

اثر تجویز ضد انعقادها و ضد پلاکت‌ها بر پیامد کووید ۱۹ در بیماران بستری شده در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران با رویکرد داده‌کاوی

سیدامیر یاسین احمدی^۱، علی کبیر^{۲*}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات جراحی‌های کم‌تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۶۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۵/۱۰

مقدمه: اگرچه استفاده از ضد انعقادها و ضد پلاکت‌ها در مدیریت بیماران کووید ۱۹ رایج است، ولی اثربخشی، ضرورت و اندیکاسیون‌های آن‌ها مبهم است. در پژوهش حاضر به بررسی تأثیر این داروها بر پیامد کووید ۱۹، شامل کشندگی و طول مدت بستری در این بیماران پرداختیم.

مواد و روش‌ها: مطالعه به روش داده‌کاوی (data mining) بر روی ۶۰۵۴ پرونده‌ی الکترونیک بیماران قطعی کووید ۱۹ بستری در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. بررسی ارتباط با کشندگی با استفاده از رگرسیون لجیستیک و بررسی ارتباط با طول مدت بستری با استفاده از رگرسیون پواسون انجام گرفت.

یافته‌ها: تحلیل کای اسکور نشان داد که هر چهار متغیر جنس مرد، بستری در ICU، هیپارین و آسپرین با افزایش خطر کشندگی همراه هستند ($P < 0.005$ برای جنس و $P < 0.001$ برای سه مورد دیگر). پس از تعدیل اثر متغیرها در رگرسیون لجیستیک اثر خطرناک هیپارین از بین رفت ($P = 0.550$). نمودار تحلیل مارچینال نشان داد که تجویز هیپارین در بالای ۶۰ سالگی با کاهش مرگ بیماران بستری در ICU همراه است. هیچ کدام از این داروها نتوانستند طول مدت بستری را کاهش دهند.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هیپارین تأثیری بر کشندگی کووید ۱۹ ندارد. هیپارین توانست خطر مرگ را در بیماران بالای ۶۰ سال و بستری در ICU کاهش دهد. آسپرین برای خطر کشندگی افزایش نشان داد که الزماً به معنای مضر بودن آن نیست. با تکمیل شواهد می‌توان قبل از تجویز هیپارین اقدام به بررسی خطر ترومبوز در بیماران نمود.

واژه‌های کلیدی: کووید ۱۹، هیپارین، آسپرین، ترومبوز، داده‌کاوی.

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات جراحی‌های کم‌تهاجمی.

پست الکترونیک: aikabir@yahoo.com

مقدمه

کرونا ویریده خانواده‌ای از ویروس‌های RNA دار تک رشته‌ای است که از رایج‌ترین ویروس‌های عامل سندرم سرماخوردگی می‌باشد. این خانواده بسیاری از انواع سرماخوردگی‌های متداول را منجر می‌شود (۱). نخستین جهش معروف این خانواده در سال ۲۰۰۲ رخ داد که منجر به ایجاد ویروس عامل سندرم تنفسی حاد شدید (SARS) شد و ویروس عامل آن نیز SARS-CoV نام گرفت (۲). جهش معروف بعدی آن در سال ۲۰۱۳ رخ داد که منجر به ایجاد ویروس عامل سندرم تنفسی خاور میانه (MERS) گردید و ویروس عامل آن نیز MERS-CoV نام گرفت (۳). در نهایت جهش اخیر آن در سال ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد که عامل بیماری ویروس کرونای سال ۲۰۱۹ (کووید ۱۹) شد و ویروس عامل آن نیز SARS-CoV-2 نام گرفت (۴). در مورد پاتوژن آن علی‌رغم اختلاف نظرها گفته می‌شود که این ویروس از طریق اتصال به آنزیم مبدل آنزوتانسین ۲ (ACE 2) منجر به علائم و عوارض بیماری می‌گردد (۵).

بیماری SRAS در مجموع ۸۰۹۶ نفر را در جهان آلوده کرد که در نهایت ۹/۶٪ نرخ کشندگی داشت (۶). بیماری MERS در مجموع ۱۷۸۹ نفر را در جهان آلوده کرد که در نهایت ۳۱/۱٪ نرخ کشندگی داشت (۷). از جمله ویژگی‌های متمایز کووید ۱۹ سرایت پذیری و عفونت‌زایی بالای آن است که موجب شده تا علی‌رغم نرخ کشندگی پایین‌تر تعداد زیادی از افراد جهان را درگیر کند و بار بیماری بیشتری در سراسر جهان بوجود آورد.

