

Dávkování enoxaparínu a výskyt žilního trombembolismu u kriticky nemocných pacientů s covidem-19 – retrospektivní observační studie

Beneš J.^{1,2}, Kalina M.^{1,3,4}, Černý V.⁴⁻⁹

¹Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

²Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Oddělení anesteziologie a intenzivní medicíny, Nemocnice Děčín, Krajská zdravotní

⁴Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁵Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

⁶Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova v Praze, 3. LF UK, Praha

⁷Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁸Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁹Ústav klinických oborů a biomedicíny, Technická univerzita Liberec

Cíl studie: Covid-19 je asociován s vysokým rizikem trombembolické nemoci (VTE) a toto riziko je dále zvýšené u pacientů v kritickém stavu. Zvýšené hladiny D-dimerů jsou prediktorem těžkého průběhu onemocnění covid-19. Data o výskytu VTE, letalitě kriticky nemocných s covidem-19 a jejich asociaci s dávkou profylakticky podávané antikoagulace nebyla dosud v Česku publikována. Provedli jsme retrospektivní analýzu nemocných s covidem-19 přijatých na pracoviště intenzivní péče. Primárním cílem bylo zjištění incidence nově vzniklé hluboké žilní trombózy během pobytu na JIP. Sekundárními cíli bylo zjištění incidence plicní embolie a žilního trombembolismu (hluboká žilní trombóza anebo plicní embolie), počtu epizod závažného krvácení, doby pobytu na JIP, letality na JIP, 28denní, 90denní a 180denní letality a doby trvání umělé plicní ventilace.

Typ studie: Retrospektivní observační studie.

Typ pracoviště: Jednotky intenzivní péče krajské nemocnice.

Materiál a metoda: Byla provedena retrospektivní analýza zdravotnické dokumentace pacientů hospitalizovaných pro covid-19 na 4 jednotkách intenzivní péče krajské nemocnice v době mezi zářím 2020 a dubnem 2021. Pro analýzu byli zařazováni pacienti splňující následující zařazovací kritéria: věk minimálně 18 let, hlavní diagnóza covid-19, hospitalizace na JIP a absence VTE při příjmu na JIP.

Výsledky: Byla analyzována zdravotnická dokumentace 330 pacientů. Bylo identifikováno 44 případů (13,3 %) nově vzniklé VTE. Celkem 9 pacientů mělo diagnostikovanou plicní embolii, 31 pacientů hlubokou žilní trombózu a 4 pacienti hlubokou žilní trombózu současně s plicní embolií. 274 pacientů mělo předepsanou standardní profylaktickou dávku enoxaparínu, 56 pacientů dostávalo dávku intermediární nebo terapeutickou. ICU, 28denní, 90denní a 180denní letalita byly 27 %, 32 %, 44 %, respektive 47 %. Letalita nebyla statisticky významně asociována s dávkou antikoagulancia. Byla zjištěna významná asociace mezi hladinou D-dimerů a letalitou.

Závěr: Nalezená incidence trombembolismu v souboru kriticky nemocných s covidem-19 byla vysoká. Zvýšené hladiny D-dimerů byly jednoznačně asociovány s 30denní, 90denní i 180denní letalitou. Zvýšené dávkování nízkomolekulárního heparinu nebylo spojeno s nižší incidencí trombembolismu, ani nižší letalitou a nelze jej doporučovat.

Klíčová slova: covid-19, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, D-dimery, antikoagulace, letalita.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ing. Jan Beneš, jan.benes@live.com

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2024; Článek přijat k tisku: 26. 7. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(4):215-222

Enoxaparin dosage and incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19

Objective: COVID-19 is associated with a high risk of thromboembolic disease (VTE) and this risk is further increased in critically ill patients. Elevated D-dimer levels are a predictor of severe COVID-19 disease. Data on the incidence of VTE, mortality of critically ill patients with COVID-19, and its association with the dose of prophylactic anticoagulation in Czechia have not been published. We performed a retrospective analysis of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The primary endpoint was new-onset deep vein thrombosis during ICU stay. Secondary objectives were incidence of pulmonary embolism, venous thromboembolism (deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism), number of episodes of major bleeding, ICU length of stay, ICU lethality, 28-day, 90-day, and 180-day lethality, and duration of artificial pulmonary ventilation.

Design: retrospective observational study.

Setting: Intensive care units of a large general hospital.

Material and methods: We performed a retrospective analysis of medical records of patients hospitalized for COVID-19 in 4 intensive care units of a large general hospital between September 2020 and April 2021. Patients meeting the following inclusion criteria were included for analysis: age at least 18 years, principal diagnosis of COVID-19, length of stay in the ICU at least 72 hours, and absence of VTE on ICU admission.

Results: A total of 44 cases (13.3%) of new-onset VTE were identified. A total of 9 patients were diagnosed with pulmonary embolism, 31 patients with deep vein thrombosis, and 4 patients with deep vein thrombosis concomitant with pulmonary embolism. 274 patients received a standard prophylactic dose of enoxaparin, and 56 patients received intermediate or therapeutic doses. ICU, 28-day, 90-day, and 180-day mortality rates were 27%, 32%, 44%, and 47%, respectively. Mortality was not significantly associated with anticoagulant dose. There was a significant association between D-dimer levels and mortality.

