

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Maria Luba

**Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej
u chorych hospitalizowanych w Oddziale Chorób Wewnętrznych
Szpitala SP ZOZ w Rabce-Zdroju**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Anetta Undas

Pracę wykonano w Oddziale Chorób Wewnętrznych

Szpitala w Rabce-Zdroju

Kierownik jednostki: dr n. med. B. Bajda

Kraków, 2006

Spis treści

ROZDZIAŁ 1. Wstęp	3
1.1. Epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	3
1.2. Patomechanizm żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	4
1.3. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	6
1.4. Stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.....	13
1.5. Diagnostyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	13
1.6. Leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	18
1.7. Powikłania leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	22
1.8. Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	24
ROZDZIAŁ 2. Założenia i cele pracy	26
ROZDZIAŁ 3. Pacjenci	27
ROZDZIAŁ 4. Metody	29
ROZDZIAŁ 5. Wyniki	33
5.1. Charakterystyka pacjentów.....	33
5.2. Analiza porównawcza dwóch randomizowanych grup.....	35
5.3. Przebieg dalszej obserwacji.....	37
5.4. Charakterystyka osób, u których wystąpiły punkty końcowe.....	42
ROZDZIAŁ 6. Dyskusja	45
6.1. Uwagi dotyczące metodologii badania.....	45
6.2. Analiza czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.....	50
6.3. D-dimery a czas trwania profilaktyki.....	51
6.4. Analiza efektów profilaktyki.....	54
6.5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa w oddziałach internistycznych w Polsce... ..	58
ROZDZIAŁ 7. Wnioski	61
ROZDZIAŁ 9. Streszczenie	62
ROZDZIAŁ 10. Summary	65
ROZDZIAŁ 11. Piśmiennictwo	68

ROZDZIAŁ 1.

Wstęp

1.1. Epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje dwie jednostki kliniczne: zator tętnicy płucnej i zakrzepicę żył głębokich. Ocena częstości występowania tych chorób jest trudna. Wpływa na to zarówno duża różnorodność stosowanych metod diagnostycznych, jak i różny przebieg choroby (w tym także bezobjawowy) (1). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest często stwierdzana sekcyjnie u pacjentów, którzy byli leczeni z przyczyn internistycznych i zmarli w szpitalu (2). Obecnie przyjmuje się, że częstość zakrzepicy żylnych u tych pacjentów jest co najmniej tak duża, jak u osób poddanych zabiegom chirurgicznym, u których występuje umiarkowane ryzyko zakrzepowo-zatorowe (3, 4).

Uważa się, że w populacji ogólnej żylna choroba zakrzepowo-zatorowa zdarza się przynajmniej raz na 1000 osób (1). W USA zapadalność na tę chorobę ocenia się na 70-113 przypadków na 100 000 na rok (5). Prowadzone we Francji badania wykazały, że incydenty zakrzepicy żył głębokich występują u około 120 osób na 100 000 na rok, a roczną częstotliwość incydentów zatoru płucnego oszacowano tam na 60-111 na 100 000 (6). W badaniach, w których rozpoznanie weryfikowano autopsją, częstość występowania zatorowości płucnej oceniono na około 55%, a częstość zakrzepicy żył głębokich na 45%. W badaniach bez autopsji zator tętnicy płucnej stwierdzono dwa razy rzadziej niż zakrzepicę żył głębokich.

Wskaźnik zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową zależy istotnie od wieku badanej populacji (7). Wzrasta on wyraźnie od wartości poniżej 1 na 100 000 na rok u dzieci, przez 30 na 100 000 na rok u ludzi młodych do ponad 500 na 100 000 na rok po 70. roku życia. Analiza amerykańskiej bazy danych wykazała, że w okresie 21 lat obserwacji, tj. między 1979 a 1999 rokiem, częstość występowania zakrzepicy żył głębokich była istotnie większa u osób powyżej 70. roku życia niż u osób w wieku od 20 do 69 lat i rosła w ciągu ostatnich 10 lat analizowanego okresu. Również zator tętnicy płucnej występował znacznie częściej u osób starszych, jednak w ciągu ostatnich 10 lat obserwacji częstość występowania tej postaci żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych nie wzrosła. Różnica między trendami w występowaniu zakrzepicy żył głębokich a zatorem tętnicy płucnej może wynikać z poprawy diagnostyki i leczenia zakrzepicy żylnych, w tym z coraz powszechniejszego wykorzystania u osób starszych ultrasonografii żył obwodowych (7).

Wyniki badań Kearona opublikowane w 2005 roku wykazały, że przypadki zdiagnozowanej zakrzepicy żylnych występują w liczbie 2 na 1000 na rok wśród populacji ogólnej (8). Choroba ta jest bardzo rzadko rozpoznawana przed 20. rokiem życia, a po 40. częstość jej występowania podwaja się w każdej następnej dekadzie życia. Ponad połowa epizodów zakrzepicy żylnych dotyczy żył głębokich, a $\frac{3}{4}$ rozpoznanych przypadków są jej pierwszymi epizodami. Częstość incydentów zakrzepicy żylnych jest porównywalna u kobiet i u mężczyzn.

Na podstawie wyników dostępnych badań epidemiologicznych szacuje się, że w naszym kraju rocznie na zakrzepicę żył głębokich zapada około 50 tys. osób, a u około 20 tys. występuje objawowy zator tętnicy płucnej (9). Wydaje się, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest rozpoznawana w Polsce zbyt rzadko. Wynika to z wielu przyczyn, do których należą: niewystarczająca świadomość częstotliwości występowania tej choroby, słaba znajomość objawów klinicznych zatoru tętnicy płucnej i zakrzepicy żył głębokich, jak również niedostateczna dostępność testów diagnostycznych, pozwalających w jednoznaczny sposób rozpoznać zator tętnicy płucnej oraz zakrzepicę żył głębokich (10).

1.2. Patomechanizm żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Do zakrzepicy żył głębokich dochodzi przy współdziałaniu trzech czynników (triada Virchowa): zwolnienia przepływu krwi żylnych, nieprawidłowości w budowie ściany żylnych

oraz zmian w składzie krwi, przejawiających się nadmierną aktywnością układu krzepnięcia i upośledzeniem układu fibrynolitycznego (11, 12). Zwolnienie przepływu krwi przez żyły głębokie kończyn dolnych jest związane ze spadkiem napięcia mięśni i osłabieniem ich siły skurczu. Skrzeplina żylna w kończynach dolnych najczęściej powstaje w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego oraz w kieszonkach zastawek żyły podkolanowej i udowej. Miejsca te są szczególnie predysponowane do zwolnienia prądu krwi, gdyż zatoki żyłne mają postać dużych komór o cienkich, mało sprężystych ścianach, a kieszonki zastawek żylnych, które znajdują się poza głównym prądem strumienia krwi żyłnej, są miejscem zakłócenia laminarnego przepływu krwi. U pacjentów unieruchomionych, u których dochodzi do zwiótczenia mięśni, zastój przepływu żylnego jest szczególnie duży. Ponieważ zastawki żyłne nie mają własnego unaczynienia, ich śródbłonek jest zaopatrywany w tlen tylko dzięki przepływającej krwi. Wykonane przed ponad 20 laty badania (13) wykazały, że gdy dochodzi do zwiótczenia mięśni kończyny dolnej przy jednoczesnym osłabieniu pompy mięśniowej, ciśnienie parcjalne tlenu przy ścianie naczyń w okolicach zastawek jest znacznie niższe niż w centralnej części jego światła. Przy zastoju krwi w naczyniach żylnych kończyn dolnych dochodzi do uszkodzenia śródbłonek zastawek. Uszkodzenie to prowadzi do osłabienia lub zniesienia jego antykoagulacyjnych właściwości i może stać się przyczyną uruchomienia mechanizmu powstawania skrzepliny. Jednak już w 1962 r. Wessler udowodnił, że do powstania w naczyniu żylnym skrzepliny nie wystarczy sam zastój krwi. Niezbędna jest również ogólnoustrojowa aktywacja krzepnięcia krwi (14).

Do wystąpienia zakrzepicy może prowadzić wiele nabytych i wrodzonych zaburzeń (15). Aby powstał skrzep hamujący krwawienie, konieczne jest współdziałanie czynników związanych ze ścianą naczyń (zwłaszcza śródbłonkiem), płytek krwi i innych elementów morfotycznych, a także osoczowych czynników krzepnięcia. Między tworzeniem się skrzepliny a jej rozpuszczaniem musi istnieć fizjologiczna równowaga (16).

Główną funkcję w procesie krzepnięcia krwi pełni szlak zewnątrzpochodny (17, 18). Pierwszą reakcją w tym szlaku jest utworzenie kompleksu czynnika tkankowego (TF) i czynnika VIIa. Kompleks ten aktywuje (w obecności fosfolipidów i jonów wapnia) czynnik X w Xa i czynnik IX w IXa (w szlaku wewnątrzpochodnym). Czynnik Xa tworzy kompleks ze swoim kofaktorem, czynnikiem Va, i przekształca protrombinę w trombinę. Ostatnią fazę krzepnięcia stanowi przejście fibrynogenu w przestrzenną sieć fibryny. Trombina odszczepia od fibrynogenu dwie pary drobnych peptydów, zwanych fibrynopeptydami A i B. Cząsteczki fibrynogenu pozbawione fibrynopeptydów, czyli monomery fibryny, spontanicznie

polimeryzują w sieć przestrzenną fibryny. Końcowym etapem jest stabilizacja polimeru fibryny. Katalizatorem tej reakcji jest aktywny czynnik XIII, powstający z nieaktywnego prekursora pod wpływem trombiny. Czynnik ten tworzy kowalencyjne wiązania krzyżowe między sąsiadującymi ze sobą włóknami fibryny.

Źródłem większości zatorów płucnych jest zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych. Materiał zatorowy w krążeniu płucnym u ponad 50% chorych pochodzi z proksymalnego odcinka żył głębokich kończyny dolnej, objętych zakrzepicą. Odsetek chorych z udokumentowaną scyntygraficznie zatorowością płucną, u których zakrzepica dotyczy dystalnych odcinków żył głębokich, wynosi 25%. Innymi źródłami zatorowości płucnej są: prawa komora serca, żyły miednicy mniejszej (zwłaszcza przypadku dużych zmian patologicznych w tym rejonie, a także u kobiet w ciąży), rzadko żyły powierzchowne lub żyły kończyn górnych (19).

Rozwój zakrzepicy żył głębokich przebiega etapowo (20, 21). We wczesnej fazie skrzeplina nie zamyka światła naczynia i może swobodnie balotować w płynącej krwi. W późniejszym etapie skrzeplina stopniowo zamyka światło naczynia, wiążąc się ze ścianą żyły, co sprzyja zwiększaniu rozmiarów zakrzepicy. W tej jednak fazie rozwoju choroby ryzyko zatorowości jest niewielkie (22). W kolejnych etapach naturalnej historii zakrzepicy żylniej dochodzi do stopniowego włóknienia skrzeplin, gdyż mnożące się komórki śródbłonna wraz w komórkami tkanki łącznej wrastają litymi pasmami w skrzeplinę, a z czasem pojawiają się w niej naczynia włosowate. Po kilku tygodniach naczynia włosowate zanikają i światło żyły zarasta bliznowatą tkanką łączną. Następnie w tkance tej dochodzi do rekanalizacji naczynia żylnego, ale przepływ krwi w tak zmienionym naczyniu jest zwykle znacznie upośledzony. W efekcie może rozwinąć się zespół pozakrzepowy (23).

1.3. Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej jest uzależnione od różnorodnych czynników. Czynniki te można ogólnie podzielić na kliniczne i biochemiczne (24, 25), a także na wrodzone i nabyte (tabela 1).

Tabela 1. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (24, 25)

Kliniczne			Biochemiczne	
Związane z unieruchomieniem	Związane z zastosowanym leczeniem	Inne	Trombofilie wrodzone	Trombofilie nabyte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie kończyn dolnych i jamy brzusznej) 2. Urazy wielonarządowe 3. Niedowład kończyn dolnych 4. Obłożna choroba leczona zachowawczo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, leczenie hormonalne) 2. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej 3. Obecność cewnika w dużych żyłach 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >40 lat 2. Niewydolność serca (NYHA III/IV) 3. Niewydolność oddechowa 4. Choroby nowotworowe 5. Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa 6. Cięża i połóg 7. Nieswoiste zapalenie jelit 8. Żylaki kończyn dolnych 9. Palenie tytoniu 10. Otyłość 11. Posocznica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedobór antytrombiny 2. Niedobór białka C 3. Niedobór białka S 4. Mutacja Leiden czynnika V 5. Mutacja genu protrombiny (wariant 20210A) 6. Niedobór kofaktora II heparyny 7. Dysfibrynogenemia 8. Hipo- i dysplazminogenemia 9. Niedobór aktywatora plazminogenu 10. Hiperhomocysteinemia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antykoagulant tocznia 2. Przeciwciała antykardiolipinowe 3. Choroby mieloproliferacyjne 4. Małopłytkowość wywołana przez heparynę

1.3.1. Kliniczne czynniki ryzyka

- Wiek > 40. roku życia;

Wiele danych wskazuje, że z wiekiem zwiększa się trombogennaść krwi, do czego może się przyczyniać zwiększona ekspresja czynnika tkankowego i wzrost poziomu czynnika VIII. U pacjentów powyżej 40. roku życia żylna choroba zakrzepowo-zatorowa pojawia się częściej niż w młodszych grupach wiekowych (26). Czynnikiem, które mają wpływ na zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej u osób starszych, są: zmniejszone napięcie mięśniowe, mniejsza aktywność fizyczna, częściej występujące u tych ludzi choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotworowe (27).

- Unieruchomienie;

Gdy chory jest unieruchomiony, dochodzi do upośledzenia jednego z podstawowych mechanizmów zapewniających przepływ krwi w kierunku dosercowym, jakim jest skurcz mięśni podudzi w czasie chodzenia. Zwolnienie przepływu krwi w żyłach kończyn dolnych powoduje niedotlenienie śródbłonna i aktywację płytek krwi oraz produkcję trombinę na powierzchni uszkodzonych komórek śródbłonna, co może prowadzić do powstania skrzepliny. Wykazano, że wystarczy nawet krótkotrwałe unieruchomienie, aby doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Z tego powodu pacjentów z ostrymi schorzeniami internistycznymi, wiążącymi się z unieruchomieniem, należy zaliczyć do grupy o dużym prawdopodobieństwie wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (28).

Predysponującą do zakrzepicy żyłnej sytuacją związaną z unieruchomieniem jest również długotrwała podróż samolotem (29, 30). Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich i związanych z nią powikłań u osób podróżujących samolotem jest jednak trudna do określenia, ponieważ objawy tej choroby mogą wystąpić po jakimś czasie od podróży i najczęściej nie są z nią związane. Na wystąpienie zakrzepicy żył głębokich w czasie podróży lotniczych ma wpływ unieruchomienie w ciasnym fotelu (pozycja utrudniająca odpływ żylny). Suche powietrze z obniżoną zawartością tlenu w kabinie samolotu i niskie ciśnienie atmosferyczne są dodatkowymi czynnikami ryzyka (31).

- Nowotwory złośliwe;

Zakrzepica żylna może poprzedzać ujawnienie się nowotworu. Jej wystąpienie zależy od triady czynników opisanych przez Virchowa, które w chorobie nowotworowej występują zawsze, choć w różnym nasileniu. Przyczyną bywa uszkodzenie ściany naczyniowej przez rosnący guz lub przez indukcję procesów zapalnych śródbłonna, zaburzenie przepływu krwi

przez naczynie i indukowanie kaskady krzepnięcia przez czynniki prokoagulacyjne, związane z komórkami nowotworowymi (32, 33, 34). Istotnym elementem sprzyjającym zakrzepicy jest spowolnienie przepływu krwi, do którego dochodzi wskutek odwodnienia chorych i długotrwałego unieruchomienia. Obecność nowotworu, a zwłaszcza złośliwego guza mózgu i gruczolakoraków, zwiększa nawet sześciokrotnie ryzyko zakrzepicy żył głębokich, niezależnie od współistnienia innych czynników. Szczególnie często zakrzepicę żylną obserwuje się u chorych, u których rozpoznano gruczolakoraki jajnika, trzustki, jelita grubego, żołądka, płuca, prostaty i nowotwór nerek. Na wzrost ryzyka wpływają także stosowane w onkologii metody terapeutyczne, do których należą: chemioterapia, leczenie immunosupresyjne, stosowanie modulatorów receptorów estrogenowych (35).

- Zaawansowana niewydolność serca;

Występowanie zakrzepicy żylnnej jest związane z unieruchomieniem pacjentów, a także z hipoksemią. Niewydolności serca towarzyszy również aktywacja układu krzepnięcia (36, 37). W zaawansowanej, zastoinowej niewydolności serca obecne są więc wszystkie elementy triady Virchowa, prowadzące do powstania zakrzepicy żylnnej (38).

- Niewydolność oddechowa;

W zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zakrzepica żylna jest spowodowana unieruchomieniem, niewydolnością prawej komory serca (zastojem żylnym) i hipoksją (39).

- Otyłość;

Otyłość nie zawsze jest zaliczana do samodzielnych czynników ryzyka żylnnej choroby zakrzepowo-zatorowej, niemniej jednak w pewnych grupach pacjentów (osoby starsze, z przebytą wcześniej zakrzepicą żylną, unieruchomione z powodu różnych chorób przewlekłych i po zabiegach operacyjnych) jest dodatkowym czynnikiem, potęgującym ryzyko wystąpienia zakrzepicy (40). Uważa się, że zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej goleni i pośladków zaburza pracę pompy mięśniowej, która spełnia główną rolę w fizjologii i patofizjologii powrotu żylnego, i umożliwia przemieszczanie się krwi w kierunku serca (41).