از جمله علل مرگ و میر در بیماران کووید ۱۹ وقوع ترومبوز براساس تریاد ویرشو است. این ویروس موجب آسیب اندوتلیالی و نیز افزایش انعقادپذیری خون می‌شود؛ به علاوه این که بستری بیماران با افزایش استاز وریدی همراه است (۸). به‌نظر می‌رسد که چاقی نیز مزید بر این علل می‌شود (۹). آسیب‌های مستقیم هماتولوژیک ویروس،

آسیب‌های ناشی از پاسخ ایمنی و نیز عوامل جانبی مرتبط با بیماری پژوهشگران را به این اجماع رسانده‌است که در مدیریت بیماران کووید ۱۹ از ضد انعقادها استفاده نمایند. به‌طور کلی، ویروس‌ها ممکن است خون‌ریزی دهنده، ایجاد کننده ترومبوز و یا هر دو آن‌ها باشند. در مورد SARS-CoV-2 نیاز به جمع‌آوری اطلاعات بیشتر است (۱۰). یک پژوهش در پایگاه کاکرین از داروهای ضد انعقاد برای پروفیلاکسی حوادث ترومبوتیک نام برده‌است. داروهای ضد انعقاد در سه دسته‌ی هپارین‌ها و هپارینوئیدها، مهارکننده‌های ویتامین K و ضد انعقادهای مستقیم قرار گرفته‌اند. در مورد هپارین‌ها و هپارینوئیدها گفته می‌شود که علاوه بر اثر ضد انعقادی از طریق مهار فاکتورهای انعقادی، نقش ضد التهابی نیز دارند. این مطالعه ادعان داشت که شواهد در مورد خطرات و منافع درمان پروفیلاکتیک ضد انعقادی در دست نیست (۱۱).

اگرچه استفاده از ضد انعقادها و ضد پلاکت‌ها در مدیریت بیماران کووید ۱۹ امری رایج است، ولی اثربخشی، ضرورت و نیز اندیکاسیون‌های این داروها مبهم است. با توجه به توصیه‌ی اورژانسی به درمان ضد انعقاد و ضد پلاکت در شروع بحران کووید ۱۹، نیاز است تا با بررسی گذشته‌نگر این رویکرد درمانی بازخوردی از این عملکرد در دوران کووید ۱۹ داشته باشیم تا نتایج حاصل برای آینده و در بحران‌های مشابه راهگشا باشد. این بود که تصمیم گرفتیم تا در پژوهش حاضر به بررسی تأثیر این داروها بر پیامد کووید ۱۹، شامل فوت و طول مدت بستری، در بیماران مراکز آموزشی‌درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی ایران صرف نظر از اندیکاسیون تجویز بپردازیم.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه‌ی حاضر به صورت یک طرح داده‌کاوی در مرکز داده‌های مدیریت فناوری اطلاعات، کتابخانه‌ی مرکزی، دانشگاه علوم پزشکی ایران به‌اجرا درآمد. داده‌های خام

اول؛ یعنی چند درصد از موارد متغیر اول در همراهی با متغیر دوم رخ داده‌است.

تحلیل داده‌ها و رگرسیون

پیش از تحلیل داده‌ها، با توجه به محدودیتی که برای شناسایی مستقیم بیماران زمینه‌ای وجود داشت، از دریافت-کنندگان کلوییدوگرل و وارفارین به عنوان بیماران زمینه‌ای قلبی عروقی یاد شد و این افراد از تحلیل‌های آماری حذف شدند (در مورد آسپرین و هپارین این احتمال وجود دارد که بدون بیماری زمینه‌ای و صرفاً به دلیل کووید ۱۹ تجویز شده باشند). مدت بستری در گروه‌های مواجهه و عدم مواجهه با جنس مرد، بستری در ICU، هپارین و آسپرین با استفاده از آزمون ناپارامتری جمع رتبه‌ای ویلکاکسون (من‌ویتنی U) مقایسه شد. به‌منظور تعدیل اثر این متغیرها از رگرسیون پواسون سانسور شده از راست (در سطح بالایی ۱۵ روز بستری) با استفاده از دستور -cpoisson- استفاده شد که نسبت نرخ بروز (IRR) و دامنه اطمینان (CI) ۹۵٪ گزارش گردید. برای تعیین ارتباط متغیرهای دوحالته با فوت از جدول دو در دو با آزمون کای‌اسکوئر استفاده شد. جهت تعدیل اثر متغیرها از رگرسیون لجیستیک با گزارش نسبت شانس (OR) استفاده گردید. برای خروجی رگرسیون لجیستیک از تحلیل پساتخمین مارچینال استفاده شد تا احتمال فوت به تفکیک سن و بستری در IUC بررسی شود. انتخاب متغیرها در هر دو مدل رگرسیون به روش enter و به سلیقه‌ی پژوهشگر بود. در تمام تحلیل‌ها سطح ۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۶۰۵۴ پرونده براساس معیارهای خروج در نهایت وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران ۵۷/۳۱ سال (با انحراف معیار ۲۰/۳۳ سال) بود که ۵۶/۱۶٪ بیماران مرد بودند. حدود ۲۷/۹۲٪ بیماران در ICU بستری بودند و ۲۰/۴۸٪ بیماران فوت کردند. میانه‌ی طول مدت بستری در بیماران ۵ روز (با محدوده‌ی بین چارک ۳ تا ۸ روز) بود که چولگی راست داشت و از توزیع پواسون تبعیت می‌کرد (شکل ۱).