Conclusion: The incidence of VTE found in a cohort of critically ill patients with COVID-19 was high. Elevated D-dimer levels were associated with 30-day, 90-day, and 180-day mortality. Increased dosing of low-molecular-weight heparin was not associated with a lower incidence of thromboembolism or lower mortality and cannot be recommended.

Key words: covid-19, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, D-dimer, anticoagulant, mortality.

Úvod

Hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE) u kriticky nemocných měly za poslední dvě dekády setrvale klesající incidenci [1]. Tento příznivý trend se změnil s nástupem nemoci covid-19. Covid-19 je spojen s vystupňovanou inflamací a trombózou, jejichž důsledkem je vysoké riziko VTE [2, 3]. Riziko VTE je nejvyšší u pacientů s těžkým průběhem covidu-19 vyžadujícím intenzivní péči. Bylo prokázáno, že u pacientů s covidem-19 je biomarker trombózy (D-dimer) nezávislým prediktorem nejen trombózy, ale i respiračního selhání a smrti [4]. Výzkum léčby nemoci covid-19 se tak zaměřil mimo jiné na modulaci prokoagulačního fenotypu vyšším dávkováním preventivně podávaných antikoagulancií, obvykle nízkomolekulárního heparinu (LMWH) [5–9]. Data o incidenci VTE a asociaci trombózy a letality kriticky nemocných s covidem-19 v České republice nebyla v dostupných zdrojích nalezena. Proto jsme provedli retrospektivní analýzu nemocných s covidem-19 přijatých na pracoviště intenzivní péče. Primárním cílem bylo zjištění incidence nově vzniklé hluboké žilní trombózy během pobytu na JIP. Sekundárními cíli bylo zjištění incidence plicní embolie a žilního tromboembolismu (hluboká žilní trombóza anebo plicní embolie), počtu epizod závažného krvácení, doby pobytu na JIP, letality na JIP, 28denní, 90denní a 180denní letality a doby trvání umělé plicní ventilace.

Soubor a metoda

Provedli jsme retrospektivní analýzu zdravotnické dokumentace pacientů s covidem-19 hospitalizovaných na 4 jednotkách intenzivní

péče krajské nemocnice v době mezi zářím 2020 a dubnem 2021. Pro analýzu byli zařazováni pacienti splňující následující zařazovací kritéria: věk minimálně 18 let, hlavní diagnóza covid-19, hospitalizace na JIP a absence VTE při příjmu na JIP definovaná jako negativní kompresní ultrazvukový test při příjmu na JIP a absence klinických známek PE nebo negativní CT angiografie plicnice. Vyloučení byli pacienti se známou akutní hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií a umírající pacienti s dokumentovaným předpokládaným úmrtím do 48 hodin od příjmu na JIP.

Charakteristika souboru a rizikové faktory VTE

Z dokumentace byly zaznamenány, resp. kalkulovány základní charakteristiky: věk, pohlaví, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, body-mass index (BMI) a tělesná hmotnost a dále údaje spojené se zvýšeným rizikem VTE (upraveno dle [1]): diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, ischemická cévní mozková příhoda, kouření, chronické plicní onemocnění, trombofilie, žilní tromboembolismus, malignita, umělá plicní ventilace se zajištěnými dýchacími cestami intubací nebo tracheostomií během pobytu na JIP.

Diagnostika žilního tromboembolismu

Součástí standardního postupu při léčbě pacientů s covidem-19 byl kompresní ultrazvukový test (UCT) provedený do 48 hodin od příjmu na JIP a dále pravidelně 2x týdně až do propuštění pacienta z JIP.

Všichni lékaři provádějící sonografické vyšetření měli předchozí zkušenost s POCUS (point of care ultrasonography) a UCT. Bylo prováděno 2bodové vyšetření vycházející z prací publikovaných na toto téma [10–12]. Ultrazvuková vyšetření byla prováděna pomocí přístrojů Vidid S6 a Vivid T8 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) vybavených lineární sondou s vysokým rozlišením. Sonda byla nastavena na frekvenci 5,0–7,0 MHz a hloubka obrazu na 4 cm. Všechna vyšetření byla prováděna v B-modu. Pacienti byli v supinační poloze s dolní končetinou v anatomickém postavení při vyšetření v oblasti femorální žíly a ve flexi a zevní rotaci při vyšetření popliteální žíly. Sonda byla přiložena kolmo na průběh žíly, s obrazem žíly ve středu obrazovky. Žíla byla sondou stlačována silou způsobující počínající deformaci přilehlé tepny. Kvalita zobrazení byla hodnocena ve třech stupních jako „vynikající“, „nízká“ a „nemožné zobrazit“. Kompresibilita vyšetřované žíly byla hodnocena jako „plně kompresibilní“, „částečně kompresibilní“ a „nekompresibilní“. Vyšetření bylo prováděno ve dvou oblastech v pěti bodech – v oblasti třísla (proximální společná femorální žíla, soutok femorální žíly a velké safény a soutok hluboké a povrchní femorální žíly) a v oblasti fossa poplitea (popliteální žíly a žilní trifurkace). Nález částečně nebo plně nekompresibilní žíly nebo přímá vizualizace trombu byly považovány za nález hluboké žilní trombózy. Pozitivní nebo nejasné nálezy byly validovány radiologem. CT angiografie plicnice byla prováděna v případě klinického podezření na plicní embolii.