- Żylaki kończyn dolnych;

Żylaki kończyn dolnych są niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej. Niebezpieczeństwo wystąpienia tych powikłań jest związane z przewlekłym uszkodzeniem ściany naczyń żylnych i większą skłonnością do tworzenia się w nich skrzepliny. Ma to jednak znaczenie tylko wówczas, gdy zmiany dotyczą układu żył

głębokich. Zmiany zapalne w żyłach powierzchownych kończyn dolnych na ogół nie powodują zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (42, 43).

- Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;

Ryzyko ponownego wystąpienia zakrzepicy żył głębokich u osób z przebyłą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową wzrasta prawie ośmiokrotnie (44). Przyczyną tworzenia się nowych skrzeplin są zmniejszona aktywność fibrynolityczna i zaburzenia w przepływie krwi, spowodowane zniszczeniem wewnętrznej powierzchni ściany żyły oraz jej zastawek (45).

- Przyjmowanie leków hormonalnych (estrogeny i progestageny);

Zarówno doustne środki antykoncepcyjne, jak i hormonalna terapia zastępcza zwiększają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz zmian zakrzepowych w tętnicach (46, 47). Hormony te powodują obniżenie aktywności fibrynolitycznej, zmniejszenie napięcia ściany żył i zawartości antytrombiny oraz zwiększenie adhezyjności płytek i oporności na antykoagulacyjne działanie białka C (42). Wykazano, że kobiety przyjmujące środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą częściej niż pozostałe zapadają na zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną, a także na zawał sera i udar mózgu (48, 49). Wykazano również, że przezskórna terapia estrogenowo-progestagenowa jest pod tym względem bezpieczniejsza niż stosowanie środków doustnych (50).

- Udar mózgu powikłany niedowładem lub porażeniem kończyn;

Niebezpieczeństwo wystąpienia zakrzepicy żylną u chorych z udarem mózgu jest przede wszystkim związane z unieruchomieniem pacjenta (51). Również zwiotczenie mięśni kończyn dolnych u chorych z para- lub hemiplegią powoduje zwolnienie przepływu krwi żylną, co stwarza warunki do powstania skrzepliny (52, 53).

- Uzależnienie od tytoniu;

Udowodniono, że nikotyna i wolne rodniki z dymu tytoniowego uszkadzają śródbłonek naczyń. U palaczy stwierdzono również większe stężenie fibrynogenu, przewlekłą aktywację płytek krwi oraz podniesiony poziom czynnika XIII (54). Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylną zwłaszcza u pacjentów, u których istnieją także inne czynniki ryzyka tej choroby. Jednak wielu autorów opisuje palenie papierosów jako niezależny czynnik ryzyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (55, 56, 57).

1.3.2. Biochemiczne czynniki ryzyka (wrodzone i nabyte zaburzenia hemostazy, usposabiające do powstania zakrzepicy)

W populacji ogólnej występowanie dziedzicznych defektów hemostazy najczęściej wiąże się z obecnością mutacji typu Leiden genu czynnika V, najrzadziej zaś z niedoborem antytrombiny. Czynniki V Leiden występuje w Polsce u 5% ogółu ludności (58), jednak u pacjentów z przebytą przed 45 rokiem życia zakrzepicą żylną - u 20% (59).

A. Wrodzone

Trombofilia może być dziedzicznie uwarunkowaną skłonnością do zakrzepicy żylniej. Spowodowana jest niedoborami naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi (białka C, białka S i antytrombiny), mutacją Leiden genu czynnika V G1691A, mutacją G20210A genu protrombiny i innymi rzadziej występującymi czynnikami. Wyróżnia się dwa rodzaje niedoborów naturalnych inhibitorów krzepnięcia: typ I, w którym występuje zmniejszenie syntezy prawidłowego białka, i typ II, w którym dochodzi do jakościowego defektu cząsteczki białka. Najczęstszym objawem wrodzonej trombofilii jest zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, często nawracająca i ujawniająca się u osób młodych (przed 50. rokiem życia). Trombofilia może się objawiać również nietypowym umiejscowieniem zakrzepicy, a także jej częstymi nawrotami. Może też powodować niewydolność łożyska, przyczyniając się do samoistnych poronień, przedwczesnych porodów i innych powikłań położniczych (60).

- Niedobór antytrombiny;

Mutacje w obrębie cząsteczki antytrombiny mogą zmieniać stężenie tego białka w osoczu; zmniejszać jego aktywność inhibitorową lub zmniejszać zdolność do wiązania heparyny.

- Niedobór białka C;

Wyróżnia się dwa podtypy wrodzonego niedoboru białka C. W pierwszym przy prawidłowej zawartości antygeny występuje zmniejszenie aktywności antykoagulacyjnej białka i jego zdolności do hydrolizy aktywnego substratu chromogennego (aktywności amidolitycznej). W podtypie drugim, również przy prawidłowej zawartości antygeny, zmniejszona jest tylko aktywność antykoagulacyjna (61).

- Niedobór białka S;

Wyróżnia się trzy rodzaje niedoboru tego białka. W typie I stężenie całkowitego białka S jest zmniejszone, występuje niedobór wolnego białka S i zmniejszenie jego aktywności. W typie II stężenie całkowitego białka S jest prawidłowe, a zmniejszona jest zawartość białka

wolnego i jego aktywność. Typ III charakteryzuje się tylko zmniejszeniem aktywności białka S przy prawidłowej zawartości białka całkowitego i wolnego (61).

- Mutacja Leiden genu czynnika V;

Przyczyną tej nieprawidłowości jest zastąpienie argininy przez glutaminę w pozycji 506 w łańcuchu aminokwasowym. Prawidłowy czynnik V po aktywacji trombiną przyspiesza krzepnięcie (w kompleksie protrombinazy: czynniki Xa-Va-II+fosfolipidy). Fizjologicznym mechanizmem hamowania krzepnięcia krwi jest inaktywacja aktywnego czynnika Va przez aktywowane białko C w obecności białka S. Inaktywacja następuje przez hydrolizę wiązania peptydowego Arg506 w cząsteczce czynnika V, co powoduje rozerwanie dwóch kolejnych wiązań w tej cząsteczce. W wyniku mutacji typu Leiden nie dochodzi do hydrolizy wiązania Arg506. Osoby z tym defektem są zatem mniej wrażliwe na aktywowane białko C (62, 63).

- Hiperhomocysteinemia;

Czynnikiem ryzyka nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest również hiperhomocysteinemia zarówno wrodzona, jak i nabyta. Istnieją doniesienia wskazujące, że hiperhomocysteinemia wiąże się z występowaniem stanu prozakrzepowego przez ekspresję czynnika tkankowego i spadek wydolności antykoagulacyjnej osocza. Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń, co jest jednym z czynników uruchamiających patomechanizm powstawania skrzepliny. Z drugiej strony uszkodzenie komórek ścian naczyń wiąże się wtórnie ze wzrostem stężenia homocysteiny (64, 65).

B. NABYTE

Nabyte niedobory białka C, białka S i antytrombiny mogą występować w przebiegu takich schorzeń jak: choroby wątroby, zespół DIC, zespół nerczycowy, a także przy stosowaniu niektórych leków (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) (66).

Przykładem nabytej trombofilii jest zespół antyfosfolipidowy (67, 68). Istotą tej choroby są zaburzenia krzepnięcia, związane z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko kompleksom fosfolipidów i białek, zwłaszcza β_2 -glikoproteiny I. Przeciwciała te osłabiają naturalne mechanizmy antykoagulacyjne, choć dokładny mechanizm ich działania nie został dotąd wyjaśniony. Zespół antyfosfolipidowy występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza w toczeniu rumieniowatym układowym (69).

1.4. Stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

W zależności od stopnia zagrożenia zakrzepowego zaproponowano podział chorych na grupy według następujących stopni ryzyka (70):

- Duże; występuje w przebiegu takich chorób jak: udar mózgu z niedowładem lub porażeniem kończyn, zastoinowa niewydolność serca, wstrząs, inne choroby przebiegające z unieruchomieniem przy współistniejącej trombofilii oraz u osób powyżej 70. roku życia.
- Średnie; towarzyszy unieruchomieniu w przebiegu czynnej choroby (np. rwa kulszowa, zawał serca).
- Małe; w przebiegu różnych innych chorób z krótkotrwałym unieruchomieniem (np. odwodnienie w przebiegu niewyrównanej cukrzycy).

Podział ten ułatwia podejmowanie decyzji, dotyczącej rodzaju i intensywności leczenia, mającego na celu zapobieganie zakrzepicy żyłnej. Zakwalifikowanie chorego do grupy pierwszej jest wskazaniem do natychmiastowego wdrożenia leczenia profilaktycznego.

1.5. Diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

1.5.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe zakrzepicy żył głębokich

Zarówno miejscowe, jak i ogólne objawy zakrzepicy żyłnej mogą być nasilone w różnym stopniu. Najczęściej ujawniają się one stopniowo - w ciągu kilku dni, do tygodnia. Do rzadkości należy zarówno ich szybsze (do kilku godzin), jak i wolniejsze (do kilku tygodni) występowanie.

Do najczęstszych objawów miejscowych zakrzepicy żył głębokich zalicza się: obrzęk jednej kończyny oraz bolesność stałą lub prowokowaną przez ucisk (71). Wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby istnieje wtedy, gdy obrzęk dotyczy tylko jednej kończyny. Obrzęk stopy i podudzia sugeruje szerzenie się zakrzepicy w żyłę podkolanową i powyżej. Przy zakrzepicy zlokalizowanej w odcinku udowo-biodrowym pojawia się różnie nasilony obrzęk całej kończyny. Ból kończyny w przebiegu zakrzepicy żyłnej występuje u około połowy chorych. Potęguje się przy chodzeniu i staniu, a ustępuje przy unieruchomieniu i po włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego. Zwiększone ocieplenie skóry i jej zaczerwienienie występuje u około 20% chorych. Objawy te są wynikiem stanu zapalnego

tkanek wokół tworzącej się skrzepliny i zwiększonego przepływu krwi w naczyniach włosowatych. Jest to przyczyną często występujących w przebiegu zakrzepicy stanów podgorączkowych. W badaniu fizykalnym istotne jest badanie stopnia wypełnienia żył powierzchownych przy uniesieniu kończyny pod kątem 45°. Utrzymanie się wypełniania tych żył mimo uniesienia kończyny nasuwa podejrzenie zakrzepicy żył głębokich. Badanie palpacyjne pozwala wykryć bolesność podszwowej części stopy, okolicy ścięgna Achillesa, podudzia między kością piszczelową a strzałkową, w dole podkolanowym i na wewnętrznej powierzchni uda.

Często żylna choroba zakrzepowo-zatorowa przebiega skąpo- lub bezobjawowo. Pierwszym objawem zakrzepicy żyłnej może być gorączka o niejasnej przyczynie lub wystąpienie zatoru płucnego.

1.5.2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe zatoru tętnicy płucnej

Obraz kliniczny zatorowości płucnej może być zróżnicowany. Objawy charakterystyczne dla tej choroby występują również w innych schorzeniach, takich jak: zawał serca, ostra niewydolność lewej komory, zapalenie płuc, zapalenie opłucnej. Najczęstszymi podmiotowymi objawami są: nagła duszność, ból w klatce piersiowej i kaszel. Dolegliwościom tym czasami towarzyszą podwyższona temperatura i kołatanie serca. Wśród objawów przedmiotowych może wystąpić tachykardia, przyspieszenie oddechu i spadek ciśnienia tętniczego, co bywa przyczyną omdlenia. Stwierdzenie któregokolwiek z tych objawów powinno sugerować lekarzowi możliwość zatorowości płucnej. Może ona przebiegać w różny sposób, w zależności od kalibru i liczby zamkniętych naczyń, a także od współistniejących chorób układu oddechowego i krążenia. Częstość występowania wyżej wymienionych objawów u chorych z zatorowością płucną, u których została ona później potwierdzona, jest tylko w niewielkim stopniu większa niż u chorych, u których ją wykluczono (72).

Stopień nasilenia objawów zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych jest podstawą do rozróżnienia następujących postaci zatorowości płucnej (73):

- Masywna zatorowość płucna - postać tej choroby objawia się zaburzeniami hemodynamicznymi, takimi jak obniżenie ciśnienia tętniczego o co najmniej 40 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych, utrzymujące się ponad 15 minut bez innych widocznych przyczyn, lub wstrząs;
- Submasywna zatorowość płucna – objawia się cechami przeciążenia prawej komory z prawidłowym ciśnieniem tętniczym;

- Niemasywna zatorowość płucna – przebiega bez cech upośledzenia czynności prawej komory serca i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Każda z postaci zatorowości płucnej wymaga innych procedur terapeutycznych (24, 74).

1.5.3. Badania obrazowe stosowane w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich

- ultrasonografia;

Do badania żył kończyn używa się głowic o częstotliwości 5-7 MHz. Morfologię żyły ocenia się w prezentacji B. Badanie w miarę potrzeby może być wzbogacone o opcję kolorowego obrazowania przepływu lub Dopplera impulsowego. Badając żyły głębokie kończyn dolnych, wykonuje się następujące próby:

- ultrasonograficzną próbę uciskową;
- ocenę echogeniczności światła żyły, pozwalającą oszacować wiek skrzepliny. W prawidłowym naczyniu nie stwierdza się ech. Świeże skrzepliny mają obniżoną echogeniczność, a stare są hiperechogenne;
- ocenę wypełniania światła żyły kolorem – ubytek w wypełnianiu kolorem światła żyły świadczy o obecności skrzepliny.

Najskuteczniejszą i najczulszą metodą diagnostyki ultrasonograficznej jest ultrasonograficzna próba uciskowa (75, 76). Badanie to polega na obserwacji światła badanej żyły po uciśnięciu jej głowicą. Zdrowa żyła pod wpływem ucisku zapada się zupełnie, natomiast zamknięcie światła żyły, w której znajduje się skrzeplina, jest niemożliwe (71, 77). Jest to prosta, bezpieczna i tania metoda diagnostyki zakrzepicy żylniej.

- flebografia;

Przez wiele lat jedynym obiektywnym badaniem, potwierdzającym rozpoznanie zakrzepicy żylniej, była flebografia kontrastowa. Jest to jednak badanie inwazyjne i zbyt kosztowne, w związku z tym ogranicza się jego stosowanie. Ponadto flebografia nie może być wykonywana we wszystkich przypadkach. U części pacjentów z klinicznymi objawami zakrzepicy żylniej występują owrzodzenia, duży obrzęk kończyny, utrudniony dostęp do żyły, co uniemożliwia wykonanie tego badania. Również niebezpieczeństwo powikłań miejscowych i ogólnych po podaniu środka kontrastującego może ograniczać stosowanie flebografii. Ostatnio do diagnostyki chorób naczyń wprowadzane są środki cieniujące niskoosmolarne niejonowe, które są znacznie bezpieczniejsze, ale również kosztowne (45).

- rezonans magnetyczny;

Dokładniejszym badaniem o prawie 100% czułości i swoistości jest angiografia rezonansu magnetycznego (78). Jednak ze względu na wysoki koszt badania i małą dostępność, metoda ta jest wykorzystywana tylko w szczególnie skomplikowanych przypadkach. Stosuje się ją zwłaszcza w diagnostyce zakrzepic żył biodrowych, które są trudno dostępne badaniem ultrasonograficznym.

- inne;

Badaniami, które mają mniejsze znaczenie praktyczne w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich, są: flebografia izotopowa (po podaniu albumin znakowanych technetem ^{99m}Tc), badanie scyntygraficzne z zastosowaniem fibrynogenu znakowanego jodem ^{125}I i pletyzmografia impedancyjna. Badania te wykonuje się jedynie w wysoko specjalistycznych ośrodkach.

1.5.4. Badania obrazowe stosowane w diagnostyce zatorowości płucnej

- arteriografia płucna;

Jest to badanie radiologiczne, które wykonuje się przy użyciu środka kontrastującego, podawanego bezpośrednio do tętnicy (do niedawna „złoty standard” w diagnostyce zatorowości płucnej) (79). Jednak w związku z coraz powszechniejszą dostępnością nieinwazyjnych metod diagnostycznych, wskazania do niej uległy znacznemu ograniczeniu. Arteriografię płucną stosuje się wtedy, gdy nie można rozstrzygnąć wątpliwości metodami nieinwazyjnymi (80).

- scyntygrafia perfuzyjna płuc;

Metoda ta polega na badaniu perfuzji płucnej po dożylnym podaniu albumin znakowanych izotopem technetu. Wynik scyntygrafii perfuzyjnej ma taką samą czułość i swoistość jak arteriografia płucna, scyntygrafia jednak ma tę przewagę, że nie jest badaniem inwazyjnym (81).

- tomografia komputerowa;

Przy podejrzeniu zatorowości płucnej najczęściej stosowanym badaniem jest spiralna tomografia komputerowa tętnicy płucnej z podaniem kontrastu (82). Metoda ta z dużym prawdopodobieństwem pozwala potwierdzić rozpoznanie. Ponadto jest to badanie bezpieczne i stosunkowo łatwo dostępne w każdym szpitalu powiatowym (83).

- echokardiografia przezprzełykowa

Badanie to pozwala na ocenę światła naczyń z uwidocznieniem skrzeplin w obrębie tętnic płucnych, co jest jednoznacznym echokardiograficznym dowodem zatorowości płucnej (84).