بیماران براساس کد ICD10 بیماران قطعی کووید ۱۹ یعنی U07.01 در بازه‌ی زمانی ۱ فروردین تا ۲۱ مرداد ۱۳۹۹ از مسیر تبادل داده‌های بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به سامانه‌ی پرونده‌های الکترونیک سلامت (سپاس) وزارت بهداشت فراخوانی شدند. خروجی داده‌های خام برای آماده‌سازی و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار Stata14 استفاده شد. معیارهای خروج عبارت بودند از عدم بستری، انتقال به مرکز درمانی دیگر، ترخیص با رضایت شخصی و فرار از بیمارستان.

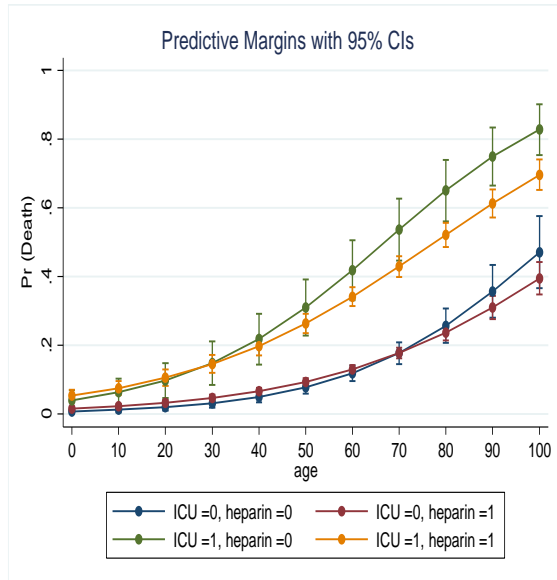
پاکسازی داده‌ها

پس از یک پارچه‌سازی داده‌های خام سپاس با استفاده از امکانات سخت‌افزاری و نرم‌افزاری موجود در دیتاسنتر محل اجرای مطالعه، خروجی اولیه‌ی داده‌های حاوی اطلاعات دارویی و دموگرافیک به‌صورت طولی بودند؛ بدین معنا که برای هر ID وزارتتی بیمار فهرست دارویی مانند یک متغیر اندازه‌گیری مکرر بود. لذا لازم بود تا داده‌ها به‌صورت جدولی تبدیل شده و سپس داده‌های غیر ضروری حذف شوند. برای این منظور داروهای مورد نظر با استفاده از دستور -generate- و با کمک تابع -strpos()- تبدیل به متغیر دوحالته شدند و درنهایت مشاهدات تکراری ID ها توسط دستور لازم حذف گردیدند. در نهایت متغیرهای باقی‌مانده در جدول داده‌ها عبارت بودند از سن بیمار، جنس بیمار، پیامد نهایی بیمار (شامل فوت)، مدت بستری (LOS)، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و داروهای مورد بررسی. این داروها عبارت بودند از هپارین‌ها (شامل هپارین شکسته نشده و انوکسپارین که از این بعد با نام متغیر "هپارین" از آن‌ها یاد می‌شود)، آسپرین، کلوییدوگرل و وارفارین. از دو متغیر فوت و مدت بستری به عنوان متغیرهای وابسته استفاده شد.

کاوش قوانین ارتباط

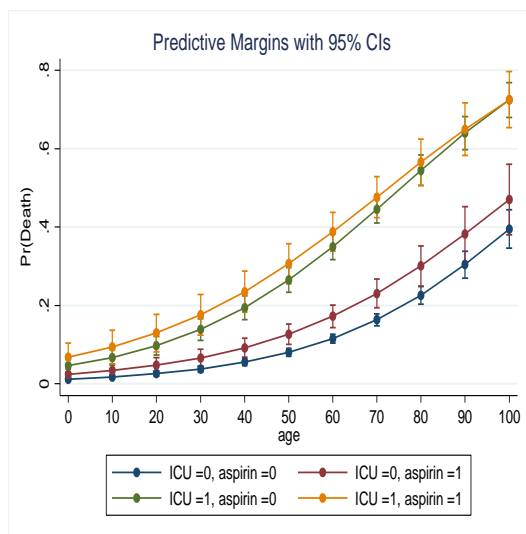
برای این منظور از روش محاسبه‌ی درصد اطمینان بین متغیرهای دوحالته استفاده شد. فرمول آن عبارت است از نسبت تعداد مشترک بین دو متغیر بر تعداد متغیر