Podávání antikoagulancií

Všichni pacienti byli ošetřujícím lékařem indikováni k profylaxi hluboké žilní trombózy podle standardního protokolu pracoviště vycházejícího z mezinárodní i českých doporučených postupů [13, 14] – k profylaxi DVT byl podáván nízkomolekulární heparin enoxaparin v dávce 40 mg subkutánní injekcí jedenkrát denně. Dávka byla snížena na 20 mg denně v případě renálního selhání s kreatininovou clearancí nižší než 30 ml/min. Pacientům s body mass indexem (BMI) vyšším než 35 nebo pacientům s těžkými generalizovanými otoky bylo podáváno 60 mg enoxaparinu subkutánní injekcí jedenkrát denně. V případě alergie na enoxaparin nebo podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii bylo podáváno 2,5 mg fondaparinuxu subkutánní injekcí jednou denně, dávka byla redukována na 1,5 mg denně v případě renálního selhání. Vzhledem k časné publikovaným poznatkům o vysoké četnosti VTE u kriticky nemocných s covidem-19 během sledovaného období bylo součástí standardního postupu i podání vyšší dávky antikoagulancia v profylaktické indikaci (intermediární dávka nebo tzv. terapeutická podle rozhodnutí lékaře). Intermediární dávka byla definována jako $2 \times 0,5$ mg/kg tělesné hmotnosti (THM) enoxaparinu subkutánní injekcí, maximálně 2×50 mg, terapeutická dávka jako 2×1 mg/kg THM subkutánní injekcí, maximálně 2×100 mg. Rozhodnutí o velikosti dávky bylo vzhledem k absenci důkazů a doporučení ponecháno na ošetřujícím lékaři na základě jeho uvážení rizika trombembolismu, krvácení a aktuálního stavu vývoje poznání v této oblasti. Podávání antikoagulancia bylo odloženo u pacientů s významným pokračujícím krvácením nebo u pacientů s vysokým rizikem vzniku

závažného krvácení do té doby, než bylo podání považováno ošetřujícím lékařem za bezpečné. Všichni pacienti měli od příjmu na JIP do zahájení farmakologické profylaxe nasazeny kompresní punčochy. V případě výskytu významného krvácení ošetřující lékař mohl buď antikoagulans dočasně vysadit nebo redukovat jeho dávku.

Závažné krvácení bylo definováno v souladu se Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [15, 16] jako fatální krvácení nebo symptomatické krvácení v kritické oblasti nebo orgánu, jako je intrakraniální, intraspiální, intraokulární, retroperitoneální, perikardiální, v neoperovaném kloubu nebo intramuskulární s kompartment syndromem nebo krvácení mimo operovanou oblast, které způsobuje pokles hladiny hemoglobinu o 20 g/l nebo více nebo vedoucí k transfuzi dvou nebo více jednotek plné krve nebo červených krvinek, s 24–48hodinovou časovou souvislostí s krvácením nebo krvácení v místě operace, které vyžaduje druhý zákrok, otevřený, artroskopický, endovaskulární, nebo hemartroza dostatečně velká, aby narušila rehabilitaci zpožděním mobilizace nebo zpožděním hojení rány; vedoucí k prodloužené hospitalizaci nebo hluboké infekci rány nebo krvácení v místě operace, které je neočekávané a dlouhodobé nebo dostatečně velké, aby způsobilo hemodynamickou nestabilitu.

Laboratorní parametry

Rutině byly sledovány tyto parametry trombózy a hemostázy: APTT, INR, trombinový čas, fibrinogen a D-dimery. Ošetřující lékaři brali tyto hodnoty v potaz při rozhodování o dávce antikoagulace. Hladina anti-Xa byla měřena pouze při riziku kumulace LMWH v případě renálního selhání. D-dimery byly analyzovány imunoturbidimetricky pomocí STA Liatest D-Di, STAGO. Koncentrace fibrinogenu byla stanovena koagulační metodou na principu dle Clause, pomocí reagentie Thrombin Reagent (Siemens Healthcare, Germany). Vznik koagula byl detekován opticky při vlnové délce 405 nm na analyzátoru Sysmex CS 6000 (Sysmex, Japan).

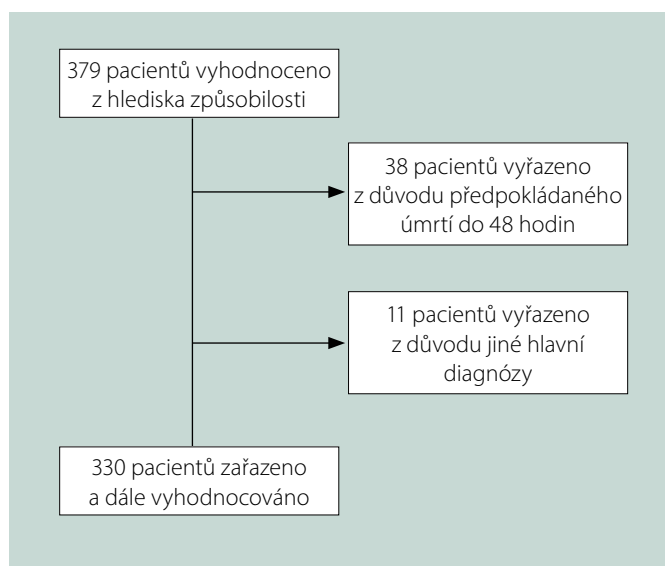
Statistická analýza

Srovnání spojitých proměnných bylo provedeno pomocí dvouvýběrových t-testů nebo Mannova-Whitneyho U testu podle rozdělení proměnných. Srovnání kategorických proměnných bylo provedeno pomocí chí-kvadrát testu nebo Fisherova exaktního testu podle vhodnosti. Ve všech případech byla za významnou považována p-hodnota menší než 0,05. Všechny výpočty byly provedeny pomocí softwaru STATISTICA 13. 5.

