οι Zhao et al. (2020) έδειξαν ότι το

0,64% των κυττάρων στους πνεύμονες φέρει ACE2 και το 83% αυτών είναι κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II, υποδηλώνοντας ότι μπορούν να χρησιμεύσουν ως δίοδος για ιογενή εισβολή.

Η διαδικασία μόλυνσης απαιτεί διάσπαση της ιικής πρωτεΐνης S από πρωτεάσες του ξενιστή. Η έναρξη του κύκλου ζωής του ιού ξεκινά με τη δέσμευση της πρωτεΐνης S του ελύτρου, στον υποδοχέα της, το ένζυμο μετατροπής της ACE2. Οι αλλαγές στην διαμόρφωση της S-πρωτεΐνης μετά τη δέσμευση υποστηρίζουν τη σύντηξη της μεμβράνης του ιού με την κυτταρική μεμβράνη (ενδοκυττάρωση μέσω του υποδοχέα). Η διάσπαση της πρωτεϊνικής αιχμής του SARS-CoV-2 προάγεται κυρίως από την επιφανειακή πρωτεάση σερίνης 2 (TMPRSS2) και από την L-καθεψίνη που εκφράζεται εκτενώς στα επιθηλιακά κύτταρα των ανθρώπινων αεραγωγών (Harrison et al., 2020). Μετά την πρωτεολυτική επεξεργασία, η ιική πρωτεΐνη S υφίσταται μη αναστρέψιμες αλλαγές που διευκολύνουν την είσοδο του ιού μέσω της σύντηξης του στην κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή (Hoffmann et al., 2020; Wang et al., 2020). Ελλείψει εξωγενών πρωτεασών που αποτρέπουν την είσοδο στην επιφάνεια της μεμβράνης, ο ιός εισέρχεται μέσω ενδοκυττάρωσης. Καθώς απομακρύνεται κατά μήκος της ενδοκυττάριας οδού προς το εσωτερικό του κυττάρου, το pH στο ενδόσωμα μειώνεται και ενεργοποιούνται ενδοσωμικές πρωτεάσες (καθεψίνη B και L), προκαλώντας την σύντηξη και απελευθερώνοντας το γονιδίωμα SARS-CoV-2 (Tang et al., 2020).

Το RNA υπόκειται σε άμεση μετάφραση δύο μεγάλων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης (ORF1a, ORF1b) και ακολουθεί απελευθέρωσή του στο κυτταρόπλασμα και δημιουργία δύο πολυπρωτεϊνών (pp1a, pp1ab) που κωδικοποιούν μη δομικές πρωτεΐνες, σχηματίζουν μεταγραφικό σύμπλοκο και με τη σειρά τους αναπαράγονται και οδηγούν σε σύνθεση

του RNA. Οι παραγόμενες πολυπρωτεΐνες υποβάλλονται σε μετα-μεταφραστική επεξεργασία στις μη δομικές πρωτεΐνες (nsps) που σχηματίζουν το σύμπλοκο αντιγραφής και μεταγραφής του ιού (Vkonski et al., 2020). Επειδή το ιικό RNA είναι θετικό μπορεί να εισέλθει απευθείας στον κύκλο αντιγραφής και μεταγραφής (Mishra & Tripathi, 2021). Στη συνέχεια μεταφράζεται σε βοηθητικές πρωτεΐνες (S, E, M) και δομικές πρωτεΐνες (Nucleocapsid). Την απελευθέρωση του ιικού RNA ακολουθεί ενεργή μεταγραφή και μετάφραση ικών πρωτεϊνών, οδηγώντας τελικά σε ενισχυμένη επί τόπου αναπαραγωγή του ιού με την δημιουργία νέων ιικών σωματιδίων. Το νέο γενωμικό RNA, το νουκλεοκαψίδιο και οι περιελιγμένες γλυκοπρωτεΐνες συγκεντρώνονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο σύμπλεγμα Golgi για να σχηματίσουν σωματίδια ιού. Τέλος, το κυστίδιο που περιέχει το ιοσωματίδιο συγχωνεύεται με τη μεμβράνη του πλάσματος, με αποτέλεσμα την ιογενή απελευθέρωση μέσω εξοκυττάρωσης (εικόνα 2) (Loganathan et al., 2020).



Εικόνα 2. Κύκλος ζωής SARS-CoV-2

Μετά τη μόλυνση, ο SARS-CoV-2 προκαλεί σημαντική ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων, όπως αποδεικνύεται από την ταχεία και σχεδόν καθολική αντίγνωση ειδικών για τον ιό IgM, IgG και IgA αντισωμάτων και εξουδετερωτικών αντισωμάτων IgG (nAbs) (Huang et al., 2020). Η ορομετατροπή εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς με COVID-19 μεταξύ 7ης-14ης ημέρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και οι τίτλοι αντισωμάτων παραμένουν για εβδομάδες μετά την κάθαρση του ιού (Vabret et al., 2020). Αυτά τα αντισώματα αλληλεπιδρούν με τον τομέα δέσμευσης του υποδοχέα (RBD) της γλυκοπρωτεΐνης SARS-CoV-2 spike (S), εμποδίζοντας τη σύνδεση του ιού με τον υποδοχέα εισόδου του ξενιστή (ACE2) (Ju et al., 2020).

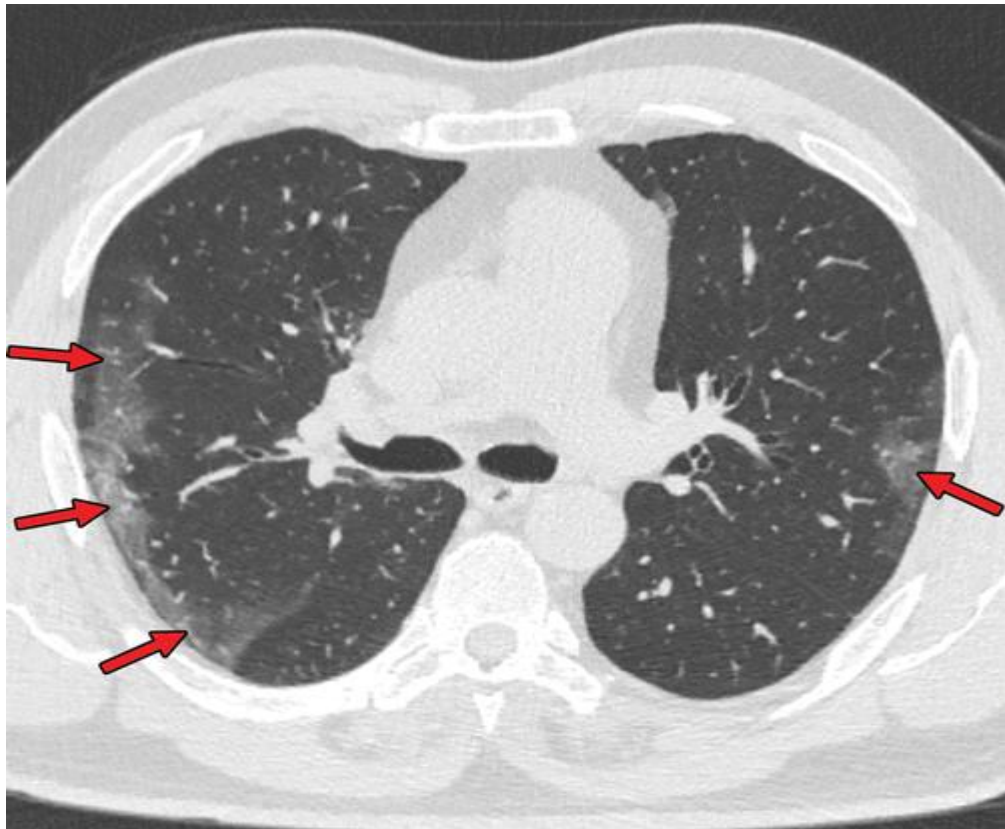
Αν και τα αντισώματα είναι γενικά προστατευτικά, οι Zhang et al. (2020) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με σοβαρό σύνδρομο COVID-19 είχαν συχνά αυξημένη IgG απόκριση και υψηλότερο τίτλο συνολικών αντισωμάτων, που συνδέθηκε με δυσμενέστερη έκβαση. Αυτό υποδηλώνει πιθανή ενίσχυση της μολυσματικής δράσης του SARS-CoV-2 εξαρτώμενη από αντισώματα (ADE). Μπορεί να διευκολυνθεί η κυτταρική απορρόφηση των σωματιδίων του ιού που είναι δεσμευμένα σε ανοσοσυμπλέγματα, μέσω της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς Fc (FcRs) προωθώντας την επίμονη αντιγραφή του ιού και την ενίσχυση των φλεγμονωδών αποκρίσεων συμβάλλοντας στην βλάβη ιστών και οργάνων (Iwasaki & Yang, 2020).

1.4. Παθοφυσιολογία

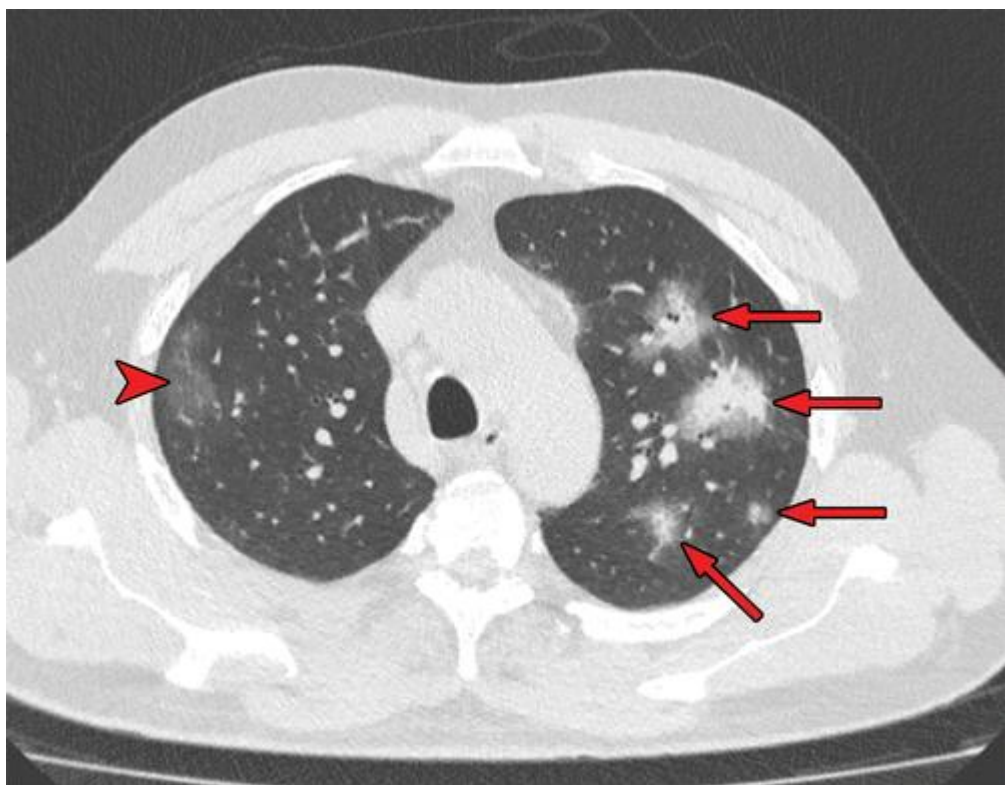
Ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός του COVID-19 είναι η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων και η επακόλουθη φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση προθρομβωτικού περιβάλλοντος. Η συγκεκριμένη βλάβη προκαλεί υπερπαραγωγή θρομβίνης, αναστολή της

ινωδόλυσης και ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγώντας σε θρομβοφλεγμονή, εναπόθεση μικροθρόμβων και αγγειακή δυσλειτουργία (Varga et al., 2020).

Κατά την έναρξη της φλεγμονής στους αεραγωγούς, η παρουσία άφθονου εξιδρώματος που περιέχει ινωδογόνο προάγει τη δημιουργία ενδοκυψελιδικών ινιδίων που σχηματίζονται από την πρωτεολυτική δράση των παραγόντων πήξης και κυρίως την τοπική παραγωγή θρομβίνης. Η υπερβολική εναπόθεση ινώδους στους πνεύμονες παρέχει ένα ιδανικό περιβάλλον για πρόσφυση και ανάπτυξη ινοβλαστών, οδηγώντας σε αύξηση της εναπόθεσης κολλαγόνου στον κυψελιδικό χώρο, αντικατάσταση του λειτουργικού παρεγχύματος από στρωματικά κύτταρα και ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης. Επιπλέον, το ινώδες μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη λειτουργία των πνευμόνων, απενεργοποιώντας τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, προκαλώντας απορρύθμιση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενδεχόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια και επακόλουθο θάνατο (Gralinski et al., 2013; Kumar et al., 2020).



Εικόνα 3. Πνευμονικές διηθήσεις δίκην θολής υάλου



Εικόνα 4. Το σημείο της άλω. Halo sign

Σε απάντηση της μόλυνσης, τα κύτταρα παράγουν ιντερφερόνη άλφα (INF-α), αυξάνοντας την έκφραση και παρουσία των συμπλεγμάτων μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας I και καθιστούν τα αντιγόνα επίκεντρο της αντιϊκής ανοσίας (Li et al., 2020). Η ταχεία παραγωγή ισομάτων από τα κύτταρα προκαλεί την παραγωγή αρκετών προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (Fu et al., 2020).

Άλλοι υποδοχείς στην επιφάνεια των ανθρώπινων κυττάρων έχουν συσχετισθεί με την είσοδο του SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων σιαλικού οξέος και του εξωκυττάριου επαγωγέα μεταλλοπρωτεΐνάσης (CD147) (Sardu et al., 2020).

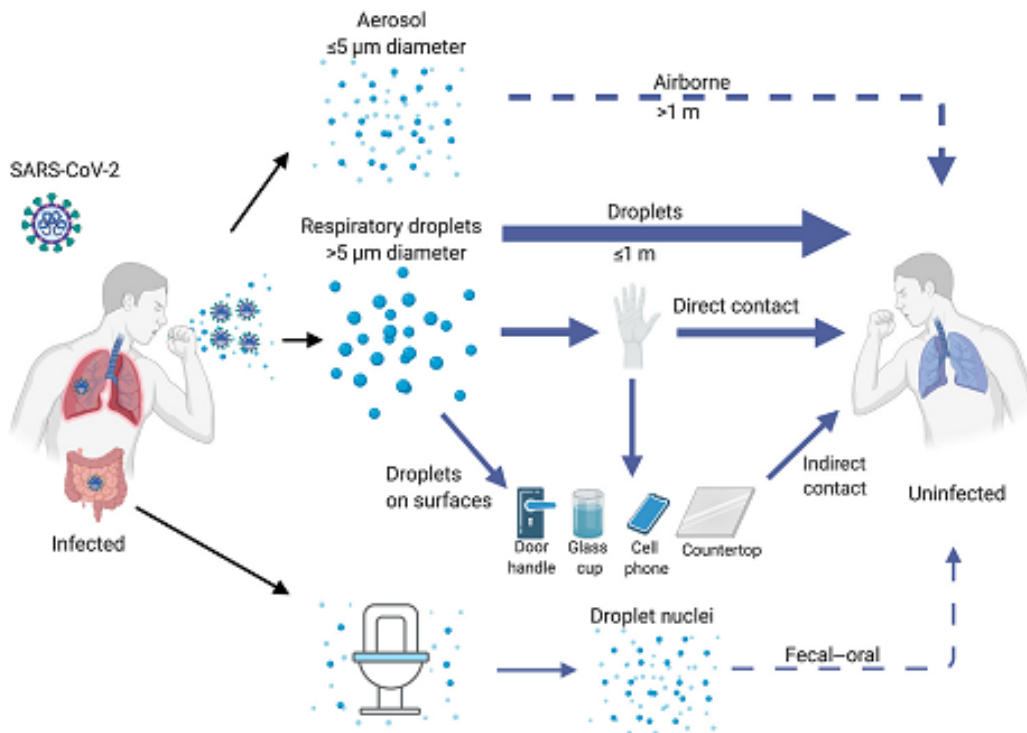
Η διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, λόγω της αντίδρασης της φυσικής ανοσίας, αποτελούν χαρακτηριστικά της σοβαρής λοίμωξης COVID-19 (Varga et al., 2020).

Παρατηρείται επίσης απορρύθμιση του συστήματος RAAS (ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης) καθώς ο ACE2 είναι ισχυρός αναστολέας του. Ειδικότερα, ο υποδοχέας διασπά την αγγειοτενσίνη I σε ανενεργή αγγειοτενσίνη 1-9 και την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη 1-7, με αμβλυμένες αγγειοδιασταλτικές και αντι-θρομβωτικές ιδιότητες (Ye et al., 2006).

Σύμφωνα με τους Varga et al. (2020) στο πρώτο στάδιο της νόσου παρατηρείται είσοδος ACE2-TMPRSS2, υπάρχει περιορισμένη ανοσοαπόκριση, χαμηλό ιικό φορτίο ανιχνεύσιμο με RT-PCR. Στο δεύτερο στάδιο υπάρχει υπερβολική ανοσοαπόκριση, αύξηση CXCL10, INFβ και INFγ των επιθηλιακών κυττάρων. Τέλος, στο τρίτο στάδιο σημειώνονται επίταση της φλεγμονής, υψηλό ιικό φορτίο, απόπτωση των κυψελιδικών κυττάρων και εμφανίζεται το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

1.5. Μετάδοση

Ο ιός μεταδίδεται μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων που απελευθερώνονται με το βήχα, το φτέρνισμα ή την ομιλία, με άμεση ή έμμεση έκθεση της αναπνευστικής οδού στον ιό και με τροπισμό για την αναπνευστική οδό λόγω της υψηλής έκφρασης του υποδοχέα ACE2 στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 στο πνευμονικό παρέγχυμα (Sungnak et al., 2020). Η μετάδοση μπορεί να πραγματοποιηθεί και έμμεσα, εάν τα μολυσμένα σταγονίδια εναποτεθούν σε επιφάνεια αντικειμένου που ακουμπά κάποιος και μολύνεται. Εκτιμάται ότι ο ιός παραμένει ζωντανός έως και 18 ώρες σε χαλκό, 55 ώρες σε χαρτί, 90 ώρες σε ανοξείδωτο χάλυβα και πάνω από 100 ώρες σε πλαστικό. ο ιός σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονίας και ARDS μεταφέρεται στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Υπάρχει το ενδεχόμενο κοπρανοστοματικής μετάδοσης, μέσω αερολυμάτων καθώς και κάθετης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί(εικόνα 5). Η λοίμωξη μπορεί δυνάμει να προσβάλει και άλλα συστήματα όπως το ουροποιητικό, το νευρικό, το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό. Η πολυοργανική ανεπάρκεια εμφανίζεται λόγω της υψηλής και άμεσης τοξικότητας του ιού (Sachin et al., 2020).



Εικόνα 5. Τρόποι μετάδοσης SARS-CoV-2 (Harrison et al., 2020)

Η μετάδοση μπορεί να γίνει από ασυμπτωματικά, προσυμπτωματικά, συμπτωματικά μολυσμένα άτομα (Coronavirus Disease, 2021). Μετάδοση από ασυμπτωματικό άτομο χρήζει προσοχής (Loganathan et al., 2020) ενώ από προσυμπτωματικό μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων κατά την περίοδο επώασης που είναι 2-14 ημέρες, οπότε εμφανίζονται και τα συμπτώματα, με μέσο όρο τις 8 ημέρες. Είναι πιο μεταδοτικός όταν οι ασθενείς αρχίζουν να εμφανίζουν τα συμπτώματα, αλλά μπορεί να εξαπλωθεί ακόμη και πριν την εμφάνισή τους (Kramer et al., 2006).

1.6. Ανοσοαπόκριση και ανοσοδιαφυγή

Ο SARS-CoV-2 μολύνει τα κύτταρα μέσω του ACE2 υποδοχέα των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων (Shah et al., 2020). Μόλις

αποκτήσει πρόσβαση στο κύτταρο-στόχο, ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Οι υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων PRRs στους υποδοχείς των ανοσοκυττάρων TLRs (Toll-Like Receptors) αναγνωρίζουν τον ιό ή τα αντιγόνα του. Οι TLRs 3,7 και 8 αναγνωρίζουν τον ιό και παράγεται αυξημένη ιντερφερόνη τύπου I-IFN1 (Le Bon et al., 2006). Η είσοδος του ιού στα κύτταρα του ξενιστή προκαλεί διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή.

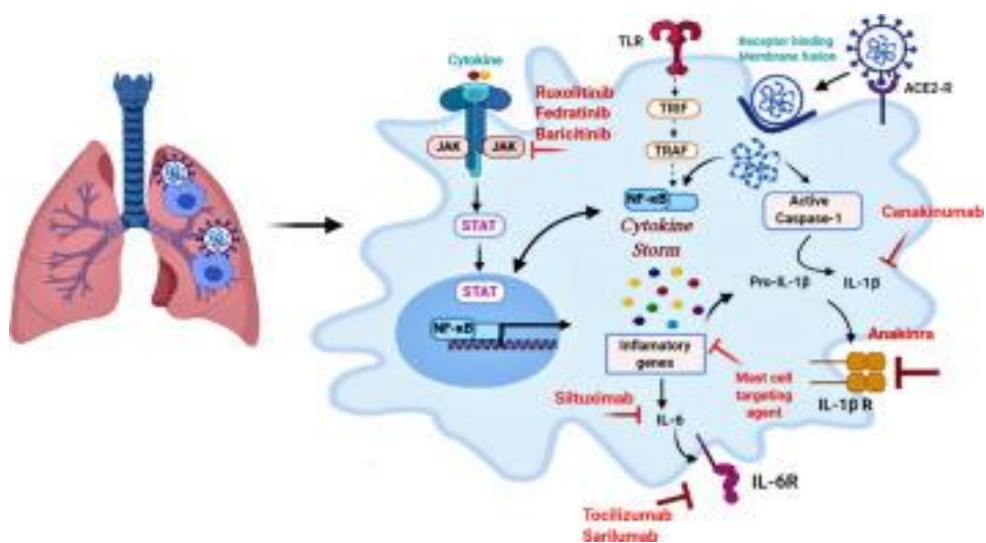
Αρχικά, η αντιμετώπιση του ιού γίνεται από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων APC (δενδριτικών και μακροφάγων) και ακολουθεί η έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Η φυσική ανοσία ενεργοποιείται μέσω μη δομικών πρωτεϊνών (NSPs) που επηρεάζουν την παραγωγή κυτοκινών (Shah et al., 2020). Η χυμική ανοσία, όπως και σε άλλους κορωναιϊούς, περιλαμβάνει την παραγωγή IgGs και IgMs αντισωμάτων που ανιχνεύονται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (Li et al., 2020).

Τα εξουδετερωτικά αντισώματα του SARS-CoV-2 αρχίζουν να αυξάνονται μετά την 14^η ημέρα και την 23^η ημέρα, φτάνουν σε μέγιστο αριθμό και αρχίζουν να μειώνονται, ταχύτερα μετά την 60^η ημέρα. Οι σοβαρά νοσούντες ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό αντισωμάτων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ανοσία που παραμένει για 3-6 μήνες.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, ταχεία ανοσοαπόκριση οδηγεί σε έκκριση κυτταροκινών που λειτουργεί ως αμυντικός μηχανισμός. Οι αυξημένες κυτταροκίνες συνδέονται με το Σύνδρομο Πολυοργανικής Ανεπάρκειας και το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας λόγω της συσσώρευσης ανοσοκυττάρων στους πνεύμονες και την πρόκληση κυτταρικής βλάβης και οιδήματος (Diao et al., 2020).

Σε αυτό το πλαίσιο παράγεται η IL-1 κυρίως η β-ισομορφή (IL-1β), μία από τις κεντρικές κυτοκίνες (Conti et al. 2020) που προωθεί την κυτταροσκελετική αναδιοργάνωση εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων, την κυτταρική επικοινωνία και την αγγειακή διαπερατότητα (Fahey & Doyle 2019). Αυτές οι δομικές αλλαγές επιτρέπουν στις πρωτεΐνες του πλάσματος και τα λευκοκύτταρα να φύγουν από την κυκλοφορία παράγοντας φλεγμονώδες εξίδρωμα (Zhang et al., 2020).

Μέσω της αύξησης των φλεγμονωδών διηθήσεων στους πνεύμονες συσσωρεύονται λεμφοκύτταρα που αυξάνουν τις: IL-6, IL-8, TNFα, MIP-1a, MCP3, GM-CSF, IL-2 και IP-10 κυτταροκίνες (Mehta et al., 2020) και τις IP-10, CCL2/MCP1, CXCL1, CXCL5 χημειοκίνες (Shah et al., 2020). Στα παιδιά αυξάνονται οι IL-6, IL-1 και CRP κυτταροκίνες και η προκαλσιτονίνη ορού (Toubiana et al., 2020, Guo et al., 2020; Huang et al., 2020). Αυτές οι προσφάτως μελετημένες κυτοκίνες και χημειοκίνες είναι υπεύθυνες για την ενίσχυση της ενεργοποίησης και της στρατολόγησης φλεγμονωδών κυττάρων στο σημείο της λοίμωξης αντίστοιχα. Πρόκειται για την γενικευμένη φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζει το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (Shi et al., 2020).



Εικόνα 6. Θύελλα κυτοκινών.

Μόλις τα κύτταρα ενεργοποιηθούν μέσω ικών πεπτιδίων που συμπλέκονται με MHC-I εκφραζόμενα στα μολυσμένα με SARS-Cov-2 κύτταρα ή ανοσολογικούς διαμεσολαβητές (π.χ. κυτοκίνες) παρουσιάζουν ικά αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα, επιτρέποντας την κυτταροτοξική απόκριση και επακόλουθη παραγωγή αντισωμάτων. Σε αυτό το πλαίσιο, τα CD8+ T-κύτταρα μπορούν να εξουδετερώσουν μολυσμένα κύτταρα, ενώ τα CD4+ T-κύτταρα ενεργοποιούν τα B-κύτταρα για να ευοδώσουν την παραγωγή ειδικών για τον ιό αντισωμάτων (Yuki et al., 2020).

Ουσιαστικά, ο πλέον ισχυρός αντικός μηχανισμός είναι η παραγωγή ιντερφερόνης από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας που στόχο έχουν την άμεση ή έμμεση παρεμπόδιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την απόπτωση και την ανοσορρύθμιση (Le Bon et al., 2006). Ο SARS-CoV-2 οδηγεί σε μείωση της μεταγραφής αντικών γονιδίων λόγω μειωμένης παραγωγή ιντερφερονών. Έτσι η καταστολή της φυσικής ανοσίας και η φλεγμονή αποτελούν αίτιο σοβαρής μορφής της λοίμωξης. Η ικανότητα απόκρισης στον ιό μειώνεται από την πτώση του συνολικού αριθμού των T-λεμφοκυττάρων και από την εξάντληση των ενεργών T-κυττάρων. Η εξασθενημένη παραγωγή IFN και η αποφυγή σηματοδότησης στα ανοσοκύτταρα συμβάλλουν στον ικό αναδιπλασιασμό και στην κλινική επιδείνωση (Melendez, 2020).