۳. نمودار تحلیل مارجینال نشان داد که با توجه به همپوشانی کمتر دامنه‌های اطمینان تجویز هپارین در بالای ۶۰ سالگی با کاهش مرگ بیماران بستری در ICU همراه است. این اثر حفاظتی در سایر بیماران مشاهده نشد (شکل ۲).

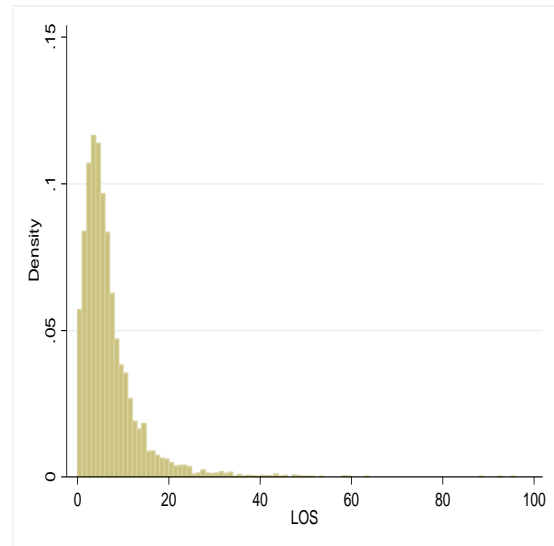


شکل ۲. پیش‌بینی احتمال فوت در دریافت‌کنندگان هپارین براساس رگرسیون لوجیستیک چندگانه و تعدیل شده با تعاملات مرتبط.

تحلیل مارجینال آسپرین افزایش خطر مرگ را در بیماران غیر بستری در ICU نشان داد (شکل ۳). علی‌رغم حذف کلوییدوگرل، احتمالاً بسیاری از این بیماران آسپرین را به دلیل بیماری زمینه‌ای قلبی دریافت کرده‌بودند.



شکل ۳. پیش‌بینی احتمال فوت در دریافت‌کنندگان آسپرین براساس رگرسیون لوجیستیک چندگانه و تعدیل شده با تعاملات مرتبط.



شکل ۱. توزیع تعداد روزهای بستری در بیماران.

در میان داروهای مصرفی، ۷۹/۸۵٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی هپارین، ۲۵/۶۵٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی آسپرین، ۷/۷۸٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی کلوییدوگرل و ۲/۴۸٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی وارفارین بودند. ماتریس اطمینان متغیرها به‌منظور کاوش قوانین ارتباط نشان داده شده‌است (جدول ۱).

پس از حذف بیماران دریافت‌کننده‌ی کلوییدوگرل و وارفارین - با توجه به این که این دو دارو قطعاً برای بیماری‌های زمینه‌ای قلبی عروقی و انعقادی استفاده می‌شوند و کاربردی در کووید ندارند - آمار تحلیلی برای بررسی مدت بستری و فوت به‌کار گرفته‌شد. جمع رتبه‌های مدت بستری در بیماران بستری در ICU، دریافت‌کننده‌ی هپارین و دریافت‌کننده‌ی آسپرین مدت بیشتر بستری را نشان داد ($P < 0.001$). همچنین در مدل رگرسیون پواسون نیز ارتباط‌ها پابرجا ماند ($P < 0.001$). دامنه‌ی اطمینان IRR برای هپارین و آسپرین پایین‌تر از IRR در بستری در ICU (۱/۵۹) بود (جدول ۲).

جدول دو در دوی کوهورت نشان داد که هر چهار متغیر جنس مرد، بستری در ICU، هپارین و آسپرین عامل خطر هستند ($P < 0.05$) برای جنس و $P < 0.001$ برای سه مورد دیگر). پس از تعدیل اثر متغیرها در رگرسیون لوجیستیک اثر خطرناک هپارین از بین رفت و نیز دامنه‌ی اطمینان OR آسپرین کمتر از OR در بستری در ICU (۳/۶۸) بود (جدول

جدول ۱. فراوانی متغیرهای مطالعه و کاوش قوانین ارتباط با استفاده از ماتریس اطمینان