O souhlas Etické komise jsme nežádali vzhledem k povaze studie, kde byla data získávána z již existujících záznamů, a byla prováděna analýza standardně prováděných léčebných intervencí.

Výsledky

Celkem 379 pacientů bylo posouzeno z hlediska způsobilosti k zařazení. Z tohoto počtu bylo vyřazeno 38 pacientů pro dokumentované předpokládané úmrtí do 48 hodin a 11 pacientů, u kterých byla

Schéma 1. Flow-diagram**Tab. 1.** Základní charakteristika souboru

Základní charakteristika souboru, n = 330	
Věk, průměr (SD), roky	64,6 (12,0)
Ženské pohlaví, počet (%)	122 (36,1)
SAPS II, průměr (SD)	52,3 (19,7)
Body-mass index, průměr (SD)	32,5 (7,0)
Tělesná hmotnost, průměr (SD), kg	94,5 (20,6)

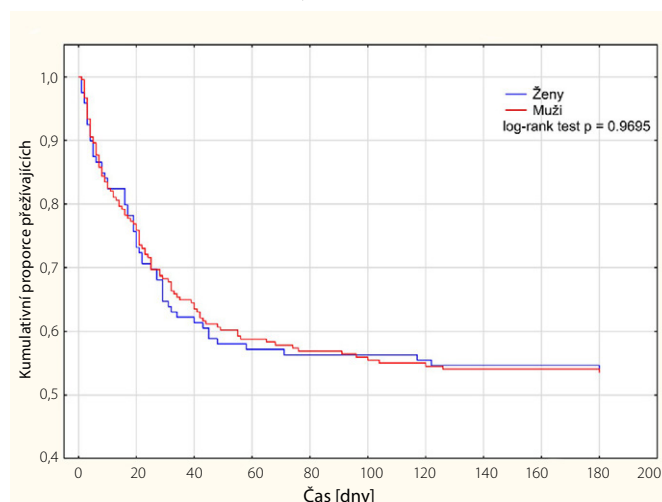
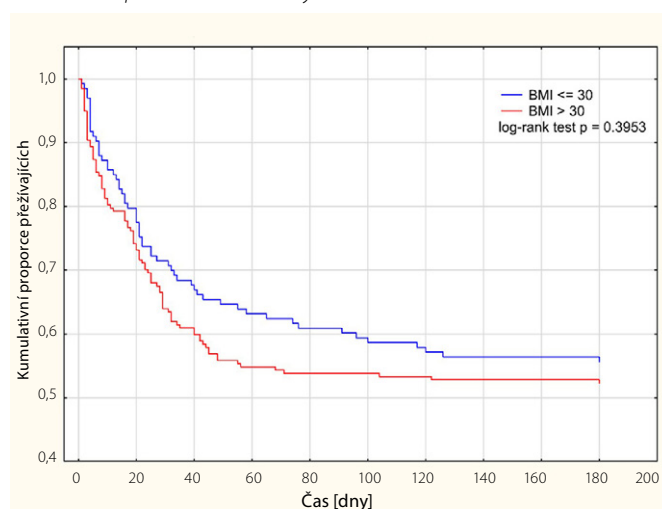
Tab. 2. Přehled četnosti výskytu rizikových faktorů DVT

Přehled četnosti výskytu známých rizikových faktorů DVT, n = 330	
Diabetes mellitus, počet (%)	130 (39,4)
Arteriální hypertenze, počet (%)	219 (66,4)
Ischemická choroba srdeční, počet (%)	72 (21,8)
Srdeční selhání, počet (%)	25 (7,58)
Ischemická cévní mozková příhoda, počet (%)	25 (7,58)
Kouření, počet (%)	69 (20,91)
Plicní onemocnění, počet (%)	71 (21,52)
Trombofilie, počet (%)	8 (2,42)
Žilní tromboembolismus v osobní anamnéze, počet (%)	7 (2,12)
Malignita, počet (%)	43 (13,0)
Umělá plicní ventilace*, počet (%)	223 (67,6)

* umělá plicní ventilace se zajištěnými dýchacími cestami

odlišná hlavní diagnóza a covid-19 byl jen přidružené onemocnění. Celkem 330 subjektů podstoupilo další analýzu (Schéma 1). Základní charakteristiku souboru a četnost výskytu rizikových faktorů žilního tromboembolismu zkoumaného vzorku pacientů shrnují tabulky 1 a 2.