Μετά την κάθαρση του αντιγόνου, τα περισσότερα λειτουργικά T-κύτταρα υφίστανται απόπτωση και δημιουργείται ομάδα T-κυττάρων μνήμης που προάγουν την καταπολέμηση της λοίμωξης. Τα CD4+ T-κύτταρα μνήμης ενεργοποιούν και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού και συμβάλλουν στην καταστροφή μολυσμένων κυττάρων (Stockinger et al., 2006). Πληθυσμοί ρυθμιστικών και T-κυττάρων μνήμης μειώνονται κατά

τη διάρκεια της λοίμωξης επιδεινώνοντας την φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε θύελλα κυτταροκινών και ενίσχυση της ιστικής βλάβης και της οργανικής ανεπάρκειας (Qin et al., 2020).

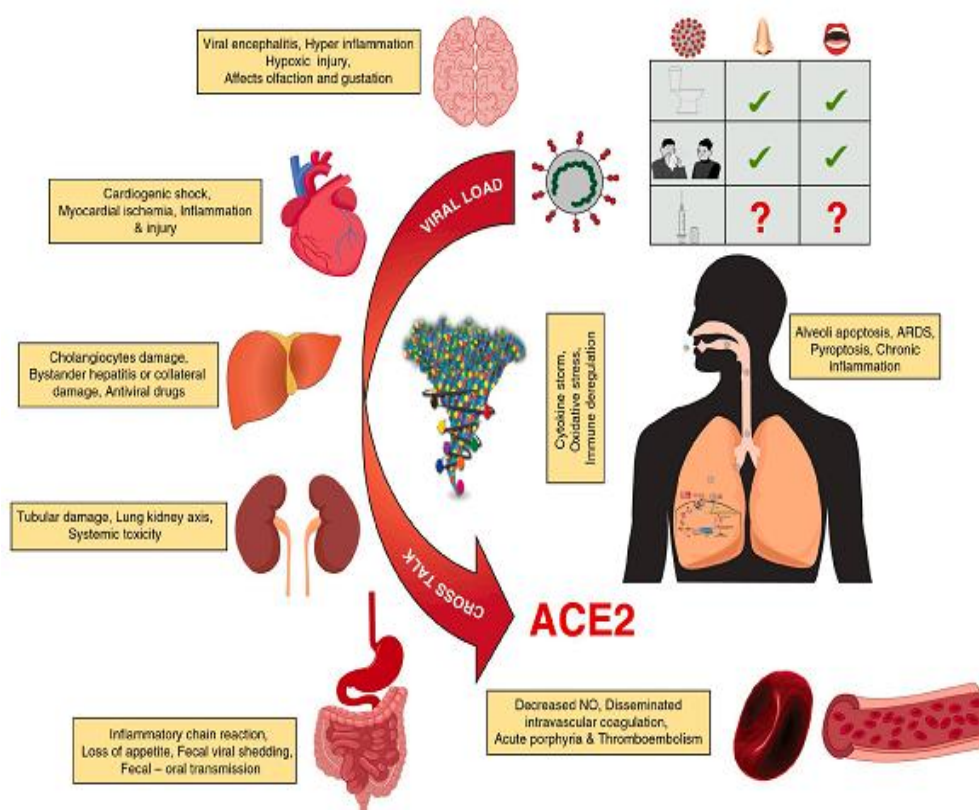
1.7. Συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις

Τα αρχικά συμπτώματα της λοίμωξης COVID-19 μοιάζουν με άλλα ιικά σύνδρομα και περιλαμβάνουν πυρετό, κόπωση, πονοκέφαλο, βήχα, δύσπνοια, διάρροια, κεφαλαλγία και μυαλγίες (Zhou et al., 2020; Wang et al., 2020). Ο χρόνος από την έκθεση έως την έναρξη των συμπτωμάτων είναι 2-14 ημέρες, με μέσο όρο 8 ημέρες (Wang et al., 2020).

Οι υποδοχείς ACE2 εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα της ρινικής κοιλότητας και στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2 (καρδιά, ήπαρ, νεφροί, πεπτικό) (Xiao et al., 2020). Οι πνεύμονες είναι πιο ευάλωτοι στη λοίμωξη. Όταν οι ACE2 υποδοχείς των πνευμόνων προσβληθούν από τον ιό ακολουθεί θύελλα κυτοκινών που οδηγεί σε φλεγμονή και πολυοργανική ανεπάρκεια (εικόνα 4) (Loganathan et al., 2020).

Τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν πυρετό, ξηρό βήχα, δύσπνοια, κόπωση, μυαλγία και αρθραλγίες (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020) και λιγότερο συχνά παραγωγή πτυέλων, πονοκέφαλο, αιμόπτυση, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Αυτό φάνηκε και σε μελέτη των πρώτων 425 επιβεβαιωμένων περιπτώσεων στη Wuhan (Li et al., 2020). Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα όπως ρινόρροια, φτέρνισμα ή κυνάγχη (Huang et al., 2020). Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι ρινική συμφόρηση και καταρροή, ζάλη, ναυτία και εμετός, απώλεια γεύσης και όσφρησης, επιπεφυκίτιδα και δερματικά εξανθήματα (Huang et al.,

2020; Wang et al., 2020). Τα ακραία συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος ή πίεση, σύγχυση, δυσκολία βάδισης, κυάνωση προσώπου / χειλέων (Huang et al., 2020; Wang, 2020) ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστούν νευρολογικές επιπλοκές όπως εγκεφαλικά επεισόδια, λοίμωξη ΚΝΣ, παραλήρημα και νευρική βλάβη.



Εικόνα 7. Επίδραση λοίμωξης στα ζωτικά όργανα (Loganathan et al., 2020)

Σε αρκετές περιπτώσεις η λοίμωξη οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές ή και θάνατο. Ειδικότερα οι καρδιαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν μυοκαρδίτιδα, καταπληξία, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Οι νεφρικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τη διαταραχή ηλεκτρολυτών, αιματουρία και θρόμβους στα ευθέα αγγεία των νεφρών. Οι γαστρεντερικές επιπλοκές περιλαμβάνουν ναυτία / έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, γαστρεντερική αιμορραγία, αύξηση τρανσαμινασών και μείωση της

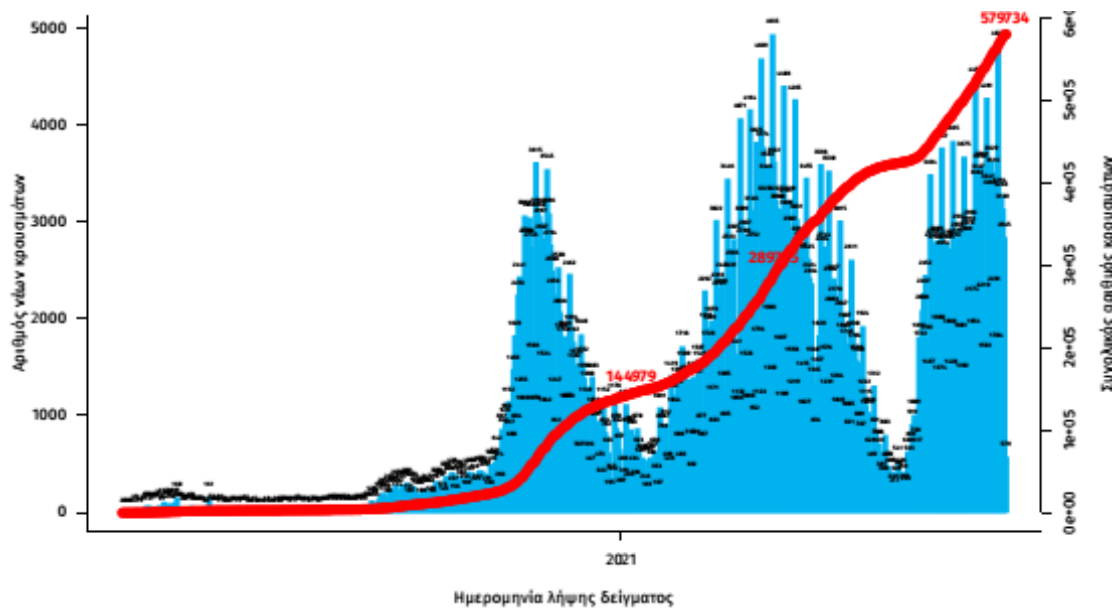
αλβουμίνης. Οι μεταβολικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την υπερκαλιαιμία, την κετοξέωση σε διαβητικούς ή παχύσαρκους. Τέλος, νευρολογικές επιπλοκές όπως πονοκέφαλο, ζάλη, ανοσμία, αγευσία, μυαλγίες, κόπωση, εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλοπάθεια (Gupla et al., 2020).

1.8. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης είναι υψηλότερη σε ενήλικες άνδρες 34-59 ετών (Wang et al., 2020; Huang et al., 2020; Chan et al., 2020). Το υψηλότερο ποσοστό σοβαρών περιπτώσεων εμφανίζεται σε ενήλικες ≥ 60 ετών με χρόνια νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, νευρολογικά και σακχαρώδη διαβήτη (Chen et al., 2020; Wang et al., 2020). Σοβαρές εκδηλώσεις μπορεί επίσης να σχετίζονται με βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις (Chen et al., 2020).

Λιγότερα περιστατικά COVID-19 έχουν αναφερθεί σε παιδιά κάτω των 15 ετών (Wang et al., 2020; Huang et al., 2020; Liu et al., 2020). Σε μελέτη 425 ασθενών με COVID-19 στη Wuhan, δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε παιδιά κάτω των 15 ετών (Li et al., 2020; Liu et al., 2020).

Περίπου το 75% των ασθενών εμφανίζουν πνευμονία (Chen et al., 2020). Οι γυναίκες, έγκυες και μη, έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά (Chen et al., 2020). Σοβαρές επιπλοκές όπως υποξυγοναιμία, σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, αρρυθμία, καταπληξία, οξεία καρδιακή βλάβη και οξεία νεφρική ή πολυοργανική ανεπάρκεια, διαταραχές της πήξης του αίματος και περικαρδίτιδα αναφέρθηκαν σε ασθενείς με COVID-19 (Huang et al., 2020; Chen et al., 2020). Σε μελέτη 99 ασθενών διαπιστώθηκε ότι το 17% των ασθενών νόσησαν και μεταξύ αυτών το 11% πέθανε από ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (Chen et al., 2020).



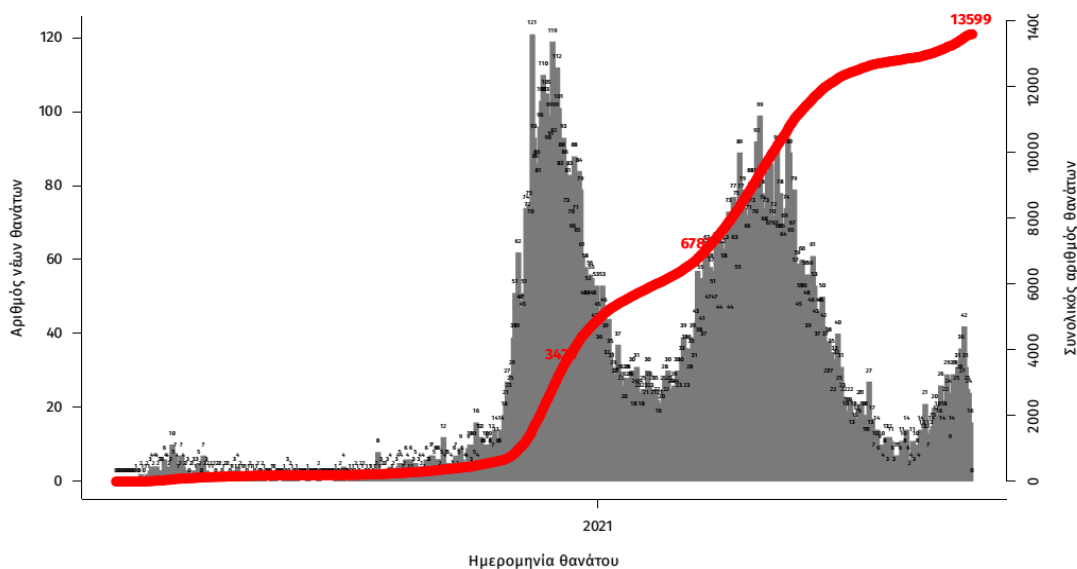
Διάγραμμα 1. Εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 (Ελλάδα, 28/8/2021), (ΕΟΔΥ 2021)

Οι επιπτώσεις του COVID-19 είναι άμεσες και έμμεσες και εστιάζονται σε αλλαγές στην καθημερινότητα των ανθρώπων και περιορισμούς της κοινωνικής δράσης. Ως προς τις άμεσες επιπτώσεις, παγκοσμίως ο αριθμός των ατόμων που πλήττονται από τον COVID-19 αυξάνεται ταχέως και περίπου 20% των ασθενών που νοσούν εμφανίζουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και εισάγονται στο νοσοκομείο. Στην Ελλάδα ο συνολικός αριθμός των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ανέρχεται σε 579.734 (ημερήσια μεταβολή +0,5%), εκ των οποίων 51,1% άνδρες (Διάγραμμα 1 και 3) ηλικίας 39 ετών (ΕΟΔΥ, 8^{ος}/2021).

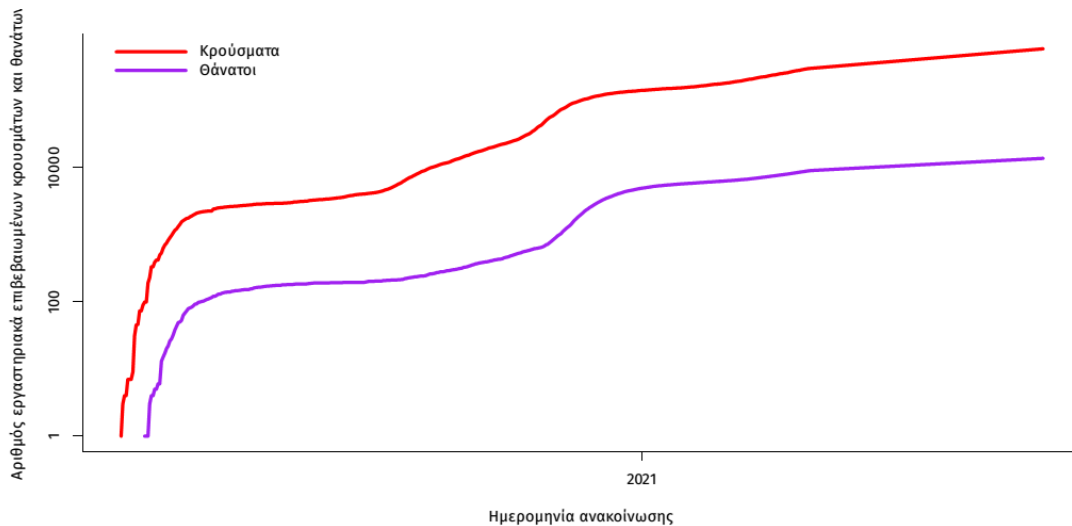
Το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο από την εποχική γρίπη και διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και την κατάσταση της υγείας των ασθενών. Επίσης διαφέρει ανάλογα με την περιοχή. Για παράδειγμα, στη Wuhan, το ποσοστό θνησιμότητας έφτασε το 2,9% ενώ σε άλλα μέρη ήταν 0,4%. Τα άτομα, που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. ηλικιωμένοι, καρδιοπαθείς, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη κ.λπ.), είναι πιθανότερο να νοσήσουν βαρύτερα (ΕΟΔΥ, 2019).

Καταγράφεται υψηλή θνητότητα σε ευάλωτους πληθυσμούς, ηλικιωμένους, άτομα που διαβιούν σε πυκνοκατοικημένες περιοχές, με χαμηλές κοινωνικοοικονομικές δυνατότητες, μετανάστες και μειονότητες. Υψηλότερη θνητότητα (84,1%) παρατηρείται σε άτομα ηλικιωμένα, με συννοσηρότητες και υποκείμενα νοσήματα (υπέρταση 39,7%, καρδιαγγειακή νόσο 22,7%, σακχαρώδη διαβήτη 19,7% και χρόνια αναπνευστική νόσο 7,9%) (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020).

Οι νέοι θάνατοι ασθενών με COVID-19 είναι 35 και συνολικά έχουν καταγραφεί, από την έναρξη της πανδημίας, 13.599 θάνατοι. Το 84,1% είχε υποκείμενο νόσημα ή/και ηλικία 70 ετών και άνω (78 ετών) (Διάγραμμα 2 και 3) (ΕΟΔΥ, 2021). Υψηλότερο κίνδυνο θανάτου (15-22%) διατρέχουν άτομα αδύναμα, με πολλαπλές συννοσηρότητες (Bajwah et al., 2020).



Διάγραμμα 2. Θάνατοι με COVID-19 (Ελλάδα, 28/8/2021), (ΕΟΔΥ, 2021)



Διάγραμμα 3. Διαχρονική εξέλιξη εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων και θανάτων (Ελλάδα, 28/8/2021), (ΕΟΔΥ, 2021)

Έμμεσα, ο COVID-19 επιφέρει κοινωνική απομόνωση και έχει επίπτωση στην ψυχολογία των πολιτών λόγω της απαγόρευσης της κυκλοφορίας και του εγκλεισμού. Φαίνεται να προκαλεί άγχος (8%), κατάθλιψη (16-28%), σύγχυση και θυμό (Liu et al., 2020). Επιπλέον, έχει επιπτώσεις και στην οικονομία με σημαντική πτώση της οικονομικής δραστηριότητας (Μαρούλης και συν., 2021).

Η Ελλάδα επηρεάζεται αρνητικά από την εξάπλωση της νόσου κυρίως λόγω των επιπτώσεων στον Τουρισμό. Αρνητικές είναι οι επιπτώσεις του lockdown στα έσοδα της χώρας από τον τουρισμό και τις διεθνείς μεταφορές και κατ' επέκταση στο ΑΕΠ (Μαρούλης και συν., 2021).

1.9. Διαγνωστικές εξετάσεις

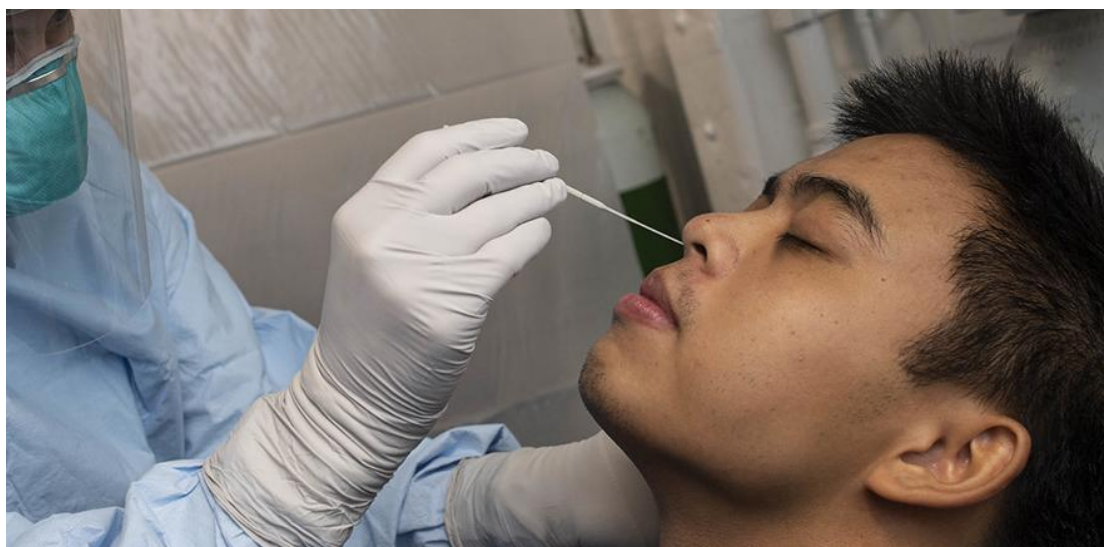
Η αρχική ανίχνευση του ιού γίνεται με έλεγχο αυτοδιάγνωσης (self-test). Πρόκειται για οικιακά αυτοδιαγνωστικά τεστ που μπορεί να

πραγματοποιήσει ένα άτομο μόνο του στο σπίτι, για την διάγνωση της νόσου.

Το ECDC και ο WHO συστήνουν τη διάγνωση με μοριακές εξετάσεις που ανιχνεύουν το RNA του ιού SARS-CoV-2. Για ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για το τεστ ταχείας ανίχνευσης του αντιγόνου του SARS-CoV-2 (Rapid test), το CDC συνιστά τη συλλογή δειγμάτων από την άνω αναπνευστική οδό (ρινοφαρυγγικό και στοματοφαρυγγικό επίχρισμα) και, ει δυνατόν, την κατώτερη αναπνευστική οδό (πτύελα, αναρρόφηση τραχείας ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) (Patel & Jernigan, 2020). Αξιόπιστες εξετάσεις ταχείας διάγνωσης (rapid test), ιδίως τα τεστ ανίχνευσης αντιγόνου για τον COVID-19, βοηθούν σε επείγουσα βάση. Τα rapid tests έχουν μικρότερη ευαισθησία σε σχέση με τις μοριακές εξετάσεις και πριν τη χρήση τους πρέπει να έχουν συγκριθεί καλά με πρότυπες μεθόδους. Τα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων SARS-CoV-2 έχουν περιορισμένη χρησιμότητα για την πρόωμη διάγνωση της νόσου καθώς μπορεί να χρειαστούν 10 ή περισσότερες ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων για να καταστούν στους ασθενείς ανιχνεύσιμα. Ανάλογα rapid tests ανίχνευσης αντισωμάτων θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη καταγραφή του πληθυσμού που έχει αναρρώσει από τη λοίμωξη ή έχει εμβολιαστεί και έχει αναπτύξει προστατευτικά αντισώματα.

Η Μοριακή μέθοδος ανάλυσης (PCR) στηρίζεται στην ανίχνευση ιικών σωματιδίων σε δείγματα αναπνευστικού (ρινοφαρυγγική ή στοματοφαρυγγική λήψη επιχρίσματος βλεννογόνου), με ειδικότητα και ευαισθησία μεθόδου που προσεγγίζουν το 100%. Πρόκειται για αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο με χρήση αντίστροφης μεταγραφάσης (realtime RT-PCR). Τα αποτελέσματα της εξέτασης είναι διαθέσιμα συνήθως μετά από ένα 24ωρο, ενώ υπάρχει και

(ταχεία) παραλλαγή της μοριακής αυτής μεθόδου εξέτασης με τα αποτελέσματα να είναι διαθέσιμα σε λίγες ώρες.



Εικόνα 8. Λήψη ρινικού επιχρίσματος για διενέργεια PCR

1.10. Προφυλάξεις και προληπτικά μέτρα

Η εφαρμογή και παρακολούθηση των προληπτικών μέτρων είναι βασική στρατηγική περιορισμού της εξάπλωσης του COVID-19. Πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Ο WHO (2019) και ο ΕΟΔΥ (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας) εξέδωσαν τις ακόλουθες συστάσεις (CDC, 2019; Cascella et al., 2020):

- Αποφυγή στενών επαφών. Διατήρηση αποστάσεων ασφαλείας τουλάχιστον 2 μέτρων, αποφυγή στενής επαφής με άτομα που πάσχουν από οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις.
- Τακτικό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό ή αλκοολούχο αντισηπτικό χεριών (περιεκτικότητας τουλάχιστον 60% αλκοόλ) για 20 δευτερόλεπτα τουλάχιστον, ειδικά μετά από επαφή με μολυσμένα άτομα ή το περιβάλλον τους.

- Χρήση μάσκας για κάλυψη ρινός και στόματος σε όλους τους δημόσιους χώρους, που βοηθά να αποφευχθεί η εξάπλωση του ιού από τα άτομα που τις φορούν προς τους άλλους. Οι μάσκες μόνο δεν προστατεύουν κατά του COVID-19, αλλά θα πρέπει να συνδυάζονται με τη φυσική απόσταση και την υγιεινή των χεριών.
- Αποφυγή επαφής με τα μάτια, τη μύτη ή το στόμα.
- Τα άτομα με συμπτώματα πρέπει να διατηρούν απόσταση, να καλύπτονται όταν βήχουν και να πλένουν τα χέρια τους.
- Ενίσχυση στα τμήματα ιατρικής έκτακτης ανάγκης, εφαρμογή αυστηρών μέτρων υγιεινής για πρόληψη και έλεγχο των λοιμώξεων.
- Τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα να αποφεύγουν τις δημόσιες συγκεντρώσεις.
- Καθαρισμός και απολύμανση των επιφανειών.

Για τον περιορισμό της εξάπλωσης και προσπαθώντας να προστατεύουν τον πληθυσμό τα κράτη, όπως και η Ελλάδα, επιβάλλουν περιορισμούς όπως αυτό-απομόνωση, απομόνωση ασθενών θετικών στον ιό, καραντίνα, περιορισμούς κυκλοφορίας, κλείσιμο καταστημάτων, επιχειρήσεων και σχολείων. Προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται και να εφαρμόζονται αυστηρά κατά τη συλλογή δειγμάτων, τακτικό έλεγχο των περιστατικών, χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και άλλες δραστηριότητες (CDC, 2019; Cascella et al., 2020).

Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν αυστηρά μέτρα με υψηλές προδιαγραφές και προφυλάξεις και να χρησιμοποιούν ατομικά προστατευτικά υλικά, όπως μάσκες, γυαλιά προστασίας ματιών, φόρμες και γάντια για την αποτροπή μετάδοσης του παθογόνου ιού (Cascella et al., 2020).

1.11. Φαρμακευτική αγωγή και εμβολιασμός

Λόγω της έλλειψης εδραιωμένης θεραπείας, η αντιμετώπιση της νόσου είναι κυρίως υποστηρικτική σύμφωνα με την WHO. Συνιστάται η απομόνωση και η υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με οξυγόνο, η διαχείριση της ομοιόστασης και η θεραπεία με αντιβιοτικά για δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις (Habibzadeh & Stoneman, 2020).

Ως φάρμακα επιλογής σε περίπτωση ήπιων ή μέτριων συμπτωμάτων του COVID-19 χρησιμοποιούνται το bamlanivimab και τα casirivimab και imdevimab. Πρόκειται για φάρμακα ενσωματωμένα σε μονοκλωνικά αντισώματα (mayoclinic.org).

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ταχέως ARDS και σηπτικό σοκ που τελικά ακολουθείται από πολυοργανική ανεπάρκεια (Huang et al., 2020; Chen et al., 2020). Σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση του υπόπτου κρούσματος και ο περιορισμός του ασθενή με άμεση απομόνωση και μέτρα ελέγχου της μόλυνσης (WHO, 2020). Εάν διαπιστωθεί σήψη, το αντιβιοτικό θα πρέπει να χορηγείται με βάση την κλινική διάγνωση και την τοπική επιδημιολογία και αποτελέσματα ευαισθησίας. Η συνήθης χορήγηση γλυκοκορτικοειδών δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται εκτός εάν υπάρχει άλλη ένδειξη (WHO, 2020). Η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης μπορεί να βοηθήσει σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια (Chen et al., 2020).

