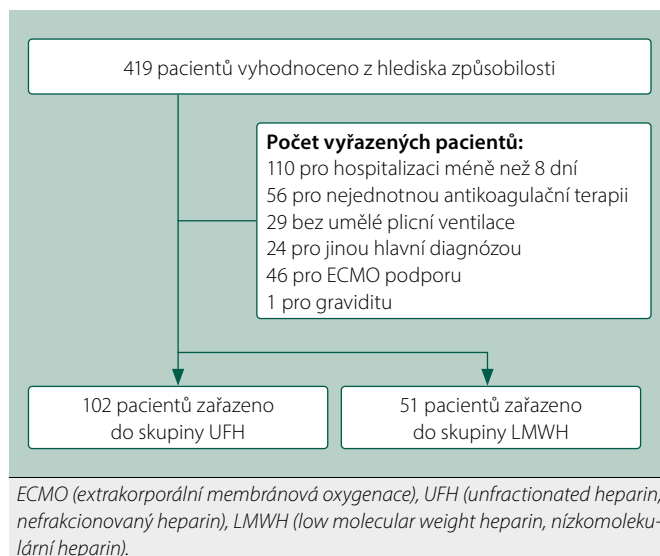


UFH. Délka sledování expozice antikoagulační terapii byla zvolena autory k zachycení stabilizované fáze antikoagulace a je srovnatelná s publikovanou praxí [8]. Dalšími kritérii zařazení byly: věk starší 18 let, laboratorně prokázaná přítomnost viru SARS-CoV-2 pomocí testu polymerázové řetězové reakce (PCR) a akutní respirační selhání s nutností použití umělé plicní ventilace (UPV). Ze souboru byli vyloučeni pacienti s podporou extrakorporální membránovou oxygenací (ECMO) a gravidní pacientky. Data byla čerpána z nemocničního informačního systému a písemné dokumentace pacientů. Mortalitní data byla získána ze záznamů zdravotních pojišťoven. Soubor byl rozdělen do dvou skupin, a to na skupinu s antikoagulační terapií pomocí UFH a skupinu s antikoagulační terapií LMWH. Volba typu antikoagulační terapie a její intenzita v průběhu sledování závisela na rozhodnutí ošetřujícího lékaře na základě uvážení individuálního rizika tromboembolismu a krvácivých komplikací, BMI a přítomnosti orgánových dysfunkcí, s ohledem na tehdejší aktuální poznatky v této oblasti. Pacientům ve skupině LMWH byl podáván alespoň od 2. do 8. dne pobytu na JIP nadroparin s. c. 1× nebo 2× denně v intermediární či terapeutické dávce s cílem anti-Xa 0,4–1,0 IU/mL [4]. Intenzita terapie a četnost kontrol aktivity anti-Xa závisela na ordinaci ošetřujícího lékaře dle aktuálního stavu pacienta. Kontroly aktivity anti-Xa probíhaly zpravidla každé 2–3 dny [9]. Pacientům ve skupině UFH byla podávána kontinuální i. v. infuze UFH s cílem dosažení hodnot aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) 45–60 sekund (tj. aPTT-R přibližně 1,5–2,0). Kontrolní odběry hodnot aPTT se prováděly každých 6 hodin [10]. V obou souborech byly zhodnoceny a porovnány základní charakteristiky pacientů, chronické komorbidity, orgánové komplikace během pobytu na JIP, ICU-free days do 30. dne [11], hospital-free days do 60. a 90. dne [12], celková délka UPV, dokumentované krvácivé a tromboembolické komplikace během sledovaných 8 dní pobytu na JIP, mortalitní data a dále laboratorní parametry včetně zhodnocení dosažených hodnot aPTT ve skupině UFH a aktivity anti-Xa ve skupině LMWH. Tromboembolické komplikace zahrnovaly hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a arteriální tromboembolie a jejich diagnostika byla založena na klinickém zhodnocení s použitím zobrazovacích metod (CT angiografie, ultrasonografie). Systematický screening u rizikových pacientů nebyl používán. Krvácivé komplikace zahrnovaly závažné i nezávažné krvácení dle ISTH klasifikace [13]. Data těchto pacientů byla použita pro statistické srovnání obou skupin.