Bylo identifikováno 44 případů nově vzniklé žilní tromboembolické nemoci, což znamená incidenci 13,3 %. Plicní embolie byla zjištěna u 9 pacientů, hluboká žilní trombóza u 31 pacientů a hluboká žilní trombóza současně s plicní embolií u 4 pacientů. Hluboká žilní trombóza byla zjištěna v levé femorální tepně v 15 případech, v pravé femorální tepně v 10 případech, v levé popliteální žíle ve 4 případech a v pravé popliteální žíle v 6 případech. Celkem 4 případy DVT byly v souvislosti se zavedeným centrálním žilním katetrem. Výskyt VTE byl zjištěn mezi dny 5. a 55. dnem pobytu na

Graf 1. Kaplan-Meierova analýza v závislosti na pohlaví**Graf 2.** Kaplan-Meierova analýza v závislosti na hodnotě BMI

JIP (medián 11,5 dne). Všechny případy DVT byly asymptomatické. Plicní embolie byla hodnocena v 5 případech jako vysoce riziková, v 8 případech jako embolie s vyšším středním rizikem, klasifikace dle Evropské kardiologické společnosti [17].

274 pacientů mělo předepsanou standardní profylaktickou dávku enoxaparínu, 56 pacientů dostávalo dávku intermediární nebo terapeutickou.

ICU, 28denní, 90denní a 180denní letalita byly 27 %, 32 %, 44 %, respektive 47 %. Letalita se významně nelišila v závislosti na pohlaví (Graf 1) nebo BMI (Graf 2).

Letalita nebyla statisticky významně asociována s dávkou antikoagulační, pacienti s intermediární nebo terapeutickou dávkou LMWH měli vyšší výskyt plicní embolie i hluboké žilní trombózy (Tab. 3, Graf 3).

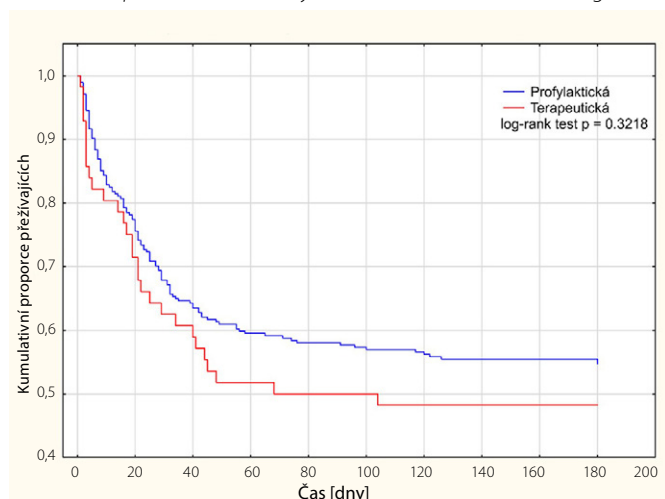
Hodnoty D-dimerů byly dostupné u 225 pacientů souboru, u 5 nemocných nebyly hodnoty v dokumentaci nalezeny. Fibrinogen byl stanoven u všech pacientů. Byla zjištěna významná asociace mezi hladinou D-dimerů a letalitou ve všech sledovaných časových bodech (Tab 4, Graf 4).

V 49 případech bylo zaznamenáno závažné krvácení. V sedmi případech bylo zaznamenáno závažné krvácení a zároveň žilní tromboembolická příhoda. Případy závažného krvácení shrnuje tabulka 5.

Tab. 3. Porovnání výsledků v závislosti na dávce antikoagulancia

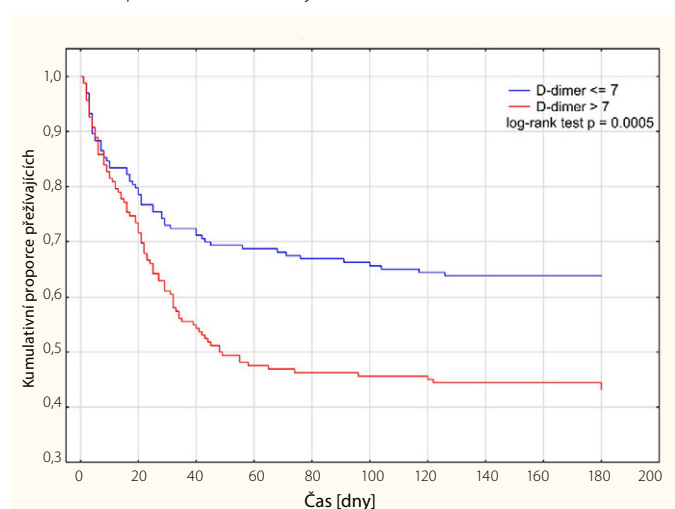
	Celkem, n = 330	Profylaktická dávka, n = 274	Intermediární nebo terapeutická, dávka n = 56	p
DVT, počet (%)	35 (10,6)	24 (8,76)	11 (19,6)	0,016
PE, počet (%)	13 (3,9)	6 (2,2)	7 (12,5)	< 0,001
VTE, počet (%)	44 (13,3)	29 (10,6)	15 (26,8)	0,001
Krvácení, počet (%)	57 (17,3)	41 (15,0)	16 (28,6)	0,014
JIP letalita, počet (%)	88 (26,7)	71 (25,9)	17 (30,4)	0,493
28denní letalita, počet (%)	105 (31,8)	86 (31,4)	19 (33,9)	0,710
90denní letalita, počet (%)	145 (43,9)	117 (42,7)	28 (50)	0,316
180denní letalita, počet (%)	154 (46,7)	125 (45,6)	29 (51,8)	0,399
Doba UPV, medián (IQR), dny	7,5 (0; 18)	7,5 (0; 16)	7,5 (0; 21)	0,845
ICU LOS, medián (IQR), dny	12 (6; 21)	12,5 (6; 21)	12 (4; 21)	0,859
Maximální hodnota D-dimerů, medián (IQR), mg/l	7,0 (3,4; 23,3)	6,7 (3,3; 21,1)	14,9 (4,1; 40)	0,020
Maximální hodnota fibrinogenu, medián (IQR), g/l	6,1 (4,8; 7,7)	6,3 (4,9; 7,7)	5,6 (4,0; 7,2)	0,024