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης η χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη, φάρμακα γνωστά στην αντιμετώπιση της ελονοσίας. Λόγω της αντιϊκής, αντιφλεγμονώδους και ανοσορρυθμιστικής τους δράσης χορηγούνται και για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των SARS, MERS, HIV και του SARS-CoV-2 λοιμώξεων. Η δράση τους έγκειται

στην αύξηση του pH και μείωση της ικανότητας σύντηξης ιού-ενδοσώματος (Colson et al., 2020).

Άλλο φάρμακο είναι το favipiravir (μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της RNA πολυμεράσης) που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία της γρίπης, με περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της COVID-19 (Chinese Clinical Guidance for COVID-19, 2021). Φάρμακευτική επιλογή αποτελεί και το lopinavir/ritonavir, αναστολέας πρωτεάσης εγκεκριμένος για χρήση σε συνδυασμό με ριτοναβίρη ως μέρος της αντιρετροϊκής θεραπείας για τον HIV (Kumar & Al Khodor, 2020). Τέλος, το remdesivir, αναστολέας της ιϊκής μεταγραφής που χρησιμοποιήθηκε για την καταπολέμηση του Ebola (Warren et al., 2016).



Εικόνα 9. Favipiravir

Για άμεσα αποτελέσματα και μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση της νόσου πραγματοποιείται εμβολιασμός κατά του COVID-19, που δημιουργεί ανοσία στα εμβολιαζόμενα άτομα και προστατεύει τον ευρύτερο πληθυσμό. Στην Ελλάδα κυκλοφόρησαν τέσσερα είδη εμβολίου (Pfizer/BioNtech, Moderna, AstraZeneca και Johnson & Johnson). Παράλληλα Εθνική Εκστρατεία Εμβολιασμού στόχο έχει να εμβολιαστεί το σύνολο του πληθυσμού άνω των 18 ετών. Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών μπορεί να αλλάξει την προτεραιότητα ανάλογα με τον αριθμό των διαθέσιμων δόσεων. Το εμβόλιο είναι προαιρετικό,

υποχρεωτικό σήμερα σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες αλλά απαραίτητο για την προστασία όλων (Εμβολιασμός COVID-19, 2021).

Κεφάλαιο 2. Αιμόσταση

2.1. Προσδιορισμός όρου και περιγραφή

Η αιμόσταση είναι ο μηχανισμός που οδηγεί σε διακοπή της αιμορραγίας ενός αιμοφόρου αγγείου. Η διαδικασία περιλαμβάνει πολλά αλληλένδετα βήματα και καταλήγει στο σχηματισμό του θρόμβου που περικλείει το κατεστραμμένο σημείο των αιμοφόρων αγγείων και ελέγχει την αιμορραγία.

Μια σειρά ενζυμικών ενεργοποιήσεων οδηγούν στον σχηματισμό θρόμβου, με αιμοπετάλια και πολυμερές ινώδους, που σφραγίζει την τραυματισμένη περιοχή, ελέγχει και αποτρέπει περαιτέρω αιμορραγία ενώ λαμβάνει χώρα η διαδικασία αναγέννησης των ιστών. Μόλις ο τραυματισμός αρχίσει να επουλώνεται, ο θρόμβος αναδιαμορφώνεται αργά και διαλύεται με την αποκατάσταση του φυσιολογικού ιστού στο σημείο της βλάβης (Smith et al., 2015).

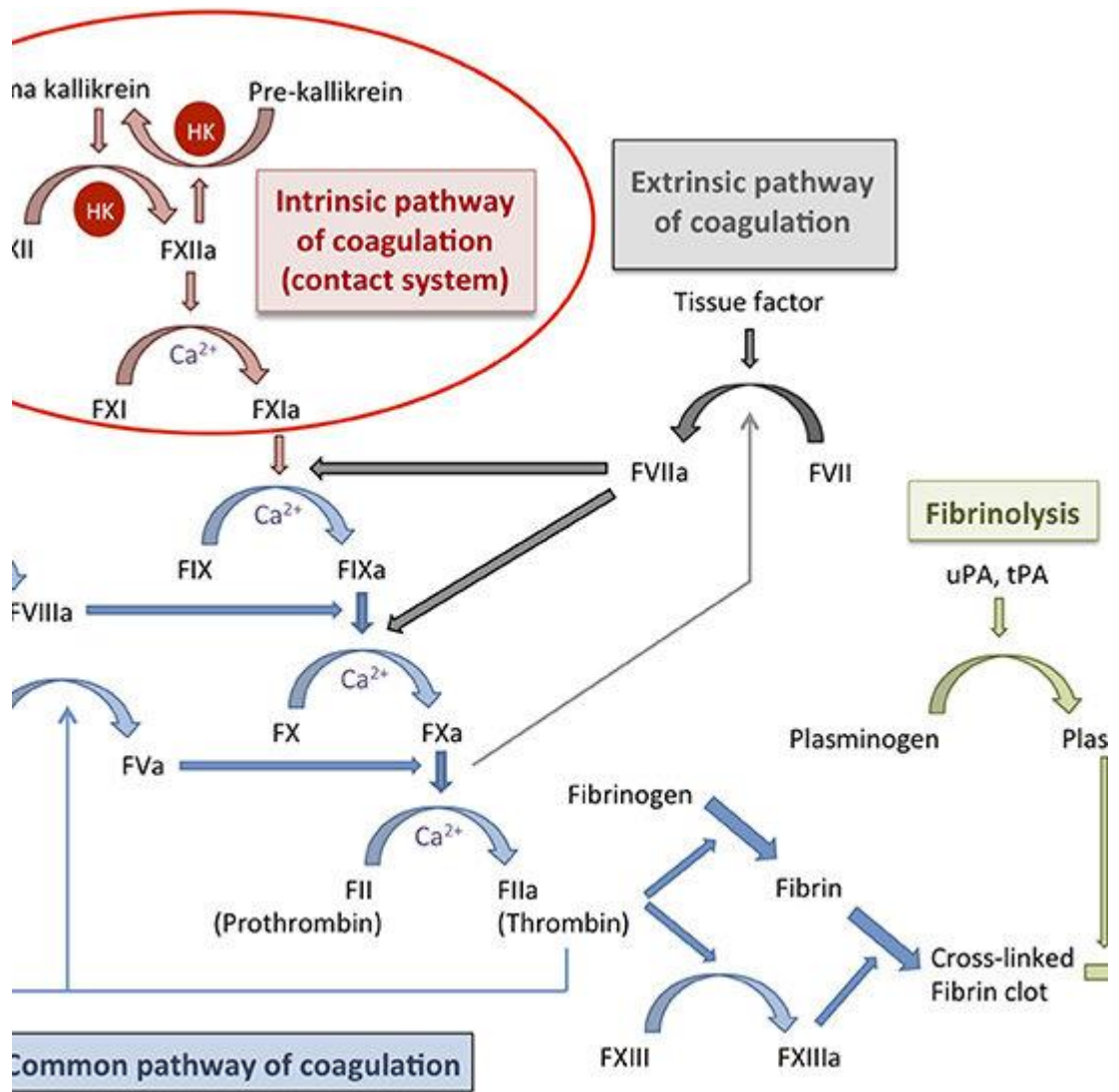
Η φυσιολογία της αιμόστασης περιλαμβάνει τα αγγεία, το ήπαρ και το μυελό των οστών. Τα όργανα αυτά βοηθούν στην παραγωγή των παραγόντων πήξης και των μεσολαβητών για την κατάλληλη λειτουργικότητα της αιμόστασης.

Η ανάπτυξη του συστήματος ξεκινά κατά την εμβρυική περίοδο. Οι παράγοντες πήξης και οι πρωτεΐνες εκφράζονται αρχικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα στην αρχή της κύησης. Συνήθως είναι μη ανιχνεύσιμοι στο πλάσμα μέχρι μετά το πρώτο τρίμηνο. Υπάρχει ένα παροδικό κενό στην ανάπτυξη και ωρίμανση των αιμοστατικών πρωτεϊνών από την αρχή του δεύτερου τριμήνου μέχρι τη λήξη του λόγω αγνώστων μηχανισμών. Λόγω της επαρκούς λειτουργικότητας των αιμοστατικών πρωτεϊνών στο έμβρυο και της ομοιότητας στην έκφραση των αιμοπεταλίων, υπάρχει σπανιότητα στην εμφάνιση

θρομβωτικών/αιμορραγικών επιπλοκών στο υγιές έμβρυο, εκτός εάν υπάρχει οποιαδήποτε μορφή μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας λόγω μητρικών ή εμβρυϊκών παραγόντων (Manco-Johnson, 2005).

Συμμετέχουν διάφορα κυτταρικά συστατικά στη διαδικασία της πήξης όπως το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα ηπατοκύτταρα. Ειδικότερα, οι παράγοντες πήξης III και VIII προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ ο παράγοντας πήξης IV προέρχεται από το πλάσμα. Τα αιμοπετάλια είναι μη πυρηνικά κύτταρα που μοιάζουν με δίσκο και δημιουργήθηκαν από μεγακαρυοκύτταρα του μυελό των οστών. Έχουν μέγεθος περίπου 2-3 μm . Μερικά από τα μοναδικά δομικά τους στοιχεία περιλαμβάνουν μεμβράνη πλάσματος, και κυτταροσκελετό ακτίνης, μικροσωληνίσκους, μιτοχόνδρια, λυσοσώματα, κόκκους και υπεροξειδία. Από αυτά απελευθερώνονται πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην πήξη και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (Palta et al., 2014).

Τέλος, το ήπαρ παράγει την πλειοψηφία των πρωτεϊνών που λειτουργούν ως παράγοντες πήξης και ως αντιπηκτικά.



Εικόνα 10. Καταρράκτης της πήξης.

2.2. Μηχανισμός και λειτουργία

Ο μηχανισμός της αιμόστασης μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα στάδια: 1) Σύσπαση του αιμοφόρου αγγείου. 2) Σχηματισμός προσωρινού θρόμβου αιμοπεταλίων. 3) Ενεργοποίηση της πήξης 4) Σχηματισμός θρόμβου ινικής ή του τελικού θρόμβου. Αναλυτικότερα:

Αγγειοσύσπαση. Μέσα σε περίπου 30 λεπτά από τη βλάβη/τραύμα στα αιμοφόρα αγγεία, ακολουθεί αγγειακός σπασμός, που οδηγεί σε αγγειοσυστολή. Στη θέση του διαταραγμένου ενδοθηλίου, η

εξωκυτταρική μήτρα (ECM)/ κολλαγόνο εκτίθεται στα συστατικά του αίματος (Periayah, 2017).

Προσκόλληση αιμοπεταλίων. Η ECM απελευθερώνει κυτταροκίνες και μεσολαβητές φλεγμονής που οδηγούν στην πρόσφυση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευσή τους στο σημείο, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό βύσματος αιμοπεταλίων για σφράγιση του σημείου. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και διενεργούνται αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέων και πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης, υποδοχέων γλυκοπρωτεϊνών, άλλων υποδοχέων G-πρωτεϊνών καθώς και του παράγοντα von Willebrand (vWF). Ο παράγων vWF λειτουργεί μέσω της σύνδεσης με την Gp 1b-9 εντός των αιμοπεταλίων (Periayah, 2017).

Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια υφίστανται πολύ ειδικές αλλαγές. Απελευθερώνουν από τα κοκκία τους ADP, θρομβοξάνη A₂, σεροτονίνη και άλλους παράγοντες ενεργοποίησης. Υποβάλλονται επίσης σε αλλαγή του σχήματος τους με παρουσία ψευδοποδίων, σχήμα που με τη σειρά του οδηγεί σε απελευθέρωση χημειοκινών. Οι υποδοχείς P2Y₁ βοηθούν στις διαμορφωτικές αλλαγές των αιμοπεταλίων (Periayah, 2017).

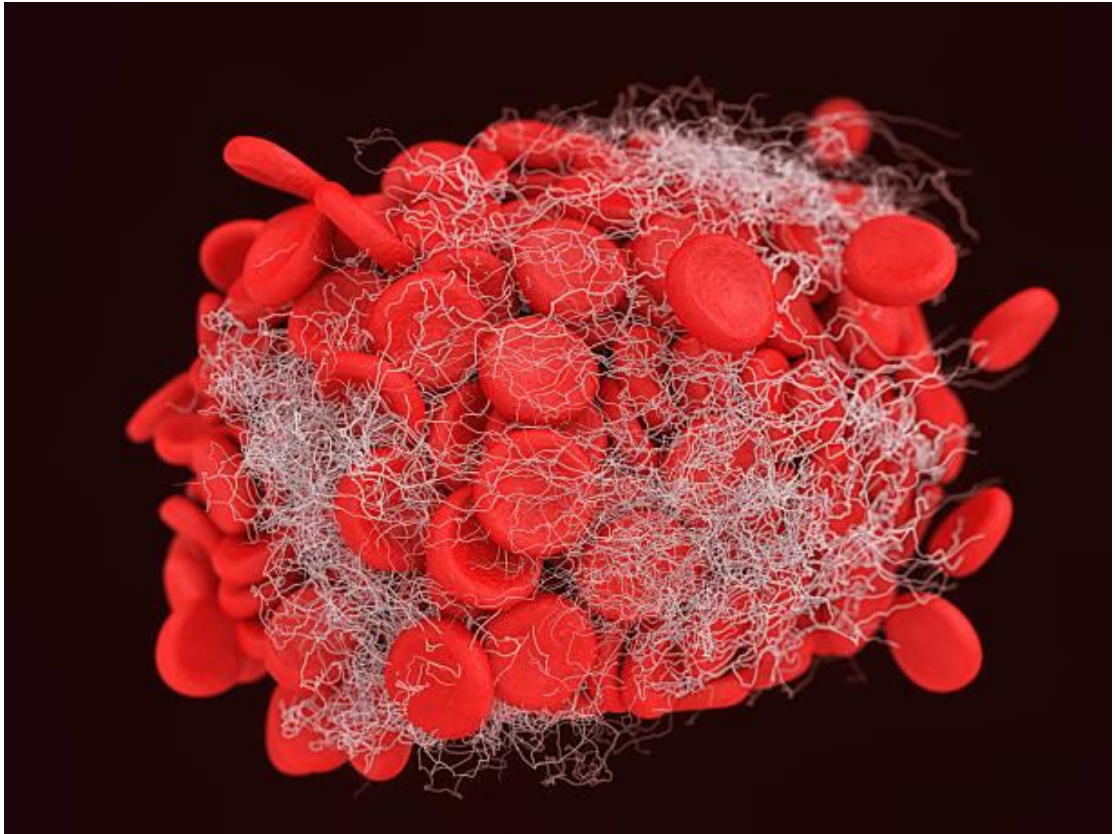
Συσσώρευση αιμοπεταλίων. Με τους παραπάνω μηχανισμούς, αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, προσκολλώνται το ένα στο άλλο και η κατεστραμμένη ενδοθηλιακή επιφάνεια οδηγεί στο σχηματισμό ενός πρωτογενούς βύσματος αιμοπεταλίων.

Εξωτερική διαδρομή. Ο ιστικός παράγων συνδέεται με τον παράγοντα VII και τον ενεργοποιεί. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (παράγοντας VIIa) ενεργοποιεί περαιτέρω τον παράγοντα X και τον παράγοντα IX μέσω πρωτεόλυσης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX

(παράγοντας IXa) συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII (παράγοντας VIIIa), που οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X (παράγοντας Xa). Ο παράγων Xa συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα V (παράγοντα Va) και το ασβέστιο και παράγει ένα σύμπλεγμα προθρομβινάσης που διασπά την προθρομβίνη σε θρομβίνη (Palta et al., 2014).

Εσωτερική διαδρομή. Με την παραγωγή θρομβίνης, παρατηρείται μετατροπή του παράγοντα XI σε ενεργοποιημένο παράγοντα XI (παράγοντας XIa). Ο παράγων XIa με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII και τον ιστικό παράγοντα μετατρέπει τον παράγοντα IX σε ενεργοποιημένο παράγοντα IX (παράγοντας IXa). Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX συνεργεί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII (παράγοντας VIIIa) και ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (παράγοντας Xa) συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα V (παράγοντας Va) και μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη δρα ως συμπαράγοντας και ενισχύει τη βιοδραστικότητα πολλών από τις προαναφερθείσες πρωτεολυτικές οδούς (Palta et al., 2014).

Σχηματισμός θρόμβου ινώδους. Τα τελευταία βήματα της πήξης περιλαμβάνουν τη μετατροπή του ινωδογόνου σε μονομερή ινώδους το οποίο πολυμερίζεται και σχηματίζει πλέγμα πολυμερούς ινώδους και θρόμβο ινώδους. Αυτή η αντίδραση καταλύεται από τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIII (παράγοντας XIIIa) που διεγείρει τη λυσίνη και τις πλευρικές αλυσίδες γλουταμινικού οξέος προκαλώντας διασταυρούμενη σύνδεση των μορίων ινώδους και σχηματισμό ενός σταθεροποιημένου θρόμβου.



Εικόνα 11. Θρόμβος ινώδους.

Ανάλυση θρόμβων (τριτογενής αιμόσταση). Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συστέλλουν τα εσωτερικά τους ινίδια ακτίνης και μυοσίνης στον κυτταροσκελετό τους, γεγονός που οδηγεί σε συρρίκνωση του όγκου του θρόμβου. Το πλασμινογόνο στη συνέχεια ενεργοποιεί την πλασμίνη, η οποία προάγει τη λύση του θρόμβου ινώδους, αποκαθιστώντας τη ροή του αίματος στα κατεστραμμένα/αποφραγμένα αιμοφόρα αγγεία (Palta et al., 2014).

Αιμοδυναμική σταθερότητα. Υπό κανονικές συνθήκες, υπάρχει ισορροπία μεταξύ της προπηκτικής και της αντιπηκτικής οδού. Αυτός ο μηχανισμός διασφαλίζει τον έλεγχο της αιμορραγίας, όμως απαιτείται και διακοπή της ενεργοποίησης της προπηκτικής οδού πέρα από το σημείο τραυματισμού. Όταν αυτή η ισορροπία διακυβεύεται υπό οποιεσδήποτε συνθήκες, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε

θρομβωτικές/αιμορραγικές επιπλοκές (Palta et al., 2014). Το αιμοστατικό σύστημα βοηθά επίσης στην επούλωση πληγών.

Καρδιαγγειακό σύστημα. Οι PGA1 και PGA2 προκαλούν περιφερική αρτηριακή διαστολή. Η προστακυκλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή και η θρομβοξάνη A2 αγγειοσυστολή. Η προστακυκλίνη αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ η θρομβοξάνη A2 και τα ενδοπεροξειδία προάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλούν αγγειοσυστολή. Η ισορροπία μεταξύ της προστακυκλίνης και της θρομβοξάνης A2 καθορίζει τον βαθμό σχηματισμού αιμοπεταλιακών βυσμάτων. Έτσι, οι προσταγλανδίνες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την προσωρινή αιμόσταση.

2.3. Σχετικές δοκιμές – λειτουργία αιμοπεταλίων

Η αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων καθώς και η δυσλειτουργία τους είναι ζωτικής σημασίας σε διαταραχές πήξης ή αιμορραγίας π.χ. σε ασθενείς μετά από καρδιακό stent ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ειδικά για τα αιμοπετάλια, έλεγχοι περιλαμβάνουν τον χρόνο ροής (BT), τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, την αντίσταση συγκέντρωσης, το PFA-100, την θρομβοελαστογραφία (TEG) και την κυτταρομετρική ανάλυση ροής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Paniccia et al., 2015)

Επιπλέον έχουν αναπτυχθεί tests που αξιολογούν συγκεκριμένα γεγονότα και βοηθούν στον προσδιορισμό του σημείου που υπάρχει η ανεπάρκεια στις εγγενείς, εξωγενείς ή τελικές κοινές οδούς, καθώς και στον προσδιορισμό ποιοτικών ή ποσοτικών ελλειμμάτων των συγκεκριμένων παραγόντων πήξης.

Τέλος, ο χρόνος προθρομβίνης αξιολογεί την εξωτερική και κοινή οδό της πήξης ενώ ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης αξιολογεί τις εγγενείς και κοινές οδούς πήξης. Ο χρόνος θρομβίνης αξιολογεί το σχηματισμό ινώδους. Μελέτες ανάμειξης, δοκιμασίες δραστηριότητας παραγόντων και δοκιμασίες αναστολέων παραγόντων είναι ειδικές για περαιτέρω αξιολόγηση της παρουσίας αναστολέων ή αντισωμάτων καθώς και ανεπάρκειας παραγόντων.

2.4. Κλινική σημασία

Υπάρχουν διάφορες υπερπηκτικές συνθήκες που προκύπτουν από ελλείμματα στις οδούς πήξης όπως σε νοσήματα:

Καρδιαγγειακά. Έχει αυξηθεί η συχνότητα αιμορραγίας κατά τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακά stent, περιφερικά αγγειακά stents, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση καθώς και πολλές άλλες καταστάσεις που οδήγησαν στην ανάγκη της χρήσης παραγόντων αναστροφής.

Νεφρολογικά. Παθολογικές καταστάσεις όπως η νεφρική νόσος τελικού σταδίου μπορεί να οδηγήσουν σε ουραιμική δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που μπορεί να διορθωθεί με αιμοκάθαρση.

Ανοσολογικής αρχής. Αναπλήρωση των ανεπαρκών παραγόντων πήξης, αφαίρεση των αντισωμάτων έναντι των παραγόντων πήξης, χρήση φαρμάκων για την ενίσχυση ή βελτίωση της λειτουργικότητας της πήξης. Αυτές οι νεότερες εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε σημαντικές προόδους στον τομέα της ιατρικής και παρείχαν θεραπευτικές επιλογές για την διαχείριση κλινικών περιστατικών. Η μετάγγιση προϊόντων αίματος όπως συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης

βοηθούν περαιτέρω στην διαχείριση. Συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης και άλλα σκευάσματα είναι διαθέσιμα για να υποκαταστήσουν τους ανεπαρκείς παράγοντες πήξης.

Φαρμακολογική υποστήριξη. Προσεκτική χρήση των αντιαμοπεταλιακών παραγόντων όπως ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγκρελόρ καθώς και αντιπηκτικά όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, φονταπάρινουξ, βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απίξαμπαν, δαμπιγκατράνη, αργατροβάνη, λεπιρουδίνη, καθώς και η βιταμίνη Κ, η μετάγγιση προϊόντων αίματος και συγκεκριμένες μέθοδοι όπως η αιμοκάθαρση, η πλασμαφαίρεση και άλλες συνιστώνται για τη διαχείριση αιμοστατικών διαταραχών και μπορεί να ενισχύσουν τη φροντίδα των ασθενών.

Κεφάλαιο 3. Αιμοστατικές διαταραχές και COVID-19

3.1. Διαταραχές και προβλήματα αιμόστασης

Οι αιμοστατικές διαταραχές αφορούν προπηκτικούς μηχανισμούς και αιμορραγική διάθεση. Η αιμορραγική διάθεση προκαλείται από κληρονομικά ή επίκτητα αίτια. Η ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, η διαταραχή της πρωτογενούς αιμόστασης, δηλαδή η θρομβοπενία και η αγγειακή διαταραχή, αλλά και η αυξημένη ινωδόλυση οδηγούν στην εμφάνιση αιμορραγικού συνδρόμου.

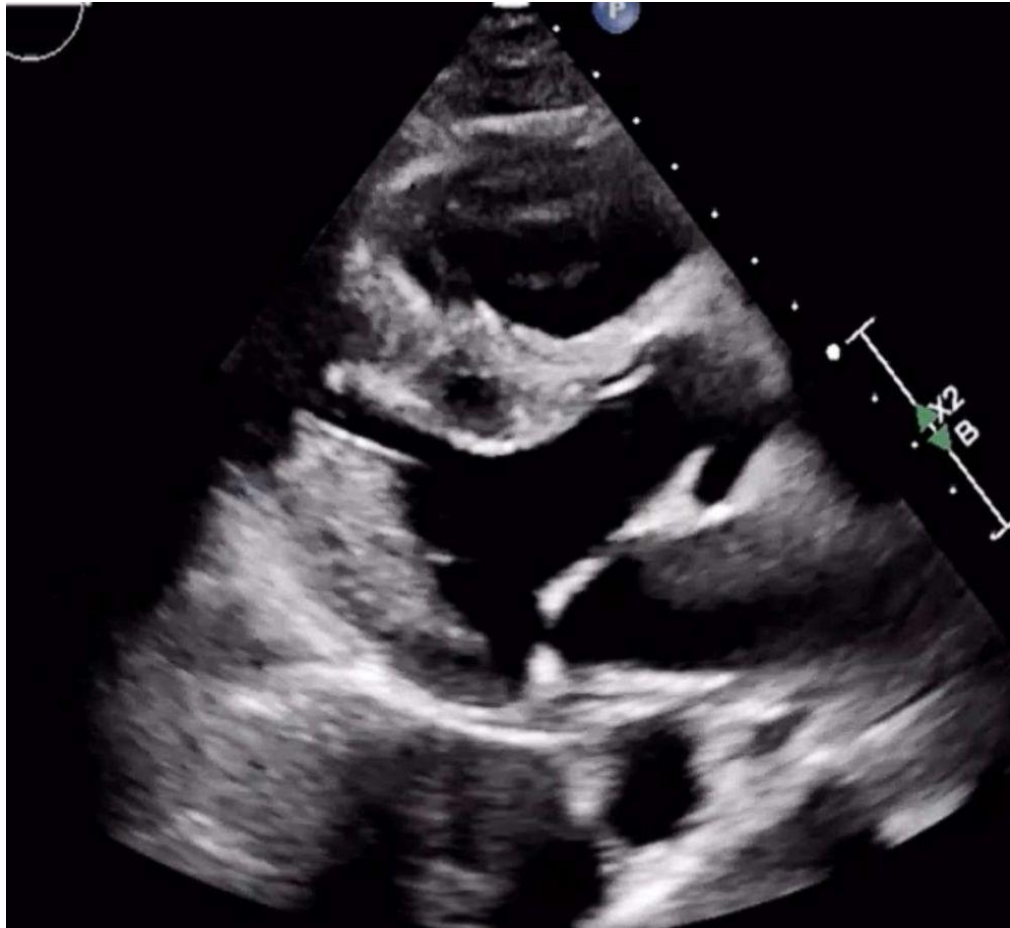
Ειδικότερα, ο αιμοστατικός μηχανισμός προορίζεται για τον έλεγχο της αιμορραγίας και αποτελεί τον προστατευτικό μηχανισμό. Κάποιες φορές αυτή η διαδικασία ενεργοποιείται αυτόματα ενώ το αίμα βρίσκεται μέσα στον αυλό του αιμοφόρου αγγείου και χωρίς αιμορραγία (Smith et al., 2015). Αυτή η προπηκτική διαδικασία οδηγεί σε θρόμβωση, που μπορεί να έχει καταστροφικά επακόλουθα εμποδίζοντας τη ροή του αίματος και προκαλώντας ισχαιμία και έμφραξη των ιστών των αιμοφόρων αγγείων. Έτσι, μια φυσιολογική διαδικασία γίνεται παθολογική και οδηγεί σε νοσηρότητα ή/και θνησιμότητα. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, την μετάλλαξη του παράγοντα 5 Leiden, την ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, την ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, τη μετάλλαξη του γονιδίου προθρομβίνης κ.λπ.