متغیر	تعداد (درصد فراوانی)					ماتریس اطمینان (نسبت تعداد وقوع همزمان به تعداد وقوع در ستون دوم) تعداد (درصد اطمینان)
	تمام بیماران	هیپارین	آسپرین	کلویدوگرل	وارفارین	
جنس (مرد)	۳۴۰۰ (۵۶/۱۶)					
بستری در ICU	۱۶۹۰ (۲۷/۹۲)	۱۵۳۱ (۹۰/۵۹)*	۶۴۸ (۳۸/۳۴)	۲۱۲ (۱۲/۵۴)	۵۸ (۳/۴۳)	۶۶۵ (۳۹/۳۵)
هیپارین	۴۸۳۴ (۷۹/۸۵)	۴۸۳۴ (۱۰۰)	۱۳۶۶ (۲۸/۲۶)	۴۲۴ (۸/۷۷)	۱۳۴ (۲/۷۷)	۱۰۵۷ (۲۱/۸۷)
آسپرین	۱۵۳۳ (۲۵/۶۵)	۱۳۶۶ (۸۹/۱۱)	۱۵۳۳ (۱۰۰)	۳۴۷ (۲۲/۶۴)	۷۱ (۴/۶۳)	۴۳۰ (۲۸/۰۵)
کلویدوگرل	۴۷۱ (۷/۷۸)	۴۲۴ (۹۰/۰۲)	۳۴۷ (۷۳/۶۷)	۴۷۱ (۱۰۰)	۱۹ (۴/۰۳)	۱۳۶ (۲۸/۸۷)
وارفارین	۱۵۰ (۲/۴۸)	۱۳۴ (۸۹/۳۳)	۷۱ (۴۷/۳۳)	۱۹ (۱۲/۶۷)	۱۵۰ (۱۰۰)	۴۰ (۲/۶۷)
فوت	۱۲۴۰ (۲۰/۴۸)	۱۰۵۷ (۸۵/۲۴)	۴۳۰ (۳۴/۶۸)	۱۳۶ (۱۰/۹۷)	۴۰ (۳/۲۳)	۱۲۴۰ (۱۰۰)

*برای مثال، ۹۰/۵۹٪ بیماران بستری در ICU دریافت‌کننده‌ی هیپارین هستند.

جدول ۲. ارتباط متغیرهای مطالعه با مدت بستری به صورت تعدیل‌نشده و تعدیل‌شده با یکدیگر

متغیر (واحد)	مدت بستری (میان و محدوده‌ی بین چارک)		آزمون جمع رتبه*	رگرسیون پواسون**	
	تمام بیماران	عدم مواجهه		نسبت نرخ بروز (95% CI)	سطح معناداری
سن (۱ سال)	۵ (۳-۸)			۰/۹۹ (۰/۹۹-۱/۰۰)	۰/۷۴۰
جنس (مرد)	۵ (۲-۸)	۵ (۳-۸)	۰/۵۶۵	۰/۹۷ (۰/۵۹-۰/۹۹)	* ۰/۰۲۴
ICU (بستری)	۷ (۴-۱۳)	۴ (۲-۷)	* < ۰/۰۰۱	۱/۵۹ (۱/۵۵-۱/۶۴)	* < ۰/۰۰۱
هیپارین (دریافت)	۵ (۳-۹)	۳ (۱-۵)	* < ۰/۰۰۱	۱/۵۳ (۱/۴۸-۱/۵۹)	* < ۰/۰۰۱
آسپرین (دریافت)	۷ (۴-۱۱)	۴ (۲-۷)	* < ۰/۰۰۱	۱/۳۲ (۱/۲۸-۱/۳۶)	* < ۰/۰۰۱

*برای متغیرهای هیپارین و آسپرین موارد دریافت‌کننده‌ی کلویدوگرل و وارفارین حذف شده‌اند.

**با حذف موارد فوتی و موارد دریافت‌کننده‌ی کلویدوگرل و وارفارین، سانسور شده در سطح ۱۵ روز بستری و تعدیل اثر متغیرها با یکدیگر. * معنادار در سطح

۰/۰۵

جدول ۳. ارتباط متغیرهای مطالعه با فوت به صورت تعدیل‌نشده و تعدیل‌شده در بیمارانی که کلویدوگرل و وارفارین دریافت نمی‌کرده‌اند.