ICU LOS – délka pobytu na JIP

Graf 3. Kaplan-Meierova analýza v závislosti na dávce antikoagulace

Diskuze

Hlavním zjištěním naší práce je, že u kriticky nemocných pacientů s covidem-19 je vysoká incidence VTE i přes zahájení podávání antikoagulancií v preventivní, intermediární nebo terapeutické dávce. Zjištěná incidence VTE je více než sedminásobně vyšší, než bylo zjištěno na stejném pracovišti a při stejné frekvenci provádění UCT na souboru

Graf 4. Kaplan-Meierova analýza v závislosti na hladině D-dimeru**Tab. 4.** Srovnání výsledků v závislosti na výši maximálních naměřených D-dimerů

Výsledky vzorku kriticky nemocných pacientů s covidem-19 podle výše maximálních naměřených D-dimerů (rozděleno nad medián 7,0 mg/l a pod 7,0 mg/l)				
	Celkem, n = 325	Maximální D-dimery < 7,0 mg/l n = 163	Maximální D-dimery > 7,0 mg/l n = 162	p
DVT, počet (%)	35 (10,6)	7	28	< 0,001
PE, počet (%)	13 (3,9)	2	11	0,011
VTE, počet (%)	44 (13,3)	9	35	< 0,001
JIP letalita, počet (%)	86 (26,5)	34 (20,9)	52 (32,1)	0,0216
28denní letalita, počet (%)	105 (31,8)	42 (25,8)	61 (37,7)	0,0213
90denní letalita, počet (%)	142 (43,7)	54 (33,1)	88 (54,3)	< 0,001
180denní letalita, počet (%)	151 (46,7)	59 (36,2)	92 (56,8)	< 0,001
Doba UPV, medián (IQR), dny	7,5 (0; 18)	4 (0; 14)	10 (2; 23)	< 0,001
ICU LOS, medián (IQR), dny	12 (6; 21)	11 (5; 18)	15,5 (8; 23)	0,002

ICU LOS – délka pobytu na JIP

kriticky nemocných bez covidu-19 [1]. Zároveň s vysokým výskytem žilního trombembolismu jsme pozorovali velmi vysoký výskyt závažných krvácivých komplikací včetně fatálních krvácení (opět téměř sedminásobný vzestup i přes téměř nulové zastoupení chirurgických a traumatologických pacientů oproti situaci před pandemií covidu-19). V souladu s dalšími autory jsme nepozorovali na našem vzorku pacientů asociaci mezi dávkou antikoagulancia a zlepšením jakéhokoli sledovaného klinicky významného výsledku (úmrtnost, incidence VTE, doba UPV, doba pobytu na JIP), naproti tomu byla prokázána asociace s vyšší četností výskytu významného krvácení [5, 6]. Naše pozorování přispívají k poznání, že vyšší dávka antikoagulancia u kriticky nemocných pacientů

Tab. 5. Případy závažného krvácení

Případy závažného krvácení, n = 330		
Zdroj krvácení	Krvácení, počet (%)	Fatální krvácení, počet (%)
Horní dýchací cesty	19 (5,6)	0 (0)
Plice a dolní dýchací cesty	7 (2,1)	5 (1,5)
Trávicí trakt	7 (2,1)	2 (0,6)
Mozek	5 (1,5)	4 (1,2)
Kůže, podkoží, svaly	6 (1,8)	1 (0,3)
Urogenitální systém	4 (1,2)	1 (0,3)
Nejasný zdroj	1 (0,3)	0 (0)
Celkem	49 (14,8)	13 (3,9)

s covidem-19 bez známé VTE nepřináší zlepšení klinického výsledku, a naopak je spojena s vyšším rizikem závažných krvácivých komplikací.

