

Comparison of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in critically ill patients with covid-19 pneumonia: A retrospective cohort study

Objective: Covid-19 is associated with a significantly increased risk of macrovascular and microvascular thrombotic complications, especially in critically ill patients with a severe form of the disease. Antithrombotic prophylaxis is an important part of treatment and was being applied using different drugs and dosing schemes during the pandemic. Data comparing various possibilities of antithrombotic therapy in these patients is lacking. The primary endpoint of this study was a retrospective assessment of ICU-free days, hospital-free days, and bleeding or thrombotic complications in critically ill patients with covid-19 pneumonia, who initially received higher doses of anticoagulation therapy either using subcutaneous (s. c.) application of low molecular weight heparin (LMWH) or continuous intravenous (i. v.) infusion of unfractionated heparin (UFH). The secondary endpoint was to compare 30-day mortality.

Design: Retrospective cohort study.

Setting: Intensive Care Unit (ICU) of a university hospital.

Material and methods: A retrospective analysis of medical records of critically ill patients with covid-19 associated pneumonia and acute respiratory failure was performed. Patients were admitted to the ICU from 1. 3. 2020 to 31. 3. 2022 and received higher doses of anticoagulation using s. c. nadroparine or i. v. infusion of UFH at least from the second to eighth day of admission.

Results: A total of 153 patients were included in the analysis. Median of ICU-free days at 30 days was 15 days for LMWH group and 12 days for UFH group ($p = 0.1932$). Median of hospital-free days at 60 days and 90 days was 5,5 days for LMWH group and 0 days for UFH group ($p = 0.5511$), 26 days and 23 days ($p = 0.6590$) respectively. The difference in incidence of thromboembolic complications was not significant (1.96% in LMWH group and 7.84% in UFH group ($p = 0.2732$)). Minor bleeding complications were more frequent in LMWH group (11.76% vs. 0.98%, $p = 0.0058$). Logistic regression model found no significant effect of anticoagulation therapy on 30-day mortality.

Conclusion: No statistically significant difference was found between both groups in the incidence of thromboembolic complications, the number of ICU-free days, the number of hospital-free days. Logistic regression model proved no effect of anticoagulation type on 30-day mortality. In the LMWH group, a higher frequency of minor bleeding complications was observed, while the frequency of major bleeding complications did not increase.

Key words: covid-19, heparin, pneumonia, intensive care.

Úvod

Pandemie onemocnění způsobená novým typem koronaviru SARS-CoV-2 (covid-19) zdůraznila význam adekvátní tromboprophylaxe. Jde především o kriticky nemocné, u nichž jsou mikrovaskulární a makrovaskulární trombotické komplikace jednou z příčin orgánové dysfunkce, což vede k negativnímu ovlivnění klinického výsledku. Hyperkoagulační stav je výsledkem nejen komplexních interakcí mezi virem, imunitním systémem, koagulační a fibrinolytickou kaskádou a cévním endotelem (imunotrombóza), ale také dalšími faktory kriticky nemocných, např. imobilita, přítomnost invazivních vstupů, orgánová podpora, vazopresorická podpora apod. [1–3]. Antitrombotická profylaxe hrála během pandemie důležitou roli v terapii kriticky nemocných s covid-19 pneumonií, nejčastěji v podobě subkutánní (s. c.) aplikace nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo kontinuální intravenózní (i. v.) infuze nefrakcionovaného heparinu (UFH). Vzhledem k minimálnímu množství klinicky relevantních doporučení v úvodu pandemie bylo u kriticky nemocných také doporučováno zvážení vyššího dávkování antikoagulační terapie v profylaktické indikaci [4]. Dosažení a udržení potřebné efektivní hladiny antikoagulační terapie např. cestou s. c. aplikací může být u takovéto skupiny pacientů náročné z důvodu alterovaných farmakokinetických poměrů, např. přítomnosti orgánových dysfunkcí, horší podkožní absorpci, většímu distribučnímu objemu pro hydrofilní

léčiva apod. [5, 6]. Následné selhání terapie by pak mělo negativní vliv na výsledky pacientů [7].

Naše práce je retrospektivní analýzou souboru pacientů s covid-19 asociovanou pneumonií, kterým byly podávány vyšší dávky antikoagulační terapie v profylaktické indikaci buď ve formě s. c. aplikace LMWH, anebo kontinuální i. v. infuze UFH. Primárním cílem této studie bylo srovnání počtu dnů strávených mimo jednotku intenzivní péče (ICU-free days) do 30. dne hospitalizace, počtu dnů strávených mimo nemocnici (hospital-free days) do 60. a 90. dne, jakož i počtu dokumentovaných krvácivých a tromboembolických komplikací v obou skupinách během sledovaného období. Sekundárním cílem bylo porovnání jejich 30denní mortality.

Soubor a metoda

Byla provedena retrospektivní analýza dat kriticky nemocných pacientů se základní diagnózou covid-19 asociované pneumonie, přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP) Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) v České republice od 1. 3. 2020 do 31. 3. 2022. Mezi vstupní kritéria patřilo použití antikoagulační terapie alespoň od druhého do osmého dne pobytu na JIP buď ve formě kontinuální i. v. infuze UFH, anebo s. c. aplikace LMWH. První den terapie nebyl sledován s ohledem na úvodní titraci