Do grupy badań, których swoistość i czułość w rozpoznawaniu zatorowości płucnej jest mała, należą: zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie elektrokardiograficzne, badanie gazometryczne, kompresyjne badanie USG żył głębokich kończyn dolnych oraz oznaczenie stężenia D-dimerów w osoczu (85, 86). Objawy radiologiczne charakteryzują się zmniejszeniem rysunku naczyniowego dystalnie w stosunku do zaistniałego zatoru tętnicy płucnej. W przypadku zawału płuca, na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej widoczne są zagęszczenia miąższowe. W badaniu EKG, które również odzwierciedla jedynie pośrednie objawy zatorowości płucnej, można zaobserwować tachykardię, elektrokardiograficzne objawy serca płucnego, objawy niedokrwienia mięśnia sercowego i typową triadę: S_I , Q_{III} i T_{III} . W odprowadzeniach V_1 - V_5 mogą pojawić się ujemne załamki T, wymagające różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym (87). W badaniu echokardiograficznym przez ścianę klatki piersiowej stwierdza się cechy przesilenia ciśnieniowego prawej komory oraz jej niewydolności, a także powiększenie prawej komory serca, poszerzenie tętnicy płucnej i obecność nadciśnienia płucnego (88).

1.5.5. Badania laboratoryjne

W diagnostyce zakrzepicy żyłnej istotne jest oznaczanie zawartości D-dimerów w osoczu. Są to fragmenty fibryny, pochodzące ze stabilizowanego wiązaniem krzyżowymi włókniaka, który ulega proteolizie pod wpływem plazminy. Podwyższony poziom D-dimerów świadczy o tym, że w naczyniach doszło do lizy skrzepu fibrynowego. Ponieważ badanie to ma dużą wartość predykcji wyników ujemnych (około 98%), jego wartość polega na możliwości wykluczenia zakrzepicy, jeżeli uzyskujemy wynik poniżej przyjętych wartości referencyjnych (przeważnie 500 ng/ml) (89, 90, 91).

Zaburzenia gazometryczne, występujące w zatorowości płucnej, to: obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu (hipoksemia), hipokapnia oraz wzrost pH. Objawy te występują również w wielu innych schorzeniach układu oddechowego, dlatego badanie gazometryczne sugeruje jedynie możliwość zatorowości, nie potwierdzając jej jednoznacznie.

Echokardiografia w zatorowości płucnej pozwala stwierdzić powiększenie prawej komory serca, poszerzenie tętnicy płucnej i obecność cech nadciśnienia płucnego (88). Ponieważ zarówno zakrzepica żył głębokich, jak i zatorowość płucna mogą przebiegać postaci skąpoobjawowej, dlatego stwierdzone echokardiograficznie cechy nadciśnienia płucnego powinny zwrócić uwagę badającego lekarza na możliwość istnienia u badanego żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (92).

1.6. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

1.6.1. Zasady ogólne

Postępowanie terapeutyczne w ma na celu:

- szybkie zahamowanie powiększającego się zakrzepu;
- doprowadzenie do rozpuszczenia lub usunięcia zakrzepu (zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego);
- zapobieganie zatorowości płucnej (i w dalszym etapie powstaniu przewlekłego nadciśnienia płucnego);
- udrożnienie żyły i doprowadzenie do ustąpienia objawów klinicznych.

Zakrzepicę żył głębokich i niemasywną zatorowość płucną leczy się podobnie, z wykorzystaniem następujących środków:

- heparyny niefrakcjonowanej (standardowej),
- heparyn drobnocząsteczkowych,
- antykoagulantów doustnych,
- leków trombolitycznych.

Poza tym postępowanie terapeutyczne może przebiegać z wykorzystaniem leczenia chirurgicznego (trombektomia z założeniem tymczasowej przetoki tętniczo-żyłnej) oraz wszczepionych filtrów do żyły głównej dolnej. Inwazyjne metody leczenia są jednak stosowane sporadycznie, w szczególnie uzasadnionych przypadkach (24).

Przez wiele lat najpopularniejszym lekiem stosowanym w zakrzepicy żyłnej była heparyna niefrakcjonowana (standardowa). Można ją podawać (w zależności od sytuacji klinicznej) w ciągłym wlewie dożylnym lub w formie iniekcji podskórnych. Randomizowane badania wykazały, że heparyna niefrakcjonowana podawana podskórnie w dawkach terapeutycznych co 12 godzin jest tak samo skuteczna, jak jej ciągły wlew dożylny (93). Leczenie tą heparyną musi być kontrolowane za pomocą pomiaru czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), w związku z tym jest ono możliwe tylko w warunkach szpitalnych. Czas ten powinien być wydłużony 1,5-2,5-krotnie w porównaniu do średniej wartości prawidłowej lub do wartości przed leczeniem. Monitorowanie APTT jest istotne, ponieważ reakcja na heparynę standardową może być różna u poszczególnych chorych, a także zmieniać się u tego samego pacjenta (94). O działaniu przeciwzakrzepowym heparyny decyduje możliwość łączenia się jej z antytrombiną, co potęguje hamowanie aktywnych czynników krzepnięcia, zwłaszcza trombiny i czynnika X. Jednak ze względu na konieczność kontroli

laboratoryjnej, niską biodostępność (około 30%), krótki okres półtrwania i większe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, heparyna niefrakcjonowana nie jest zalecana u wszystkich chorych. Ze względu na jej krótki czas działania i możliwość łatwego zniesienia działania przeciwkrzepliwego, wskazaniem do jej stosowania jest zakrzepica u pacjentów z niewydolnością nerek, otyłością lub zagrożeniem powikłaniami krwotocznymi (9).

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się heparyny drobnocząsteczkowe (95). W aktualnych wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przedkłada się heparyny drobnocząsteczkowe nad heparynę niefrakcjonowaną, z wyjątkiem wyżej wymienionych sytuacji klinicznych (96). Mechanizm działania heparyny drobnocząsteczkowej polega na silniejszym hamowaniu czynnika Xa (aktywnego czynnika X) niż czynnika IIa (trombiny). Heparyny te nie są wiązane przez białka w surowicy krwi, co decyduje o ich dużej dostępności biologicznej (około 90%). Mają też długi okres półtrwania (mogą być podawane raz na dobę) i przewidywalną aktywność biologiczną. Poza tym są łatwe w podawaniu, nie wymagają kontroli laboratoryjnej i mogą być stosowane w leczeniu ambulatoryjnym. Również powikłania po zastosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych występują rzadziej niż po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (97).

Wśród leków należących do antykoagulantów doustnych główne znaczenie mają pochodne hydroksykumaryny. Mechanizm działania tych leków polega na zakłóceniu metabolizmu witaminy K. W wyniku tego powstają nieaktywne w procesie hemostazy czynniki krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). W Polsce jest stosowany acenokumarol – preparat o średnio długim okresie półtrwania (około kilkudziesięciu godzin). W czasie leczenia konieczne jest monitorowanie wskaźnika protrombinowego w postaci INR, który jest proporcjonalny do efektu przeciwzakrzepowego i powinien być utrzymywany w przedziale 2,0 – 3,0 u chorych z zakrzepicą żylną.

Ostatnio do leczenia i profilaktyki zakrzepicy żyłnej został wprowadzony syntetyczny pentasacharyd pod nazwą fondaparynuks (98). Jest to inhibitor czynnika Xa, a mechanizm jego działania polega na odwracalnym wiązaniu się z cząsteczką antytrombiny, co powoduje unieczynnienie przez antytrombinę aktywnego czynnika X. W związku z tym zmniejsza się ilość wytwarzanej trombiny, co hamuje tworzenie i narastanie zakrzepu. Lek ten zalecany jest do profilaktyki przeciwzakrzepowej głównie u pacjentów poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym (99).

1.6.2. Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W leczeniu zakrzepicy żył głębokich wykorzystuje się metody farmakologiczne oraz mechaniczne. W uzasadnionych przypadkach wdraża się także postępowanie inwazyjne.

A. Metody mechaniczne;

Leczenie uciskowe: założenie bandaża elastycznego lub specjalnych pończoch o określonym stopniu ucisku na kończynę znacznie ułatwia odpływ żylny (100). Mechaniczne metody mają szczególne znaczenie w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej (101). Na noc pończochę lub bandaż należy zdejmować, a podudzie układać wyżej niż klatka piersiowa. Przeciwwskazaniem do leczenia uciskowego jest zaawansowana miażdżycza tętnic kończyn dolnych. Inną metodą mechaniczną jest stosowanie pneumatycznego ucisku przerywanego.

Uruchomienie: ruch znacznie wspomaga odpływ żylny, dlatego wskazane jest możliwie najwcześniejsze uruchamianie chorego. Optymalnym momentem pionizacji jest druga doba po stwierdzeniu zakrzepicy lub od dnia zmniejszenia dolegliwości bólowych. Przed uruchomieniem chory powinien mieć założoną na kończynę opaskę uciskową (102).

B. Metody farmakologiczne;

Leczenie przeciwkrzepliwe: leczenie heparyną standardową lub drobnocząsteczkową należy rozpocząć u każdego chorego podejrzanego o zakrzepicę żył głębokich, nie czekając na wyniki badań diagnostycznych (103, 104). Ze względu na wygodne dawkowanie bez konieczności laboratoryjnego monitorowania efektu antykoagulacyjnego, preferuje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. Jeżeli przewiduje się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe, należy równocześnie zastosować acenokumarol w dawkach utrzymujących INR w przedziale 2-3.

Leczenie trombolityczne: mechanizm działania leków trombolitycznych polega na konwersji plazminogenu w enzym proteolityczny – plazminę. Plazmina trawi włóknik zawarty w zakrzepie (wywołuje trombolizę), dzięki czemu szybko udrażnia naczynie (105). Zagroza jednak wystąpieniem powikłań krwotocznych, dlatego leczenie to wskazane jest w sytuacjach, gdy pacjentowi z zakrzepicą żylną grozi utrata kończyny, a czas trwania objawów nie przekracza 72 godz. (9, 106).

C. Metody inwazyjne;

Trombektomia żylna: u chorych z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych nie jest to metoda zalecana do rutynowego stosowania. Wykorzystuje się ją wyłącznie w sytuacji zagrożenia utratą kończyny, gdy nie można zastosować leczenia fibrynolitycznego (107).

Filtry: umieszczanie filtru w żyłę główną dolną u chorych z zakrzepicą jest zalecane, gdy inne metody leczenia nie przynoszą pożądanego efektu (24). Stosowane są one u osób ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej (np. pacjenci z chorobą nowotworową), w celu zapobieżenia zatorowości płucnej (108).

1.6.3. Leczenie zatorowości płucnej

A. Metody farmakologiczne:

Przeciwwkrzepliwe; niemasywną i submasywną zatorowość płucną z wykorzystaniem środków farmakologicznych leczy się w ten sam sposób, jak zakrzepicę żył głębokich. Preferowane jest stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej i kontynuacja leczenia acenokumarolem.

Fibrynolityczne; masywna zatorowość płucna z powodu wysokiego ryzyka zgonu wymaga leczenia fibrynolitycznego. Stosuje się je po wykluczeniu dwóch bezwzględnych przeciwwskazań, jakimi są czynne krwawienie z narządów wewnętrznych i przebyte samoistne krwawienie wewnątrzczaszkowe. Optymalnym leczeniem masywnego zatoru tętnicy płucnej jest dożylny podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu. Ze względu jednak na wysoką cenę, leczenie to nie jest dostępne w większości polskich szpitali. Chorych z masywnym zatorem tętnicy płucnej leczy się w Polsce najczęściej streptokinazą, podając ją w dawce 1,5 mln jednostek w ciągu 2 godzin, a po trzygodzinnej przerwie stosowany jest ciągły dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej (18 j.m/kg/godz. pod kontrolą APTT). Rzadziej stosuje się tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) – alteplazę. Kontynuacją leczenia przeciwzakrzepowego jest podawanie acenokumarolu w dawce zależnej od INR. Wspomagająco stosuje się również tlenoterapię i aminy katecholowe (24).

B. Metody inwazyjne;

Embolektomia płucna: zabieg ten polega na usunięciu skrzepliny z tętnicy płucnej.

Rozważenie możliwości takiej terapii jest sugerowane w przypadku chorych, u których leczenie przeciwkrzepliwe jest przeciwwskazane lub nieskuteczne. Warunkiem zastosowania tej metody jest natychmiast dostępny doświadczony zespół kardiochirurgiczny (109).

1.7. Powikłania leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Do powikłań związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym należą: krwawienia, małopłytkowość, osteoporoza, odczyny alergiczne, hypoaldosteronizm, martwica skóry, łysienie, wzrost poziomu aminotransferaz w surowicy.

1.7.1. Krwawienia

Najczęściej występującym powikłaniem u chorych leczonych heparyną są krwawienia (110, 111). Zwykle objawiają się one podbiegnięciami krwawymi w miejscach wstrzyknięć, łatwym siniaczeniem się lub krwinkomoczem. Duże krwawienia (np. z przewodu pokarmowego lub do ośrodkowego układu nerwowego) zdarzają się rzadko (około 1% przypadków). Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych zwiększa się wraz ze wzrostem APTT powyżej 2,5 razy w stosunku do wartości przed leczeniem. Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększają również takie schorzenia jak: czynna choroba wrzodowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nowotwory złośliwe, urazy, kamica nerkowa oraz skaza krwotoczna (112). Do wystąpienia krwawień podczas leczenia heparyną predysponuje także równoczesne podawanie niektórych leków (aspiryna, kortykosteroidy, niesterydowe leki przeciwzapalne) oraz zaawansowany wiek chorego.

1.7.2. Małopłytkowość

Rzadziej występującym powikłaniem podczas leczenia heparyną jest małopłytkowość. Występuje ona częściej u chorych otrzymujących terapeutyczne dawki heparyny dożylnie niż u pacjentów przyjmujących dawki profilaktyczne (113). Małopłytkowość wywołana przez heparynę może przebiegać w dwóch postaciach: jako wczesna, nieimmunologiczna (typ I) oraz późna immunologiczna (typ II). Pierwsza z nich jest odwracalna, przebiega łagodnie i nie wymaga odstawienia heparyny (nie ma znaczenia klinicznego). Natomiast typ II pojawia się u chorych, otrzymujących przez dłuższy czas dożylnie heparynę niefrakcjonowaną. Powikłanie to charakteryzuje się silną aktywacją płytek przez przeciwciała klasy IgG. W wyniku tego

dochodzi kolejno do nadkrzepliwości, zakrzepicy i w efekcie do spadku poziomu płytek krwi. Przed rozpoczęciem leczenia heparyną pacjenci z tym schorzeniem charakteryzują się prawidłową liczbą płytek. Po kilku dniach pojawia się u nich małopłytkowość, której mogą towarzyszyć ciężkie, czasem zagrażające życiu powikłania zakrzepowe, nasilające się mimo podawania heparyny (114). Wystąpienie objawów małopłytkowości poheparynowej typu II zobowiązuje lekarza do natychmiastowego odstawienia heparyny i jest przeciwwskazaniem do stosowania jej u tego chorego w przyszłości. W leczeniu stosuje się rekombinowaną hirudynę lub danaparoid sodu. Ostatnio pojawiają się doniesienia o skuteczności leczenia małopłytkowości poheparynowej fondaparynuksem (115).

1.7.3. Inne powikłania

U osób wymagających podawania heparyny przez ponad sześć miesięcy może dojść do zwiększenia resorpcji kości (osteoporoza). Przyczyną tego jest poheparynowa aktywacja kolagenazy. Proces ten powoduje odwracalną demineralizację kości i ustępuje po zakończeniu leczenia heparyną (116, 117).

Inną rzadką komplikacją poheparynową jest skórna reakcja alergiczna. Może ona wystąpić pod postacią pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia (I typ nadwrażliwości, tzw. natychmiastowy lub anafilaktyczny, związany z obecnością licznych mastocytów) lub martwicy skóry (III typ nadwrażliwości, związany z powstawaniem kompleksów immunologicznych) (118). Może również przybierać postać dobrze ograniczonego rumienia bez martwicy skóry, co jest efektem nadwrażliwości typu IV, tzw. opóźnionego lub komórkowego. W procesie tym istotną rolę odgrywa gromadzenie się monocytów i makrofagów. Skórna reakcja alergiczna związana z zastosowaniem heparyny najczęściej występuje między 3. a 10. dniem od początku jej podawania (119).

Pozostałe komplikacje, związane z leczeniem heparyną, występują bardzo rzadko i mają niewielkie znaczenie kliniczne. Wszelkie powikłania leczenia przeciwzakrzepowego najrzadziej występują po zastosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych (120).

1.8. Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stanowi duży problem zdrowia publicznego. Często bezobjawowy przebieg tego schorzenia bywa przyczyną zgonów, którym można by zapobiec dzięki profilaktyce (99). Jest ona jednak zbyt rzadko stosowana z powodu niedoceniającego zagrożenia zakrzepicą żylną oraz obawy przed powikłaniami krwotocznymi, związanymi z leczeniem przeciwkrzepliwym (121, 122). W ostatnich latach unowocześniono zarówno diagnostykę, jak i terapię chorób żył, co podniosło efektywność leczenia i przyczyniło się w znacznym stopniu do rozpowszechnienia profilaktyki przeciwzakrzepowej (22).

Skuteczność i opłacalność profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych najwcześniej udowodniono u pacjentów oddziałów zabiegowych. Z tego względu jest ona od wielu lat stosowana zwłaszcza w chirurgii i ortopedii (123, 124). Dopiero od pięćdziesiątych lat XX wieku w światowym piśmiennictwie medycznym są publikowane artykuły, które prezentują wyniki randomizowanych badań, dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych zachowawczo (125, 126). Na tej podstawie opracowano wytyczne postępowania profilaktycznego. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami American College of Chest Physicians (ACCP) (24) wskazane jest profilaktyczne użycie leków przeciwkrzepliwych u pacjentów oddziałów internistycznych. Preferowane są głównie heparyny, zwłaszcza jeśli stopień ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest oceniany przynajmniej jako średni (127, 96).