Από την άλλη, οποιοδήποτε έλλειμμα στη λειτουργικότητα συστατικών της αιματικής ροής μπορεί να προκαλέσει αναποτελεσματική αιμόσταση και αδυναμία ελέγχου της αιμορραγίας με συνέπεια σοβαρή απώλεια αίματος, αιμορραγία και επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν λόγω της παρεμπόδισης της παροχής αίματος σε ζωτικά όργανα. Μερικά παραδείγματα αιμορραγικής διάθεσης περιλαμβάνουν τη νόσο Von Willebrand, αιμορροφιλία, διάχυτη

ενδαγγειακή πήξη, ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης, διαταραχές των αιμοπεταλίων, αγγειακές διαταραχές του κολλαγόνου κ.λπ.

Τέλος, η ιατρική βρίσκεται επί του παρόντος στην εποχή της ευρείας χρήσης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη) και αντιπηκτικών (βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, δαμπιγκατράνη, φονταπαρίνουξ) για διάφορες κλινικές καταστάσεις όπως καρδιοπροστασία, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και άλλα. Ο τρόπος με τον οποίο αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των παραγόντων του καταρράκτη πήξης μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς. Ωστόσο ιατρογενείς παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία/θρόμβωση σε περιπτώσεις ακατάλληλης δόσης, μη συμμόρφωσης, φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Κατά τον COVID-19, η μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή με τον ιό καθώς και η επακόλουθη ανοσοαπόκριση και φλεγμονή, οδηγούν σε ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία, διαταραχή αιμάτωσης και αγγειοσυστολή. Υπάρχουν περιστατικά υπερπηκτικότητας, θρομβώσεων, αγγειϊτίδων που σχετίζονται με την συγκεκριμένη λοίμωξη και γι' αυτό είναι σημαντικό να εξεταστούν οι μηχανισμοί που οδηγούν στις αιμοστατικές διαταραχές, αιμορραγικές και θρομβωτικές.



Εικόνα 12. ECHO καρδιάς με βλάβη της δεξιάς κοιλίας. Sasha Pezenik et al.

Στην COVID-19 λοίμωξη η θρομβωτική διάθεση είναι συχνότερη από την αιμορραγική. Οι Hanff et al. (2020) έδειξαν ότι το 79% των ασθενών δεν εμφάνισαν αιμορραγικό επεισόδιο ενώ το 21% εμφάνισαν αιμορραγία εν τω βάθει μυϊκών ομάδων, αιμόπτυση, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμάτωμα μεσεντερίου, αιμοθώρακα, αιματοουρία κ.λπ.

3.2. Μηχανισμός - ACE2

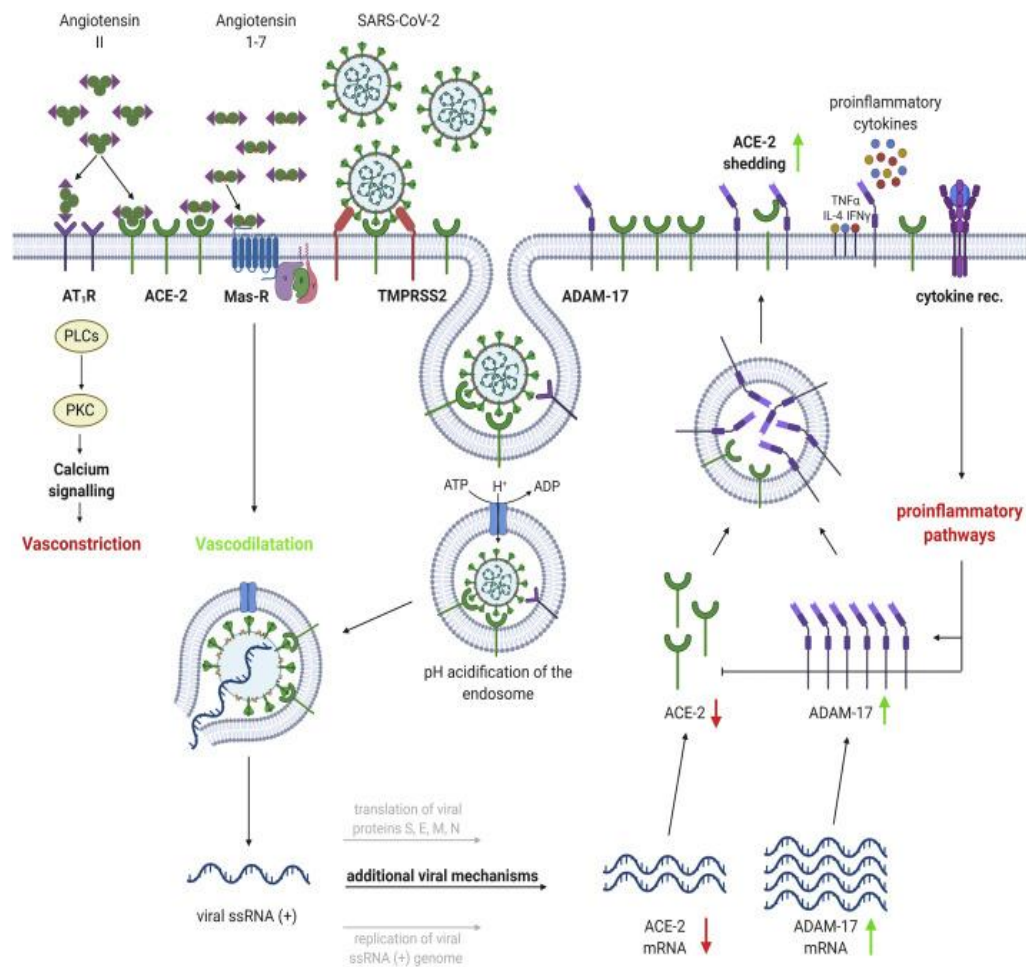
Ο μηχανισμός διαταραχής της αιμόστασης περιλαμβάνει το απορρυθμισμένο σύστημα Renin-Angiotensin (RAS) ή Renin-Angioensin-Aldosterone (RAAS), ένα ξεχωριστό δίκτυο για την συστηματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης που συμβάλλει στην

διαχείριση αρκετών φυσιολογικών αποκρίσεων και τη διατήρηση της ομοιόστασης. Η απορρύθμιση του ACE2 προκαλεί αιμοστατικές διαταραχές που επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου. Ένας από τους μηχανισμούς που σχετίζεται άμεσα με την αντίδραση του ιού με την μεμβράνη του ξενιστή περιλαμβάνει το σύστημα RAS (Guo et al. 2020) ενώ το απορρυθμισμένο σύστημα RAAS στους ασθενείς με COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πήξη.

Στο RAS, τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών εκκρίνουν την ειδική ενδοπεπτιδάση ρενίνη ως απάντηση σε φυσιολογικά ερεθίσματα. Στη συνέχεια, η ρενίνη φτάνει στο υπόστρωμα στο πλάσμα και το υδρολύει δημιουργώντας αγγειοτενσίνη I (Ang I). Το ένζυμο μετατροπής εξωπεπτιδάσης αγγειοτενσίνης (ACE) διασπά την Ang I απελευθερώνοντας ένα C-τελικό διπεπτίδιο και οδηγώντας σε αύξηση της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας της αγγειοτενσίνης (αγγειοτενσίνη II, Ang II). Το αντιρρυθμιστικό ένζυμο ACE2 λειτουργεί ως καταλύτης στη μη αναστρέψιμη μετατροπή της Ang I σε Ang1-9 ενώ μετατρέπει την Ang II, που έχει προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση, σε Ang1-7 που δρα αντιθρομβωτικά (Santos et al., 2018). Η Ang II συμβάλλει στην αγγειοσυστολή ως μεσολαβητής στην βλάβη που προκαλεί το οξειδωτικό στρες, διότι παράγει δραστικές ρίζες οξυγόνου. Η Ang1-7 έχει αντιοξειδωτικό ρόλο, ως επαγωγέας παραγωγής οξειδίου του αζώτου σε θρομβοκύτταρα, γεγονός που την καθιστά ισχυρό αναστολέα πρόσφυσης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Fraga-Silva et al., 2010).

Καθώς ο υποδοχέας ACE2 χρησιμοποιείται για τη είσοδο στα κύτταρα, η δραστηριότητα μειώνεται και έτσι παρατηρείται αυξημένη Ang II και μειωμένη Ang1-7 (Verdecchia et al., 2020). Η Ang1-7 δεσμεύει υποδοχείς στο ενδοθήλιο και αυξάνει την παραγωγή νιτρικού

οξέος και προστακυκλίνης, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Santos et al., 2018). Το ACE2 είναι επομένως ένας θεμελιώδης ρυθμιστής του όγκου αίματος, της αγγειακής αντίστασης και της καρδιαγγειακής ομοιόστασης (Kreutz et al., 2020).



Εικόνα 13. Υποδοχέας ACE2 στον SARS-COV2. Sonja Grob et al.

Εφόσον στην υπό μελέτη λοίμωξη υπάρχει αυξημένη Ang II και μειωμένη Ang1-7, η συσσώρευση αντιδραστικών προϊόντων οξυγόνου και η ανεπάρκεια μονοξειδίου του αζώτου δρουν βλαπτικά για το ενδοθήλιο. Ουσιαστικά, τα μολυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν την ικανότητα διατήρησης των φυσιολογικών λειτουργιών τους. Η ενδοθηλιακή βλάβη προκαλείται όχι μόνο από το οξειδωτικό στρες

αλλά και από μεταβολές στον γλυκοκάλυκα, που ρυθμίζει την αιματική ροή των αγγείων προσφέροντας αντιθρομβωτική επιφάνεια μέσω της δέσμευσης αντιθρομβίνης στα συστατικά της θεικής ηπαρίνης. Η διατάραξη του γλυκοκάλυκα στον COVID-19 μεταβάλλει τους τοπικούς αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς της αγγειακής επιφάνειας (Helms et al., 2020).

Η αύξηση των επιπέδων της ACE2 σχετίζεται με την επαγωγή της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών που με τη σειρά τους ξεκινούν την προπηκτική διαδικασία. Η δέσμευση του TF οδηγεί σε παραγωγή θρομβίνης και διαδοχικό σχηματισμό θρόμβων με την εναπόθεση πρωτοϊνιδίων ινώδους (D' Alessandro et al., 2018; Fraga-Silva et al., 2010).

Η θρομβίνη είναι η πρωτεάση με εξέχοντα ρόλο στην υπερπηκτικότητα που παρατηρείται στον COVID-19. Ακόμη και συσσωρευμένες ποσότητες θρομβίνης ενεργοποιούν περαιτέρω τα αιμοπετάλια μέσω του υποδοχέα ενεργοποιημένου με πρωτεάση-1 (PAR-1) (Hsieh et al., 2019). Ο παράγων V προερχόμενος από τα αιμοπετάλια, μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από την θρομβίνη στο σημείο της φλεγμονής, ενισχύοντας έτσι το σχηματισμό και τη δραστηριότητα του συμπλόκου προθρομβινάσης, δημιουργώντας πιο ενεργή θρομβίνη σε ένα θετικό κύκλωμα επανατροφοδότησης (Levi & Sivapalaratnam, 2019).

Τα ευρήματα των Hoffmann et al. (2020) αποκαλύπτουν ότι σε παρόμοιο μηχανισμό με αυτόν του COVID-19 η μοριακή αλληλεπίδραση μεταξύ της πρωτεΐνης του ιού και των υποδοχέων ACE2 που εκφράζονται στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων επιτρέπει την προσκόλληση του ιού στα κύτταρα στόχους, οδηγώντας τελικά στη σύντηξή του και την είσοδο εντός των κυττάρων. Κατά τη μόλυνση, τα κύτταρα ξενιστές υφίστανται μειωμένη ρύθμιση του επιφανειακά

εκφρασμένου ACE2, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή Ang1-7 και συσσώρευση Ang II, προάγοντας μια τοπική ανισορροπία του RAS (Zhang et al., 2020).

Η μειωμένη ρύθμιση ACE2 έχει θετική συσχέτιση με τη σοβαρότητα της οξείας πνευμονικής βλάβης. Η μείωση των επιπέδων Ang 1-7 λόγω της μειωμένης ρύθμισης ACE2 συμβάλλει στην εμφάνιση υπερπηκτικής κατάστασης και διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Fraga-Silva et al., 2010).

3.3. Αιμοστατικές παράμετροι

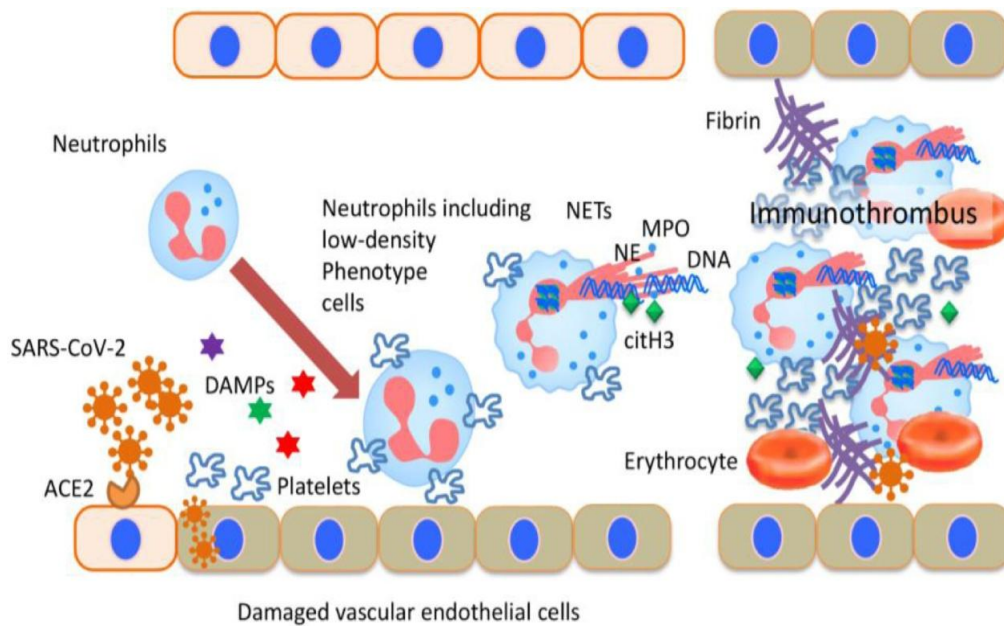
3.3.1. Δράση θύελλας κυτοκινών

Η υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και η ενισχυμένη ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων κατά τη διάρκεια της COVID-19 λοίμωξης είναι γνωστές ως θύελλα κυτοκινών (Vaninon, 2020). Αυτή η υπερφλεγμονώδης κατάσταση επηρεάζει άμεσα την αιμόσταση, προωθώντας λειτουργικές αλλαγές που συμβάλλουν στην επιδείνωση της νόσου. Η στενή σύνδεση φλεγμονής και αιμόστασης ορίζεται ως «ανοσοθρόμβωση» (Guo & Rondina, 2019).

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor, TNF) και η IL-6 ενισχύουν περαιτέρω τις τοπικές αντιπηκτικές αντιδράσεις προκαλώντας έκφραση ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα. Η IL-1 και ο TNF προάγουν επίσης την υπερέκφραση TF στο ενδοθηλιακό κύτταρο εντείνοντας αυτή τη διαδικασία. Επιπλέον, τόσο η IL-1 όσο και ο TNF-α μπορούν να κινητοποιήσουν τον παράγοντα von Willebrand (vWF) στην ενδοθηλιακή επιφάνεια κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, προκαλώντας υψηλότερη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω σύνδεσης του vWF με την

γλυκοπρωτεΐνη αιμοπεταλίων GPIIb-IX-V. Η από κοινού κινητοποίηση παραγόντων πήξης και ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων σε προσβεβλημένες περιοχές από τον SARS-CoV-2 συνδέεται πιθανώς με υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, ενισχύοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την πιθανότητα τοπικής θρόμβωσης (Van Wissen et al., 2011).

Στην εξέλιξη της COVID-19 λοίμωξης η ενεργοποίηση της IL-8 συμμετέχει στην στρατολόγηση ουδετερόφιλων στα σημεία της λοίμωξης. Ένας από τους τρόπους με τους οποίους τα λευκοκύτταρα εκτελούν τη λειτουργία τους είναι μέσω της απελευθέρωσης πυρηνικής χρωματίνης ή εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών δικτύων χρωματίνης (neutrophil extracellular traps, NET). Τα NET διασκορπίζουν κυτταροτοξικούς μεσολαβητές που περιλαμβάνουν εξωκυττάρια ιστόνες, μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και ουδετερόφιλη ελαστάση (BA), ενώ διεγείρουν έντονα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα NET διεγείρουν την έκκριση IL-1β από τα μακροφάγα και αυτή η κυτοκίνη διεγείρει το σχηματισμό NET. Η αναγνώριση των NETs ως σημαντικών ενισχυτών του ενδοθηλιακού τραυματισμού και της δυσλειτουργίας μαζί με τη σημαντική συμβολή τους στην παραγωγή θρομβίνης, τη θρόμβωση και την ανεπάρκεια οργάνων, υποδηλώνει ότι η ενεργοποίηση των NETs σε αυτόν τον θετικό βρόχο θα μπορούσε να επιταχύνει την ανοσολογική απόκριση, το σχηματισμό μικροθρόμβων και την αναπνευστική αστάθεια (Barnes et al., 2020).



Εικόνα 14. Ανοσοθρόμβωση και NETs. Daigo Nakazawa et al.

Η σοβαρή φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στον COVID-19 προάγει επίσης ανισορροπία των μηχανισμών ελέγχου της πήξης του αίματος. Σε αυτήν την κατάσταση, τα επίπεδα αντιθρομβίνης (AT) είναι σημαντικά μειωμένα λόγω της μειωμένης σύνθεσης, της υποβάθμισης από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και της αθροιστικής κατανάλωσης λόγω της συνεχιζόμενης παραγωγής θρομβίνης (Thachil et al., 2020).

Εντούτοις παραμένει άγνωστο εάν αυτές οι αιμοστατικές αλλαγές προέρχονται από την επίδραση του SARS-CoV-2 ή είναι συνέπεια της θύελλας κυτοκινών που επιταχύνει την εμφάνιση του ιού, κάτι που παρατηρείται και σε άλλες ιογενείς νόσους (Smither et al., 2019; Mehta et al., 2020).

3.3.2. Θρομβοπενία και D-dimers

Οι σημαντικότερες αιμοστατικές διαταραχές σχετιζόμενες με COVID-19 λοίμωξη περιλαμβάνουν ήπια θρομβοπενία και αυξημένα επίπεδα D-dimer (Lippi et al., 2019) με υψηλότερο κίνδυνο και ανάγκη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης, εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή ακόμα και θάνατο (Lippi et al., 2020).

Η θρομβοπενία είναι μια κλινική κατάσταση που σχετίζεται συχνά με σοβαρές λοιμώξεις SARS-CoV-2. Στον COVID-19 η εκτεταμένη βλάβη που προκαλείται στον βρογχοκυψελιδικό ιστό και τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την ιογενή λοίμωξη έχει συχνά ως αποτέλεσμα την στρατολόγηση αιμοπεταλίων στους πνεύμονες και την φθορά τους λόγω έντονης ενεργοποίησης, που οδηγεί σε εξάντληση του περιφερικού αριθμού αιμοπεταλίων (Lippi et al., 2020).

Η μείωση των αιμοπεταλίων συμβάλει στην εμφάνιση αιμορραγικών διαταραχών. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν δερματικές εκδηλώσεις, πετέχειες ή μικροσκοπικούς μώλωπες, αλλά δεν υπάρχει αναφορά για μαζική αιμορραγία (Sai & Wiwanitkit, 2020). Οι πνεύμονες θεωρούνται κύριες εστίες για την συγκέντρωση αιμοπεταλίων, προκαλώντας την απελευθέρωση αιμοπεταλίων από ώριμα μεγακαρυοκύτταρα. Η φλεγμονή που προκαλείται από τον SARSCoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε μορφολογικές αλλαγές στο πνευμονικό τριχοειδικό δίκτυο, επηρεάζοντας τον κατακερματισμό των μεγακαρυοκυττάρων στον μυελό και τελικά τη μεγακαρυοποίηση συμμετέχοντας στην θρομβοπενία (Guo & Rondina, 2019).

Άλλοι μηχανισμοί για εμφάνιση θρομβοπενίας στον COVID-19 είναι η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων που μεσολαβούν στην κάθαρση και άμεση μόλυνση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μεγακαρυοκυτταρικής προέλευσης με

αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων (Amgalan & Othman, 2020).

Τα δεδομένα από άλλες μελέτες δεν είναι ολοκληρωμένα και συχνά είναι αντιφατικά (Lippi et al., 2020). Η σοβαρότητα της νόσου σχετίζεται με την παράταση του χρόνου προθρομβίνης (Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020; Yang et al., 2020), του χρόνου θρομβίνης και την αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020; Wu et al., 2020; Lippi et al., 2020).

Τα επίπεδα D-dimer αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη θρομβωτικών επιπλοκών. Η αύξηση συγκέντρωσης των D-dimer 3-4 φορές άνω των φυσιολογικών επιπέδων συνδέεται με θρομβοεμβολικά φαινόμενα και θάνατο καθώς και με παράγοντες δυσμενέστερης πρόγνωσης, όπως προχωρημένη ηλικία, χαμηλή ανοσία, ουδετεροφιλία και δυσλειτουργία οργάνων και πήξης (Wu et al., 2020).

Σε έρευνα οι Ornelas-Ricardo & Jaloma-Cruz (2020) έδειξαν ότι το 87,5% των ασθενών με σοβαρή μορφή λοίμωξης παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα D-dimer/FDP (fibrin degradation products, προϊόντα αποδομής του ινώδους). Τα θρομβωτικά επεισόδια στην COVID-19 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα D-dimers, ινωδογόνου και FDP. Οι Tang et al. (2020) αξιολόγησαν 183 ασθενείς με COVID-19 και έδειξαν ότι 11,5% αυτών απεβίωσε. Αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των θανόντων και εκείνων που επέζησαν ήταν: τα αυξημένα επίπεδα του D-dimer και FDP ($\approx 3,5$ και $\approx 1,9$ φορές, αντίστοιχα) και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης (κατά 14%) ($p < 0,001$). Επιπλέον, το 71% των θανόντων ασθενών με COVID-19 πληρούσαν τα κριτήρια της International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Levi et al., 2009) για την DIC (disseminated intravascular coagulation, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη),

έναντι μόλις 0,6% μεταξύ των επιζώντων. Συνολικά αυτές οι αιμοστατικές διαταραχές υποδεικνύουν καταστάσεις υπερπηκτικότητας αν και η ακριβής αιτία παραμένει υπό διερεύνηση.

Τέλος, η Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) είναι ένα επίκτητο σύνδρομο υπερδιέγερσης των μονοπατιών πήξης με αποτέλεσμα την διάχυτη ενεργοποίηση και κατανάλωση των παραγόντων πήξης και εμφάνιση γενικευμένης αιμορραγίας. Παράλληλα μπορεί να αποτελεί επιπλοκή διάφορων νοσημάτων και εμφανίζεται με αιμορραγία ή/και θρόμβωση. Εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από αναιμία, υπερχολερυθριναιμία, αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), θρομβοπενία, παράταση των χρόνων INR (international normalized ratio) και aPTT (activated Partial Thromboplastin Time), μείωση του ινωδογόνου, αύξηση των D-dimers και των προϊόντων αποδόμησης ινώδους (FDPs, Fibrin degradation product) και μείωση αντιθρομβίνης (Hanff et al., 2020).

Στον COVID-19 η αύξηση των D-dimers, FDPs και η παράταση των PT και των aPTT, υποδεικνύουν την ύπαρξη διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Σύμφωνα με τους Iba et al. (2020) το 71,4% των θανόντων και των 0,6% των ασθενών που επέζησαν πληρούσαν τα κριτήρια για ΔΕΠ. Επίσης, το 6,4% των ασθενών που κατέληξαν πληρούσε τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis) για ΔΕΠ (Deng et al., 2020).

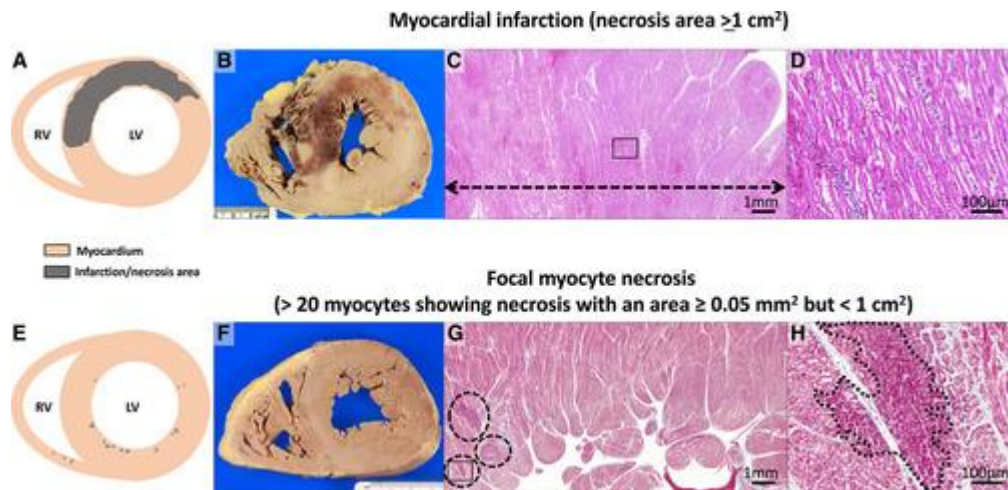
Ωστόσο, υπάρχει προβληματισμός καθώς ο βαθμός θρομβοπενίας που παρατηρείται στα τελευταία στάδια της COVID-19 είναι μικρότερος από αυτόν που εμφανίζεται συνήθως στη ΔΕΠ (Hanff et al., 2020). Έτσι, ίσως παρατηρείται συνύπαρξη ΔΕΠ με πνευμονική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Gomez-Mesa et al., 2021).

3.3.3. Δυσλειτουργία ήπατος

Μια άλλη υπόθεση είναι ότι οι αιμοστατικές αλλαγές που παρατηρούνται στην COVID-19 λοίμωξη σχετίζονται με την δυσλειτουργία του ήπατος (Zhang et al., 2020). Οι Smither et al. (2019) ανέφεραν 3 περιπτώσεις με COVID-19 και εγκεφαλικό ανεύρυσμα από τις οποίες η μία σχετιζόταν με αμφίπλευρη ισχαιμία των άκρων, σε έδαφος αυξημένων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Το αν τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον COVID-19 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Zhang et al., 2020).