متغیر (واحد)	جدول کوهورت		رگرسیون لوجیستیک	
	خطر نسبی (95% CI)	سطح معناداری*	نسبت شانس ۲ (95% CI)	سطح معناداری
سن (۱ سال)			۱/۰۴ (۱/۰۴-۱/۰۴)	* < ۰/۰۰۱
جنس (مرد)	۱،۱۳ (۰،۱۰-۱،۲۶)	* ۰/۰۲۹	۱/۲۵ (۱/۰۸-۱/۴۵)	* ۰/۰۰۳
ICU (بستری)	۲،۹۶ (۰،۲۹-۳،۶۷)	* < ۰/۰۰۱	۳/۶۸ (۳/۱۷-۴/۲۸)	* < ۰/۰۰۱
هیپارین (دریافت)	۱،۴۱ (۲،۱۰-۱،۶۴)	* < ۰/۰۰۱	۰/۹۴ (۰/۷۷-۱/۱۵)	۰/۵۵۰
آسپرین (دریافت)	۱،۴۷ (۳،۱۰-۱،۶۵)	* < ۰/۰۰۱	۱/۳۵ (۱/۱۴-۱/۶۰)	* ۰/۰۰۱

* براساس آزمون کای‌اسکوئر. ۲) تعدیل اثر متغیرها با یکدیگر. * معنادار در سطح ۰/۰۵

به معنای داشتن بیماری‌های زمینهای و انعقادی نبوده است. تجویز آسپرین نیز ممکن است علاوه بر بیماری قلبی، به‌طور اختصاصی برای کووید ۱۹ نیز استفاده شود. اما تجویز داروهای کلویدوگرل (با نام تجاری پلاویکس) و وارفارین بعید است که دلیلی غیر از بیماری زمینهای قلبی عروقی داشته باشد. از این‌رو، بیماران دریافت‌کننده‌ی این دو دارو از تحلیل آماری داده‌ها حذف شدند. از تعدیل اثر متغیرهای سن، جنس و بستری در ICU نیز استفاده شد تا معلوم شود که هرکدام از متغیرهای

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه به منظور ارائه‌ی بازخوردی از رویکرد درمانی اتخاذشده در مورد داروهای ضدانعقاد و ضدپلاکت به‌صورت گذشته‌نگر و در قالب داده‌کاوی انجام شد. به‌نظر می‌رسد که مشخصات زمینهای بیماران مورد مطالعه مشابه مراکز دیگر باشد. با توجه به این‌که دریافت ضد انعقاد در پروتوکول‌های کشوری و بیمارستانی آمده‌است، بسیاری از بیماران (نزدیک به ۸۰٪) دریافت‌کننده‌ی هیپارین بوده‌اند. لذا تجویز هیپارین لزوماً

هپارین و آسپرین به طور مستقل از عوامل نشان‌دهنده‌ی پیش‌آگهی ضعیف به‌تنهایی چه اثری دارند. هرچند عدم دسترسی به بیماری‌های زمینه‌ای شناخته‌شده از محدودیت‌های مطالعه بود.

دریافت هپارین و آسپرین با افزایش تعداد روزهای بستری همراه بود. این ارتباط کمتر از اثر بستری در ICU بر طول مدت بستری بود که نشان می‌دهد اثر هپارین و آسپرین بر مدت بستری احتمالاً مضر و علیتی نیست. ممکن است این داروها از ابتدا برای بیماران جدی‌تر تجویز شده باشند و یا این-که درصدی از این بیماران هم داروهای مذکور را به دلیل بیماری‌های قلبی و انعقادی دریافت کرده‌باشند. ماتریس اطمینان نشان داد که بیش از ۹۰٪ بیماران بستری در ICU هپارین دریافت کرده‌بودند که احتمالاً دلیل بالا نشان دادن مدت بستری در بیماران تحت درمان با هپارین همین باشد. اما یافته‌ی جالب آن‌جایی بود که برای بررسی ارتباط متغیرها با فوت، خطرناک بودن ارتباط هپارین پس از تعدیل اثر متغیرها از میان رفت. این نشان می‌دهد که هپارین به‌طور مستقل موجب افزایش مرگ در بیماران کووید ۱۹ نمی‌شود. اگرچه پس از تعدیل اثر متغیرها آسپرین همچنان به عنوان عامل خطر باقی ماند، اما این موضوع می‌تواند ناشی از احتمال همراهی بیماری‌های زمینه‌ای باشد و از طرفی هم تأثیر آن واضحاً از تأثیر بستری در ICU کمتر است. تحلیل مارچینال نشان داد که هپارین در افراد بالای ۶۰ سال و بستری در ICU واضحاً احتمال مرگ را کاهش می‌دهد. با این وجود، تحلیل مارچینال آسپرین نشان داد که این دارو در بیماران غیر بستری در ICU خطر مرگ را در تمام سنین افزایش می‌دهد.