W ostatnich latach pojawiło się wiele przekonujących dowodów na poparcie tezy, że pacjenci hospitalizowani z przyczyn internistycznych mogą odnieść korzyść z profilaktyki przeciwzakrzepowej. Preferuje się u nich stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia głębokiej zakrzepicy żylnych (128). Zgodnie z obowiązującymi standardami każdy pacjent powinien podlegać starannej ocenie, służącej zdefiniowaniu ryzyka wystąpienia u niego żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Obowiązkiem lekarza jest zapewnienie choremu leczenia adekwatnego do stopnia ryzyka, zwłaszcza u pacjentów unieruchomionych i chorych przewlekle.

Do niedawna głównymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów oddziałów zachowawczych były ostry zawał serca i niedokrwienny udar mózgu. Zalecenia dotyczące pacjentów z innymi schorzeniami internistycznymi wzbudzały kontrowersje. W 1995 roku ACCP zaleciło stosowanie heparyn u pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza z niewydolnością serca i/lub

zakażeniem w obrębie klatki piersiowej (129). Dopiero w roku 2001 zalecenia ACCP objęły również pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiej choroby płuc, nowotworu złośliwego i unieruchomionych z powodu innych schorzeń internistycznych (130).

Najważniejszym badaniem, które spowodowało zmiany zaleceń w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych w oddziałach zachowawczych, było badanie MEDENOX (131). Było to randomizowane badanie z użyciem enoksaparyny i placebo. Czas unieruchomienia uczestniczących w nim pacjentów nie przekraczał 3 dni. Znamionym jest, że już tak krótki okres unieruchomienia wystarczył, żeby u prawie 15% osób otrzymujących placebo rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Badanie to jednoznacznie udowodniło, że stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej jest celowe, skuteczne i bezpieczne.

Opublikowane w 2005 roku zaktualizowane wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (24) przyczyniły się do upowszechnienia wiedzy dotyczącej tych zagadnień. Dzięki temu zwiększyły się szanse pacjentów na prawidłowe zapobieganie i leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, a także właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań leczenia przeciwzakrzepowego. Opublikowane w tej aktualizacji wskazania dotyczą dorosłych chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, pacjentów z chorobą nowotworową, kobiet ciężarnych, a także chorych internistycznych.

Zalecana profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych leczonych zachowawczo odnosi się do pacjentów z udarem niedokrwiennym, niewydolnością serca, ciężką chorobą układu oddechowego oraz chorych unieruchomionych z obecnością dodatkowego czynnika ryzyka zakrzepicy żyłnej. We wszystkich tych przypadkach jest wskazane profilaktyczne podawanie heparyny drobnocząsteczkowej lub heparyny niefrakcjonowanej w dawce zależnej od masy ciała. Wytyczne określają długość trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych chirurgicznych, nie precyzują jednak czasu prowadzenia tej profilaktyki u chorych internistycznych (24).

ROZDZIAŁ 2.

Założenia i cele pracy

Choroby związane z unieruchomieniem stanowią wskazanie do wdrożenia profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Wobec powszechności problemu wydaje się zasadnym przeprowadzenie badania, które byłoby próbą określenia optymalnego czasu profilaktyki przeciwzakrzepowej w realiach szpitala powiatowego.

Celem przedstawionego badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch modeli profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej, nadroparyny (model I – profilaktyka stosowana tylko w czasie unieruchomienia pacjenta, model II – profilaktyka stosowana w czasie unieruchomienia i dodatkowo 10 kolejnych dni po uruchomieniu), u pacjentów z ostrymi schorzeniami internistycznymi, leczonych w oddziale wewnętrznym szpitala w Rabce-Zdroju.

Cele szczegółowe badania obejmują następujące zagadnienia:

1. Czy podawanie nadroparyny jest bezpieczne i skuteczne w obu modelach profilaktyki?
2. Czy zależność między liczbą czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych a wystąpieniem jej objawów jest porównywalna w obu zastosowanych modelach profilaktyki?
3. Który z czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u badanych pacjentów łączy się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia tej choroby mimo zastosowanej profilaktyki?

ROZDZIAŁ 3

Pacjenci

Badanie przeprowadzono w Szpitalu SPZOZ w Rabce-Zdroju, w oddziale chorób wewnętrznych, w którym jest leczonych ok. 1800 osób rocznie. Do badania włączono 300 chorych.

3.1. Kryteria włączenia do badania

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

- czas hospitalizacji w oddziale co najmniej 6 dni;
- okres unieruchomienia od 3 do 14 dni (przyjęto, że chory unieruchomiony, to osoba, która z powodu swojej choroby nie jest w stanie przejść samodzielnie, tj. bez pomocy innych osób, kilku kroków);
- wiek chorych >40 lat;
- brak objawów klinicznych (obrzęk podudzia lub całej kończyny dolnej, ból kończyny dolnej) i ultrasonograficznych (dodatni wynik ultrasonograficznej próby uciskowej) zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych.

Do badania kwalifikowano chorych, hospitalizowanych i unieruchomionych z następujących przyczyn:

- a) ostra choroba układu oddechowego (zaostrenie przewlekłej, obturacyjnej choroby płuc, zapalenie płuc lub oskrzeli o ciężkim przebiegu z niewydolnością oddechową, niewymagającą jednak wspomagania oddechu). Rozpoznanie oparto na objawach podmiotowych (duszność, kaszel), wyniku badania fizykalnego (zmiany osłuchowe nad polami płucnymi) i wyniku badań dodatkowych, takich jak zdjęcie radiologiczne płuc i badanie gazometryczne krwi tętniczej;
- b) niewydolność serca (klasa III/IV NYHA) – rozpoznanie postawione na podstawie wywiadu (duszność spoczynkowa), badania fizykalnego (osłuchowe cechy zastoiny w płucach, wątroba zastoinowa, obrzęki obwodowe) i badań dodatkowych (EKG, RTG klatki piersiowej, w wybranych przypadkach echokardiografia);

- c) zaburzenia krążenia mózgowego z trwałym lub przemijającym niedowładem połowicznym – rozpoznanie postawione na podstawie wyniku badania neurologicznego i tomografii komputerowej mózgu;
- d) odwodnienie (głównie w przebiegu niewyrównanej cukrzycy lub biegunki i wymiotów) – rozpoznanie postawione na podstawie wywiadu (wielomocz, biegunka, wymioty), badania fizykalnego (suchość śluzówek, spadek elastyczności skóry) i badań laboratoryjnych (stężenie glukozy i/lub sodu);
- e) ostre dolegliwości neurologiczne uniemożliwiające poruszanie się (najczęściej rwa kulszowa) – rozpoznanie postawione na podstawie wyników badania neurologicznego i badań radiologicznych.

Każdy z pacjentów był uruchamiany możliwie najwcześniej, jak tylko pozwalał na to jego stan zdrowia.

3.2. Kryteria wyłączenia z badania

Przyjęto następujące kryteria wyłączenia z badania:

- a) konieczność stosowania leczniczych dawek nadroparyny;
- b) przebyta w ciągu ostatnich 6 miesięcy choroba z unieruchomieniem;
- c) aktualnie stosowane leczenie przeciwzakrzepowe (poza kwasem acetylosalicylowym, który nie ma znaczenia w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej);
- d) przeciwwskazania do podawania heparyny drobnocząsteczkowej (obciążenie wysokim ryzykiem krwawienia lub z wcześniej stwierdzonym uczuleniem na ten lek);
- e) choroba nowotworowa;
- f) zaburzenia psychiczne;
- g) alkoholizm.

Projekt prezentowanego badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetyki przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie (Nr 61/KBL/OIL/2004).

ROZDZIAŁ 4.

Metody

Badanie przeprowadzono metodą próby otwartej z randomizacją. Każdego z badanych pacjentów oceniano pod kątem następujących czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej:

- wiek > 70 lat,
- niewydolność serca,
- żylaki kończyn dolnych,
- otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$),
- palenie papierosów (co najmniej 10 papierosów dziennie w okresie nie mniejszym niż ostatni rok),
- przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (dokumentacja medyczna lub wywiad potwierdzający kilkumiesięczne leczenie przeciwkrzepliwe w przeszłości),
- leczenie hormonalne (estrogeny, progestageny),
- odwodnienie (cechy kliniczne i laboratoryjne),
- policytomia (liczba erytrocytów powyżej $5,5 \times 10^{12}/l$).

Po oszacowaniu stopnia zagrożenia zakrzepicą żylną pacjenci byli przypisywani do jednej z trzech grup, w zależności od stopnia zagrożenia zakrzepowego. Ryzyko to określano jako małe, średnie lub duże (70). U każdego wstępnie zakwalifikowanego do badania pacjenta wykonano ultrasonograficzną próbę uciskową (aparatem GE LOGIQ 200 PRO, sondą liniową 6-9 MHz), ponieważ warunkiem włączenia do badania było wykluczenie zakrzepicy żyłnej u pacjenta w dniu przyjęcia. Wykonywano czteropunktową ultrasonograficzną próbę uciskową: tuż poniżej więzadła pachwinowego (żyła udowa wspólna) oraz w dole podkolanowym (żyła podkolanowa) w obu kończynach dolnych. Badanie żyły udowej wykonuje się u pacjenta w pozycji leżącej, natomiast żyłę podkolanową można badać w różnych ułożeniach chorego. Preferowana jest pozycja stojąca, która ułatwia dostęp do żył i lepsze ich wypełnienie (77, 132).

Wszyscy włączeni do badania pierwszą ultrasonografię żył mieli wykonaną w pozycji leżącej (badanie żyły udowej) oraz, ze względu na unieruchomienie związane z chorobą podstawową, w pozycji półsiedzącej (badanie żyły podkolanowej).

Wszystkim pacjentom wykonywano podstawowe badania laboratoryjne, w tym: morfologię krwi, stężenie glukozy, sodu, potasu, wapnia, mocznika, kreatyniny, a także D-dimerów. Ich poziom ustalano przy użyciu testu immunologicznego do oznaczania ilościowego stężenia D-dimerów w pełnej krwi żyłnej (aparatem CARDIAC leader firmy Roche Diagnostics). Zgodnie z zaleceniami producenta zakres wartości referencyjnych wynosił do 500 ng/ml.

Badanie miało dwa etapy:

Etap 1. - od dnia przyjęcia do szpitala do zakończenia profilaktycznego podawania nadroparyny;

Zakwalifikowanych do badania randomizowano do dwóch grup o równej liczebności (grupa I i grupa II). Przydzielenie do każdej z tych grup odbywało się losowo według listy randomizacyjnej, ustalonej przez osobę niezaangażowaną w badanie. Pacjentom zakwalifikowanym do badania włączono nadroparynę (Fraxiparine firmy GlaxoSmithKline). Preparat ten, jako jedyny z heparyn drobnocząsteczkowych, znajduje się w receptariuszu szpitalnym.

Pacjenci otrzymywali ten lek w dawce profilaktycznej zależnej od masy ciała: osoby ważące do 70 kg otrzymywały 0,4 ml nadroparyny na dobę (tj. 3800 j.m.), osoby ważące ponad 70 kg – 0,6 ml nadroparyny na dobę (tj. 5700 j.m.) zgodnie z zaleceniami producenta.

- grupa I - profilaktykę nadroparyną stosowano tylko w czasie unieruchomienia pacjenta,
- grupa II – profilaktykę nadroparyną stosowano w czasie unieruchomienia i dodatkowo przez 10 dni.

W trakcie podawania nadroparyny pacjenci byli obserwowani pod kątem ewentualnych powikłań, związanych z zastosowaniem tego leku, takich jak krwawienia i odczyny alergiczne. W czasie hospitalizacji badano co najmniej dwukrotnie morfologię krwi (w odstępach 3-5 dni) z liczbą płytek w celu wykrycia ewentualnej trombocytopenii. Nie uznawano za powikłanie podbiegnięć krwawych w miejscu wstrzyknięcia leku, ponieważ występują one u większości chorych leczonych heparyną.

Etap 2. – od dnia zakończenia profilaktycznego podawania nadroparyny przez 90 dni;

Po zakończeniu leczenia profilaktycznego każdy pacjent miał ponownie wykonaną ultrasonograficzną próbę uciskową. Kontrolne oznaczenie poziomu D-dimerów wykonywano w dniu zakończenia profilaktyki (4-6 godzin po ostatnim wstrzyknięciu nadroparyny).

Podczas 2. etapu badania pacjenci byli obserwowani pod kątem potencjalnych objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przy wypisie ze szpitala każdy z badanych otrzymał pisemną informację na temat następujących objawów, sugerujących wystąpienie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (71, 73):

- obrzęk kończyny dolnej,
- ból i/lub zaczerwienienie skóry kończyny dolnej,
- nagłe zasłabnięcie,
- nagłe występujące uczucie szybkiego bicia serca,
- nagła duszność i/lub ból w klatce piersiowej,
- nagły, niewyjaśniony spadek ciśnienia tętniczego.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów, pacjent miał się natychmiast zgłosić w szpitalu lub skontaktować telefonicznie z lekarzem prowadzącym badanie. Także pacjenci, u których nie wystąpiły w czasie obserwacji żadne niepokojące objawy, poddani zostali kontrolnemu badaniu końcowemu po upływie 90 (\pm 10) dni.

Do zebrania danych dotyczących pacjentów objętych badaniem służył kwestionariusz, wypełniany na podstawie wywiadu i przeprowadzonego badania. Uwzględniał on następujące informacje: wiek, płeć, przyczynę i czas unieruchomienia, czas podawania nadroparyny, czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej, stopień zagrożenia zakrzepicą żylną, wyniki ultrasonograficznej próby uciskowej, poziom D-dimerów oraz zaobserwowane objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także objawy ewentualnych powikłań po zastosowaniu leczenia przeciwwkrzepliwego (wzór kwestionariusza stanowi załącznik do niniejszej pracy).

Przyjęto, że głównym łącznym punktem końcowym badania jest wystąpienie incydentu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako proksymalna zakrzepica żylna kończyn dolnych (rozpoznana na podstawie wyniku ultrasonograficznej próby uciskowej), lub zgonu.

W analizie końcowej uwzględniono przypadki zatorowości płucnej, przebiegające z objawami klinicznymi, jeśli stwierdzono dodatni wynik angiotomografii komputerowej płuc. U osób bez objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz z ujemnym wynikiem

ultrasonograficznej próby uciskowej wykonanej po zakończeniu obserwacji nie wykonywano badania tomograficznego płuc.

W ocenie bezpieczeństwa profilaktyki w badanych schematach uwzględniono wystąpienie powikłań krwotocznych (poza podbiegnięciami krwawymi w miejscu wstrzyknięcia leku), małopłytkowości wywołanej przez heparynę i reakcji alergicznych, związanych z podawaniem nadroparyny.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA 7.1 PL. Zebrane dane podsumowano wyliczając statystyki opisowe – średnia oraz odchylenie standardowe (SD). W przypadku zmiennych jakościowych wyliczono liczebność oraz procent osób w poszczególnych grupach.

Za pomocą testu Shapiro-Wilka sprawdzono, czy rozkład danych jest normalny. Porównanie dwóch grup przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta lub w przypadku rozkładu danych innego niż normalny, za pomocą testu Manna-Whitneya. Powiązania między zmiennymi oceniano za pomocą analizy korelacji.

We wszystkich analizach za istotne przyjęto wyniki, dla których wartość prawdopodobieństwa testowego p była mniejsza od przyjętego poziomu istotności ($p < 0,05$).

ROZDZIAŁ 5.

Wyniki

5.1. Charakterystyka pacjentów

W ciągu dwóch lat włączono do badania 300 pacjentów, w tym 145 kobiet (48,4%) i 155 mężczyzn (51,6%), hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń internistycznych. Istotną większość stanowili pacjenci po 70. roku życia (62,6%). Średni wiek kobiet wynosił 64,3 ($\pm 3,5$) roku, zaś mężczyzn 69,2 ($\pm 4,5$) roku (tabela 4).

Tabela 4. Wiek badanych (n = 300)

Wiek (lata)	Liczba osób	%
41-50	14	4,7
51-60	27	9,0
61-70	71	23,7
71-80	135	45,0
>80	53	17,6

Najczęstszą przyczyną unieruchomienia była ostra choroba układu oddechowego – 165 osób (55%), w tym u 93 osób zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a u 72 zapalenie płuc (tabela 5).

Tabela 5. Przyczyny unieruchomienia badanych chorych (n = 300)

Przyczyna unieruchomienia	Liczba osób	%
Ostra choroba układu oddechowego	165	55,0
Niewydolność serca (NYHA III/IV)	73	24,3
Niedokrwienie mózgu	37	12,3
Odwodnienie	23	7,7
Ostry zespół korzeniowy	2	0,7

Wśród badanych pacjentów przeważali chorzy, których czas unieruchomienia mieścił się w granicach 3 do 7 dni (79%). Średni czas unieruchomienia badanych pacjentów wynosił 4,8 ($\pm 0,99$) dnia.

Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej były wiek powyżej 70 lat (59%) i niewydolność serca (51,3%). Co dziesiąty z badanych pacjentów był aktywnym palaczem papierosów (średnia liczba wypalanych papierosów wynosiła 10/dz. przez ostatnie 20 lat).