3.3.4. Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης

Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με δυσμενή έκβαση σε αρκετές μελέτες για τον COVID-19 (Lippi et al., 2020). Ωστόσο, η διαφορική διάγνωση για αυξημένη τροπονίνη στην COVID-19 (Zimmermann et al., 2015) περιλαμβάνει μη ειδική βλάβη του μυοκαρδίου, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (που οδηγεί σε συσσώρευση τροπονίνης), μυοκαρδίτιδα, πνευμονική εμβολή (PE) και έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infraction, MI). Ομοίως, η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι μη ειδική και η εξέταση των θρομβωτικών συμβάντων (π.χ. PE) πρέπει να διενεργείται μόνο στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο (Thygesen et al., 2018).



Εικόνα 15. Έμφραγμα μυοκαρδίου και μικροθρόμβοι σε ασθενή με SARS-COV2. D.Pellegrini et al.

3.3.5. Επιδημιολογικά δεδομένα

Μελέτες συσχετίζουν τις αιμοστατικές διαταραχές με τη δυναμική του COVID-19 και τη θνησιμότητα, με στόχο την ευρύτερη κατανόηση της παθολογίας της νόσου και τον εντοπισμό νέων βιοδεικτών και θεραπευτικών στόχων (Lippi et al., 2020; Liu et al., 2020; Tang et al. 2020a).

Οι Tang et al. (2020b) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με COVID-19 είχαν δυσμενέστερη πρόγνωση όταν οι παράμετροι πήξης του αίματος παρουσίαζαν ανωμαλίες. Στους ασθενείς ανευρέθησαν εμφανή σημάδια υπερπηκτικότητας όπως παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT), ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (aPTT), αυξημένα επίπεδα D-dimer και αποδόμηση ινώδους (FDP) ενώ η δραστικότητα της αντιθρομβίνης (AT) ήταν κάτω του μέσου όρου.

Οι Zhou et al. (2020) συμφωνούν με τη συσχέτιση της αύξησης των επιπέδων του D-dimers με τους ενδονοσοκομειακούς θανάτους ασθενών με λοίμωξη COVID-19. Ομοίως, οι Lippi et al. (2020) ανέφεραν τη σχέση της συστηματικής θρομβοπενίας με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και προγνωστικής επιδείνωσης σε ασθενείς με COVID-19.

Αυτές οι αναφορές καταδεικνύουν ότι η αιμοστατική λειτουργία μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με υγιή άτομα, επηρεάζοντας την κλινική πορεία της νόσου με δυσμενείς συνέπειες. Ωστόσο, είναι ασαφές εάν αυτές οι αιμοστατικές διαταραχές προκαλούνται από τον COVID-19 ή είναι μη ειδικές επιπλοκές της λοίμωξης (Ferrari et al., 2020).

Οι Fan et al. (2020) υποστηρίζουν ότι ο COVID-19 σχετίζεται με διαταραγμένη αιμόσταση που εξελίσσεται σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Επικεντρώνονται σε περιστατικά ARDS με παρουσία ενδοθηλιακής βλάβης, παραγωγή προπηκτικών παραγόντων και δημιουργία D-dimer, συμβατά με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC).

Συγκρίνοντας τις εργαστηριακές εξετάσεις ασθενών με και χωρίς ARDS, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα με ARDS είχε σημαντικές αλλαγές στις τιμές των δεικτών (ηπατική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία), που συνδυάζεται με την φλεγμονή και τους μηχανισμούς της πήξης. Επίσης, ο συνολικός αριθμός των λεμφοκυττάρων και τα CD8 T-λεμφοκύτταρα μειώθηκαν σημαντικά. Εξάλλου οι ασθενείς που εμφάνισαν ARDS δεν ανταποκρίθηκαν στις θεραπείες με αντιρετροϊκά (Wu et al., 2020).

3.4. Θρόμβωση

Η θρόμβωση αφορά διαταραχή της αιμόστασης. Πρόκειται για υπερπηκτικότητα ή θρομβοφιλία, μια κατάσταση που προδιαθέτει σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις. Η τριάδα της υπερπηκτικότητας, της αγγειακής στασιμότητας και του αγγειακού τραύματος του Virchow παραμένει πρότυπος προγνωστικός παράγοντας θρόμβωσης. Ειδικότερα, η φυσιολογία της πήξης υφίσταται μεταβολές λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως: γενετική, φαρμακολογία, προπηκτικά ή αντιπηκτικά ελλείματα της πήξης, ποσοτικές ατέλειες των μεσολαβητών της πήξης, καθώς και ποιοτικά ελλείματα.

Κλινικές προεκτάσεις της διαταραγμένης αιμοστατικής φυσιολογίας αποτελούν η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση εν τω βάθει φλεβικού αγγείου, το εγκεφαλικό έμφρακτο και το έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι παθολογικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν ανεπάρκεια θρομβίνης, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, υπερομομοκυστεϊναιμία και σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

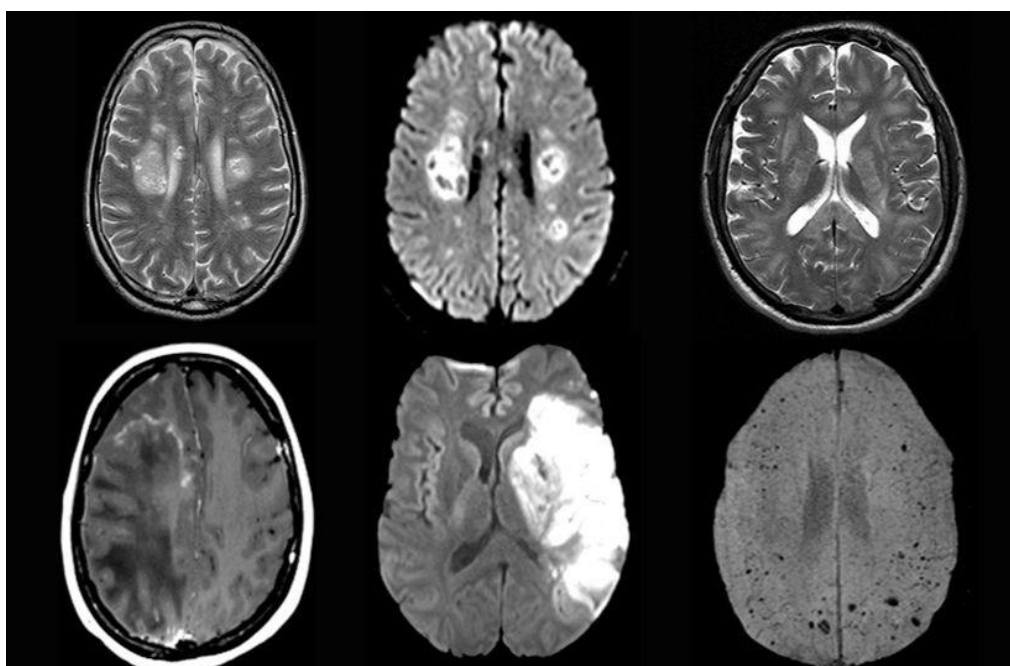
Οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την πήξη περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, το τραύμα, την υπερπηκτική κατάσταση σχετιζόμενη με κακοήθεια, την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, την φλεγμονή, την μόλυνση και την θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη. Επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με COVID-19 είναι η ηλικία, το άρρεν φύλο, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος. Επίσης παράγοντες που σχετίζονται με την πνευμονία όπως η ακινητοποίηση του ασθενή, η νοσηλεία στη ΜΕΘ, οι κεντρικοί φλεβοκαθετήρες, η ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση του FVIII/VWF και η αύξηση του HIF-1. Τέλος, αρνητικά λειτουργούν παράγοντες που σχετίζονται με τον COVID-19 όπως αύξηση της αγγειοτενσίνης, των κυτταροκινών, του ιστικού παράγοντα, του PAI-

1/αναστολέα και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Miesbach et al., 2020).

Οι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν εργαστηριακές διαταραχές ενδεικτικές της υπερπηκτικότητας και αρτηριακές ή φλεβικές θρομβωτικές επιπλοκές (Franchini et al., 2020).

Οι Asakura et al (2020) έδειξαν ότι το 40% ασθενών με COVID-19 εμφάνισαν κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο, κυρίως φλεβικό (79%), πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) ή και τα δύο. Το 21% εμφάνισαν αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, κυρίως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ πνευμονικό σύνδρομο, οξεία ισχαιμία άκρων και μεσεντέριο ισχαιμία.

Οι Franchini et al. (2020) έδειξαν ότι το 57% παρουσίασε φλεβική θρομβοεμβολή και αρτηριακά επεισόδια (π.χ. ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) και το 43% έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι Lazzaroni et al. (2021) έδειξαν ότι το 20,5% των ασθενών με COVID-19 είχαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση DVT και το 11,4% PE.



Εικόνα 16. Ισχαιμικά εγκεφαλικά και COVID. *Brain Journal*. 8^{ος}.2020

3.5. Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) και COVID-19

Νοσηλευόμενοι ασθενείς με οξεία νόσο, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων όπως πνευμονία, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή (Venous thromboembolism, VTE) (Konstantinides et al., 2020).

Η διάγνωση της VTE με καθιερωμένους ελέγχους είναι προβληματική στους ασθενείς με COVID-19, δεδομένου του κινδύνου μόλυνσης του προσωπικού του νοσοκομείου, σε συνδυασμό με την δυσχέρεια διενέργειας διαγνωστικών εξετάσεων σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Οι πρώτες αναφορές υποδηλώνουν υψηλή συχνότητα VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια, παρόμοια με τα υψηλά ποσοστά VTE που παρατηρούνται σε ασθενείς με άλλες ιογενείς πνευμονίες, συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS) και του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) (Klok et al., 2020; Cui et al., 2020; Obi et al., 2019; Spyropoulos et al., 2020).

Οι θεραπείες για τη διαχείριση ασθενών με βαριά νόσο COVID-19 ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο για VTE ή να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα όπως τα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) και ανταγωνιστές της βιταμίνης K όπως η βαρφαρίνη (Spyropoulos et al., 2020).

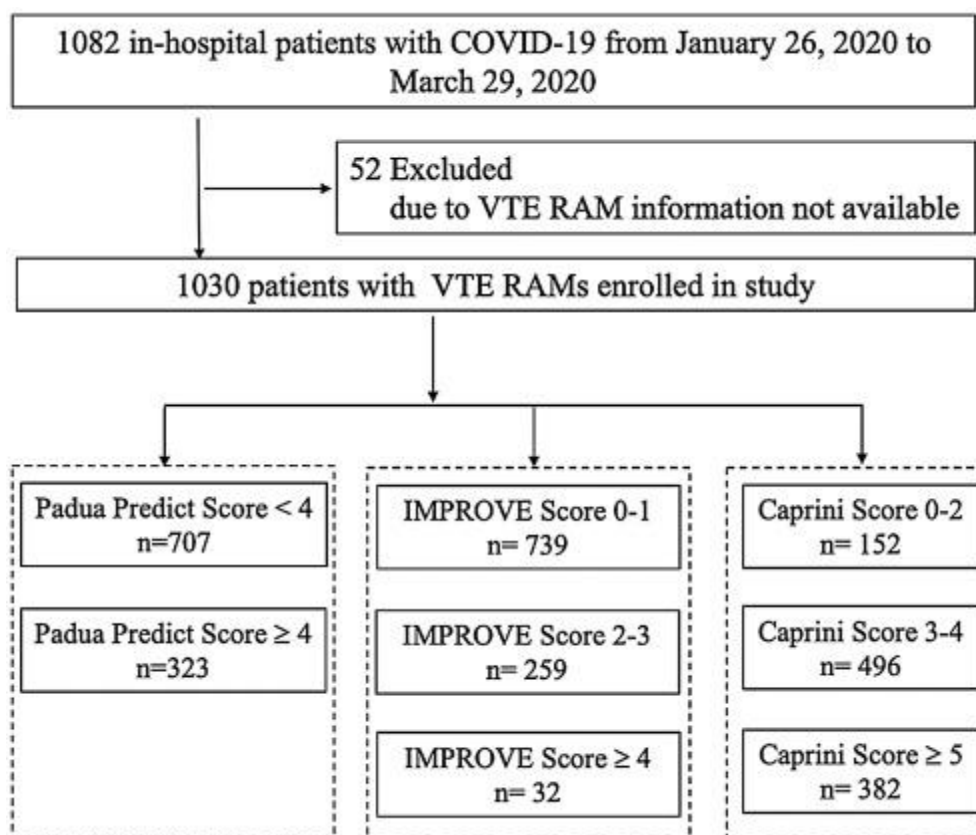
Νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 μοιράζονται παρόμοιους ισχυρούς κλινικούς εγγενείς και εξωγενείς παράγοντες κινδύνου για VTE, συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της παχυσαρκίας, της ακινησίας/εγκεφαλικού με παράλυση, ιστορικό

κακοήθειας/ενεργή κακοήθεια, νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)/μονάδα στεφανιαίας φροντίδας (CCU) , προηγούμενο ιστορικό VTE ή γνωστή θρομβοφιλία (Driggin et al., 2019; Spyropoulos et al., 2020).

Ωστόσο η διαστρωμάτωση κινδύνου για VTE και η βέλτιστη ένταση και διάρκεια της αντιπηκτικής θρομβοπροφύλαξης, συμπεριλαμβανομένης της προφυλακτικής κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, παραμένει υπό διερεύνηση σε νοσηλευόμενους με COVID-19 ασθενείς. Ο γενικός στόχος της Επιστημονικής Επιτροπής Τυποποίησης (SSC) της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), που αναπτύχθηκε από μια πολυμελή ομάδα εμπειρογνομόνων για τη θρόμβωση και την αιμόσταση, είναι η παροχή πρακτικών οδηγιών για τη διαχείριση του VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με υποψία ή επιβεβαίωση λοίμωξης COVID-19. Στόχος είναι η ιδανική προσέγγιση στη διάγνωση του VTE και η παροχή καθοδήγησης σχετικά με τις στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης στη ΜΕΘ και εκτός ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της προφύλαξης (Spyropoulos et al., 2020).

Υπάρχουν πολλά εργαλεία εκτίμησης του επιπέδου της επικινδυνότητας και αξιολόγησης του κινδύνου VTE (π.χ. Caprini score, IMPROVE-International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism, μοντέλο Padua) (Rosenberg et al., 2014; Bikdeli et al., 2020). Η επιλογή συγκεκριμένου μοντέλου εκτίμησης κινδύνου μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το σύστημα υγείας. Ωστόσο, σε ασθενείς με οξεία νόσο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί διαστρωμάτωση κινδύνου VTE για νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Οι Wang et al. (2020) σε μελέτη τους στην Κίνα, χρησιμοποιώντας το μοντέλο Padua,

ανέφεραν ότι το 40% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο VTE.



Εικόνα 17. Συσχέτιση DVT/θνητότητας σε νοσούντες. *International journal of infectious diseases*. July 2021.

Η εξέταση κινδύνου VTE σε έγκυες ασθενείς με COVID-19 αξίζει περαιτέρω προσοχής. Ο κίνδυνος VTE αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Αν και είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα, οι έγκυες γυναίκες που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με λοίμωξη COVID-19 είναι πιθανό να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο VTE. Είναι λογικό να εκτιμάται ο κίνδυνος VTE και να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη, ειδικά εάν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου VTE. Η προσαρμοσμένη στο βάρος προφυλακτική δοσολογία αντιπηκτικών είναι ένα ενδιαφέρον θέμα που απαιτεί πρόσθετη έρευνα (Ikesaka et al., 2014).

Τα αυξημένα επίπεδα D-dimer αντιπροσωπεύουν ένα συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με COVID-19 και δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για οξεία VTE, απουσία κλινικών εκδηλώσεων ή άλλων συνοδευτικών πληροφοριών. Ωστόσο, ο δείκτης υποψίας για VTE πρέπει να είναι υψηλός στην περίπτωση τυπικών συμπτωμάτων εν τω βάθει θρόμβωσης (DVT), υποξυγοναιμίας ή ανεξήγητης οξείας δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (Bikdeli et al., 2020).

Με αφορμή τους ασθενείς με COVID-19 προκύπτει μια διαγνωστική πρόκληση, καθώς οι απεικονιστικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση DVT ή PE μπορεί να μην πραγματοποιούνται, λόγω κινδύνου μετάδοσης της λοίμωξης σε άλλους ασθενείς ή σε εργαζόμενους και πιθανώς λόγω αστάθειας του ασθενούς. Επιπλέον, οι απεικονιστικές μελέτες μπορεί να αποτελούν πρόβλημα σε ασθενείς με σοβαρό ARDS. Η διερεύνηση PE δεν είναι συχνά εφικτή λόγω της κρίσιμης κατάστασης του ασθενούς ενώ ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποφεύγεται λόγω της θέσης του ασθενούς. Ωστόσο η πρόγνωση ασθενών με ARDS που βρίσκονται σε πρηνή θέση είναι τόσο σοβαρή ώστε η έρευνα για υποκείμενη VTE μπορεί να παρουσιάζει διαφοροποιήσεις. Πιθανή επιλογή μπορεί να αποτελεί ο υπέρηχος καρδιάς για την εκτίμηση των σημείων της δυνητικά επιδεινούμενης δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (Bikdeli et al., 2020).

Η διάγνωση της VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, ειδικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, πρέπει να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί. Η συχνή εύρεση αυξημένων D-dimers σε βαριά νοσούντες νοσηλευόμενους με COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε επιθετική θεραπευτική προσέγγιση, παρά το ότι ιδιαίτερα αυξημένα D-dimers (>4,0 mg/L) μπορεί να μην είναι αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας VTE σε αυτόν τον πληθυσμό αλλά μάλλον δείκτης κακής

συνολικής έκβασης (Cui et al., 2020; Spyropoulos et al., 2020; Thachil et al., 2020).

Οι Cui et al. (2020) διαπίστωσαν ευαισθησία 85% και ακρίβεια 88,5% για τη διάγνωση VTE σε ασθενείς με επίπεδα D-dimer > 1,5mg/L, αλλά η μελέτη βασίστηκε σε μικρό μέγεθος δείγματος. Μελέτες απεικόνισης όπως υπερηχογράφημα για αξιολόγηση DVT και καρδιογράφημα ή υπέρηχο δεξιών κοιλοτήτων μπορεί να είναι δύσκολο να διενεργηθούν λόγω αστάθειας του ασθενούς ή ανάγκης να βρίσκεται ο ασθενής (ARDS) σε ύπτια θέση. Τέτοιου είδους προσέγγιση στερείται επαρκούς ακρίβειας και ευαισθησίας για τη διάγνωση του VTE καθώς σε ασθενείς με πνευμονία μπορεί να μην ανιχνευθεί PE (Bikdeli et al., 2018). Ωστόσο, σε περίπτωση ανεξήγητης επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης, αιφνίδιου οιδήματος των κάτω άκρων, αυτές οι εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες, συμβάλλοντας στην διάγνωση κλινικής VTE (Spyropoulos et al., 2020).

Οι ανησυχίες ενισχύονται από δεδομένα που δείχνουν ότι η επίπτωση του VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 με σοβαρή πνευμονία ή σε περιβάλλον ΜΕΘ, είναι υψηλότερη από εκείνη που αναφέρεται σε δεδομένα παρόμοιων ασθενών, με επίπτωση VTE 27% σε μελέτη με τυπική θρομβοπροφύλαξη και 25% σε μελέτη χωρίς προφύλαξη (Klok et al., 2020; Cui et al., 2020; Spyropoulos et al., 2020). Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με τα υψηλά ποσοστά VTE σε ασθενείς με άλλες σοβαρές ιογενείς πνευμονίες, όπως η γρίπη H1N1, στους οποίους υπήρχε 18-23 φορές υψηλότερος κίνδυνος για VTE σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Spyropoulos et al., 2020).

Ειδικοί υποστηρίζουν τον συνεχή προληπτικό έλεγχο για DVT σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 χρησιμοποιώντας παρακλίνιο υπέρηχο. Μη διαγνωσμένη DVT και επακόλουθη PE μπορεί να

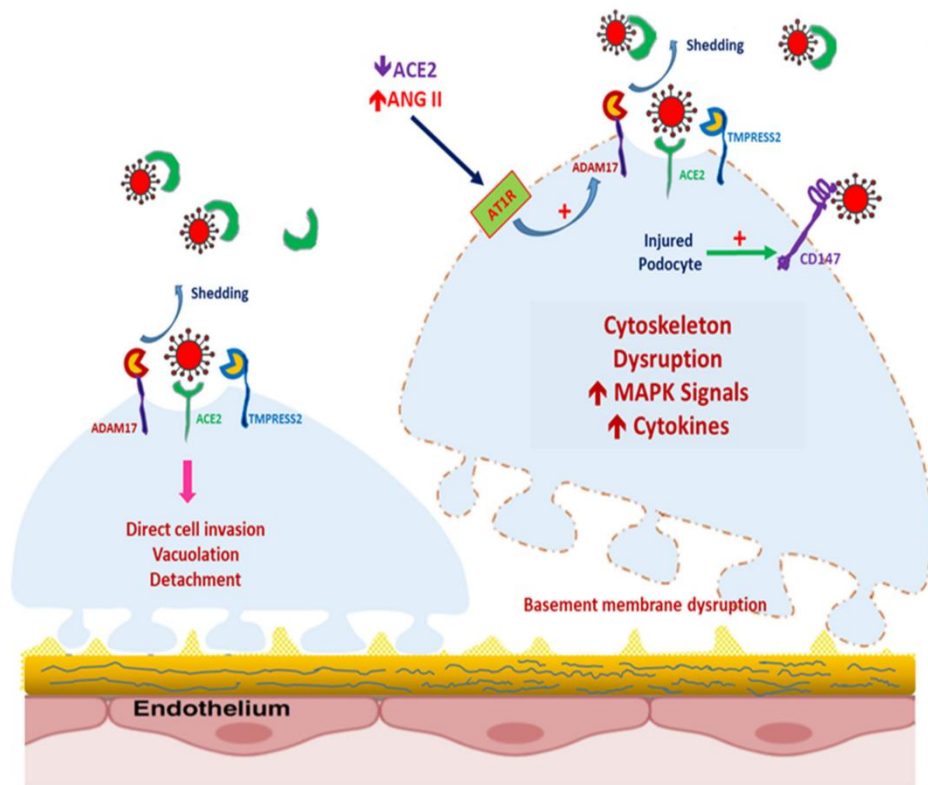
συμβάλλουν σημαντικά στην υποξική πνευμονική αγγειοσυστολή, στην πνευμονική υπέρταση, ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας και επιπλέον επιδείνωση του ARDS. Το αν ο συνηθισμένος έλεγχος με φλεβικό παρακλίνιο υπέρηχο ή καρδιογράφο για τη διάγνωση DVT και PE χρησιμεύουν στην θέσπιση στρατηγικών θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο COVID-19 παραμένει αβέβαιο (Spygopoulos et al., 2020).

Η διάγνωση VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 γίνεται ως εξής (Spygopoulos et al., 2020):

- Οι επαγγελματίες θα πρέπει να διενεργούν απεικονιστικές εξετάσεις (δηλ αγγειογραφία, σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης, μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα Doppler) για διάγνωση VTE βάσει του κλινικού δείκτη υποψίας.

3.6. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Κατά τη διάρκεια της μόλυνσης ο SARS-CoV-2 μπορεί να έχει πρόσβαση στο περιφερικό αίμα, προκαλώντας ιαιμία και προσβολή άλλων οργάνων όπως ο νεφρός (Lin et al., 2020). Με την ενδογενή έκφραση ACE2, TMPRSS2, υποδοχέα σιαλικού οξέος και CD147 επιβεβαιωμένα τόσο από το mRNA όσο και από τα επίπεδα πρωτεΐνης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρέχουν πιθανή οδό εισόδου των ιικών σωματιδίων (Aimes et al., 2003; Zhang et al., 2020). Στην πραγματικότητα, οι κλινικές αναφορές περιγράφουν άμεσες ενδείξεις μόλυνσης SARS-CoV-2 ενδοθηλιακών κυττάρων με διάχυτη ενδοθηλιακή φλεγμονή (ενδοθηλίτιδα) και φλεγμονώδη κυτταρικό θάνατο (Varga et al., 2020).



Εικόνα 18. Οξεία νεφρική βλάβη. *J.Clin.Med.*2020

Το ακέραιο ενδοθήλιο επενδύει το τοίχωμα του αγγείου και αποτελεί φραγμό που διαχωρίζει τα αιμοπετάλια από τα συγκολλητικά υποστρώματα στην υποενδοθηλιακή μήτρα του συνδετικού ιστού. Μια πιθανή διαταραχή της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος λόγω της κυτταρικής επίθεσης που προκαλείται από τον ιό επιτρέπει στα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν να προσκολληθούν στην υποενδοθηλιακή περιοχή μέσω σύνδεσης ιντεγκρίνης με τα ινίδια κολλαγόνου και της αναγνώρισης του vWF από την επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη, προωθώντας περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την θρομβογένεση (Siegel-Axel & Gawaz, 2007).

Η απελευθέρωση θρομβογόνων επαγωγέων (παράγοντες V, XI, XIII) κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβάλλει στην διάδοση της υπερπηκτικότητας με τους δραστικούς παράγοντες πήξης να

συνδέονται με προπηκτικές μεμβράνες των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (Hosseinzadegan & Tafti, 2017). Με μια ενισχυμένη εναπόθεση ινώδους στο σημείο της φλεγμονής και τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, γίνεται διάσπαση των πρωτοϊνιδίων ινώδους και διαδοχική απελευθέρωση των D-dimers (Ji et al., 2020).

Η αναπαραγωγή του ιού στο ενδοθήλιο εμπλέκεται στην εμφάνιση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (disseminated intravascular coagulation, DIC) σε ασθενείς με COVID-19. Σε αυτή την περίπτωση, ο σχηματισμός μικροθρόμβων ινώδους-αιμοπεταλίων στο πνευμονικό αγγείο συμβάλλει στην προοδευτική εξέλιξη της αναπνευστικής δυσλειτουργίας και της καρδιακής ανεπάρκειας. (Thachil et al., 2020).