یک متاآنالیز نشان داد که حدود ۷۲٪ بیماران کووید ۱۹ هپارین پروفیلاکتیک دریافت می‌کنند که انتخاب غالب در آن-ها انوکسپارین است. خطر کشندگی میان دریافت کنندگان و غیر دریافت کنندگان تفاوتی نشان نداد. همچنین به‌تفکیک موارد شدید و متوسط بیماری نیز تفاوتی مشاهده نشد. به‌نظر می‌رسید که بیماران با شدت متوسط با D dimer بالا و زمان

پروترومبین پایین از هپارین‌ها سود می‌برند (۱۲). یک مطالعه در ایتالیا به منظور مقایسه‌ی دوز پروفیلاکتیک و دوز تحت درمانی ضد انعقادها در کشندگی کووید ۱۹ در بیماران غیر بدحال به اجرا در آمد. تعداد ۲۴۰ بیمار با دوز پروفیلاکتیک و ۸۴ بیمار با دوز بالاتر تحت مداخله قرار گرفتند. در گروه دوز تحت درمانی ریسک خون‌ریزی مرتبط افزایش یافت و همچنین تفاوتی در کشندگی مشاهده نشد (۱۳). در مورد عوارض احتمالی هپارین، تا کنون چند مورد ترمبوسیتوپنی القاشده با هپارین (HIT) نیز گزارش شده‌است (۱۴، ۱۵). در مورد اثربخشی آسپرین، یک متاآنالیز نشان داد که آسپرین تأثیری بر کشندگی کووید ۱۹ ندارد (۱۶). Yuan و همکاران (۲۰۲۱) در ووهان چین به بررسی تأثیر دریافت زمینه‌ای آسپرین در بیماران عروق کرونر بر کشندگی کووید ۱۹ پرداختند. آن‌ها دریافتند که آسپرین پیش از بستری تأثیری بر پیامد بیماری ندارد (۱۷).

در نقطه‌ی مقابل یک مطالعه در آمریکا بر روی ۱۶۲۴ دریافت‌کننده‌ی ضد انعقاد و ۱۹۵۶ دریافت‌کننده‌ی آسپرین، نشان داد که تجویز آسپرین باعث کاهش مرگ درون-بیمارستانی می‌شود (۱۸). مطالعه‌ی حاضر نسبت به مطالعات گذشته حجم نمونه‌ی بالاتری داشت، و در نقطه‌ی مقابل در سایر مطالعات انتخاب نمونه‌ها و کنترل عوامل مخدوشگر بهتر صورت گرفته‌بود. با این حال پژوهش حاضر برای نخستین‌بار به‌صورت داده‌کاوی انجام شده بود و البته نوآوری‌های دیگری هم داشت که از جمله‌ی آن‌ها تحلیل مارچینال رگرسیون به تفکیک سن و بستری در ICU بود.

رویکرد گذشته‌نگر و روش داده‌کاوی موجب این محدودیت شد که نتوانیم اندیکاسیون‌ها و نیز بیماری‌های زمینه‌ای بیماران را شناسایی نماییم. همچنین بازه‌ی زمانی انتخاب شده شرایط متفاوتی با شرایط کنونی داشت. برای مثال در آن زمان داروی رمدزویر در ایران وجود نداشت و تجویز داروهای مختلف یا براساس پروتوکول‌های اورژانسی و یا در قالب چندین کارآزمایی بالینی در حال انجام بود. از نقاط قوت این مطالعه این

از این رو اگر قرار باشد خارج از اندیکاسیون زمینه‌ای یک داروی ضد انعقاد یا ضد پلاکت تجویز شود استفاده از هپارین بر آسپرین ارجح به نظر می‌رسد. با تکمیل شواهد می‌توان قبل از تجویز هپارین اقدام به بررسی خطر ترومبوز در بیماران نمود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران تأیید شد و حفاظت اطلاعاتی از داده‌ها تحت نظارت معاونت تحقیقات و فناوری و مدیریت فناوری اطلاعات دانشگاه انجام شد (IR.IUMS.REC.1399.194).

بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر احسان بیطرف مدیریت آمار و فناوری اطلاعات دانشگاه علوم پزشکی ایران بابت تهیه‌ی خروجی اولیه‌ی داده‌ها اعلام می‌داریم.

بود که محدودیت‌های ارائه‌شده به نوعی تبدیل به فرصت شدند. چرا که پس از آن مقطع دستور پزشکی نسبتاً ثابتی برای بیماران بستری کووید ۱۹ اجرا می‌شود و در نتیجه امکان مقایسه‌ی آن‌ها در قالب آمار تحلیلی وجود ندارد.