Tabela 6. Czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej u badanych pacjentów (n = 300)

Czynniki ryzyka	Liczba osób	%
Wiek > 70 lat	177	59,0
Niewydolność serca	154	51,3
Palenie papierosów	30	10,0
Otyłość	27	9,0
Żylaki kończyn dolnych	17	5,6
Odwodnienie	8	2,6
Policytomia	7	2,3
Leczenie hormonalne	4	1,3
Przebyta zakrzepica żylna	3	1,0

Średnie stężenie D-dimerów u pacjentów zakwalifikowanych do badania przy przyjęciu do szpitala wynosiło 870 (± 30) ng/ml. U 64,7% z nich poziom D-dimerów przekraczał 500 ng/ml. Morfologia krwi u wszystkich badanych utrzymywała się w normie, jedynie liczba leukocytów przekraczała zakres wartości referencyjnych u ponad połowy pacjentów (średnie wartości: RBC – 4,2 $10^{12}/l$, WBC – 8,3 $10^3/mm^3$, HGB – 14,2 g/dl, HCT – 42,2%, PLT –

260 10³/mm³). Średnie wartości pozostałych badań laboratoryjnych przedstawiały się następująco: mocznik: 5,8 mmol/l, kreatynina: 91,88 µmol/l, glikemia: 4,61 mmol/l, sód - 142,1 mmol/l, potas - 4,51 mmol/l, wapń - 1,19 mmol/l).

5.2. Analiza porównawcza dwóch randomizowanych grup

5.2.1. Charakterystyka wyjściowa

W wyniku randomizacji utworzono dwie grupy pacjentów (po 150 osób każda), które różniły się czasem podawania nadroparyny (grupa I – czas stosowania profilaktyki był równy czasowi unieruchomienia pacjenta, grupa II – czas stosowania profilaktyki przedłużony w stosunku do okresu unieruchomienia o 10 dni).

Obie tak utworzone grupy nie różniły się pod względem wieku (średni wiek: grupa I – 66,2 roku, grupa II – 69, 4 roku; p = 0,9) ani płci (M: grupa I – 54,00%, grupa II – 49,33%; p = 0,4). Przyczyny unieruchomienia w grupie I i II były następujące (tabela 7):

Tabela 7. Przyczyny unieruchomienia w obu randomizowanych grupach

Przyczyna unieruchomienia	Grupa I (n = 150)	%	Grupa II (n = 150)	%	p
Ostra choroba układu oddechowego	71	47,3	94	62,7	0,07
Niewydolność serca (NYHA III/IV)	41	27,4	32	21,3	0,2
Niedokrwienie mózgu	21	14,0	16	10,7	0,3
Odwodnienie	15	10,0	5	5,3	0,02
Ostry zespół korzeniowy	2	1,3	0	0	0,4

Średni czas unieruchomienia w grupie I wynosił 5,1 (±1,4) dnia, a w grupie II 4,5 (±1,1) dnia (p = 0,2).

Wśród czynników ryzyka istotna statystycznie różnica w obu grupach (I : II) dotyczyła palenia papierosów (14% : 6%, p = 0,02) oraz odwodnienia (4,67% : 0,67%, p = 0,03).

W obydwu grupach stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową był podobny (p = 0,7). Największy odsetek stanowili pacjenci obciążeni dużym ryzykiem rozwoju zakrzepicy żyłnej (tabela 8).

Tabela 8. Stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową wśród pacjentów obu grup

Stopień zagrożenia zakrzepicą żylną	Grupa I (n = 150)	%	Grupa II (n = 150)	%
Mały	37	24,7	31	20,7
Średni	32	21,3	35	23,3
Duży	81	54,0	84	56,0

Ultrasonograficzna próba uciskowa wykonana w pierwszej godzinie pobytu w szpitalu była ujemna u wszystkich włączonych do badania. W grupach różniących się czasem stosowania profilaktyki liczba pacjentów z podwyższonym poziomem D-dimerów przy przyjęciu była porównywalna ($p = 0,9$) (tabela 9).

Tabela 9. Poziom D-dimerów a czas trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej

D-dimery	Grupa pacjentów z krótkim czasem stosowania profilaktyki (n = 150)				Grupa pacjentów z długim czasem stosowania profilaktyki (n = 150)			
	≤500 ng/ml		>500 ng/ml		≤500 ng/ml		>500 ng/ml	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
I badanie (wstępne)	52	34,7	98	65,3	54	36,0	96	64,0
II badanie (kontrolne)	67	44,7	83	55,3	120	80,0	30	20,0

5.2.2. Przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej

Czas trwania profilaktyki z zastosowaniem nadroparyny w grupie I wynosił średnio 5,1 ($\pm 1,4$) dnia, zaś w grupie II – 14,5 ($\pm 1,8$) dni ($p = 0,03$).

W czasie trwania profilaktyki żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu. Nie stwierdzono również w tym okresie zgonu żadnego z badanych. Wykonywana w tym czasie morfologia krwi u większości pacjentów utrzymywała się w normie, podobnie jak wyniki innych podstawowych badań laboratoryjnych.

Nie zaobserwowano przypadku małopłytkowości poheparynowej. U wszystkich pacjentów stwierdzono podbiegnięcia krwawe w miejscach wstrzyknięcia nadroparyny, nie wystąpiły natomiast istotne powikłania krwotoczne. U jednej osoby wystąpiła reakcja alergiczna pod postacią drobnogrudekowej swędzącej osutki w miejscu wstrzyknięcia nadroparyny w ostatnim (szóstym) dniu podawania. Wysypka ustąpiła po miejscowym zastosowaniu 1% kremu hydrokortyzonowego. U wszystkich badanych w dniu zakończenia profilaktyki przeciwzakrzepowej stwierdzono ujemny wynik ultrasonograficznej próby uciskowej.

Po zakończeniu podawania nadroparyny u 62,3% (187 osób) stwierdzono poziom D-dimerów poniżej 500 ng/ml. Podwyższony (>500 ng/ml) utrzymywał się nadal u 37,7% badanych (113 osób). Istnieje istotne powiązanie ($p = 0,00001$) między czasem podawania nadroparyny a poziomem D-dimerów po zakończeniu profilaktyki. Średnie stężenie D-dimerów w pierwszym dniu po zakończeniu profilaktyki w grupie I wynosiło 515 (± 40) ng/ml, zaś w grupie II – 440 (± 40) ng/ml ($p = 0,8$). Najwyższy poziom D-dimerów stwierdzono u pacjentów będących w stanie ogólnym ciężkim w wyniku zaawansowanej niewydolności serca i zapalenia płuc o ciężkim przebiegu.

5.3. Przebieg dalszej obserwacji

W dalszej obserwacji stwierdzono, że punkty końcowe wystąpiły u 17 pacjentów (5,8%). Spośród nich dwie osoby zmarły. Pozostałym 298 pacjentom wykonano po raz trzeci ultrasonograficzną próbę uciskową (do trzech miesięcy po zakończeniu profilaktyki) według przyjętych standardów dla tego badania (133). U 15 z nich (5%) stwierdzono obecność proksymalnej zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej (dodatni wynik ultrasonograficznej próby uciskowej). Cztery osoby z tej grupy nie zgłaszały żadnych dolegliwości, związanych z obecnością zakrzepicy. U pozostałych najczęstszą dolegliwością był ból i obrzęk podudzia (5 osób) lub tylko sam obrzęk kończyny, bez dolegliwości bólowych (6 osób). Objawy takie, jak:

omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność, tachykardia wystąpiły u 3 badanych, u których równocześnie stwierdzono dodatnią próbę uciskową (przykładowe zdjęcia dodatniego i ujemnego wyniku ultrasonograficznej próby uciskowej znajduje się w załączniku do niniejszej pracy).

Punkty końcowe w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie o krótszym czasie profilaktyki wystąpiły u 8% (12 osób), zaś w grupie o wydłużonym czasie profilaktyki – u 3,3% (5 osób). Zgony (1,3% - 2 osoby) wystąpiły w grupie o krótszym czasie profilaktyki. Zaobserwowano tendencję ($p = 0,08$) do częstszego występowania punktów końcowych u osób z krótszym czasem profilaktyki.

5.3.1. Zgony

Obydwa zgony miały miejsce w domu, w 30. i 52. dniu po zakończeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej. Z relacji członków rodziny zmarłych pacjentów wynika, że w obydwu przypadkach zgon był poprzedzony silnym bólem w klatce piersiowej z towarzyszącą dusznością i nastąpił przed przybyciem pogotowia ratunkowego. W żadnym przypadku nie wykonano badania autopsyjnego.

Przypadek pierwszy

Mężczyzna lat 73, otyły, palący papierosy, przyjęty do oddziału z powodu odwodnienia wywołanego biegunką i wymiotami po błędzie dietetycznym. Od 10 lat chorował na cukrzycę typu 2, leczoną insuliną. Rok wcześniej przebył niedokrwienny udar mózgu z trwałym niedowładem połowicznym lewostronnym o niewielkim nasileniu, umożliwiającym samodzielne poruszanie się bez kul.

Przy przyjęciu stwierdzono fizykalne cechy odwodnienia (suchość skóry i śluzówek), hiperglikemię (19,3 mmol/l) i nieznaczną hipernatremię (150 mmol/l). Badanie radiologiczne wykazało niewielkie zagęszczenia zapalne w dole płuca prawego.

W leczeniu zastosowano antybiotyk oraz wlew dożylny z insuliny i płynów infuzyjnych. Profilaktykę przeciwzakrzepową nadroparyną włączono w pierwszym dniu leczenia w dawce 0,6 ml na dobę i prowadzono ją przez czas unieruchomienia pacjenta (8 dni). Hipernatremia ustąpiła po nawodnieniu pacjenta. Po unormowaniu glikemii chorego w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu. Czas pobytu w szpitalu wynosił 10 dni.

Stwierdzone czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej: wiek, otyłość (BMI 34 kg/m²), odwodnienie, niedowład kończyny dolnej, palenie papierosów (od 50 lat palił 20 papierosów

dziennie). Ultrasonograficzna próba uciskowa, wykonana w dniu przyjęcia oraz w dniu zakończenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, była ujemna. Poziom D-dimerów przy przyjęciu – 920 ng/ml, po zakończeniu profilaktyki – 710 ng/ml.

Chory zmarł nagle, 30 dni po zakończeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Przypadek drugi

Mężczyzna lat 71 przyjęty do oddziału z powodu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i nadciśnienia płucnego w jej przebiegu oraz z cechami niewydolności prawokomorowej. W wywiadzie przebyta przed 4 laty zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej.

Przy przyjęciu stwierdzono nasiloną duszność spoczynkową, sinicę obwodową, obrzęki podudzi. Ciśnienie tętnicze 160/100 mmHg. Badania laboratoryjne wykazały polycytemię (RBC – $6,9 \cdot 10^{12}/l$, HGB – 17,1 g/dl, HCT – 57,3%) i znaczną hipoksemię w gazometrii krwi tętniczej ($O_2\text{sat}$ – 84,4%, PO_2 – 50,1 mmHg, PCO_2 – 49,9 mmHg). Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało: zmniejszenie powietrzności w obu szczytach płuc i polach podobojczykowych z widocznymi zmianami włóknistymi, wzmożony rysunek naczyniowy przywnękowy obu płuc, zrosty nad kopułami przepony, prawidłową sylwetkę serca. W leczeniu zastosowano tlenoterapię, leki broncholityczne (β_2 -mimetyk długo działający, aminofilinę), odwadniające, hipotensyjne (ACEI, Ca-bloker). Profilaktykę przeciwzakrzepową nadroparyną w dawce 0,4 ml na dobę włączono pierwszego dnia pobytu i prowadzono przez czas unieruchomienia (6 dni). Wykonano również upust krwi. Po zastosowaniu leczenia chory w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu. Czas pobytu w szpitalu wynosił 12 dni.

Stwierdzone czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej: wiek, polycytemia i przebyta zakrzepica żył głębokich. Ultrasonograficzna próba uciskowa, wykonana w dniu przyjęcia oraz w dniu zakończenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, była ujemna. Poziom D-dimerów przy przyjęciu – 850 ng/ml, po zakończeniu profilaktyki – 690 ng/ml. W 52. dniu po zakończeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorego wystąpiły nagła duszność i silny ból w klatce piersiowej. Zgon nastąpił po kilku minutach od pojawienia się objawów, przed przybyciem pogotowia ratunkowego.

5.3.2. Proksymalna zakrzepica żył głębokich

W ciągu trzymiesięcznej obserwacji po zakończeniu profilaktyki u 5% (15 osób) stwierdzono ultrasonograficzne objawy proksymalnej zakrzepicy żył głębokich. Średni wiek tych pacjentów wynosił 71 lat. Kobiety stanowiły 52,9% (n = 9) tej populacji. Czas podawania nadroparyny u 10 chorych (66,6%) był równy czasowi unieruchomienia (grupa I), zaś u pozostałych 5 był przedłużony o 10 dni (grupa II). Chorzy, u których wystąpiła zakrzepica żył głębokich mimo przedłużonego trwania profilaktyki, należeli do grupy pacjentów o dużym stopniu zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Średnia liczba czynników ryzyka u tych chorych wynosiła 3,4 (głównie zaawansowany wiek, niewydolność serca, otyłość, palenie papierosów). W grupie pacjentów o krótkim czasie stosowania profilaktyki średnia ta była niższa i wynosiła 2,3 (p = 0,02). Spośród przyczyn unieruchomienia osób z dodatnim punktem końcowym (n = 17) najczęstszą była ostra choroba układu oddechowego (52,9%) (tabela 10).

Tabela 10. Przyczyna unieruchomienia chorych z zakrzepicą żył głębokich

Przyczyna unieruchomienia	Liczba osób (n = 15)	%
Ostra choroba układu oddechowego	8	52,9
Niewydolność serca NYHA III/IV	4	23,6
Niedokrwienie mózgu	2	17,7
Odwodnienie	1	5,8

Czas unieruchomienia w grupie pacjentów z potwierdzoną zakrzepicą żył głębokich (n = 15) wynosił średnio 8 (\pm 3) dni i blisko dwukrotnie przewyższał średni czas unieruchomienia pozostałych pacjentów (p = 0,002).

Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych była niewydolność serca (tabela 11).

Tabela 11. Czynniki ryzyka chorych z zakrzepicą żył głębokich

Czynnik ryzyka	Liczba pacjentów (n = 15)	%
Niewydolność serca	13	86,6
Wiek >70 lat	10	66,7
Otyłość	4	26,7
Palenie papierosów	4	26,7
Przebyty epizod zakrzepicy żyłnej	3	20,0
Leczenie hormonalne (estrogeny, progestageny)	2	13,3
Żylaki kończyn dolnych	1	6,7
Odwodnienie	1	6,7
Policytemia	1	6,7

U 88,3% pacjentów stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową określono jako duży (średnia liczba czynników ryzyka 2,9). Pozostali (11,7%) byli zagrożeni w stopniu średnim (średnia liczba czynników ryzyka 2,4).

W ciągu trzech miesięcy obserwacji u 19 pacjentów wystąpiły objawy, mogące sugerować zakrzepicę żył głębokich. Spośród tej grupy u 11 potwierdzono ją ultrasonograficzną próbą uciskową. Najczęstszym (52,9%) objawem sugerującym wystąpienie zakrzepicy żyłnej był obrzęk podudzia. Ponadto u 4 pacjentów, którzy nie zgłaszali dolegliwości charakterystycznych dla zakrzepicy żyłnej, ultrasonograficzną próbą uciskową potwierdzono obecność tego schorzenia.

U wszystkich chorych, u których doszło do punktu końcowego, poziom D-dimerów oznaczony w ostatnim dniu profilaktyki był podwyższony i wynosił średnio 820 (± 30) ng/ml, podczas gdy u pozostałych chorych wynosił 490 (± 30) ng/ml ($p = 0,00001$).

5.4. Charakterystyka osób, u których wystąpiły punkty końcowe

Analiza porównawcza wyników 17 badanych, u których wystąpiły punkty końcowe (grupa A - punkty końcowe +), i pozostałych uczestników badania (grupa B - punkty końcowe -) wykazała, że najliczniej w obu grupach byli reprezentowani chorzy po 70. roku życia (tabela 12).

Tabela 12. Porównanie grup A i B pod względem wieku pacjentów

Wiek	Punkty końcowe + n = 17	%	Punkty końcowe - n = 283	%
41-50	1	5,9	17	6,0
51-60	1	5,9	25	8,8
61-70	5	29,3	67	23,7
71-80	8	47,1	123	43,5
>80	2	11,8	51	18,0

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie grup wiekowych między pacjentami, u których wystąpiły punkty końcowe, w porównaniu z pozostałymi ($p = 0,9$). Podobnie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie płci ($p = 0,7$).

Porównywalne były także przyczyny unieruchomienia w obu grupach ($p = 0,9$) (tabela 13).

Tabela 13. Porównanie grup A i B ze względu na przyczynę unieruchomienia

Przyczyna unieruchomienia	Punkty końcowe + n = 17	%	Punkty końcowe - n = 283	%	P
Ostra choroba oskrzelowa	9	52,9	157	55,5	0,8
Niewydolność krążenia	4	23,5	68	24,0	0,8
Udar mózgu	3	17,7	37	13,1	0,9
Odwodnienie	1	5,9	19	6,7	0,7
Ostry zespół korzeniowy	0	0	2	0,7	0,2

Zarówno w grupie, w której wystąpiły punkty końcowe, jak i u pozostałych pacjentów najczęstszą przyczyną unieruchomienia Nie stwierdzono powiązania statystycznego między wystąpieniem punktów końcowych a przyczyną unieruchomienia.

Chorzy, u których wystąpiły punkty końcowe, byli unieruchomieni przez czas dłuższy (średnio o 6 dni) niż chorzy, u których punkty końcowe nie wystąpiły (tabela 14).