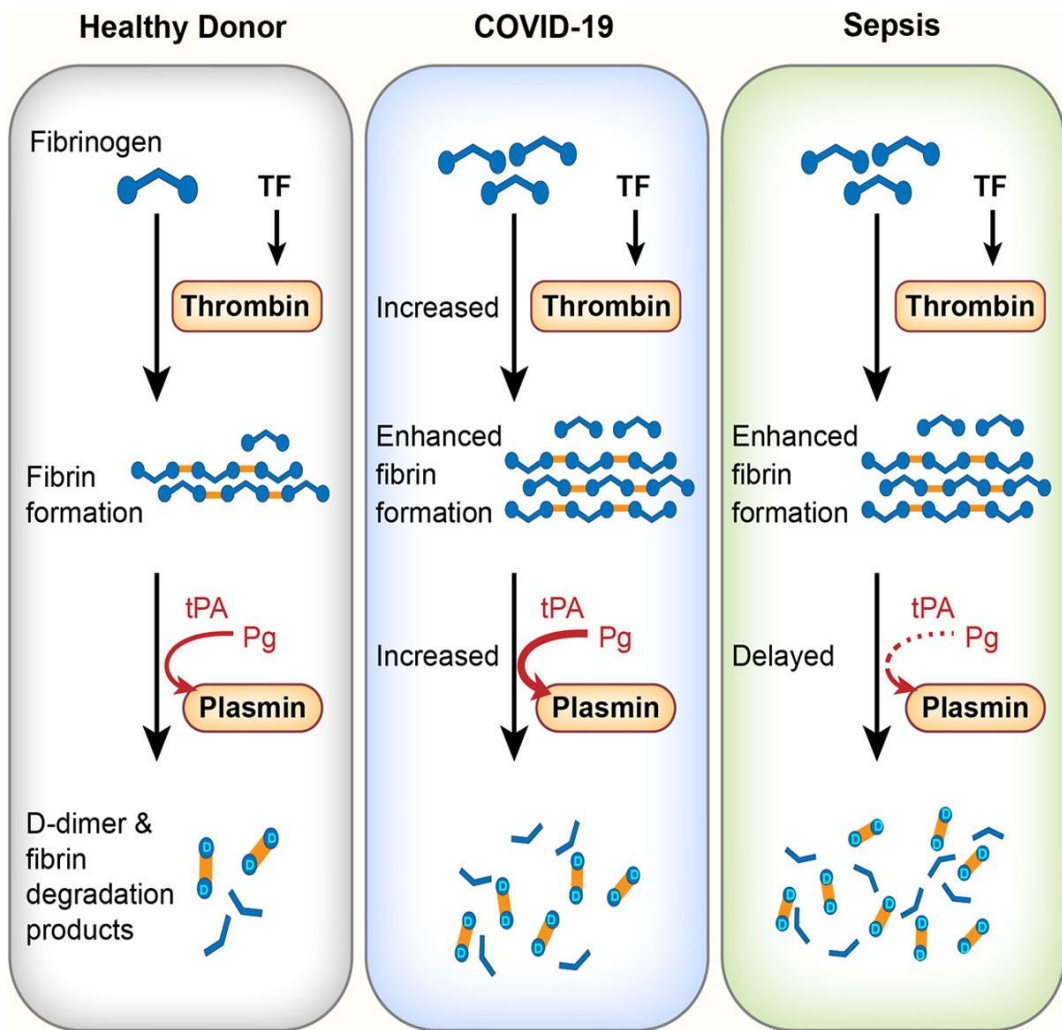
3.7. Αλλαγή στις ινωδολυτικές αποκρίσεις

Το ινωδολυτικό σύστημα επηρεάζεται ευρέως στον Covid-19. Η ινωδόλυση είναι η διαδικασία διάλυσης θρόμβων αίματος, εμποδίζοντας έτσι την απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων. Όταν ενεργοποιείται από ιστικό πλασμινογόνο ή ουροκινάση (tPA ή uPA), το πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη, κρίσιμο ένζυμο αυτού του συστήματος, του οποίου η λειτουργία εστιάζεται στην μείωση εναπόθεσης ινώδους σε διαλυτά προϊόντα αποδόμησης (FDPs). Η παραγωγή πλασμίνης ρυθμίζεται φυσιολογικά από αναστολείς ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 και 2 (PAI-1 και PAI-2) (Lin et al., 2020).

Στην υπό μελέτη λοίμωξη υπάρχει μια ασυντόνιστη συνύπαρξη υπερπηκτικότητας και υπερ-ινωδολύσεως. Παρόλο που οι φυσιολογικοί μηχανισμοί παρέχουν τη δημιουργία αντι-ινωδολυτικών διαμεσολαβητών (π.χ. PAI-1), η έντονη ινωδόλυση εξακολουθεί να αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα σε περίπου 25% των ασθενών με COVID-19

που αντιμετωπίζουν φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) όπως αναφέρθηκε από τους Cui et al. (2020) σε μελέτη 81 ασθενών με COVID19 και σοβαρή πνευμονία (Gralinski et al. 2013; Ji et al., 2020). Σε αυτήν την έρευνα, η εκτίμηση της ινωδόλυσης μέσω συστηματικής μέτρησης D-dimer περιγράφηκε ως ακριβής βιοδείκτης του VTE στον COVID-19, με ευαισθησία 85%, ακρίβεια 88,5% και αρνητική προγνωστική αξία 94,7% (Cui et al., 2020).

Μια πιθανή εξήγηση είναι το γεγονός ότι οι φωσφατάσες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το κολλαγόνο που εκτίθενται σε ενδοθηλιακή βλάβη επιτρέπουν την ενεργοποίηση του παράγοντα Hageman (Παράγοντας XII). Η αύξηση των επιπέδων του παράγοντα XIIa επιτρέπει την υψηλότερη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, διεγείροντας την ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος. Επιπλέον, η σηματοδότηση των IL-1, IL-6 και TNF στο ενδοθήλιο αυξάνει την έκφραση και απελευθέρωση της ενδοθηλίνης 1 (ET-1), ενός αγγειοσυσπαστικού διαμεσολαβητή που συμβάλλει στην παραγωγή tPA και πλασμίνης (Kahaleh & Fan 1997; Lidbury et al., 1990; Maemura et al., 1992). Η νέα θρομβίνη προάγει επίσης την έκφραση του Annexin 2 (υποδοχέας tPA) στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, που με τη σειρά της διευρύνει την ενεργοποίηση της tPA, της παραγωγής πλασμίνης και της συστηματικής αύξησης των επιπέδων του D-dimer (Peterson et al., 2003).



Εικόνα 19. Ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδολύσης. *E.G. Bouk et al.*

Κεφάλαιο 4. Θεραπεία

Είναι σημαντικό να αξιολογηθεί το όφελος των εργαστηριακών εξετάσεων και οι προγνωστικοί δείκτες με στόχο τα πρώιμα προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα, ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξη με δυσμενή αποτελέσματα. Μεταξύ των σημαντικών δοκιμών, αναφέρονται η Γεν. εξέταση αίματος, PT, APTT και D-dimers και οι συσχετισμοί που παρατηρήθηκαν ως προγνωστικοί δείκτες όπως η λεμφοπενία, ουδετεροφιλία και θρομβοπενία. Ο παρατεταμένος PT και τα αυξημένα D-dimers σχετίζονται με περιπτώσεις σοβαρής εξέλιξης (Zhou et al., 2020; Tang et al., 2020; Thachil et al., 2020).

Ωστόσο οι οδηγίες για τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ήδη από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα, πριν προσβληθούν από τον COVID-19, είναι να συνεχίσουν τη θεραπεία. Απαιτείται ευρύτερη εργαστηριακή και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών καθώς ο παρατεταμένος PT, ακόμη και σε ήπια επίπεδα, είναι επίσης ένας παράγοντας κακής πρόγνωσης και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αντί του INR (Duarte et al., 2020)

Κατευθυντήριες οδηγίες του ASH για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με COVID-SARS2

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες του ASH (02.11.21) για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με COVID ισχύουν τα ακόλουθα:

- Ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία που δεν εισάγονται στο Νοσοκομείο δεν χρήζουν χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε

προφυλακτική ή θεραπευτική δόση με βάση τα συμπεράσματα της μελέτης ACTIV-4B που συνέκρινε την ασπιρίνη, την απιξαμπάνη και φάρμακο placebo σε αντίστοιχους ασθενείς.

- Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ ασθενών με COVID και ασθενών με άλλα νοσήματα. Δεν συστήνεται προφυλακτική αγωγή μετά το εξιτήριο. Η μελέτη ACTION (χορήγηση ριβαροξαμπάνης ενδοноσοκομειακά και 30 ημέρες μετά την έξοδο έναντι χορήγησης LMWH ενδοноσοκομειακά) δεν ανέδειξε σημαντικό όφελος από την συνέχιση της αγωγής. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς που εξέρχονται των νοσηλευτικών ιδρυμάτων δεν βρίσκονται πλέον υπό την εποπτεία των μελετητών και είναι πιθανό να μην καταγραφούν σημαντικές πληροφορίες. Αυτή ακριβώς την επιφύλαξη έρχεται να ενισχύσει η μελέτη MICHELLE που κατέληξε σε μείωση των VTE επεισοδίων μετά από 35ήμερη χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε σχέση με placebo. Πρόκειται όμως για μελέτη που δεν έχει δημοσιευθεί επί του παρόντος.
- Εξατομικευμένες θεραπείες μπορεί να επιλεγούν για συγκεκριμένους ασθενείς εκτός Νοσοκομείου όπως για παράδειγμα οι κατακεκλιμένοι και βέβαια συλλέγοντας κριτήρια και αξιοποιώντας κλίμακες όπως η IMPROVE-DD.
- Όσον αφορά τους ενδοноσοκομειακούς ασθενείς προτείνεται –πλην αντενδείξεων όπως αιμορραγικός κίνδυνος- η καθολική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με LMWH (fondaparinux σε περιπτώσεις HIT) και όταν δεν είναι εφικτή συστήνεται η μηχανική προφύλαξη.
- Η ιδανική δόση της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από την βαρύτητα της λοίμωξης και την επάρκεια της νεφρικής, ηπατικής και αναπνευστικής λειτουργίας.

- Η ευρύτερη μελέτη με νοσηλευόμενους ασθενείς που διεξήχθη ως σήμερα συνδύασε τρεις πολυκεντρικές μελέτες (ATTACC, REMAP-CAP, ACTIV-4A) προκειμένου να διευκρινιστεί εάν θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικής αγωγής χρειάζονται οι βαρέως πάσχοντες ή οι ασθενείς με λιγότερο σοβαρή συμπτωματολογία. Σύμφωνα με τις πρώτες παρατηρήσεις διαπιστώθηκε ένα χρονικό διάστημα 20 ημερών κατά το οποίο οι ασθενείς δεν χρήζουν σημαντικών παρεμβάσεων όπως μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή αιμοδιάλυση. Αναμένονται τα επόμενα συμπεράσματα επί των δόσεων αντιθρομβωτικής αγωγής. Έτερες μελέτες όπως η INPIRATION και η HEP-COVID μελέτησαν την LMWH ανάλογα με την αύξηση των D-D (έως και x4) και ανάλογα με το score της επαγόμενης ΔΕΠ (επίσης έως x4).
- Για ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή αυξημένης φροντίδας προτείνεται μέση δόση αντιθρομβωτικής αγωγής, καθώς υψηλές δόσεις LMWH δεν φαίνεται να αποτρέπουν την πολυοργανική ανεπάρκεια και δεν επηρεάζουν την θνητότητα.
- Μεταανάλυση από 7 διαφορετικές μελέτες και συγκρίνοντας αυτή την φορά ενδιάμεσες δόσεις αντιπηκτικής αγωγής με αυξανόμενες δόσεις, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν σημειώνεται ιδιαίτερο όφελος από την αύξηση της δόσης της ηπαρίνης. Παράλληλα διαφαίνεται ότι με την τροποποίηση της δόσης αποτρέπονται επεισόδια πνευμονικής εμβολής σε μεγαλύτερο βαθμό από τα εγκεφαλικά έμφρακτα και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Συνοπτικά η επιτροπή εμπειρογνομόνων συνιστά την χορήγηση ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης αντιπηκτικών μόνο σε ασθενείς με επαπειλούμενο επεισόδιο VTE.

4.1. Αντιθρομβωτική θεραπεία

Η τάση του SARS-CoV-2 να προκαλεί μικροαγγειακή, φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση και, συνεπώς, να επιδεινώνει τον τραυματισμό των οργάνων, σε συνδυασμό με την τρέχουσα έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας για αυτήν την ιογενή λοίμωξη, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον για τη χρήση αντιθρομβωτικών σε ασθενείς με σοβαρή νόσηση (McFadyen et al., 2020).

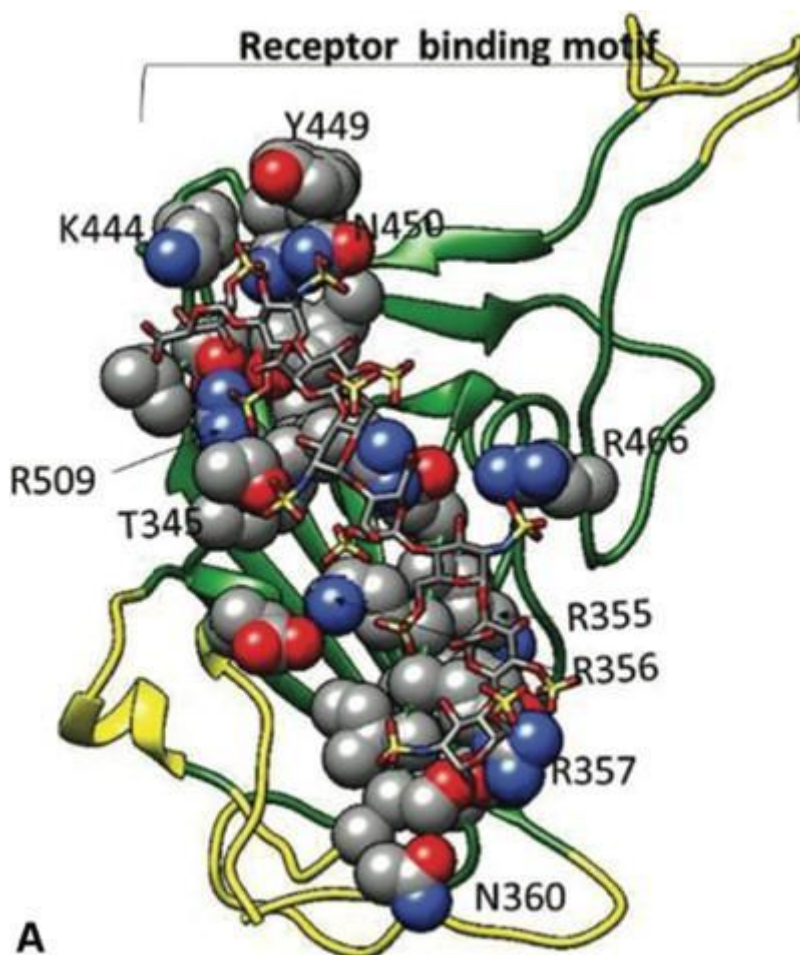
Αρκετοί ερευνητικοί παράγοντες δοκιμάζονται στη διαχείριση του COVID-19, ειδικά για ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή ασθένεια. Ορισμένα από αυτά τα φάρμακα έχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιπηκτικούς παράγοντες (Bikdeli et al., 2020). Κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες συσχετίστηκαν με σημαντικό ή μειωμένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων ή θρομβοπενίας σε μη COVID-19 πληθυσμούς. Για παράδειγμα, το bevacizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα των αγγείων και βρίσκεται υπό διερεύνηση για τον COVID-19, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένου του MI, αγγειακών εγκεφαλικών και VTE. Εναλλακτικά, η φινγκολιμόδη, ένας ανοσορρυθμιστικός παράγοντας που δοκιμάζεται για τον COVID-19, μπορεί να βοηθήσει στην επαναιμάτωση και να βελτιώσει τα αποτελέσματα σε ασθενείς που πάσχουν από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υδροξυχλωροκίνη, η οποία έλαβε στο παρελθόν άδεια χρήσης Έκτακτης Ανάγκης από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για τη θεραπεία του COVID-19, μπορεί να ασκήσει δυνητικά αντιθρομβωτικές ιδιότητες, ειδικά έναντι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (Bikdeli et al., 2020).

Tang et al. (2020a) : μελέτη 449 βαριά νοσούντων ασθενών στην Κίνα: οι 99 έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτικές δόσεις για τουλάχιστον 7 ημέρες και δεν διαπιστώθηκε επιδείνωση εντός 28 ημερών με επίπεδα D-dimers αυξημένα (άνω του εξαπλάσιου του ανωτάτου ορίου του φυσιολογικού). Η αντιπηκτική προφύλαξη προκάλεσε σηψαιμία σε μικρότερο ποσοστό από ό,τι σε ασθενείς με παρόμοιο κλινικό προφίλ. Αυτά τα ευρήματα αναδεικνύουν τον δυνητικό ρόλο της αντιπηκτικής αγωγής στην μείωση των κλινικών επιπλοκών και της θνησιμότητας σε συγκεκριμένους ασθενείς με COVID-19. Δεδομένης της σοβαρότητας της λοίμωξης, η προφυλακτική δόση LMWH συνιστάται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και η θεραπευτική δόση προβλέπεται σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις D-dimer λόγω ανησυχίας θρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία (Al-Ani et al., 2020).

Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης σχετίζεται κυρίως με την ικανότητά της να δεσμεύει την AT και να επιταχύνει το σχηματισμό μοριακού συμπλέγματος με ενεργοποιημένες μορφές πολλών παραγόντων πήξης, οδηγώντας έτσι στην αναστολή δευτερογενούς αιμόστασης και επακόλουθες θρομβωτικές εκδηλώσεις. Εκτός από ισχυρό αντιπηκτικό, η ηπαρίνη έχει επίσης άλλους πιθανούς ρόλους στη θρομβοφλεγμονή και την οξεία πνευμονική βλάβη. Με βάση το μοντέλο ανοσοθρόμβωσης, που τονίζει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της παραγωγής θρομβίνης, ο αποκλεισμός της θρομβίνης από την ηπαρίνη μπορεί να μειώσει τη φλεγμονώδη απόκριση (Thachil, 2020).

Μελέτες δείχνουν ότι η ηπαρίνη μπορεί να ελαττώσει την παραγωγή κυτοκινών που είναι σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με

COVID-19, όπως η IL-6 και ο TNF- α (Atallah et al., 2020). Επιπλέον, η ηπαρίνη προστατεύει το ενδοθήλιο από NETs και ιστόνες (Mitchell, 2020). Υπάρχουν δεδομένα που αναφέρουν ότι η ηπαρίνη αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες ακίδων πολλών ιών, συμπεριλαμβανομένης της περιοχής σύνδεσης υποδοχέα πρωτεΐνης-ακίδας SARS-CoV-2, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να διαμορφώσει αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης με το ενδοθήλιο (Mycroft-West et al., 2020). Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών, η LMWH παραμένει η καλύτερη επιλογή αντιπηκτικού για ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε σοβαρή κατάσταση με COVID-19.



Εικόνα 20. Η πρωτεΐνη της ακίδας στόχος της ηπαρίνης *Journal thrombosis and hemostasis. January 2021.*

Η μελέτη των Wang et al. (2020) δεν παρείχε δεδομένα σχετικά με τη χρήση της προφύλαξης στην VTE. Νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 και αναπνευστική ανεπάρκεια ή συννοσηρότητες (π.χ. κακοήθειες, καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ.) (Hunt et al., 2018), ασθενείς κατακεκλιμένοι και όσοι χρειάζονται εντατική φροντίδα θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις. Η επιλογή των φαρμάκων και η δοσολογία θα πρέπει να βασίζονται στις συστάσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές (Schunemann et al., 2018). Ο WHO (2020) συνιστά προφυλακτική ημερήσια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή δύο φορές την ημέρα υποδόρια έναντι μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (unfractionated heparin, UFH). Εάν η προφύλαξη αντενδείκνυται, η μηχανική υποστήριξη της VTE (intermittent pneumatic compression) θα πρέπει να εξετάζεται σε κλινήριες ασθενείς. Οι χαμένες δόσεις προφύλαξης από VTE είναι συχνές και πιθανόν να σχετίζονται με δυσμενέστερα αποτελέσματα (Paroola et al., 2017). Επομένως, πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς λαμβάνουν όλες τις προγραμματισμένες δόσεις αντιπηκτικής προφύλαξης από VTE. Από αυτή την άποψη, το δοσολογικό σχήμα LMWH μία φορά ημερησίως μπορεί να είναι καλύτερο σε σχέση με την UFH για τη μείωση της χρήσης προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού (personal protective equipment, PPE) και της έκθεσης των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (Bikdeli et al., 2020).

Παρόλο που αποτελούν εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία θρομβωτικών διαταραχών, τόσο οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) όσο και τα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) εμφανίζουν σημαντική συνέργεια με την ταυτόχρονη αντιική θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς με COVID-19 (Marietta et al., 2020). Οι αντιικοί

παράγοντες, ιδιαίτερα αυτοί που αλληλεπιδρούν έντονα με μεταβολικές οδούς που βασίζονται στην Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και/ή στο κυτόχρωμα Ρ450, μπορούν να τροποποιήσουν τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά προφίλ των VKA και DOAC, αλλάζοντας κατά συνέπεια την αντιπηκτική τους δράση στο πλάσμα και αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας (Testa et al., 2020). Έτσι, συνιστάται εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενή, με στόχο την εξισορρόπηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους, λαμβάνοντας υπόψη την υποκείμενη υπερπηκτική κατάσταση.

Εκτός από την VTE υπάρχουν αναφορές ότι το ποσοστό αρτηριακής θρομβοεμβολής είναι αυξημένο σε ασθενείς με COVID-19. Τα αιμοπετάλια παίζουν βασικό ρόλο σε αυτή τη θρομβωτική διαταραχή και αποτελούν πιθανό στόχο για την πρόληψη των επιπλοκών της μόλυνσης από SARSCoV-2 (McFadyen et al., 2020). Μεταξύ των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, οι αναστολείς της ασπιρίνης (ASA) και των υποδοχέων P2Y12, όπως η κλοπιδογρέλη, σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) καθώς και με μείωση της θνητότητας των βαρέως πασχόντων, ενώ μπορούν να αντιπροσωπεύουν ένα έγκυρο θεραπευτικό συμπλήρωμα COVID-19 (Reilly & Christie, 2015).

Ωστόσο, ένας αριθμός φαρμάκων για τη θεραπεία του COVID-19 μπορεί να έχει αλληλεπιδράσεις με από του στόματος αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (αντιπηκτικά), όπως η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ένας αντϊικός παράγοντας που αναστέλλει τον μεταβολισμό του CYP3A4 και μπορεί να επηρεάσει την επιλογή και τη δοσολογία πολλών αντιπηκτικών. Αν και ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης σχηματίζεται κυρίως από το CYP2C19, η αναστολή του CYP3A4 μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικής

δοσολογίας της κλοπιδογρέλης. Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του παράγοντα μαζί με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (Bikdeli et al., 2020). Επί του παρόντος, βρίσκονται σε εξέλιξη τυχαιοποιημένες δοκιμές αξιολόγησης του ρόλου της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με COVID-19 με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Bikdeli et al., 2020). Το Vorapaxar και το Dipyridamole είναι επίσης υποσχόμενοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες για την επικουρική θεραπεία του COVID-19. Το Vorapaxar ασκεί την αντιαιμοπεταλιακή του δράση μέσω του ανταγωνισμού του ενεργοποιημένου με πρωτεάση υποδοχέα 1 (PAR-1), ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση που προκαλείται από τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και σχετίζεται επίσης με την πήξη του αίματος, τη φλεγμονώδη διαδικασία και την παραγωγή ινώδους (Bikdeli et al., 2020). Παρ' όλα αυτά, ο χρόνος των 8 ημερών που χρειάζεται για την μέγιστη δράση του καθιστά δύσκολη τη χρήση σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 (Jose & Manuel, 2020).

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, το apixaban και το betrixaban ενδέχεται να απαιτούν προσαρμογή της δόσης, ενώ το edoxaban και το rivaroxaban δεν πρέπει να συγχορηγούνται με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Η τοκιλιζουμάμπη, ένας αναστολέας της IL-6, αυξάνει την έκφραση του CYP3A4. Ωστόσο, προς το παρόν δεν συνιστώνται προσαρμογές της αντιπηκτικής δόσης με ταυτόχρονη χρήση τοκιλιζουμάμπης. Δεν υπάρχουν γνωστές σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ θεραπευτικών σχημάτων COVID-19 και παρεντερικών αντιπηκτικών (Bikdeli et al., 2020).

Η διπυριδαμόλη είναι αναστολέας φωσφοδιεστεράσης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων αυξάνοντας τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (Liu et al., 2020).

Σε κλινική δοκιμή των Liu et al. (2020), 30 ασθενείς με COVID-19 τυχαιοποιήθηκαν σε διπυριδαμόλη (150 mg τρεις φορές την ημέρα για 7 ημέρες) έναντι της ομάδας ελέγχου. Φάνηκε ότι, όσοι έλαβαν θεραπεία με διπυριδαμόλη παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ίασης και εξόδου από το νοσοκομείο (Liu et al., 2020). Όσον αφορά τη μόλυνση SARS-COV-2 και τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, υπάρχουν πολλά άγνωστα σχετικά με τη χρήση τους, αποδεικνύοντας την ανάγκη για περισσότερες κλινικές δοκιμές για την καθοδήγηση της θεραπείας COVID-19.

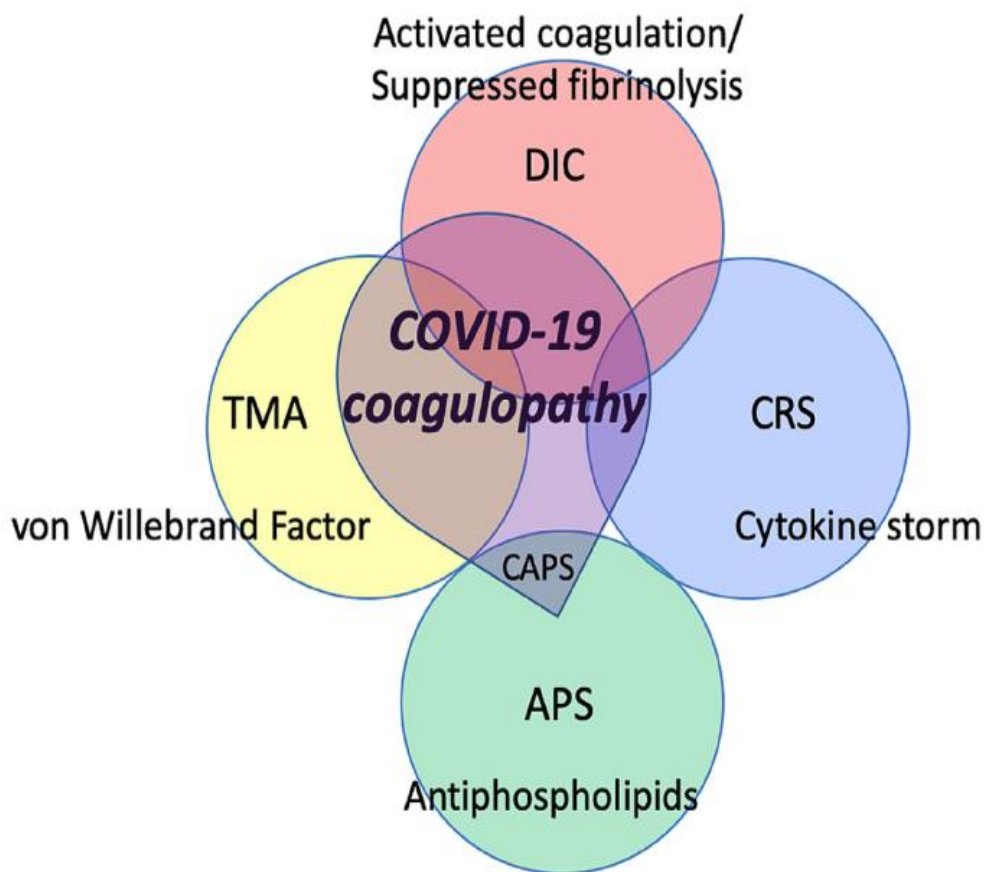
4.2. DIC και αντιθρομβωτική θεραπεία

Σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 μπορεί να προδιαθέτουν για DIC, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν ιδιαίτερα δυσμενή αποτελέσματα (Tang et al., 2020). Η υποστηρικτική φροντίδα και η αντιμετώπιση της υποκείμενης υποξίας ή επιμόλυνσης είναι απαραίτητες. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να προταθούν κριτήρια μετάγγισης διαφορετικά από αυτά που συνιστώνται για άλλους σοβαρά ασθενείς. Εάν προγραμματίζονται επεμβατικές διαδικασίες, μπορεί να εξεταστεί η προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων, προσφάτως κατεψυγμένου πλάσματος, ινωδογόνου και συμπυκνώματος συμπλόκου προθρομβίνης (Levi et al., 2009). Οι ασθενείς που χρειάζονται διατήρηση της θερμοκρασίας τους μπορεί να παρουσιάσουν παρατάσεις των PT και aPTT χωρίς ενδείξεις αιμορραγικής διάθεσης. Συνεπώς, δεν συνιστάται επί του παρόντος η διόρθωση της πήξης σε μη επιλεγμένους ασθενείς χωρίς εμφανή αιμορραγία (Bikdeli et al., 2020).