تنوع در دستورات پزشکی در بازه‌ی زمانی مورد مطالعه باعث شد تا امکان تحلیل و گرفتن بازخورد از عملکردمان در شروع بحران فراهم شود. از بازخورد حاصل می‌توان استفاده‌ی های گوناگونی نمود که از جمله‌ی آن‌ها شناخت بهتر تئوری بیماری و همچنین استفاده‌ی از این بازخورد در بحران‌های احتمالی آینده است. تجویز ضد انعقاد و ضد پلاکت به‌طور روتین در بسیاری از بیماران کووید ۱۹ انجام می‌شود. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هپارین تأثیری بر کشندگی کووید ۱۹ ندارد. براساس نمودار حاصل از تحلیل مارجینال رگرسیون لوجیستیک، هپارین توانست خطر مرگ را در بیماران بالای ۶۰ سال و بستری در ICU کاهش دهد. آسپرین افزایش خطر کشندگی را نشان داد که احتمالاً ناشی از همراهی بیشتر با بیماری‌های زمینه‌ای داخلی باشد.

References

1. Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):96-100.
2. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, Mancini N, Carletti S, Lazzarin A, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(3):413.
3. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition 8th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2015.
4. Sahin AR, Erdogan A, Agaoglu PM, Dineri Y, Cakirci AY, Senel ME, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: A review of the current literature. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(1):1-7.
5. Qiu Y, Zhao Y-B, Wang Q, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H, et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microb Infect*. 2020;22(4-5):221-5.
6. Keogh-Brown MR, Smith RD. The economic impact of SARS: how does the reality match the predictions? *Health policy*. 2008;88(1):110-20.
7. Salamatbakhsh M, Mobaraki K, Sadeghimohammadi S, Ahmadzadeh J. The global burden of premature mortality due to the Middle East respiratory syndrome (MERS) using standard expected years of life lost, 2012 to 2019. *BMC public health*. 2019;19(1):1523.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
9. Vaughan CJ, Cronin H, Ryan PM, Caplice NM. Obesity and COVID-19: a Virchow's triad for the 21st century. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(11):1590-3.
10. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical rheumatology*. 2020:1-15.
11. Flumignan RL, de Sá Tinôco JD, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2020;(10):CD013739.
12. Abdel-Maboud M, Menshawy A, Elgebaly A, Bahbah EI, El Ashal G, Negida A. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021;51(3):830-2.
13. Pesavento R, Ceccato D, Paschetto G, Monticelli J, Leone L, Frigo A, et al. The hazard of (sub) therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: the Padua province

- experience. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2629-35.
14. Riker RR, May TL, Fraser GL, Gagnon DJ, Bandara M, Zemrak WR, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020;4(5):936-41.
15. Lingamaneni P, Gonakoti S, Moturi K, Vohra I, Zia M. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19. *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2020;8:2324709620944091.
16. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2021;142:158-9.
17. Yuan S, Chen P, Li H, Chen C, Wang F, Wang DW. Mortality and pre-hospitalization use of low-dose aspirin in COVID-19 patients with coronary artery disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(2):1263-73.
18. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *American journal of hematology*. 2021;96(4):471-9.

Effects of anticoagulants and anti-platelets administration on COVID-19 outcome in hospitalized patients of the educational hospitals of Iran University of Medical Sciences using a data mining approach

Ahmadi SAY¹, Kabir A^{2*}

1. Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Associate Professor of Epidemiology, Minimally Invasive Surgery Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, aikabir@yahoo.com

Abstract

Background: Although using anticoagulants and antiplatelet is common in management of COVID-19, its effectiveness, necessity and indications are not clear. In this study we investigated the effects of these drugs on COVID-19 outcome including fatality and length of stay (LOS).

Materials and Methods: The study was performed with data mining method on 6054 electronic records of the confirmed COVID-19 patients hospitalized in the educational hospitals of Iran University of Medical Sciences. Investigation of the association with fatality was with logistic regression and investigation of the association with LOS was with Poisson regression.

Results: Chi square analysis showed that male gender, ICU admission, heparins and aspirin were associated with increased fatality ($P < 0.05$ for gender and $P < 0.001$ for the others). After adjusting the effects of the covariates in logistic regression, the risk effect of heparin was removed ($P = 0.550$). Marginal analysis plot showed that heparin administration for ages more than 60 was associated with mortality reduction in ICU admitted patients. None of these drugs could reduce LOS.

Conclusion: This study showed that heparin has no effect on COVID-19 fatality. Heparin could reduce risk of death in ICU admitted patients with age more than 60. Aspirin showed increased risk of fatality which does not necessarily mean a harmful effect. After completing the evidence, we can assay risk of thrombosis before heparin administration.

Keywords: COVID-19, Heparin, Aspirin, Thrombosis, Data mining.

***Citation:** Ahmadi SAY, Kabir A. Effects of anticoagulants and anti-platelets administration on COVID-19 outcome in hospitalized patients of the educational hospitals of Iran University of Medical Sciences using a data mining approach. *Yafte*. 2021; 23(1):26-35.