Tabela 14. Porównanie grup A i B ze względu na czas unieruchomienia

	Punkty końcowe + n = 17	%	Punkty końcowe – n = 283	%
1. (3-7 dni)	8	47,1	219	77,4
2. (8-14dni)	9	52,9	64	22,6

Średni czas unieruchomienia pacjentów z dodatnimi punktami końcowymi wynosił 8 ($\pm 2,1$) dni i był dłuższy niż u pozostałych o 4,1 dnia. Zaobserwowano istotne powiązanie między czasem unieruchomienia a wystąpieniem punktów końcowych ($p = 0,001$).

Czas trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych, u których wystąpiły punkty końcowe, przedstawiono poniżej (tabela 15).

Tabela 15. Porównanie grup A i B ze względu na czas trwania profilaktyki

Czas trwania profilaktyki	Punkty końcowe + n = 17	%	Punkty końcowe – n = 283	%	p
I (do 1. dnia po uruchomieniu) (n = 150)	12	70,6	138	48,8	0,08
II (do 10. dnia po uruchomieniu) (n = 150)	5	29,4	145	51,2	0,08

U osób, u których wystąpiły punkty końcowe, ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej było duże lub średnie (tabela 16).

Tabela 16. Porównanie grupy A i B pod względem stopnia zagrożenia zakrzepicą żylną

Zagrożenie zakrzepicą żylną	Punkty końcowe + n = 17	%	Punkty końcowe – n = 283	%	p
1. małe	0	0	68	24,0	0,6
2. średnie	2	11,8	65	23,0	0,04
3. duże	15	88,2	150	53,0	0,009

Wystąpiło istotne powiązanie między dużym stopniem zagrożenia zakrzepicą żylną a pojawieniem się punktów końcowych ($p = 0,009$).

Rozkład czynników ryzyka w grupach A (punkty końcowe +) i B (punkty końcowe –) przedstawiała się następująco (tabela 17):

Tabela 17. Porównanie grup A i B pod względem czynników ryzyka

Czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej	Punkt końcowy + n = 17	%	Punkt końcowy – n = 283	%	p
Niewydolność serca	13	76,5	137	48,4	0,04
Wiek >70	10	58,9	172	60,8	0,8
Otyłość	4	23,5	19	6,7	0,03
Palenie papierosów	4	23,5	26	9,2	0,13
Przebyta zakrzepica żylna	3	17,6	0	0	0,003
Leczenie hormonalne	2	11,8	2	0,7	0,005
Odwodnienie	2	11,8	10	3,5	0,3
Żylaki kończyn dolnych	1	5,9	13	4,6	0,7
Policytomia	1	5,9	5	1,8	0,7

Do najczęstszych czynników ryzyka w obu grupach należały niewydolność serca i zaawansowany wiek. Zaobserwowano istotne statystycznie powiązanie między wystąpieniem punktów końcowych a przebytą zakrzepicą żylną ($p = 0,003$) oraz leczeniem hormonalnym ($p = 0,005$). Stwierdzono częstsze występowanie punktów końcowych u osób z otyłością ($p = 0,03$ [OR 3,76; 95% CL 1,05-13,46]), oraz z niewydolnością serca ($p = 0,04$ [OR 3,73; 95% CL 1,14-12,14]).

U pacjentów, którzy byli obarczeni więcej niż jednym czynnikiem ryzyka, punkty końcowe występowały częściej niż u chorych z jednym z tych czynników. Stwierdzono, że występuje istotna ($p = 0,001$) różnica w kształcie rozkładu czynników ryzyka między grupą A a grupą B. W grupie A (z dodatnimi punktami końcowymi) znajduje się proporcjonalnie więcej osób z większą liczbą czynników ryzyka. Mediana w tej grupie ($Me = 2$) jest istotnie wyższa od mediany w grupie B, obejmującej osoby bez punktów końcowych ($Me = 1$).

ROZDZIAŁ 6.

Dyskusja

Przedstawione wyniki jednośrodkowego badania z randomizacją, prowadzonego u 300 pacjentów, wskazują, że u chorych, leczonych w szpitalu z powodu chorób internistycznych związanych z kilkudniowym unieruchomieniem, stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej zarówno tylko podczas unieruchomienia, jak i dodatkowo przez 10 dni jest bezpieczne i istotnie zmniejsza częstość występowania incydentów zakrzepowych w układzie żylnym. Zaobserwowano, że dłuższa profilaktyka za pomocą nadroparyny w tej grupie chorych wiąże się z tendencją do zmniejszenia częstości zakrzepicy żył głębokich bez zwiększenia ryzyka działań niepożądanych w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu profilaktyki. Badanie to wpisuje się w toczącą się na świecie dyskusję na temat optymalizacji czasu profilaktyki u chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, a protokół niezakończony jeszcze badania EXCLAIM wskazuje, że przeważa pogląd o korzyściach klinicznych z wydłużania profilaktyki przeciwzakrzepowej (135).

6.1. Uwagi dotyczące metodologii badania

6.1.1. Kryteria włączenia

W badaniach skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej, takich jak: MEDENOX (131), PROTECT (134), jak również w analizie zbiorczej Cohena i wsp. (136) unieruchomienie pacjenta było istotnym kryterium włączenia. Przyjęto, że w prezentowanym badaniu zostaną uwzględnieni pacjenci unieruchomieni przez 3-14 dni, a średnia wyniosła ostatecznie 4,8 dnia. Granice te wynikały z analizy przebiegu hospitalizacji w oddziale wewnętrznym za rok 2004, która wykazała, że 90% chorych hospitalizowanych z przyczyn, zaliczonych do kryteriów włączenia, przebywa w szpitalu od 3 do 14 dni. Ponadto wzięto pod uwagę kryteria włączenia przyjęte w innych badaniach dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej, w których okres ten był zróżnicowany, w zależności od przyjętych założeń (131, 134, 136), nigdzie jednak nie

był dłuższy niż 16 dni. Najkrótszy czas unieruchomienia przyjęto w badaniu MEDENOX (do 3 dni) (131), najdłuższy zaś w badaniu PROTECT (12 -16 dni) (134).

Ponieważ wraz z wiekiem rośnie ryzyko zakrzepicy żyłnej i jej powikłań (8, 26), w prezentowanym badaniu brali udział jedynie pacjenci powyżej 40. roku życia. Średnia wieku badanych wynosiła 66,5 roku i była zbliżona do średniej wieku hospitalizowanych w oddziale wewnętrznym Szpitala w Rabce-Zdroju w roku 2004 (69 lat). Również do badania MEDENOX (131) kwalifikowano pacjentów po 40. roku życia. W badaniu PROTECT (134) przedział wiekowy pacjentów obejmował 18 - 85 lat, natomiast do analizy zbiorczej Cohena i wsp. (136) włączono chorych powyżej 60. roku (tabela 20). Jednak objęcie badaniem osób w średnim i podeszłym wieku wydaje się odzwierciedlać większość hospitalizowanych chorych o istotnym ryzyku rozwoju zakrzepicy.

Jednostki chorobowe, przyjęte jako kryteria włączenia, były wzorowane na badaniu MEDENOX (131) (ostra choroba układu oddechowego, niewydolność serca, rwa kulszowa) oraz badaniu PROTECT (134) (zaburzenia krążenia mózgowego z niedowładem połowicznym). Ponadto do badania włączono pacjentów z odwodnieniem, ponieważ zwiększa ono ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej u osób unieruchomionych (42) i jest stosunkowo częstą przyczyną hospitalizacji w oddziale wewnętrznym.

6.1.2. Kryteria wyłączenia

W prezentowanym badaniu przyczynami wykluczenia pacjenta z grupy badanej były: konieczność przyjmowania leczniczych dawek heparyny drobnocząsteczkowej, przebyta w ostatnich 6 miesiącach choroba z unieruchomieniem, aktualnie stosowane leczenie przeciwzakrzepowe (poza aspiryną) oraz przeciwwskazania do leczenia heparyną. Podobne kryteria wykluczenia przyjęto także w innych badaniach dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej, takich jak MEDENOX (131) lub badanie Bergmanna i Neuharta (128).

W wielu dużych badaniach dotyczących profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (MEDENOX [131], FRONTLINE [33], Prandoni i wsp. [34]) analizie poddawano również chorych, u których przed hospitalizacją rozpoznano chorobę nowotworową. Chorzy ci stanowią grupę szczególnie predysponowaną do epizodów zakrzepowo-zatorowych. Szacuje się, że kliniczne objawy zakrzepicy żył głębokich występują u ok. 15% pacjentów z chorobą nowotworową, natomiast badania autopsyjne potwierdziły powikłania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u 90% osób tej populacji (137).

Zakrzepica związana z obecnością nowotworu złośliwego ma złożoną patogenezę, w której istotną rolę odgrywają: zaburzenia przepływu krwi (spowodowane przez unieruchomienie, zastój naczyniowy i niedotlenienie), uszkodzenie ściany naczyniowej (zwłaszcza śródbłónka) przez naciek komórek nowotworowych oraz zaburzenia w składzie krwi, wywołujące adhezję i agregację płytek oraz aktywację metabolizmu kwasu arachidowego i tworzenie trombiny. Nowotwór aktywuje procesy krzepnięcia na drodze mechanizmów nieswoistych (m.in. uszkodzenie komórek gospodarza przez guz, indukcja reakcji zapalnej) oraz mechanizmów swoistych (indukcja wytwarzania trombiny bezpośrednio przez produkty komórek nowotworowych, m.in. czynnik tkankowy, prokoagulant nowotworowy, i pośrednio przez cytokiny z komórek nowotworowych, m.in. TNF- α , interleukina 1 β oraz czynnik wzrostu śródbłónka naczyń) (137, 138). Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zakrzepowych, poza unieruchomieniem, znacznie zwiększają onkologiczne procedury terapeutyczne. Stosowane przy chemioterapii centralne cewniki żyłne również predysponują do zakrzepicy żyłnej (139). U pacjentów z chorobą nowotworową występuje także większe ryzyko krwawień, związane z zaburzeniem funkcji płytek lub niedoborami czynników krzepnięcia oraz uszkodzeniem naczynia krwionośnego (140, 141). Chorobom nowotworowym towarzyszą więc liczne czynniki ryzyka, które wychodzą znacząco poza zakres przyjęty dla prezentowanego badania.

W badaniach dotyczących profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród chorych internistycznych chorzy z rozpoznaną chorobą nowotworową na ogół byli uwzględniani. Wśród pacjentów objętych badaniem Bergmanna i Neuharta (128) odsetek chorych z nowotworem wynosił 23,5%, w badaniu Fraisse'a i wsp. (39) – odsetek ten wynosił 2,8%, w analizie zbiorczej Cohena i wsp. (136) – 14,5%, zaś w badaniu MEDENOX (131) – 12,3%. Do prezentowanego badania nie włączono jednak pacjentów z chorobą nowotworową przede wszystkim dlatego, że chorzy ci byli objęci opieką przez specjalistyczne ośrodki, co uniemożliwiało ich ciągłą obserwację. Biorąc pod uwagę stosunkowo małą liczebność badanej populacji, kompletność obserwacji miała podstawowe znaczenie dla siły wnioskowania w tym badaniu.

6.1.3. Kompletność obserwacji

W dużych wieloośrodkowych badaniach początkowa liczba pacjentów różni się od liczby pacjentów poddanych końcowej analizie. Zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine wiarygodność danych zależy między innymi od odsetka chorych, których los na końcu badania nie jest znany, a badania, w których odsetek ten przekracza 20% wyjściowej liczby uczestników uważa się jako mało wiarygodne (133). Odsetek badanych, którzy z różnych powodów nie zostali uwzględnieni w końcowej analizie, wynosił: w badaniu MEDENOX (131) – 6,4%, w analizie zbiorczej Cohena i wsp. (136) – 4,1%, w badaniu PROTECT (134) – 10,1%, w badaniu Bergmanna i Neuharta (128) – 4,2%. W prezentowanym badaniu wszyscy włączeni pacjenci zostali poddani analizie końcowej, co jest niewątpliwie zaletą, wynikającą głównie z jednośrodkowego charakteru badania. Ze względu na rejonowy zasięg szpitala w Rabce, wszyscy pozostawali pod stałą kontrolą prowadzącego badanie. Dzięki temu ich los był znany, co pozwoliło z dużą dozą prawdopodobieństwa wykluczyć przeoczenie jawnego klinicznie punktu końcowego.

6.1.4. Punkty końcowe

Przyjęte w przedstawianym badaniu punkty końcowe były wzorowane na badaniu MEDENOX (131), w którym miarą skuteczności profilaktyki było wystąpienie objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon. Bezpieczeństwo natomiast oceniano na podstawie częstotliwości występujących krwawień, małopłytkowości i miejscowych reakcji skórnych. Krwawienie kwalifikowano jako punkt końcowy, jeżeli było jawne i wymagało transfuzji 2 lub więcej jednostek masy erytrocytarnej lub wiązało się ze spadkiem hemoglobiny o 2,0 g/dl. Małopłytkowość rozpoznawano, jeżeli stwierdzono spadek liczby płytek krwi o 50% w porównaniu z wartością wyjściową. Jako miejscową reakcję skórą uznawano osutkę w miejscu wstrzyknięcia.

Metody diagnostyczne stosowane w innych badaniach w celu potwierdzenia rozpoznania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej) obejmowały: flebografię (MEDENOX [131], Cohen i wsp. [136]), USG Doppler (MEDENOX [131], PROTECT [134]) lub tomografię komputerową (MEDENOX [131], PROTECT [134]). W prezentowanym badaniu głównym punktem końcowym, dotyczącym skuteczności, było wystąpienie proksymalnej zakrzepicy żył głębokich, diagnozowanej za pomocą ultrasonograficznej próby uciskowej, lub zgon. Czteropunktowa (dotycząca żyły

podkolanowej i udowej wspólnej w obu kończynach) ultrasonograficzna próba uciskowa stosowana w prezentowanym badaniu jest wystarczająco czułą (95%) metodą (75, 76), dostępną w większości szpitali. Przyjmuje się, że około 50% przypadków zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych przebiega bezobjawowo (71), zatem w celu uzyskania wiarygodnych danych było konieczne wykonanie próby uciskowej u wszystkich pacjentów. Także w prezentowanym badaniu spośród 15 osób, u których badaniem ultrasonograficznym potwierdzono wystąpienie zakrzepicy żyłnej, u 4 (26%) przebieg choroby był bezobjawowy. Niewątpliwie wykonywanie w czasie obserwacji dokładnego badania USG układu żylnego kończyn dolnych mogłoby zwiększyć odsetek osób, u których zdiagnozowano zakrzepicę żylną kończyny dolnej, zwłaszcza odcinka dystalnego. W punktach końcowych prezentowanego badania nie uwzględniono zatorowości płucnej, ponieważ nie było możliwe wykonanie spiralnej angiotomografii płuc u wszystkich, u których wystąpiły objawy, mogące sugerować tę postać żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie można zatem wykluczyć, że liczba punktów końcowych jest niedoszacowana i nie obejmuje skąpoobjawowych lub wręcz bezobjawowych przypadków zatorowości płucnej. Jednak dzięki kompletności obserwacji z całą pewnością można stwierdzić, że nie doszło do incydentu submasywnej lub masywnej zatorowości płucnej w czasie trwania badania, jeśli przyjmiemy, że wystąpienie zgonu jest oddzielnym punktem końcowym. Nawet przyjęcie przypadków zgonu jako potencjalnych przypadków masywnej zatorowości płucnej przynosi dokładne oszacowanie istotnych klinicznie incydentów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

6.1.5. Rodzaj i zasady profilaktyki przeciwzakrzepowej

W badaniu zastosowano w profilaktyce heparynę drobnocząsteczkową – nadroparynę. W dużych, wieloośrodkowych badaniach dotyczących profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej częściej wykorzystywano inne preparaty heparyny drobnocząsteczkowej (np. enoksaparynę [131, 128], dalteparynę [142], certoparynę [134], a także heparynę standardową [128] oraz pentasacharyd – fonadaparynuks [136]).

O wykorzystaniu nadroparyny w prezentowanym badaniu przesądziła jej dostępność w aptece szpitalnej. W czasie prowadzenia badania nadroparyna była jako jedyna z heparyn drobnocząsteczkowych uwzględniona w receptariuszu szpitalnym. Profilaktyczna dawka nadroparyny została ustalona w zależności od masy ciała pacjenta, według kryteriów przyjętych

w badaniu Fraisse'a i wsp. (39), dotyczącym profilaktyki zakrzepicy żyłnej nadroparyną w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W prezentowanym badaniu nie stosowano placebo. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi wszyscy pacjenci zagrożeni żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w stopniu dużym lub średnim muszą otrzymać profilaktykę (24). Zaślepienie badania niewątpliwie zwiększyłoby siłę wniosków. Jednak przeprowadzenie badania z użyciem placebo tak, aby przez 10 dni po uruchomieniu wszyscy chorzy dostawali wstrzyknięcia, wymagałoby udziału i wsparcia firmy produkującej heparynę. Przedstawione badanie ma charakter wstępny i może być podstawą do zaprojektowania nowego badania metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją.

W prezentowanym badaniu pacjenci byli randomizowani do dwóch grup (1:1), różniących się czasem trwania profilaktyki. W pierwszej grupie czas ten był równy czasowi unieruchomienia i wynosił średnio 4,8 dnia, zaś w drugiej grupie był wydłużony o 10 dni. Czas trwania profilaktyki wybrano arbitralnie, opierając się na dostępnych badaniach z randomizacją oraz na protokole toczącego się nadal badania EXCLAIM (135). Badanie to ma na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej, w zależności od czasu jej trwania. Obejmuje ono pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń internistycznych. W ciągu pierwszych 10 (± 4) dni wszyscy pacjenci otrzymują profilaktykę (enoksaparynę w dawce 40 mg na dobę). Po tym okresie następuje randomizacja, w której wyniku jedna grupa badanych otrzymuje nadal enoksaparynę przez 28 dni (± 4 dni), a druga grupa w tym samym czasie otrzymuje placebo. Nie są jeszcze znane ostateczne wyniki EXCLAIM, ale wydaje się, że wydłużenie czasu profilaktyki przynajmniej w niektórych grupach chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych jest korzystne.