Η DIC είναι κοινή σε ασθενείς που νοσούν βαριά (Hunt, 2014), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με COVID-19 (Tang et al., 2020). Αν και ο COVID-19 έχει μοναδικά χαρακτηριστικά που προκαλούν άμεση

ενεργοποίηση της πήξης, η διάγνωση της DIC καθορίζεται καλύτερα χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία ISTH DIC. Η τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, του PT, του D-dimer και του ινωδογόνου σε ασθενείς με COVID-19 είναι σημαντική για τη διάγνωση της διαταραχής της πήξης. Το πρώτο βήμα στη διαχείριση της DIC είναι ο εντοπισμός και η θεραπεία των υποκείμενων καταστάσεων. Οι βακτηριακές λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά (Bikdeli et al., 2020).

Εκτός από την πρόληψη του VTE, η προφύλαξη με LMWH μπορεί να μειώσει την παραγωγή θρομβίνης και να τροποποιήσει την πορεία της DIC. Τα αρχικά αποτελέσματα, αν και με μικρό αριθμό συμβάντων και περιορισμένη προσαρμογή, μπορεί να υποδηλώνουν ευνοϊκή ανταπόκριση στην προφύλαξη με LMWH (Tang et al., 2020). Οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες μακράς δράσης θα πρέπει γενικά να διακόπτονται στους περισσότερους ασθενείς με DIC, εκτός εάν απαιτείται (π.χ. πρόσφατη εμφύτευση ACS ή stent). Για ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό COVID-19 και ένδειξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (π.χ. PCI τους τελευταίους 3 μήνες ή πρόσφατο MI) και με υποψία ή επιβεβαίωση DIC χωρίς εμφανή αιμορραγία, ελλείψει τεκμηρίων, αποφάσεις για αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία καλό είναι να εξατομικεύονται. Σε γενικές γραμμές είναι λογικό να συνεχιστεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι 50.000, να μειωθεί σε μονοθεραπεία εάν ο αριθμός τους είναι ≥ 25.000 και < 50.000 , και να διακοπεί εάν τα αιμοπετάλια είναι < 25.000 . Ωστόσο, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να αναθεωρηθούν ανάλογα με τον εξατομικευμένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών από stent ή αιμορραγία. Η αναχαίτιση της DIC εξαρτάται από την ενδογενή ινωδόλυση που διασπά τη διάχυση των θρόμβων.



Εικόνα 21. Covid-19 θρομβοπάθεια. *Internal and Emergency Medicine*

Η κλινικά έκδηλη αιμορραγία είναι ασυνήθιστη στον COVID-19. Ωστόσο, όταν εμφανίζεται αιμορραγία σε DIC που σχετίζεται με τον COVID-19, τα προϊόντα αίματος θα πρέπει να επιλέγονται σύμφωνα με την παρουσία σηπτικής κατάστασης. Η μετάγγιση προϊόντων αίματος είναι η ακόλουθη: συμπύκνωμα αιμοπεταλίων για τη διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^9/l$ σε ασθενείς με DIC με ενεργή αιμορραγία ή $> 20 \times 10^9/l$ σε εκείνους με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή που απαιτούν επεμβατικές διαδικασίες, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (15-25ml/kg) σε ασθενείς με ενεργή αιμορραγία με παρατεταμένους PT ή aPTT ($> 1,5$ φορές φυσιολογικό) ή μειωμένο ινωδογόνο ($< 1,5g/l$), συμπύκνωμα ινωδογόνου ή κρυοκαθίζημα σε ασθενείς με επίμονη σοβαρή υπο-ινωδογοναιμία ($< 1,5g/l$) και συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης εάν

δεν είναι δυνατή η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Με τα υπάρχοντα δεδομένα, το τρανεξαμικό οξύ δεν προτείνεται να χρησιμοποιείται τακτικά σε DIC που σχετίζεται με τον COVID-19 (Bikdeli et al., 2020).

4.3. COVID-19 και VTE

4.3.1. Αντιπηκτική αγωγή

Ο κίνδυνος VTE, ο οποίος είναι αυξημένος σε σοβαρά νοσούντες, είναι πιθανότατα ακόμη υψηλότερος σε εκείνους με SARSCoV-2 που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Εκτός από τις αιμοστατικές διαταραχές, η ακινησία, ο μηχανικός αερισμός και οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες συμβάλλουν στον κίνδυνο VTE εντός της ΜΕΘ (Minet et al., 2015). Οι διατροφικές ελλείψεις και η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να επηρεάσουν την παραγωγή παραγόντων πήξης (Crowther et al., 2002). Αλλαγές στη φαρμακοκινητική σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της αντιπηκτικής δόσης (Smith et al., 2015), λόγω παραγόντων που σχετίζονται με την απορρόφηση, το μεταβολισμό και τη νεφρική (ή ηπατική) αποβολή αυτών των φαρμάκων στο πλαίσιο πιθανής δυσλειτουργίας οργάνων (Bikdeli et al., 2020).

Συνιστάται παρεντερική αντιπηκτική αγωγή στις περισσότερες περιπτώσεις. Η ηπαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν δεν απαιτούνται επείγουσες διαδικασίες, η LMWH είναι μια λογική εναλλακτική λύση. Αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χρειαστεί και για τη διατήρηση της κυκλοφορίας και επαρκούς ιστικής άρδευσης. Τα ποσοστά επιλοκών είναι άγνωστα σε ασθενείς με COVID-19 αλλά τα ποσοστά θρόμβωσης και αιμορραγίας είναι 53% και 16%, αντίστοιχα.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη θεραπευτική βάση για την VTE (Konstantinides et al., 2019). Η επιλογή ενός παράγοντα απαιτεί έλεγχο συννοσηρότητας όπως νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, θρομβοπενία και νοσήματα του πεπτικού. Σε πολλούς ασθενείς με VTE προτιμάται η παρεντερική αγωγή (π.χ. UFH) καθώς έχει βραχύτερη δράση και δεν είναι γνωστές οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Ωστόσο, οι ανησυχίες για την UFH περιλαμβάνουν το χρόνο για την επίτευξη θεραπευτικού aPTT και την αυξημένη έκθεση των νοσηλευτών σε συχνές αιμοληψίες. Επομένως οι LMWHs προτιμώνται σε ασθενείς που δεν είναι πιθανό να χρειαστούν άλλες παρεμβάσεις. Το όφελος από την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με DOAC περιλαμβάνει την έλλειψη ανάγκης για παρακολούθηση, διευκόλυνση του σχεδιασμού εξόδου και την διαχείριση εξωτερικών ασθενών. Ο κίνδυνος (ειδικά σε συνθήκες δυσλειτουργίας οργάνων) μπορεί να περιλαμβάνει κλινική επιδείνωση και έλλειψη έγκαιρης διαθεσιμότητας αποτελεσματικών ανασταλτικών παραγόντων σε ορισμένα κέντρα. Για ασθενείς που είναι έτοιμοι να λάβουν εξιτήριο, προτιμώνται τα DOAC ή η LMWH καθώς περιορίζεται η επαφή ασθενών με υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης (Bikdeli et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη τις αιμοστατικές διαταραχές σε ιογενείς ασθένειες (Obi et al., 2019) κάποιοι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν παρεντερική αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτική δόση και λιγότερο προληπτική δοσολογία για τη συνήθη φροντίδα ασθενών με COVID-19 (Klok et al., 2020), κάτι μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της μικροαγγειακής θρόμβωσης. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι περιορισμένα και βασίζονται κυρίως σε ανάλυση υποομάδας από μια μεμονωμένη αναδρομική μελέτη με περιορισμένα δεδομένα για πιθανούς συνυπάρχοντες παράγοντες (Tang et al., 2020). Μια μελέτη στην Κίνα πρότεινε ότι τα επίπεδα D-dimer > 1.500ng/ml έχουν ευαισθησία 85% και

ακρίβεια 88,5% για τον εντοπισμό συμβάντων VTE. Προς το παρόν, ενώ οι επαγγελματίες χρησιμοποιούν ποικιλία προφυλάξεων, ενδιάμεσων ή θεραπευτικών δόσεων αντιπηκτικών σε ασθενείς, η βέλτιστη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 παραμένει άγνωστη και δικαιολογεί περαιτέρω προοπτική διερεύνηση (Bikdeli et al., 2020).

Υπάρχουν πολλές εγκεκριμένες θεραπευτικές στρατηγικές για νοσηλεύομενους ασθενείς συμπεριλαμβανομένης της χρήσης UFH/LMWH-αγωγή «γέφυρα», της προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης, της χρήσης πρωτοποριακής θεραπείας UFH/LMWH με μετάβαση σε dabigatran/edoxaban ή επιλογή μονοθεραπείας με rivaroxaban/apixaban (Kearon et al., 2016).

Ο βαθμός ανταπόκρισης επιτρέπει μια επιστημονική προσέγγιση για ασθενείς μεσαίου και υψηλού κινδύνου με VTE (Barnes et al., 2016; Konstantinides et al., 2019). Υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα που καταδεικνύουν χαμηλότερη θνησιμότητα από την συνηθισμένη χρήση προηγμένων θεραπειών VTE (Giri et al., 2019). Επομένως, η χρήση θεραπειών μέσω καθετήρα κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας θα πρέπει να περιορίζεται σε πιο σοβαρές καταστάσεις. Πρέπει να αποφεύγεται η αλόγιστη χρήση φίλτρων της κάτω κοίλης φλέβας. Η επανεμφανιζόμενη PE παρά την προτεινόμενη αντιπηκτική αγωγή ή η κλινικά σοβαρή VTE, θα ήταν από τα λίγα σενάρια που μπορεί να εξεταστεί η τοποθέτηση φίλτρου της κατώτερης φλέβας (Kearon et al., 2016). Ακόμα και μετά την τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα, η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να επαναληφθεί το συντομότερο δυνατό, και αυτό γίνεται συχνά με σταδιακά αυξανόμενες δόσεις και στενή παρακολούθηση για αιμορραγία (Bikdeli et al., 2020).



Εικόνα 22. Φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας για αποτροπή μαζικής πνευμονικής εμβολής.
T.Zena et al.

Όσον αφορά τις στρατηγικές επαναιμάτωσης για οξεία πνευμονική εμβολή, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις. Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (ενδιάμεσος χαμηλός κίνδυνος ή ενδιάμεσος υψηλός κίνδυνος PE

σύμφωνα με την ταξινόμηση της European Society of Cardiology [ESC], submassive PE σύμφωνα με προηγούμενες ταξινομήσεις) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με αντιπηκτική αγωγή και στενή παρακολούθηση. Σε περίπτωση περαιτέρω επιδείνωσης, συστήνεται να εξεταστεί η συστηματική ινωδόλυση διάσωσης με εναλλακτικές επιλογές καθετηριασμού. Για ασθενείς με εμφανή αιμοδυναμική αστάθεια (PE υψηλού κινδύνου σύμφωνα με την ταξινόμηση ESC, μαζική PE σύμφωνα με προηγούμενες ταξινομήσεις) (Konstantinides et al., 2020; Giri et al., 2019) ενδείκνυται συστηματική ινωδόλυση με ειδικό καθετήρα. Εάν διασφαλίζεται ο έλεγχος της λοίμωξης προτιμάται η έναρξη χορήγησης οξυγόνου μέσω εξωσωματικής μεμβράνης (ECMO) σε περιπτώσεις με γνωστή θετική ή αβέβαιη κατάσταση COVID-19, έναντι στρατηγικών που απαιτούν τη χρήση εργαστηρίου καθετηριασμού ή χειρουργείου (Ain et al., 2018). Η πλειοψηφία των ασθενών με συμπτωματική οξεία DVT, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντιπηκτική αγωγή και με κατ' οίκον θεραπεία όποτε είναι δυνατόν. Σπάνια μπορεί να απαιτούνται οξείες ενδοαγγειακές παρεμβάσεις (είτε τοπική ινωδόλυση είτε εμβολεκτομή) (Bikdeli et al., 2020).

4.3.2. Φαρμακευτική προφύλαξη

Νοσηλεύομενοι ασθενείς με οξεία νόσο, εκτός ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με λοιμώξεις όπως η ιογενής πνευμονία, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για VTE και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική πρακτική συνιστούν θρομβοπροφύλαξη δύο φορές ή τρεις φορές ημερησίως με υποδόρια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μία φορά ημερησίως υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή fondaparinux για τη μείωση του κινδύνου, αν και το τελευταίο χρησιμοποιείται σπάνια λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής και

της βραδύτερης αναστρεψιμότητάς του (Spygopoulos et al., 2020). Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή πνευμονία που σχετίζεται με τον COVID μπορεί να έχουν περαιτέρω αυξημένο κίνδυνο VTE. Οι αρχικές αναφορές σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία λόγω COVID-19 καθώς και προηγούμενες αναφορές σοβαρών πνευμονιών/σοβαρών οξέων αναπνευστικών συνδρόμων από άλλους ιούς όπως η γρίπη H1N1 ή MERS-CoV υποδεικνύουν πολλαπλάσια υψηλότερο κίνδυνο για VTE και ειδικότερα, αυξημένο κίνδυνο για PE (Obi et al., 2019; Spyropoulos et al., 2020).

Επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως προχωρημένη ηλικία, προηγούμενο ιστορικό VTE, ιστορικό κακοήθειας ή ενεργό Ca, ακινησία και θρομβοφιλία συμπεριλήφθηκαν πριν από την εποχή του COVID-19 για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου VTE χρησιμοποιώντας τυποποιημένες VTE βαθμολογίες εκτίμησης κινδύνου όπως οι βαθμοί κινδύνου Padova VTE ή IMPROVE VTE (Spygopoulos et al., 2020).

Μια πρόσφατη μελέτη στην Κίνα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 ανέφερε ότι το 40% των ασθενών είχαν υψηλό κίνδυνο VTE χρησιμοποιώντας το μοντέλο Padova VTE, αν και δεν αναφέρθηκε η χρήση θρομβοπροφύλαξης (Wang et al., 2020; Spyropoulos et al., 2020). Το βέλτιστο σχέδιο διαστρωμάτωσης του κινδύνου VTE για νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 απαιτεί περαιτέρω μελέτη, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αυξημένων επιπέδων D-dimer (>6 φορές άνω του φυσιολογικού) και φαίνεται να αποτελούν σταθερό προγνωστικό παράγοντα θρομβωτικών συμβαμάτων με κακή συνολική πρόγνωση στον συγκεκριμένο πληθυσμό (Spygopoulos et al., 2020; Tang et al., 2020). Ωστόσο, δεδομένων των σχετικά υψηλών ποσοστών VTE που βρέθηκαν στις πρώτες αναφορές, η χρήση μιας «καθολικής» θρομβοπροφυλακτικής στρατηγικής για όλους τους νοσηλευόμενους

ασθενείς με COVID-19 φαίνεται πιο κατάλληλη από μια εξατομικευμένη προσέγγιση εκτίμησης κινδύνου VTE (Spyropoulos et al., 2020).

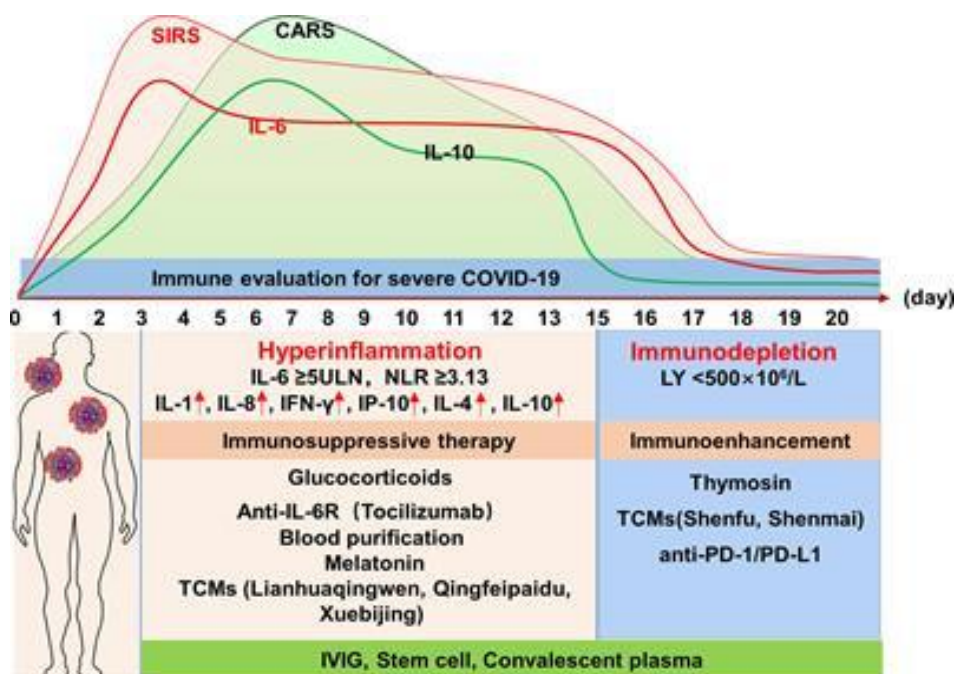
Δημοσιευμένες μελέτες (Danzi et al., 2020) σχολίασαν τα περιστατικά VTE σε ασθενείς με COVID-19. Σύμφωνα με τους Cui et al. (2020) σε μελέτη 81 ασθενών με σοβαρό COVID-19 στην Κίνα που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, το 25% ανέπτυξε VTE ενώ κανένας από τους ασθενείς δεν έλαβε προφύλαξη από VTE. Σε μελέτη 184 ασθενών με σοβαρό COVID-19 από 3 ιατρικά κέντρα στην Ολλανδία, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το 31% των ασθενών ανέπτυξαν περιστατικό VTE. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική προφύλαξη, αν και παρατηρήθηκε υπερδοσολογία σε 2 από τα 3 συμμετέχοντα κέντρα (Klok et al., 2020). Τα ευρήματα απαιτούν επιβεβαίωση με πρόσθετες μελέτες. Είναι πιθανό η VTE να παραμένει υποδιαγνωσμένη σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς το ARDS σε ασθενείς με COVID-19 αποτελεί από μόνο του πιθανή αιτιολογία για υποξική πνευμονική αγγειοσυστολή, πνευμονική υπέρταση και ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας. Περαιτέρω προσβολή από PE μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη (Bikdeli et al., 2020).

Τα πλεονεκτήματα του LMWH έναντι του UFH περιλαμβάνουν την χορήγηση μίας έναντι δύο ή τριών ημερήσιων ενέσεων και λιγότερης θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη. Αν και ορισμένα DOAC έχουν εγκριθεί για ενδονοσοκομειακή προφύλαξη, αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με COVID-19 στους οποίους μπορεί να συγχορηγηθούν ανοσοκατασταλτικά, αντιικά και άλλες πειραματικές θεραπείες ενισχύοντας ή παρεμβαίνοντας στη θεραπεία DOAC (Driggin et al., 2019; Spyropoulos et al., 2020).

Πολλά νοσοκομεία έχουν υιοθετήσει πρωτόκολλα προφύλαξης που χρησιμοποιούν «ενισχυμένη» ή ενδιάμεση δόση LMWH με βάση

αναδυόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν θρομβοφιλία με τον COVID-19. Οι συστάσεις προφύλαξης VTE θα πρέπει να τροποποιούνται με βάση ακραία σωματικά βάρη, σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια $50000 \times 10^9/l$ ή $25000 \times 10^9/l$) ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Spyrogiorgos et al., 2020).

Είναι αβέβαιο εάν οι αλλαγές στις παραμέτρους της αιμόστασης είναι άμεση συνέπεια του ιού SARS-CoV2 ή αποτέλεσμα του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) που προκαλείται από καταγίδα κυτταροκινών μετά από ιογενή λοίμωξη (Mehta et al., 2020).



Εικόνα 23. Ανοσολογική απόκριση σε σοβαρή λοίμωξη COVID. Y.Zhang et al.

Μελέτη των Fox et al. (2020) ανέφερε επίπτωση VTE 25% και θνησιμότητα 40% μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονταν με σοβαρή πνευμονία COVID-19 με VTE. Άλλη μελέτη (Danzi et al., 2020) διαπίστωσε επίπτωση VTE και αρτηριακής θρομβοεμβολής 27% και 3,7%, αντίστοιχα, σε 184 ασθενείς της ΜΕΘ με COVID-19 που λάμβαναν θρομβοπροφύλαξη σε τυπική δόση. Η προθρομβωτική τάση σε

βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και πνευμονία, οδηγεί σε VTE και ιδιαίτερα σε μικροσκοπικούς θρόμβους της πνευμονικής αρτηρίας, ως καταληκτικό σημείο της πνευμονικής φλεγμονής (Fox et al., 2020; Danzi et al., 2020). Τέλος, η χρήση ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, TPA) στη θεραπεία του ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 συσχετίστηκε μόνο με παροδική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (Spyropoulos et al., 2020; Wang et al., 2020).

Η ιδανική στρατηγική θρομβοπροφύλαξης στον κρίσιμο ασθενή με COVID-19 είναι αβέβαιη. Τα αναδυόμενα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση είτε προφυλακτικών έως ενδιάμεσων δόσεων LMWH (π.χ. ενοξαπαρίνη, 40-60mg ημερησίως) σε βαριά νοσούντες ασθενείς με COVID-19 (D-dimer>6 φορές ULN, βαθμολογία SIC \geq 4) σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα και καλύτερη πρόγνωση. Προηγούμενη έκθεση που αξιολόγησε τη θεραπευτική δόση UFH σε ασθενείς με ARDS από γρίπη H1N1, διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή είχαν 33 φορές λιγότερα επεισόδια VTE από εκείνους που έλαβαν προφυλακτική δόση UFH ή LMWH (Obi et al., 2019; Spyropoulos et al., 2020).

Τέλος συστήνεται διαστρωμάτωση κινδύνου VTE χρησιμοποιώντας κλινικά κριτήρια ($\Delta\text{M}\Sigma > 30\text{kg/m}^2$), κλίμακες κινδύνου VTE και/ή βιοδείκτες (π.χ. πολύ αυξημένα επίπεδα D-dimer) για να προτείνουν ενδιάμεσες ή υψηλότερες δόσεις LMWH ή UFH (π.χ. ενοξαπαρίνη 0,5mg/kg δύο φορές ημερησίως, ενοξαπαρίνη 40mg δύο φορές ημερησίως, ενδοφλέβια UFH κ.λπ.). Πολλά πρωτόκολλα νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 ενσωματώνουν πλέον την παχυσαρκία ($\Delta\text{M}\Sigma > 30\text{kg/m}^2$) ή νοσηρή παχυσαρκία ($\text{BMI} > 40\text{ kg/m}^2$)

για τη χορήγηση ενδιάμεσης δόσης LMWH για θρομβοπροφύλαξη (Spyropoulos et al., 2020).

Φαίνεται ότι η συνηθισμένη θρομβοπροφύλαξη με προφυλακτική δόση UFH ή LMWH πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας. Η ενδιάμεση δόση LMWH μπορεί επίσης να εξετασθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ θα πρέπει να εξετάζονται για αύξηση κατά 50% της δόσης της θρομβοπροφύλαξης. Η ηπαρίνη σε δόσεις θεραπείας δεν πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την πρωτογενή πρόληψη έως ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Επίσης, θα πρέπει να εξεταστεί η εναλλακτική θρομβοπροφύλαξη με μηχανικές μεθόδους (δηλαδή, διαλείπουσες συσκευές πνευμονικής συμπίεσης) (Spyropoulos et al., 2020). Ο κίνδυνος VTE παρατείνεται έως και 6 εβδομάδες μετά το εξιτήριο σε ασθενείς με θρομβοφλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με πνευμονία, σηψαιμία και οποιαδήποτε πάθηση απαιτεί διαχείριση σε περιβάλλον ΜΕΘ. Τουλάχιστον 60% όλων των εκδηλώσεων VTE σε ασθενείς εμφανίζονται μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με τις πρώτες 3 εβδομάδες να σχετίζονται με πενταπλάσια αύξηση του κινδύνου για θανατηφόρο PE (Spyropoulos et al., 2020).

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο η προφύλαξη με LMWH ή DOAC μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο VTE, αυξάνοντας όμως τα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης μεγάλης αιμορραγίας. Προτείνεται δε μακροχρόνια προφύλαξη (έως και 45 ημέρες) για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο VTE (π.χ. μειωμένη κινητικότητα, συννοσηρότητες όπως καρκίνος και ίσως αυξημένο D-dimer, περισσότερο από 2 φορές άνω των φυσιολογικών ορίων) που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας (Spyropoulos et al., 2020; Bikdeli et al., 2020).

Ο ρόλος της θρομβοπροφύλαξης για ασθενείς σε καραντίνα με ήπιο COVID-19 αλλά σημαντικές συννοσηρότητες ή για ασθενείς χωρίς COVID-19 που είναι λιγότερο δραστήριοι λόγω καραντίνας είναι αβέβαιος. Ελλείψει επαρκών δεδομένων, η φαρμακευτική προφύλαξη θα πρέπει να διατηρείται για εκείνους τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με περιορισμένη κινητικότητα και ιστορικό προηγούμενης VTE ή ενεργής κακοήθειας (Bikdeli et al., 2020).

Αλλαγή του αντιπηκτικού σχήματος (δηλαδή από προφυλακτική ή ενδιάμεση δόση σε θεραπευτική αγωγή) γίνεται σε ασθενείς χωρίς απαραίτητα προσδιορισμένο VTE αλλά επιδεινωμένη αναπνευστική λειτουργία ή ARDS. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 μήνες (Spyropoulos et al., 2020).