Do současné doby bylo publikováno několik prospektivních randomizovaných studií zabývajících se otázkou profylaxe VTE u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Studie INSPIRATION porovnávala na vzorku 600 kriticky nemocných pacientů s covidem-19 standardní profylaktickou dávkou enoxaparinu (40 mg denně) s intermediární dávkou enoxaparinu (1 mg/kg denně u většiny pacientů) a nenašla žádný rozdíl v četnosti žilní nebo arteriální trombózy, léčbě pomocí ECMO nebo 30denní letality (OR, 1,06; 95% CI, 0,76– 1,48; p = 0,70) [5]. Studie Perepu et al., multicentrická, open-label, randomizovaná studie porovnávala standardní versus intermediární dávku enoxaparinu na 176 pacientech s covidem-19 vyžadujícím intenzivní péči a s modifikovaným ISTH Overt DIC skóre ≥ 3 a podobně jako ve studii INSPIRATION nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkové letalitě, trombóze nebo krvácení v obou ramenech (OR pro primární výsledek bylo 0,66; 95% CI, 0,30–1,45; p = 0,31) [18]. Konglomerát tří open-label, harmonizovaných multicentrických RCT s adaptivním designem (ATTACC, ACTIV- 4a, and REMAP- CAP) hodnotil terapeutickou dávku antikoagulace (v 90 % se jednalo o LMWH) proti obvyklé péči (definována jako standardní nebo intermediární dávka antikoagulancia) u hospitalizovaných pro covid-19 [19]. Autoři konstatují, že u kriticky nemocných nevedla terapeutická dávka antikoagulancia k vyšší pravděpodobnosti přežití do propuštění z nemocnice nebo menšímu počtu dnů orgánové podpory. Je zajímavé, že stejná studijní platforma ukázala vyšší počet dnů bez orgánové podpory u pacientů hospitalizovaných pro covid-19, jejichž stav nevyžadoval v okamžiku randomizace intenzivní péči léčených terapeutickou dávkou antikoagulace [20]. Tento zdánlivý rozpor je možné interpretovat tak, že antikoagulační léčba může mít potenciál bránit dalšímu zhoršování stavu u pacientů s covidem-19, jejichž stav vyžaduje hospitalizaci, ale ještě u nich nedošlo k rozvoji orgánového selhání vyžadujícím přístrojovou podporu (umělou plicní ventilaci nebo vasopresory). Studie ACTION randomizovala 615 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 se zvýšenou hodnotou D-dimerů a porovnávala terapeutickou dávkou antikoagulancia (rivaroxaban 20 mg denně u většiny pacientů) na dobu 30 dnů se standardní profylaktickou antikoagulací [8]. Léčba terapeutickou dávkou antikoagulancia nesnížila letalitu, délku hospitalizace ani dobu podávání kyslíku. Novější studie HEP-COVID hodnotila terapeutickou dávku LMWH versus standardní

nebo intermediární dávku tromboprofylaxe u vysoce rizikových hospitalizovaných pacientů s elevací D-dimerů nad čtyřnásobek horního limitu nebo se skóre sepsí indukované koagulopatie ≥ 4 . Výsledky této studie kopírovaly zjištění ATTACC/ACTIV-4a/REMAP-CAP a ukázaly, že terapeutická dávka LMWH redukovala četnost trombembolismu a úmrtí ve srovnání s nižší dávkou antikoagulancia mezi rizikovými hospitalizovanými pacienty, ale tento efekt nebyl pozorován u kriticky nemocných na jednotkách intenzivní péče. Studie RAPID randomizovala hospitalizované pacienty nevyžadující intenzivní péči se zvýšenými D-dimery do terapeutické versus profylaktické dávky LMWH a nezjistila statisticky významný rozdíl v kompozitním výsledku (smrt, umělá plicní ventilace nebo přijetí na JIP, OR, 0,69; 95% CI, 0,43–1,10; p = 0,12), ale prokázala nižší počet trombembolických příhod a nižší 28denní letalitu v terapeutické větvi (OR, 0,22; 95% CI, 0,07–0,65; p = 0,006) [21].

Je obecně přijímaným faktem, že vyšší dávka antikoagulancia je spojena s vyšším rizikem krvácení. Brzy po zjištění faktu, že onemocnění covid-19 je zejména při těžším průběhu spojeno s vysokým rizikem VTE, bylo také prokázáno, že neobvykle vysoká je i četnost krvácivých komplikací dosahující v některých souborech až 20 % [22]. Ve zmiňované studii INSPIRATION byla u kriticky nemocných dostávajících intermediární nebo terapeutickou dávku antikoagulace incidence závažného krvácení 2,5 % versus 1,4 % při standardní dávce [5]. Ve studii REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC byla pozorována incidence závažného krvácení 3,8 % v terapeutické větvi versus 2,3 % ve větvi s běžnou léčbou [19]. Podobně ve studii HEP-COVID došlo k závažnému krvácení ve 4,7 % případů v terapeutické větvi versus 1,6 % ve standardní větvi [9]. Citovaná data zdůrazňují velkou důležitost pečlivého posouzení poměru rizika krvácení a přínosu prevence trombembolismu.

Asociace mezi zvýšenou hladinou D-dimerů a mortalitou byla prokázána velmi brzy po objevení nemoci covid-19 [23]. Pravděpodobným mechanismem je dočasná převaha prokoagulačních dějů (manifestující se mj. zvýšenou hladinou D-dimerů) v rámci silné zánětové reakce na přítomnost viru SARS-CoV-2. Míra asociace maximální hodnoty D-dimerů se středně dobou 180denní mortalitou nalezená v naší práci přispívá k pochopení podílu prokoagulačních dějů na klinickém výsledku pacientů s covidem-19.