W innych badaniach czas profilaktyki nie był powiązany z okresem unieruchomienia i wynosił w badaniu MEDENOX (131) 6-14 dni, w badaniach PROTECT (134) 12-16 dni, w analizie zbiorczej Cohena i wsp. (136) 6-14 dni, zaś w badaniu Bergmanna i Neuharta (128) profilaktykę stosowano przez 10 dni.

6.2. Analiza czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W prezentowanym badaniu, podobnie jak w innych badaniach dotyczących profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jako czynniki predysponujące do wystąpienia zakrzepicy żyłnej poza unieruchomieniem oceniano: zaawansowany wiek, przebytą zakrzepicę żył głębokich, terapię hormonalną, niewydolność serca, otyłość, żyłki kończyn dolnych, odwodnienie, palenie papierosów, polycytemię (128, 131, 134, 136). Średnia liczba czynników

ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w prezentowanym badaniu wynosiła 2,4 i może być porównywalna ze średnią liczbą czynników ryzyka w badaniu MEDENOX (131), która wynosiła 2,1, oraz w badaniu Lamy’ego i wsp. (127) porównującym enoksaparynę z heparyną niefrakcjonowaną - 2,9.

W dotychczas opublikowanych badaniach dotyczących prewencji żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej najczęściej występującym schorzeniem, wiążącym się z koniecznością włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, były ostra choroba układu oddechowego oraz niewydolność serca, natomiast inne wskazania do profilaktyki w poszczególnych badaniach występowały z mniejszą częstotliwością (tabela 18).

Tabela 18. Najczęstsze wskazania do profilaktyki w przykładowych badaniach

Lp.	Wskazanie do prewencji zakrzepicy żylnej	Odsetek pacjentów			
		badanie MEDENOX	badanie Bergmanna i Neuharta	analiza zbiorcza Cohena i wsp.	badanie prezentowane
1.	Niewydolność serca	35,2	19,6	24,7	24,3
2.	Ostra choroba układu oddechowego	53,1	24,4	17,2	55,0
3.	Niedokrwienie mózgu	-----	8,7	-----	12,3
4.	Odwodnienie	-----	18,2	-----	7,7
5.	Terapia hormonalna	1,4	-----	-----	1,3
6.	Przebyta zakrzepica żylna	8,2	8,3	4,2	1,0

Także w trwającym badaniu EXCLAIM (135) przyczyną unieruchomienia jednej trzeciej pacjentów była ostra choroba układu oddechowego, co może potwierdzać, że schorzenie to (wraz z niewydolnością serca) jest najczęściej występującym wskazaniem do włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej wśród chorych internistycznych.

6.3. D-dimery a czas trwania profilaktyki

D-dimery są produktem rozkładu fibrynogenu. Ich stężenie jest miarą fibrynolitycznej aktywności osocza oraz produkcji fibryny, zatem pośrednio również tendencji prozakrzepowej. Stężenie D-dimerów w zakresie referencyjnym pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (91). Zwiększony obrót fibryną stwierdza się również u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, u których występują

czynniki sprzyjające zakrzepicy, takie jak: uszkodzenie śródbłonka naczyń (związane z niedotlenieniem), aktywacja czynników krzepnięcia (np. protrombiny), zwolnienie przepływu krwi i policytomia (143). Także u chorych, u których stwierdzono ostrą chorobę układu oddechowego, obserwuje się podwyższony poziom D-dimerów, ponieważ nasilony proces zapalny wiąże się ze wzmożoną generacją trombiny, a konsekwencji fibryny (144). Innymi sytuacjami klinicznymi wiążącymi się ze zwiększonym obrotem fibryną są udar mózgu (145, 146) oraz zaawansowany wiek (>80 lat) (71).

W prezentowanym badaniu każdy pacjent miał dwukrotnie (w dniu rozpoczęcia profilaktyki przeciwzakrzepowej i bezpośrednio po jej zakończeniu) wykonywane badanie poziomu D-dimerów. Spośród 300 pacjentów objętych badaniem, w dniu przyjęcia do szpitala u 64,6% poziom D-dimerów przekraczał 500 ng/ml. Ponieważ zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych u pacjentów włączonych do badania wykluczono ultrasonograficzną próbą uciskową, wykonaną w dniu rozpoczęcia profilaktyki przeciwzakrzepowej, przyjęto, że przyczyną podwyższonego poziomu D-dimerów u większości hospitalizowanych była choroba podstawowa, będąca przyczyną hospitalizacji.

W grupach różniących się czasem stosowania profilaktyki liczba pacjentów z podwyższonym poziomem D-dimerów przy przyjęciu oraz samo stężenie D-dimerów były porównywalne. W grupie pacjentów, u których profilaktykę zakończono w dniu uruchomienia, odsetek osób z podniesionym poziomem D-dimerów w osoczu po zakończeniu profilaktyki był większy niż wśród pacjentów, u których profilaktyka trwała 10 dni dłużej (55,3% w porównaniu do 20,0%). Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły punkty końcowe (n = 17), mieli podwyższony poziom D-dimerów zarówno na początku, jak i po zakończeniu profilaktyki. Większość z nich (70%) należała do grupy o krótszym czasie trwania profilaktyki.

Badanie Desjardinsa i wsp. (147), towarzyszące badaniu MEDENOX (131), dotyczyło zależności między poziomem D-dimerów (przed profilaktyką przeciwzakrzepową i po jej zakończeniu) a wystąpieniem zakrzepicy żyłnej. Badanie przeprowadzono wśród 224 pacjentów, z których 68 osób należało do grupy otrzymującej 40 mg enoksaparyny na dobę, 83 osoby pochodziły z grupy otrzymującej 20 mg enoksaparyny, zaś pozostałe 73 osoby należały do grupy otrzymującej placebo. We wszystkich trzech grupach poziom D-dimerów oznaczany bezpośrednio przed rozpoczęciem profilaktyki przeciwzakrzepowej był porównywalnie podwyższony i utrzymywał się w przedziale 1155-1230 ng/ml. Stężenie D-dimerów w osoczu po zakończeniu profilaktyki w grupie placebo i w grupie otrzymującej enoksaparynę w dawce 20 mg na dobę utrzymało się na tym samym poziomie, natomiast znacząco obniżyło się

u pacjentów otrzymujących 40 mg enoksaparyny na dobę. Ponadto u pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica żylna, stężenie D-dimerów było znacząco wyższe niż u pacjentów, u których schorzenie to nie wystąpiło. Badanie potwierdziło, że stosowanie większej dawki heparyny wiąże się z obniżeniem poziomu D-dimerów.

W ostatnich latach prowadzono także badania, dotyczące zależności między stężeniem D-dimerów po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego a ryzykiem nawrotu zakrzepicy żylniej. Eichinger i wsp. (148) w ciągu 10 lat monitorowali poziom D-dimerów u 610 pacjentów, którzy przeżyli pierwszy epizod zakrzepicy żylniej. Wyjściowym parametrem było stężenie D-dimerów w osoczu mierzone w dniu zakończenia leczenia przeciwkrzepliwego. Kolejne pomiary wykonywano co trzy miesiące. Stwierdzono, że u pacjentów, u których poziom D-dimerów po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego był niski (<250 ng/ml), ryzyko nawrotu zakrzepicy żylniej jest o 60% mniejsze niż u pozostałych. Wyniki te potwierdziło także badanie Kuruvilli i wsp. (149), które udowodniło, że utrzymujący się przez dłuższy czas po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego podwyższony poziom D-dimerów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu zakrzepicy żylniej.

Z powyższych badań wynika, że monitorowanie poziomu D-dimerów ma istotne znaczenie przy wtórnej profilaktyce zakrzepicy żylniej. Nie udowodniono jednak, że podwyższony poziom D-dimerów w osoczu jest wskazaniem do wydłużenia czasu trwania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Nadal też poszukuje się parametru, który pozwoliłby wyodrębnić osoby wymagające dłuższej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Przedstawione w badaniu Desjardinsa i wsp. (147) dane sugerują jednak, że istnieje tendencja do szybszej redukcji poziomu D-dimerów u pacjentów, którym profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano przez okres dłuższy. Ponadto można wysunąć hipotezę, że przedłużenie profilaktyki u osób, u których w dniu zakończenia unieruchomienia stwierdzono zwiększone stężenie D-dimerów, pozwoli zapobiec w tej grupie późniejszym incydentom zakrzepowo-zatorowym. Aby udowodnić słuszność tej hipotezy, konieczne byłoby przeprowadzenie badania na większej populacji pacjentów z kilkukrotnymi pomiarami stężenia D-dimerów.

6.4. Analiza efektów profilaktyki

W prezentowanym badaniu spośród 154 pacjentów, u których stwierdzono zaawansowaną niewydolność serca, punkty końcowe wystąpiły u 13 osób (8,4%). W badaniu Bergmanna i Neuharta (128) spośród 125 osób z niewydolnością serca punkt końcowy stwierdzono u 7 (5,6%) osób, natomiast w badaniu MEDENOX (131) spośród 99 chorych z niewydolnością serca objętych profilaktyką, u 4 (4%) wystąpiły punkty końcowe. Zastosowana profilaktyka zmniejszyła występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w tej grupie chorych. Dane te potwierdzają skuteczność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z niewydolnością serca.

W prezentowanym badaniu spośród 165 osób, u których stwierdzono ostrą chorobę układu oddechowego, punkty końcowe wystąpiły u 9 (5,4%). W badaniu MEDENOX (131) na 153 pacjentów z ostrą chorobą układu oddechowego żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 5 osób (3,3%). W analizie zbiorczej Cohena i wsp. (136) na 63 badanych z rozpoznaną ostrą chorobą układu oddechowego punkty końcowe wystąpiły u 1 osoby (1,6%).

Badania dotyczące profilaktyki zakrzepicy żyłnej oceniają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania heparyny. Miarą bezpieczeństwa zastosowanej profilaktyki jest odsetek chorych, u których wystąpiły krwawienia. Porównanie przykładowych badań z prezentowanym pod względem skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej wykazało podobieństwo w zakresie skuteczności (tabela 19).

Tabela 19. Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej w poszczególnych badaniach

Badanie	Odsetek osób, u których stwierdzono		
	zakrzepicę żylną	zgon	krwawienie
MEDENOX (n = 360)	5,5	0,7	3,4
Cohen i wsp. (n = 321)	5,6	3,3	0,2
PROTECT (n = 272)	7,0	2,6	1,1
Bergmann i Neuhart (n = 207)	4,8	1,7	0,5
badanie prezentowane (n = 300)	5,8	0,6	0

Odsetek badanych, u których wystąpiły objawy zakrzepicy żyłnej mimo zastosowanej profilaktyki, jest porównywalny we wszystkich powyższych badaniach. Największy odsetek zgonów zanotowano w analizie zbiorczej Cohena i wsp (136) oraz w badaniu PROTECT (134).

W przeciwieństwie do innych badań, w prezentowanym nie wystąpiło krwawienie po zastosowanej profilaktyce. Może to być związane z faktem, że wśród pacjentów włączonych do tego badania nie było chorych z większym prawdopodobieństwem krwawienia, związanym np. z chorobą nowotworową lub z nieswoistym zapaleniem jelit.

W prezentowanym badaniu zaobserwowano powiązanie między wystąpieniem punktów końcowych a leczeniem hormonalnym. Wśród badanych kobiet 4 otrzymywały leczenie hormonalne. U 2 z nich wystąpił punkt końcowy. Obie były obciążone kilkoma czynnikami ryzyka. Przyjmuje się, że zarówno doustna antykoncepcja, jak i hormonalna terapia zastępcza zwiększają ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2 do 4 razy (150). Zbyt mała liczba pacjentek przyjmujących terapię hormonalną w porównywanych badaniach (5/360 w MEDENOX, 4/300 w prezentowanym) uniemożliwia jednoznaczną ocenę ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w tej grupie chorych.

Wyniki skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej w zaprezentowanym badaniu były zbliżone do uzyskanych w badaniu MEDENOX (131). Oba badania były prowadzone wśród populacji porównywalnych pod względem wieku, przyczyny hospitalizacji pacjentów (niewydolność serca, ostra choroba oskrzelowo-płucna, odwodnienie, ostry zespół korzeniowy), a także czynników ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W badaniu MEDENOX (131) stosowano enoksaparynę w dobowych dawkach 40 mg i 20 mg oraz placebo. Skuteczność dawki 20 mg/dobę okazała się porównywalna z placebo. W grupie, w której stosowano enoksaparynę w dawce 40 mg/dobę, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła jedynie u 5,5% pacjentów. W prezentowanym badaniu zastosowano profilaktykę nadroparyną w dawce 3800 j. m. do 5700 j. m., a odsetek chorych, u których stwierdzono mimo prowadzonej profilaktyki zakrzepicę żylną, wyniósł 5,8%. Nadroparyna w dawce profilaktycznej okazała się zatem równie skutecznym preparatem w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak enoksaparyna w dawce 40 mg/dobę. W badaniu MEDENOX (131) pacjenci byli unieruchomieni krócej (do 3 dni) niż w prezentowanym (od 3 do 14 dni), nie obejmowało więc ono skuteczności enoksaparyny stosowanej przy dłuższym unieruchomieniu chorych.

Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej były również przedmiotem analizy zbiorczej Cohena i wsp. (136). Przeprowadzono ją wśród pacjentów, którzy przekroczyli 60. rok życia, hospitalizowanych z powodu zastoinowej

niewydolności serca, ostrej choroby układu oddechowego oraz ostrych stanów zapalnych. Zarówno wiek pacjentów, jak i przyczyna hospitalizacji były podobne do kryteriów włączenia w prezentowanym badaniu. Profilaktyka przeciwzakrzepowa analizowana przez Cohena i wsp. trwała 14 dni przy wykorzystaniu pentasacharydu o nazwie fondaparynuks (grupa kontrolna otrzymywała placebo). Spośród 321 pacjentów, u których zastosowano profilaktyczną dobową dawkę tego leku (2,5 mg), udokumentowane objawy zakrzepicy żyłnej wystąpiły u 5,6%. Wynik ten jest porównywalny z uzyskanym w prezentowanym badaniu (5,8%), co pozwala stwierdzić, że profilaktyczne stosowanie nadroparyny i fondaparynuksu przynosi porównywalny efekt.

W przeciwieństwie do przywołanych wyżej, w prezentowanym badaniu uwzględniono również pacjentów hospitalizowanych z powodu niedokrwiennego udaru mózgu. Chorzy ci, ze względu na istniejący niedowład kończyny dolnej, są szczególnie zagrożeni zakrzepicą żylną, a zator tętnicy płucnej u tych pacjentów często jest przyczyną śmierci (151). Szacuje się, że częstotliwość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u tych chorych waha się w granicach 30–75%, a śmiertelność z powodu zatoru tętnicy płucnej wynosi w tej grupie 1-2% (152).

Analizę skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu przedstawiono w badaniu PROTECT (134). W tym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu porównywano skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej, prowadzonej z wykorzystaniem heparyny drobnocząsteczkowej - certoparyny i heparyny niefrakcjonowanej. Wykazano, że oba rodzaje zastosowanych heparyn są równie skuteczne. Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 7% badanych z grupy certoparyny i u 9,7% badanych z grupy heparyny standardowej.

W prezentowanym badaniu chorzy z niedokrwiennym udarem mózgu stanowili 12,3% (tj. 37 osób) wszystkich badanych. W tej grupie, mimo zastosowanej profilaktyki, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3 osób, co stanowi 8,1%. Skuteczność profilaktyki nadroparyną u pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu okazała się więc porównywalna do skuteczności profilaktyki zastosowanej w badaniu PROTECT (134).

Badania dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, prowadzone w różnych ośrodkach, w pewnym zakresie różnią się pod względem przyjętych wskazań do profilaktyki przeciwzakrzepowej, wieku badanych chorych, istniejących czynników ryzyka, stosowanych procedur diagnostycznych, czasu trwania zastosowanego leczenia

profilaktycznego oraz czasu unieruchomienia. Czynnikiem różniącym jest również rodzaj zastosowanego leku (tabela 20).

Tabela 20. Zestawienie parametrów prezentowanego badania z parametrami wybranych badań wieloośrodkowych

	Badanie MEDENOX	Analiza zbiorcza Cohena i wsp.	Badanie PROTECT	Badanie prezentowane
Przyczyna hospitalizacji	niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ostra infekcja, zapalenie jelit, rwa kulszowa	niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ostra infekcja	udar mózgu	niewydolność serca, ostra choroba układu oddechowego, udar mózgu, odwodnienie, rwa kulszowa
Liczebność	360	321	272	300
Wiek	powyżej 40 lat	powyżej 60 lat	18 – 85 lat	powyżej 40 lat
Zastosowany lek	enoksaparyna 40mg/dobę	fondaparynuks 2,5mg/dobę	certoparyna 3000U antyXa	nadroparyna 0,4-0,6 ml/dobę
Główne metody diagnostyczne	flebografia USG Doppler	flebografia	tomografia komputerowa, USG Doppler	ultrasonograficzna próba uciskowa
Czas unieruchomienia	do 3 dni	co najmniej 4 dni	12 - 16 dni	3-14 dni

W przeciwieństwie do prezentowanego badania, w przywołanych w niniejszej dyskusji publikacjach nie randomizowano pacjentów do grup o różnym czasie trwania profilaktyki, ponieważ nie oceniano zależności między skutecznością tej profilaktyki a czasem jej trwania. Również bezpieczeństwa zastosowanej profilaktyki nie uzależniano od powiązania między czasem jej stosowania a czasem unieruchomienia pacjenta. Wyniki prezentowanego badania wskazują, iż kwestie te stanowią istotny aspekt efektywności profilaktyki zakrzepicy żyłnej i jako taki powinien być poddany dalszym badaniom. Pierwszym badaniem, które realizuje koncepcję zależności między zróżnicowanym czasem trwania profilaktyki a jej skutecznością jest toczące się badanie EXCLAIM (135).