Παλαιότερες μελέτες συστηματικής θρομβοπροφύλαξης με DOACs κατέδειξαν είτε περιορισμένη αποτελεσματικότητα είτε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (Spyropoulos et al., 2020). Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι σε επιλεγμένους πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο VTE και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας η θρομβοπροφύλαξη μεγάλης διάρκειας για περίπου 4 εβδομάδες με προφυλακτική δόση LMWH (π.χ. ενοξαπαρίνη, νταλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη) ή DOAC (π.χ. ριβαροξαμπάνη, βετριξαμπάνη) μειώνει τον κίνδυνο VTE χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό είναι συχνότερο σε ασθενείς με λοιμώδεις ασθένειες, ιδιαίτερα πνευμονία (Cohoon et al., 2018; Spyropoulos et al., 2020).

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι μια τροποποιημένη IMPROVE VTE βαθμολογία χρησιμοποιώντας τις καθιερωμένες παραμέτρους συν αυξημένα D-dimer (>2 φορές ULN) προσδιορίζει ασθενείς με σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο για VTE ενώ σημειώνονται οφέλη

από την παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη. Το εύρημα αυτό μπορεί να συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου VTE μετά την έξοδο σε ασθενείς με COVID-19. Είναι λογικό να ληφθεί υπόψη η απουσία συγκεκριμένων δεδομένων για τον COVID-19 σχετικά με θρομβοπροφύλαξη μεγάλης διάρκειας με LMWH ή DOAC για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και έως 6 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε επιλεγμένους ασθενείς.

4.4. Θεραπείες και παράγοντες αναπλήρωσης

Οι επιστήμονες μελέτησαν παράγοντες για τη θεραπεία του COVID-19 που πιθανόν αλληλεπιδρούν με τους από του στόματος αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες. Η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είναι αναστολέας πρωτεάσης και αναστέλλει τον μεταβολισμό του CYP3A4. Αν και ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης σχηματίζεται κυρίως από το CYP2C19, η αναστολή του CYP3A4 μπορεί επίσης-όπως προαναφέρθηκε- να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικής δοσολογίας της κλοπιδογρέλης. Αντίθετα, η αναστολή του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις του ticagrelor. Επομένως, πρέπει να υπάρξει ενημέρωση για την ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (Bikdeli et al., 2020).

Αν και υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα, μπορεί να εξεταστεί η διενέργεια λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων P2Y12 για την καθοδήγηση της χρήσης κλοπιδογρέλης ή τικαγρελόρης σε αυτό το πλαίσιο. Εναλλακτικά, ελλείψει αντενδείξεων, γίνεται χρήση πρασουγρέλης που δεν εμπλέκεται σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις (Marsousi et al., 2018). Η ρεμδεσιβίρη, ένα ανάλογο νουκλεοτιδικού αναστολέα της εξαρτώμενης από RNA πολυμεράσης RNA, αναφέρεται ότι είναι επαγωγέας του CYP3A4. Ωστόσο, προς το παρόν δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για τα από του στόματος αντιαμοπεταλιακά.

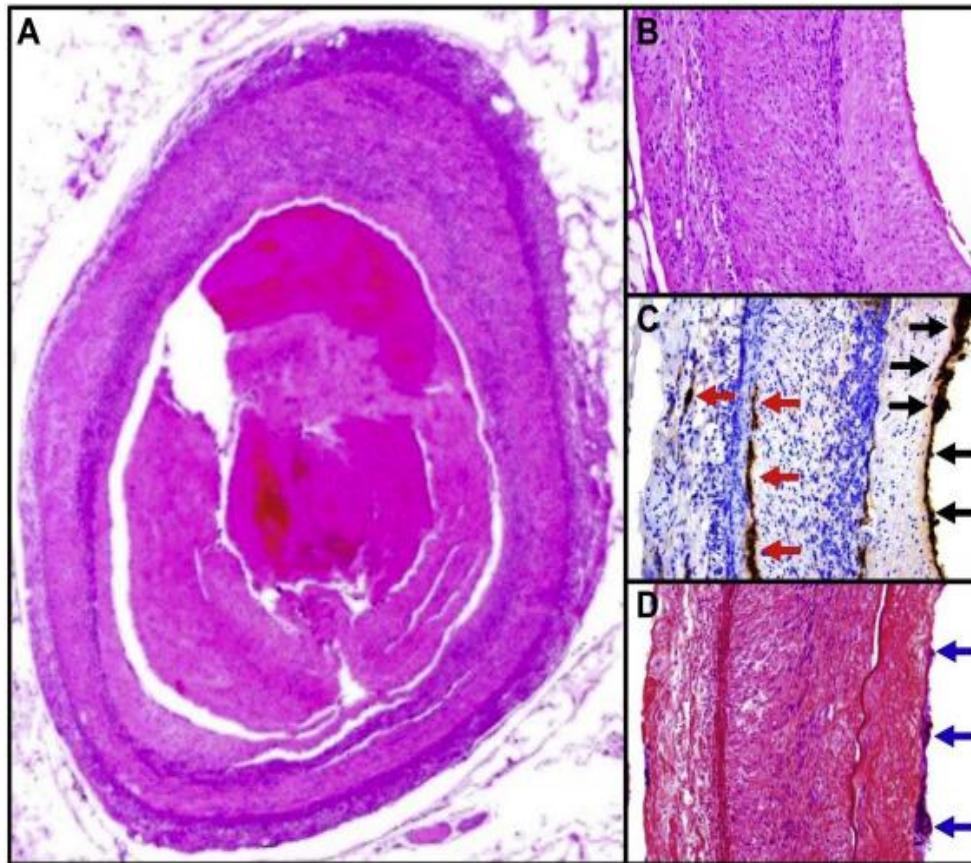
Σημειωτέον, δεν υπάρχουν γνωστές σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ερευνητικών θεραπειών COVID-19 και παρεντερικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως αναστολείς cangrelor και γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (Bikdeli et al., 2020).

4.5. COVID-19 και ACS

4.5.1. Αντιθρομβωτική θεραπεία για ACS

Ο τραυματισμός του μυοκαρδίου κατά τον COVID-19, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης ή τις ηλεκτροκαρδιογραφικές και ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες, σχετίζεται με σοβαρή νόσο (Driggin et al., 2019; Lippi et al., 2019; Bikdeli et al., 2020).

Σε περιπτώσεις ACS (Thygesen et al., 2018) θα πρέπει να χορηγούνται διπλές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες και πλήρης δόση αντιπηκτικών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) και ESC, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα σχήματα με λιγότερο ισχυρούς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως η κλοπιδογρέλη, δεδομένου ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές δεν είναι σπάνιες. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει επίσης να δοθεί στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ή αντιπηκτικών και θεραπειών COVID-19. Οι παρεντερικοί αντιθρομβωτικοί παράγοντες, γενικά, δεν έχουν γνωστές σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις ερευνητικές θεραπείες COVID-19 (Bikdeli et al., 2020).



Εικόνα 24. Λευκοκλαστική αγγειίτις/COVID. Roncati et al.

4.5.2. Παρεμβατική θεραπεία για ACS

Η ACC και η Εταιρεία Καρδιοαγγειακής Αγγειογραφίας και Επεμβάσεων παρείχαν οδηγίες σχετικά με τις εργαστηριακές διαδικασίες καθετηριασμού στις τρέχουσες συνθήκες (Danzi et al., 2020). Σύμφωνα με τις συστάσεις σημειώνουν ότι είναι λογικό να συνεχιστεί η βέλτιστη ιατρική θεραπεία και να αναβληθούν μη χειρουργικές καρδιολογικές επεμβάσεις, προκειμένου να διατηρηθούν οι πόροι του νοσοκομείου, συμπεριλαμβανομένων των κλινών νοσηλείας σε ΜΕΘ, και να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση σε ασθενείς και υγειονομικούς. Πριν την επέμβαση, θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για διάκριση της μη

ειδικής βλάβης του μυοκαρδίου, της μυοκαρδίτιδας και της ρήξης. Η χρήση διαθωρακικού υπερήχου για τον εντοπισμό ανωμαλιών θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη του καθετηριασμού. Ακόμη και στην περίπτωση της ανύψωσης του τμήματος ST (STEMI), στην οποία η διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη (PCI) μειώνει τη θνησιμότητα και την επανέμφραξη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μετάδοσης του COVID-19 από ασθενείς σε εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης ή αντίστροφα (ασυμπτωματικοί φορείς). Μεμονωμένα κέντρα έχουν αναπτύξει προσαρμοσμένα πρωτόκολλα ACS, που απαιτούν εξατομίκευση της θεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς με STEMI (Zeng et al., 2020). Ωστόσο, δεδομένου ότι κάποιες περιπτώσεις COVID-19 μπορούν να μιμηθούν το ACS (π.χ., σε περιβάλλον μυοκαρδίτιδας), η ινωδολυτική θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λοίμωξη COVID-19 είναι μια εξαιρετικά μεταδοτική ασθένεια με παθολογικές θρομβωτικές εκδηλώσεις που φαίνεται να έχουν μοναδικά χαρακτηριστικά. Τα αρχικά δεδομένα υποστηρίζουν υψηλή συχνότητα θρομβοεμβολικής νόσου, και ιδιαίτερα VTE, σε νοσηλεύομενους ασθενείς με COVID-19, καθώς και φτωχότερα αποτελέσματα για ασθενείς με COVID-19 με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (Klok et al., 2020; Driggin et al., 2019).

Υπό το φως της ταχείας εξέλιξης της πανδημίας του COVID-19 παγκοσμίως, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του έχει μεγάλη σημασία. Ο αντίκτυπος της ιογενούς λοίμωξης στο αιμοστατικό σύστημα είναι ευρύς και μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη διαχείριση και την πρόγνωση των ασθενών. Είτε μέσω μειωμένης ρύθμισης του ACE2 κατά την είσοδο του ιού σε μολυσμένα κύτταρα είτε μέσω υπερδιέγερσης παραγωγής κυτοκίνης, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με COVID-19 αναπτύσσουν συνθήκες υπερπηκτικότητας, θρομβοπενίας και υπερ-ινωδολύσεως. Η δημιουργία θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών ως συνέπεια της μόλυνσης είναι ένα αξιοσημείωτο προγνωστικό στοιχείο για την επιδείνωση των ασθενών με COVID-19. Έτσι η αντιμετώπιση της μόλυνσης υπό το πρίσμα και της παθοφυσιολογίας της αιμόστασης είναι θεμελιώδης καθώς συμβάλλει στην ανάπτυξη βελτιωμένων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων στη διαχείριση της παρατεταμένης πανδημίας.

Γενικότερα φαίνεται ότι απαιτούνται περισσότερα δεδομένα μελετών για την ανάδειξη της αλληλεπίδρασης του COVID-19 με τη θρομβωτική νόσο που θα συνέβαλαν στην αποσαφήνιση των ομοιοτήτων και των διακρίσεων της νόσου. Επί του παρόντος, ένα μεγάλο διεθνές

μητρώο ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει στοιχεία δεδομένων για τον COVID-19.

Η θρομβωτική νόσος μπορεί να αποτελεί παράγοντα ή επιπλοκή στους ασθενείς με COVID-19, όμως πρέπει να ληφθούν υπόψη σημαντικές εκτιμήσεις για την προληπτική και θεραπευτική χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων προς έλεγχο και περιορισμό των θρομβωτικών και αιμορραγικών συμβάντων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ασθενείς με σοβαρότερη νόσο μπορεί να αναπτύξουν εξελικτικά δύσπνοια και υποξυγοναιμία εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη της νόσου και στην συνέχεια ταχέως ARDS ή σοβαρή βλάβη των οργάνων-στόχων.

Μεταξύ άλλων, ο έλεγχος της πήξης χαρακτηρίστηκε από παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) και μερικό χρόνο ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (APTT) σε 2,1% και 9,7%, αντίστοιχα, των ασθενών που είχαν ARDS. Επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι οι διαταραχές της πήξης κατά τη λοίμωξη COVID-19, που σχετίζονται με το ARDS και τη συστηματική φλεγμονώδη διαδικασία, μπορεί να προκαλούν απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας προφλεγμονωδών κυτταροκινών αν και η παθογένεια της COVID19 δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Μελέτες ενισχύουν την υπόθεση ότι η μεγάλη αύξηση της παραγωγής κυτοκινών σχετίζεται με ανεπαρκές ανοσοποιητικό σύστημα και είναι η κύρια αιτία που οδηγεί στην σοβαρή εξέλιξη της λοίμωξης (Fan et al., 2020; Wu et al., 2020).

Σε αυτό το πλαίσιο, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν προληπτικά μέτρα, εργαστηριακές εξετάσεις και πρώιμοι προγνωστικοί δείκτες ασθενών ώστε να εφαρμοστεί μια θεραπευτική προσέγγιση κατά την αρχική φάση σε ασθενείς με COVID-19. Στόχος είναι η αποφυγή της δυσμενούς εξέλιξης και της θνητότητας (Duarte et al., 2020).

Βιβλιογραφία

- Aimes, R.T., Zijlstra, A., Hooper, J.D., Ogbourne, S.M., Sit, M.L., Fuchs, S., Gotley, D.C., Quigley, J.P. & Antalis T.M. (2003). Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thrombosis and haemostasis*, 89(3), 561–572.
- Ain, D.L., Albaghdadi, M., Giri, J., Abtahian, F., Jaff, M.R., Rosenfield, K., Roy, N., Villavicencio-Theoduloz, M., Sundt, T. & Weinberg, I. (2018). Extra-corporeal membrane oxygenation and outcomes in massive pulmonary embolism: Two eras at an urban tertiary care hospital. *Vascular medicine (London, England)*, 23(1), 60–64.
- Al-Ani, F., Chehade, S. & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research*, 192, 152–160.
- Amgalan, A. & Othman, M. (2020). Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1514–1516.
- Atallah, B., Mallah, S.I. & Almahmeed, W. (2020). Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 6(4): 260-261.
- Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., Yost, C. C., ... Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of experimental medicine*, 217(6), e20200652.
- Barnes, G. D., Kabrhel, C., Courtney, D. M., Naydenov, S., Wood, T., Rosovsky, R., Rosenfield, K., Giri, J., & National PERT Consortium Research Committee (2016). Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest*, 150(6), 1414–1417.
- Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Gupta, A., Jimenez, D., Burton, J.R., Der Nigoghossian, C., Chuich, T., Nouri, S.N., Dreyfus, I., Driggin, E., Sethi, S., Sehgal, K., Chatterjee, S., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L.V., Hu, Y., Bertolotti, L., Giri, J., Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group (2020). Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thrombosis and haemostasis*, 120(7), 1004-1024.
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S.C. & Di Napoli, R. (2020). *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>.
- Chan, J.F., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K., Yuan, S. & Yuen, K.Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 221–236.

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X. & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Cohoon, K.P., Sanctis, Y.D., Haskell, L., McBane, R.D., Spiro, T.E. (2018). Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J Thromb Haemost.*, 16:1278-1287.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 327–331.
- Crowther, M. A., McDonald, E., Johnston, M. & Cook, D. (2002). Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 13(1), 49-52.
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 18:1421-1424
- D' Alessandro, A., Fu, X., Kaniyas, T., Reisz, J. A., Culp-Hill, R., Guo, Y., Gladwin, M. T., Page, G., Kleinman, S., Lanteri, M., Stone, M., Busch, M. P., Zimring, J. C., & Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS III) (2021). Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologica*, 106(5), 1290–1302
- Danzi, G.B., Loffi, M., Galeazzi, G. & Gherbesi, E. (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.*, 41(19):1858.
- Deng, Y., Liu, W. & Liu, K. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*, 133(11):1261-1267.
- Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352–2371.
- Drs. Lisa Baumann Kreuziger, MD; Agnes Y. Y. Lee, MD, MSc; David Garcia, MD; Maria DeSancho, MD; and Jean M. Connors, MD. Covid-19 and VTE anticoagulation. *ASH 2021*.
- Fahey, E. & Doyle, S. (2019). IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, 10(1426).

- Fan, B.E., Chong, V., Chan, S., Lim, G.H., Lim, K., Tan, G.B., Mucheli, S.S., Kuperan, P. & Ong, K.H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, 95(6), E131-E134.
- Ferrari, R., Di Pasquale, G. & Rapezzi, C. (2020). Commentary: What is the relationship between Covid-19 and cardiovascular disease? *Int J Cardiol*, 310:167-168.
- Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., Li, G., Quincy Brown, J. & Vander Heide, R.S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 681-686.
- Fraga-Silva, R.A., Sorg, B.S., Wankhede, M., Dedeugd, C., Jun, J.Y., Baker, M.B., Li, Y., Castellano, R.K., Katovich, M.J., Raizada, M.K. & Ferreira, A.J. (2010). ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 16(5-6), 210–215.
- Franchini, M., Glingani, C., De Donno, G., Casari, S., Caruso, B., Terenziani, I., Perotti, C., Del Fante, C., Sartori, F. and Pagani, M. (2020). The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol*, 95: E197-E198.
- Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., Li, P., Zhou, Y., Lin, Y. F., Duan, Q., Luo, G., Fan, S., Lu, Y., Feng, A., Zhan, Y., Liang, B., Cai, W., Zhang, L., Du, X., Li, L., ... Zou, H. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 80(6), 656–665.
- Giri, J., Sista, A. K., Weinberg, I., Kearon, C., Kumbhani, D. J., Desai, N. D., Piazza, G., Gladwin, M. T., Chatterjee, S., Kobayashi, T., Kabrhel, C., & Barnes, G. D. (2019). Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 140(20), e774–e801.
- Gómez-Mesa, J.E., Galindo-Coral, S., Montes, M.C., & Muñoz Martin, A.J. (2021). Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100742.
- Gralinski, L. E., Bankhead, A., 3rd, Jeng, S., Menachery, V. D., Prohl, S., Belisle, S. E., Matzke, M., Webb-Robertson, B. J., Luna, M. L., Shukla, A. K., Ferris, M. T., Bolles, M., Chang, J., Aicher, L., Waters, K. M., Smith, R. D., Metz, T. O., Law, G. L., Katze, M. G., McWeeney, S., ... Baric, R. S. (2013). Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*, 4(4), e00271-13
- Guo, L. & Rondina, M.T. (2019). The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Front Immunol*, 10: 2204
- Guo, T., Fan, Y., Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 5(7):811–818.

- Habibzadeh, P., & Stoneman, E. K. (2020). The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *The international journal of occupational and environmental*
- Hanff, T.C., Mohareb, A.M., Giri, J., Cohen, J.B. & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(12), 1578–1589.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Nai-Huei W., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2): 271-280.e8,
- Hosseinzadegan, H. & Tafti, D.K. (2017). Mechanisms of platelet activation, adhesion and aggregation. *Thromb Haemost Res*, 1(2): 1008.
- Hsieh, C.Y., Sheu, J.R., Yang, C.H., Chen, W.L., Tsai, J.H. & Chung, C.L. (2019). Thrombin Upregulates PAI-1 and Mesothelial-Mesenchymal Transition Through PAR-1 and Contributes to Tuberculous Pleural Fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5076.
- Huang, A.T., Garcia-Carreras, B., Hitchings, M.D.T., Yang, B., Katzelnick, L.C., Rattigan, S.M., Borgert, B.A., Moreno, C.A., Solomon, B.D., odriguez-Barraquer, I., Lessler, J., Salje, H., Burke, D., Wesolowski, A. & Cummings, A.T. (2020). A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Nat Commun*, 11, 4704
- Hunt, B.J. (2014). Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*;370:847–59.
- Iba, T., Levy, J.H., Levi, M., Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.*, 18: 2103–2109.
- Iwasaki, A. & Yang, Y. (2020). The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 20(6): 339-341.
- Ji, H.L., Zhao, R., Matalon, S. & Matthay, M.A. (2020). Elevated plasmin (ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev*, 100(3): 1065-1075.
- Jose, R.J. & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*, 8(6): e46-e47.
- Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., Wang, R., Sun, J., Ge, X., Yu, J., Shan, S., Zhou, B., Song, S., Tang, X., Yu, J., Lan, J., Yuan, J., Wang, H., Zhao, J., Zhang, S., Wang, Y., Shi, X., Liu, L., ... Zhang, L. (2020). Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 584(7819), 115–119.
- Kearon, C., Akl, E.A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J., Wells, P., Woller, S.C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149:315–52

- Klok, F.A., Kruip, M., van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*, 191:145-147.
- Klok, F.A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M.S., Gommers, D., Kant, K.M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M.V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147.
- Konstantinides, S.V., Guy M., Becattini, C., Bueno, H., Geert-Jan, G., Veli-Pekka, H., Menno, V.H., Marc, H., Catriona S.J., Jiménez, D., Kucher, N., Marthe, I., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Áinle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., Righini, M., Torbicki, A., Van Belle, E., Zamorano, J.L. (2020). ESC Scientific Document Group, 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*, 41(4), 543-603,
- Kreutz, R., Abd El-Hady, A.E., Ganten, D. & Messerli, F. (2020). Renin-Angiotensin-System (RAS) und COVID-19. *Dtsch Med Wochenschr* 145(10): 682-686.
- Kumar, R., Verma, H., Singhvi, N., Sood, U., Gupta, V., Singh, M., Kumari, R., Hira, P., Nagar, S., Talwar, C., Nayyar, N., Anand, S., Rawat, C. D., Verma, M., Negi, R. K., Singh, Y., & Lal, R. (2020). Comparative Genomic Analysis of Rapidly Evolving SARS-CoV-2 Reveals Mosaic Pattern of Phylogeographical Distribution. *mSystems*, 5(4), e00505-20.
- Lazzaroni, M.G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., Andreoli, L. & Franceschini, F. (2021). Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood reviews*, 46, 100745.
- Le Bon, A., Durand, V., Kamphuis, E., Thompson, C., Bulfone-Paus, S., Rossmann C., et al. (2006). Direct stimulation of T cells by type I IFN enhances the CD8+ T cell response during cross-priming. *J. Immunol.*, 176, 4682–4689
- Levi, M. & Sivapalaratnam, S. (2019). Coagulation and anticoagulation in the intraoperative setting. *Transfus Apher Sci*, 58(4): 386-391.
- Levi, M., Toh, CH., Thachil, J. & Watson, H.G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 145:24-33
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.*, 92:1518-1524
- Lin, L., Lu, L., Cao, W. & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 9(1): 727-732.

- Lippi, G., Lavie, C.J. & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390–391.
- Liu, X., Li, Z., Liu, S., Chen, Z., Sun J, Zhao Z, Huang Y, Zhang Q, Wang J, Shi Y, Xu Y, Xian H, Fang R, Bai F, Ou C, Xiong B, Lew AM, Cui J, Huang H, Zhao J, Hong X, Zhang Y, Zhou F, Luo H. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction.
- Loganathan, T., Ramachandran, S., Shankaran, P., Nagarajan, D. & Mohan S, S. (2020). Host transcriptome-guided drug repurposing for COVID-19 treatment: a meta-analysis based approach. *PeerJ*, 8, e9357.
- Manco-Johnson, M.J. (2005). Development of hemostasis in the fetus. *Thrombosis research*, 115 Suppl 1, 55–63.
- Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R. & Tripodi, A. (2020). COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 18(3), 167–169.
- Marsousi, N., Daali, Y., Fontana, P., Reny, J.L., Ancrenaz-Sirot, V., Calmy, A., Rudaz, S., Desmeules, J. & Samer, C. (2018). Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*. 57:1347–54.
- McFadyen, J.D., Stevens, H. & Peter, K. (2020). The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circulation Research*, 127:571–587
- Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J. & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034.
- Minet, C., Potton, L., Bonadona, A., & Hamidfar, R., Somohano, C., Lugosi, M., Jean-Charles, C., Ferretti, G., Schwebel, C. & Timsit, J.F. (2015). Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical care (London, England)*, 19. 287.
- Mishra, S.K., & Tripathi, T. (2021). One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta tropica*, 214, 105778.
- Obi, A.T., Tignanelli, C.J., Jacobs, B.N., Arya, S., Park, P.K., Wakefield, T.W., Henke, P.K. & Napolitano, L.M. (2019). Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 7(3), 317-324
- Ornelas-Ricardo, D. & Jaloma-Cruz, A.R. (2020). Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 251(4), 327–336.
- Palta, S., Saroa, R. & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 515–523.

- Paniccia, R., Priora, R., Liotta, A. A. & Abbate, R. (2015). Platelet function tests: a comparative review. *Vascular health and risk management*, 11, 133-148
- Periayah, M.H., Halim, A.S. & Mat Saad, A.Z. (2017). Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 11(4), 319–327.
- Peterson, E.A., Sutherland, M.R., Nesheim, M.E. & Pryzdial, E.L. (2003). Thrombin induces endothelial cell-surface exposure of the plasminogen receptor annexin 2. *J Cell Sci*, 116(Pt 12): 2399-2408.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W. & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768
- Reilly, J.P. & Christie, J.D. (2015). Linking genetics to ARDS pathogenesis: the role of the platelet. *Chest*, 147(3): 585-586.
- Sai, S. & Wiwanitkit, V. (2020). Uncommon Atypical Presentations of COVID-19: Important and Should Not be Under Recognized. *JHSMR*, 38(2): 153-158.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, 27(5), 1451–1454.
- Shifaa M.Abdin , Sara M. Elgendy , Shatha K.Alliamahy , Dima W. Alhamad , Hny A, Omar. Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Life sciences*, 15 September 2020, 118054.
- Siegel-Axel, D.I. & Gawaz, M. (2007). Platelets and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost*, 33(2): 128-135.
- Smith, S.A., Travers, R.J. & Morrissey, J.H. (2015). How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 50(4), 326–336.
- Smither, S.J., Eastaugh, L.S., Findlay, J.S. & Lever, M.S. (2020). Experimental aerosol survival of SARS-CoV-2 in artificial saliva and tissue culture media at medium and high humidity. *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 1415-1417,
- Spyropoulos, A.C., Levy, J.H., Ageno, W., Connors, J.M., Hunt, B.J., Iba, T., Levi, M., Samama, C.M., Thachil, J., Giannis, D., Douketis, J.D. & Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2020). 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*. JTH, 18(8), 1859-1865

- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D. & Sun, Z. (2020a). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.*, 18(5):1094-1099.
- Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. (2020b). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 18(4):844-847.
- Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J.A., Whittaker, G.R. & Daniel, S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.*, 178: 104792.
- Testa, S., Prandoni, P., Paoletti, O., Morandini, R., Tala, M., Dellanoce, C., Giorgi-Pierfranceschi, M., Betti, M., Danzi, G. B., Pan, A., & Palareti, G. (2020). Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1320–1323.
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C. & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1023-1026.
- Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 138(20), e618–e651.
- van Wissen, M., Keller, T. T., van Gorp, E. C., Gerdes, V. E., Meijers, J. C., van Doornum, G. J., Büller, H. R., & Brandjes, D. P. (2011). Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 9(7), 1432–1434.
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F. & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418.
- Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N. & Li, S. (2020). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(5), e362–e363.
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943.

- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y. & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485): 1444-1448.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481.
- Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*, 215: 108427.
- Zeng, J., Huang, J. & Pan L. (2020). How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., & Zhang, S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 214, 108393.
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y. & Zuo, W. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv*
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054-1062.