Stanovení C-reaktivního proteinu (CRP) v séru bylo vyšetřováno imunoturbidimetricky na biochemickém analyzátoru Atellica CH 930 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). Všechny koagulační parametry (koncentrace fibrinogenu, D-dimerů a funkční aktivita antitrombinu) byly vyšetřovány na koagulačním analyzátoru Sysmex CN-6000 (Sysmex Corporation, Japonsko).

Hladina statistické významnosti byla stanovena na 0,05. Chybějící hodnoty a odlehlá data byly identifikovány a doplněny nebo označeny a vyloučeny z dalšího statistického zpracování. Kategoriální proměnné byly popsány absolutní četností a relativní frekvencí (v %). Pro posouzení statistického rozdílu mezi skupinami byl použit Fisherův exaktní test. Číselné proměnné byly popsány pomocí mediánu a 25–75% kvantilů a statisticky testovány neparametrickým dvouvýběrovým

Obr. 1. Flowchart studie



Wilcoxonovým pořadovým testem. Výsledné p-hodnoty byly korigovány na vícenásobná testování pomocí Holmovy metody. K vyhodnocení vztahu mezi 30denní mortalitou a věkem, pohlavím, skóre Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) a typem antikoagulační terapie (UFH/LMWH) byl použit logistický regresní model. Také p-hodnoty tohoto modelu byly korigovány na vícenásobná srovnání pomocí Holmovy metody. Veškeré statistické analýzy byly provedeny s využitím statistického softwaru R, verze 4. 5. 1. [14].

Výsledky

Zařazení do studie bylo posuzováno u celkem 419 pacientů. K finální statistické analýze bylo na základě výše zmíněných kritérií vybráno 153 pacientů, z čehož 102 pacientů bylo zařazeno do skupiny UFH a 51 pacientů do skupiny LMWH (Obr. 1). Základní charakteristiku obou skupin a chronické komorbidity ukazují Tab. 1 a 2. Data byla získána v den přijetí na JIP. Pacienti ve skupině LMWH byli významně starší a trpěli častěji chronickou ischemickou chorobou srdeční (IČHS) a chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). V obou souborech bylo větší zastoupení mužského pohlaví a medián body-mass indexu (BMI) obou skupin spadal do kategorie obezity 1. stupně dle Světové zdravotnické organizace (WHO) [15]. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mediánu vstupního skóre APACHE II, které dosahovalo 13 bodů s predikcí mortality ~15 % na podkladě původní validační studie [16]. Vybrané sledované laboratorní hodnoty zobrazuje Tab. 3. Skupina UFH měla významně vyšší vstupní hodnoty D-dimerů. Dosažené hodnoty aktivity anti-Xa a hladin aPTT v průběhu sledovaného období zobrazuje Tab. 4, Obr. 2 a 3. Medián počtu stanovení aktivity anti-Xa ve skupině LMWH na pacienta byl 2 (IQR 1–3; min. 1; max. 5). Medián počtu stanovení hladin aPTT na pacienta byl 28 (IQR 27–28; min. 21; max. 28). Orgánové komplikace během pobytu na JIP zobrazuje Tab. 5. Nejčastějšími orgánovými komplikacemi byly bakteriální superinfekce a akutní renální selhání (AKI). Primární a sekundární cíle zobrazuje Tab. 6. Pacienti ve skupině LMWH měli statisticky významně vyšší 30denní mortalitu. V rámci Kaplan-Meierovy analýzy 30denního přežití byl trend kratšího přežívání ve skupině LMWH potvrzen ($p = 0,0098$) (Obr. 4).