Nejvýznamnější limitací naší práce je její retrospektivní charakter. Výsledky mohou být zkresleny řadou faktorů, zejména znalostí hodnot D-dimerů, kdy vyšší hodnoty mohly vést ošetřující lékaře k uplatnění strategie prevence VTE pomocí intermediární nebo terapeutické dávky LMWH. Výsledky naší práce ukazují, že maximální hodnoty D-dimerů ve skupině pacientů, jimž byla podávána intermediární nebo terapeutická dávka LMWH, byly významně vyšší ve srovnání s pacienty, kteří dostávali standardní profylaktickou dávku LMWH. Tímto zkreslením lze vysvětlit vyšší výskyt VTE ve skupině pacientů léčených vyšší dávkou antikoagulancia. Vyšší hodnoty D-dimerů byly navíc významně asociovány s letalitou pacientů, což dále ztěžuje interpretaci výsledků. Nicméně i na základě našich observačních dat a se znalostí všech limitací lze rozumně soudit (a potvrzují to i další již citované práce), že vyšší dávkování LMWH není

v prevenci VTE u populace kriticky nemocných efektivní, zvyšuje četnost krvácivých komplikací a neovlivňuje příznivě jakýkoli jiný klinicky významný výsledek. Další limitací je omezené množství sbíraných dat (zejména populačních charakteristik a rizikových faktorů DVT). Důvodem je primárně retrospektivní povaha studie i omezené personální zdroje během pandemie.

Závěr

Nalezená incidence tromboembolismu v souboru kriticky nemocných s covidem-19 byla vysoká. Zvýšené hladiny D-dimerů byly jednoznačně asociovány s 30denní, 90denní i 180denní letalitou. Zvýšené dávkování nízkomolekulárního heparinu nebylo spojeno s nižší incidencí tromboembolismu ani nižší letalitou a nelze jej u předmětné populace plošně doporučovat.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement> (konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání financí. Beneš: konceptualizace, metodologie, provedení výzkumu, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu. Kalina: provedení výzkumu, psaní (recenze a úpravy). Černý: konceptualizace, metodologie, psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** Autoři děkují prof. MUDr. RNDr. Ondřeji Bradáčovi, Ph.D., za statistickou analýzu a Bc. Zdeňce Dupalové za sběr a zpracování dat. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** O souhlas Etické komise jsme nežádali vzhledem k povaze studie, kde byla data získávána z již existujících záznamů a byla prováděna analýza standardně prováděných léčebných intervencí.

LITERATURA

1. Benes J, Skulec R, Jobanek J, Cerny V. Fixed-dose enoxaparin provides efficient DVT prophylaxis in mixed ICU patients despite low anti-Xa levels: A prospective observational cohort study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022 May;166(2):204-210. doi: 10.5507/bp.2021.031. Epub 2021 May 27. PMID: 34042098.
2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020. 04. 041. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32381264; PMCID: PMC7192101.
3. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1578-1589. doi: 10.1002/ajh.25982. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32857878; PMCID: PMC7674272.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32369666; PMCID: PMC7497052.
5. INSPIRATION Investigators; Sadeghpour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
6. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34351722; PMCID: PMC8362592.
7. Lawall H, Oberacker R, Zemmrich C, Bramlage P, Diehm C, Schellong SM. Prevalence of deep vein thrombosis in acutely admitted ambulatory non-surgical intensive care unit patients. *BMC Res Notes.* 2014 Jul 5;7:431. doi: 10.1186/1756-0500-7-431. PMID: 24996222; PMCID: PMC4105515.
8. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34097856; PMCID: PMC8177770.
9. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Feb 1;182(2):239. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7668. PMID: 34617959; PMCID: PMC8498934.
10. Varrios D, Palaodimos L, Balasubramanian P, Barrera CA, Nauka P, Melainis AA, et al. The Use of Point-of-Care Ultrasound (POCUS) in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med.* 2021 Aug 30;10(17):3903. doi: 10.3390/jcm10173903. PMID: 34501350; PMCID: PMC8432124.
11. Lee JH, Lee SH, Yun SJ. Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(22):e15791. doi: 10.1097/MD.00000000000015791. PMID: 31145304; PMCID: PMC6709014.
12. Farahmand S, Farnia M, Shahriaran S, Khashayar P. The accuracy of limited B-mode compression technique in diagnosing deep venous thrombosis in lower extremities. *Am J Emerg Med.* 2011 Jul;29(6):687-90. doi: 10.1016/j.ajem.2010. 11. 028. Epub 2011 Jan 3. PMID: 21208762.
13. Doporučené postupy | Česká společnost pro trombozu a hemostázu. Available from: <https://csth.cz/doporucene-postupy/> (accessed Jun. 06, 2024).
14. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S. doi: 10.1378/chest.141253. Erratum in: *Chest.* 2012 Apr;141(4):1129. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest.* 2012 Dec;142(6):1698. Dosage error in article text. PMID: 22315257; PMCID: PMC3278060.
15. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x. PMID: 15842354.
16. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19878532.
17. Rokytka R, Hutrya M, Jansa P. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary of the document prepared by the Czech society of cardiology. *Cor Vasa.* 2020;62(2):154-182. doi: 10.33678/COR.2020.016.
18. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34236768; PMCID: PMC8420176.
19. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34351722; PMCID: PMC8362592.
20. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):790-802. doi: 10.1056/NEJMoa2105911. Epub 2021 Aug

4. PMID: 34351721; PMCID: PMC8362594.

21. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400. PMID: 34649864; PMCID: PMC8515466.

22. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.

23. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859. PMID: 32306492; PMCID: PMC7264730.