Dużym, polskim badaniem dotyczącym profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej była przeprowadzona przez Orlewską w 2004 roku analiza, obejmująca 3429 chorych, hospitalizowanych w zabiegowych i zachowawczych oddziałach szpitalnych (153). Spośród badanych 24% stanowili pacjenci oddziałów internistycznych. Najczęstszymi czynnikami ryzyka zakrzepicy żylnych w tym badaniu były: otyłość (52%), zaawansowany wiek (35%) i żylaki kończyn dolnych (32%). W prezentowanym badaniu najistotniejszym czynnikiem ryzyka były zaawansowany wiek (59%) oraz niewydolność serca (51%). Należy jednak wziąć pod uwagę, że badanie Orlewskiej (153) dotyczyło szeroko pojętej populacji chorych, zaś prezentowane prowadzono wyłącznie wśród pacjentów internistycznych. W obu badaniach natomiast porównywalne były wyniki skuteczności profilaktyki. W przytoczonym badaniu u 4% chorych otrzymujących profilaktykę wystąpiły objawy zakrzepicy żył głębokich, a w prezentowanym – u 5,8%.

6.5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa w oddziałach internistycznych w Polsce

W Polsce przed 2000 rokiem profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej była stosowana głównie w oddziałach urazowo-ortopedycznych. Wyniki wielośrodkowych, randomizowanych badań potwierdziły duże zagrożenie zakrzepicą żylną także chorych internistycznych. W związku z tym międzynarodowe gremia ekspertów opracowały wytyczne, określające czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz dotyczące profilaktyki tej choroby u pacjentów oddziałów zachowawczych (154, 126).

W latach 2002-2004 przeprowadzono w Polsce badanie, mające na celu sprawdzenie, jak profilaktykę przeciwzakrzepową stosuje się na co dzień w oddziałach internistycznych (tzw. Rejestr EPID) (10). Badaniem objęto 64 oddziały wewnętrzne, z których 5 należało do klinik akademickich, 14 do szpitali wojewódzkich, a 45 do szpitali miejskich i powiatowych. Do badania włączano kolejnych pierwszych 10 pacjentów przyjętych na dany oddział w ciągu miesiąca. Łącznie zebrano informacje o 7345 pacjentach. Zaobserwowano, że wśród tej populacji profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano u 44% chorych.

W rabczańskim szpitalu, w okresie poprzedzającym prezentowane badanie, profilaktykę żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej prowadzono głównie w oddziałach zabiegowych. Wśród pacjentów oddziału wewnętrznego do takiej profilaktyki kwalifikowano nielicznych. Ponieważ byli to głównie chorzy z przebyłym już wcześniej epizodem zakrzepicy żylnych, ich liczba nie

przekraczała 2% ogółu pacjentów leczonych w oddziale. Od czasu publikacji pierwszych polskich wytycznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej, czyli od 2002 roku, a także w związku z prowadzonym badaniem, wszyscy pacjenci oddziału wewnętrznego rabczańskiego szpitala, u których stopień zagrożenia zakrzepicą żylną określa się jako średni lub duży, mają takie leczenie stosowane. Aktualnie liczba pacjentów objętych w tym oddziale profilaktyką przeciwzakrzepową waha się w granicach 30-40%.

W badaniu EPID (10) u 91% pacjentów jako lek profilaktyczny stosowano heparynę drobnocząsteczkową. W pozostałych przypadkach wykorzystywano heparynę standardową (4%) i acenokumarol (3%). U chorych internistycznych szpitala w Rabce lekami stosowanymi w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej są: heparyna drobnocząsteczkowa (80%), heparyna niefrakcjonowana (10%) oraz acenokumarol (10%).

Odnotowana w rejestrze EPID (10) częstość stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w wybranych schorzeniach jest porównywalna do częstości tej profilaktyki, stosowanej w oddziale wewnętrznym rabczańskiego szpitala (tabela 21).

Tabela 21. Porównanie odsetka pacjentów poddanych profilaktyce przeciwzakrzepowej w rejestrze EPID i oddziale wewnętrznym szpitala w Rabce

Lp.	Rodzaj choroby	EPID	Oddział chorób wewnętrznych w Rabce
1.	Niewydolność serca	69	70
2.	Ostra choroba układu oddechowego	56	40
3.	Niedokrwienny udar mózgu/TIA	53	72
4.	Cukrzyca	27	18
5.	Nowotwór	40	32

W rejestrze EPID (10) nie uwzględniono hospitalizowanych z powodu odwodnienia i ostrego zespołu korzeniowego. W rabczańskim szpitalu chorzy z tej grupy są również objęci profilaktyką przeciwzakrzepową.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa jest podstawową formą ochrony pacjenta w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu objawów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych zarówno pod postacią zakrzepicy żył głębokich, jak i zatoru tętnicy płucnej. Gwarantuje ona zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych nie tylko u pacjentów chirurgicznych, ale w

równym stopniu także u pacjentów oddziałów zachowawczych. Stosowanie takiej profilaktyki pozwala zredukować również zapadalność na zespół pozakrzepowy i przewlekłe nadciśnienie płucne w przebiegu zatorowości płucnej.

W przedstawionym badaniu wykazano, że profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych internistycznych przynosi korzyści kliniczne przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych. Profilaktyka ta może być z powodzeniem stosowana zarówno w szpitalu powiatowym, jak i w renomowanych ośrodkach klinicznych.

ROZDZIAŁ 7.

Wnioski

1. Profilaktyczne podawanie nadroparyny u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń internistycznych zarówno w czasie unieruchomienia, jak i 10 dni dłużej jest bezpieczne i zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej w okresie hospitalizacji i w ciągu następnych 90 dni. Zaobserwowano również tendencję do rzadszego występowania punktów końcowych u chorych otrzymujących profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową dłużej niż w tylko czasie unieruchomienia.
2. Stwierdzono zależność między liczbą czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej a wystąpieniem punktów końcowych w obu modelach profilaktyki. Spośród osób, poddanych profilaktyce przedłużonej o 10 dni, proksymalna zakrzepica żył głębokich wystąpiła tylko u tych, które były obciążone większą liczbą czynników ryzyka. U pacjentów, u których profilaktykę stosowano wyłącznie w czasie unieruchomienia, zakrzepica żylna wystąpiła mimo mniejszego obciążenia czynnikami ryzyka.
3. Największe ryzyko zakrzepicy żył głębokich u chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych łączyło się z występowaniem u nich niewydolności serca NYHA III/IV.

ROZDZIAŁ 8.

Streszczenie

Zagrożenie żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u chorych hospitalizowanych z powodu chorób internistycznych jest równie duże jak u pacjentów oddziałów zabiegowych. Do chorych szczególnie narażonych na wystąpienie zakrzepicy żyłnej należą starsi pacjenci unieruchomieni z powodu niewydolności serca, ostrej choroby układu oddechowego, niedokrwienego udaru mózgu, a także chorób nowotworowych. Aktualne polskie wytyczne dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej nie precyzują czasu jej trwania u chorych leczonych w oddziałach chorób wewnętrznych.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch modeli profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej u pacjentów ze schorzeniami internistycznymi, leczonych w oddziale wewnętrznym szpitala w Rabce-Zdroju.

Badanie przeprowadzone metodą próby otwartej z randomizacją objęło 300 pacjentów powyżej 40. roku życia, hospitalizowanych z powodu choroby internistycznej, u których spodziewany okres unieruchomienia wynosił co najmniej 3 dni. Wyłączono osoby z rozpoznaną chorobą nowotworową. Pacjentów przydzielano losowo do jednej z dwóch grup (I, II) w stosunku 1:1. W pierwszej profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą nadroparyny, podawanej podskórnie raz dziennie w dawce dobranej do masy ciała, stosowano jedynie w okresie unieruchomienia, natomiast w drugiej grupie pacjentom podawano nadroparynę dłużej, tj. w czasie unieruchomienia i dodatkowo przez 10 dni. Dalsza obserwacja pacjentów z obu grup trwała przez trzy miesiące od dnia zakończenia profilaktyki.

Jako punkty końcowe przyjęto wystąpienie [1] zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, potwierdzonej dodatnim wynikiem czteropunktowej ultrasonograficznej próby uciskowej w dniu zakończenia profilaktyki bądź w czasie trzymiesięcznej obserwacji lub [2] zgon bez względu na przyczynę. Oceniano działania niepożądane nadroparyny, w szczególności powikłania krwotoczne.

Wszyscy pacjenci (145 kobiet, 155 mężczyzn, średnia wieku 66,5 ($\pm 8,3$) roku) włączeni do badania mieli ujemny wynik próby uciskowej w dniu przyjęcia. Nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami pod względem cech demograficznych, stopnia zagrożenia zakrzepicą żylną i stężeniem D-dimerów we krwi. Również średni czas unieruchomienia pacjentów w obu grupach był podobny; w grupie pierwszej wynosił 5,1 ($\pm 1,4$) dnia, a w drugiej - 4,5 ($\pm 1,1$) dnia ($p = 0,2$). Co do przyczyn unieruchomienia, w grupie o krótszej profilaktyce rzadziej występowała ostra choroba układu oddechowego (47,3% i 67,7%; $p = 0,07$), częściej zaś odwodnienie (10,0% i 5,3%; $p = 0,02$). Pozostałe przyczyny unieruchomienia występowały w obu grupach z porównywalną częstością.

W czasie profilaktyki (w grupie I – 5,1 ($\pm 1,4$) dnia, zaś w grupie II – 14,5 ($\pm 1,8$) dnia; $p = 0,03$) w żadnej z badanych grup nie stwierdzono przypadku zgonu, proksymalnej zakrzepicy żyłnej ani krwawień. W dniu zakończenia profilaktyki stężenie D-dimerów w grupie pierwszej wynosiło 515 (± 40) ng/ml, zaś w grupie drugiej 440 (± 40) ng/ml ($p = 0,8$). W grupie pacjentów, u których profilaktykę zakończono w dniu uruchomienia, odsetek osób z podniesionym poziomem D-dimerów (ponad 500 ng/ml) bezpośrednio po zakończeniu profilaktyki był większy niż wśród pacjentów, u których profilaktyka trwała 10 dni dłużej (55,3% i 20,0% odpowiednio; $p = 0,00001$).

W ciągu dalszej trzymiesięcznej obserwacji, która objęła wszystkich 300 włączonych chorych, u 17 z nich (5,6%) wystąpiły punkty końcowe. Zanotowano 2 zgony nagłe, które wystąpiły w 30. i 52. dniu po zakończeniu profilaktyki (ich przyczyny nie weryfikowano autopsją), oraz 15 przypadków udokumentowanej zakrzepicy proksymalnej żył głębokich kończyn dolnych. Spośród tych 17 pacjentów, u 12 czas profilaktyki był równy czasowi unieruchomienia, zaś pozostali otrzymywali tę profilaktykę o 10 dni dłużej ($p = 0,08$). Ta grupa 17 osób nie różniła się od pozostałych badanych pod względem cech demograficznych i przyczyn hospitalizacji. Średni czas unieruchomienia w grupie 17 osób wynosił 8 ($\pm 2,1$) dni i był dłuższy od średniego czasu unieruchomienia pozostałych pacjentów o 4,1 dnia. Stwierdzono istotną zależność między czasem unieruchomienia pacjenta a wystąpieniem punktu końcowego ($p = 0,00001$).

U osób, u których stosowano przedłużoną profilaktykę, proksymalna zakrzepica żył głębokich występowała u obciążonych większym ryzykiem (średnia liczba czynników ryzyka 3,4), podczas gdy u pacjentów o krótszym czasie stosowania profilaktyki zakrzepica żylna wystąpiła mimo mniejszego obciążenia (średnio 2,3 czynnika ryzyka zakrzepicy).

Piętnaście osób (88,3%), u których wystąpiła zakrzepica żylna, należało do grupy dużego ryzyka. Najczęstszymi przyczynami hospitalizacji chorych, u których wystąpiły punkty końcowe były ostra choroba układu oddechowego (52,9%) i niewydolność serca (23,6%). Stężenie D-dimerów oznaczone w ostatnim dniu profilaktyki u osób, u których wystąpił punkt końcowy, było podwyższone i wynosiło średnio 820 (± 30) ng/ml, natomiast u osób z ujemnym punktem końcowym poziom ten wynosił średnio 490 (± 30) ng/ml ($p = 0,00001$). W czasie trzymiesięcznej obserwacji nie stwierdzono krwawień ani małopłytkowości; w jednym przypadku pojawiły się słabo nasilone objawy alergiczne w miejscu wstrzyknięcia heparyny.

Badanie potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą nadroparyny u chorych internistycznych. Obserwowano tendencję do rzadszego występowania punktów końcowych u chorych otrzymujących profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową dłużej niż w tylko czasie unieruchomienia. Sugeruje to, że uruchomienie pacjenta związane z poprawą stanu ogólnego nie znosi w pełni ryzyka zakrzepicy żylnnej w tej populacji chorych. Potrzebne są badania na większej grupie pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, aby stwierdzić, czy wydłużenie czasu profilaktyki ponad czas unieruchomienia przyniesie większe korzyści kliniczne niż profilaktyka ograniczona do czasu unieruchomienia.

ROZDZIAŁ 9.

Summary

The risk of venous thromboembolism is equally high in medical patients admitted to the hospital and those treated in the surgery wards. Elderly people, who are immobilized due to heart failure, severe respiratory disease, ischemic stroke and cancer, represent patients who are at high risk of vein thrombosis. The current Polish recommendations concerning antithrombotic prophylaxis do not specify the duration of prophylaxis in patients treated in the internal wards.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of two prophylactic treatment for venous thromboembolism using a low molecular-weight heparin in medical patients treated in the internal ward of a hospital in Rabka-Zdrój.

This randomized, open-label study included 300 patients aged below 40 years, who were hospitalized and treated for internal diseases. An expected time of their immobilization was not shorter than 3 days. Patients diagnosed with cancer were excluded. Patients were randomly allocated to one of the two groups (1:1). In the first group, the thromboprophylaxis was employed only during the immobilization period by means of nadroparin administered subcutaneously once a day in a dose adjusted to the patient's weight. In another group nadroparin was administered longer, ie, during the immobilization period and for additional 10 days. A follow-up lasted for three months starting from the last day of the prophylaxis. The endpoint of the study was [1] deep-vein thrombosis of lower limbs, confirmed by a positive result of four-point compression ultrasonography on the last day of preventive treatment and within three-month observation, or [2] death of any cause. The side effects of nadroparin were also recorded, especially bleeding complications.

All patients (145 women, 155 men, aged 66.5 (\pm 8.3) years) included in the study had a negative result of the compression test on admission. There were no significant differences between both prophylaxis groups in terms of demographic characteristics, thrombotic risk and D-dimer levels.

In both groups the duration of immobilization was similar: in the first group, 5.1 (± 1.4) days, and in the other - 4.5 (± 1.1) days ($p = 0.9$). Analysis of immobilization causes revealed that severe respiratory disease occurred slightly less frequently in the group of shorter thromboprophylaxis (47.3% versus 67.7%: $p = 0.07$), whereas dehydration was more frequent (10.0% versus 5.3%: $p = 0.02$). The frequency of other reasons of immobilization in both groups was similar.

During the thromboprophylaxis in both groups (on average, 5.1 and 14.5 days, respectively), no cases of death, vein thrombosis and bleeding were recorded in either group. At the end of prophylaxis D-dimer levels were 515 (± 40) ng/ml in the first group, while in the other group 440 (± 40) ng/ml ($p = 0.8$). In patients in whom thromboprophylaxis ended on the day of mobilization, the percentage of subjects with increased D-dimer levels (over 500 ng/ml) immediately after the end of preventive treatment was higher than that among patients with preventive treatment by 10 days longer (55.3% versus 20.0%, $p=0.00001$, respectively).

During a three-month follow-up, which included all the 300 patients, the endpoints were observed in 17 patients (5.6%). Two deaths occurred on the 30th and 52th day after the end of thromboprophylaxis (the causes of the deaths were not confirmed by autopsy). Fifteen documented cases of deep-vein thrombosis of lower limbs were diagnosed. The end-point group did not differ from the remainder with respect to demographic characteristics and reasons of hospitalization. These groups differed in the length of immobilization time, which lasted 8 (± 2.1) days in subjects with end-points and was longer by approximately 4.1 days than that in the remaining patients. There was a significant association between the patient's immobilization time and occurrence of endpoints ($p=0.00001$). Fifteen patients (88.3%) were at high risk for venous thrombosis. The most frequent causes of hospitalization among patients, who experienced end-points during the follow-up, were severe respiratory disease (52.9%) and heart failure (23.6%). D-dimer levels found on the last day of prophylaxis in patients who experienced the end-point, were increased to 820 (± 30) ng/ml, whereas patients without endpoints had the mean D-dimer concentration of 490 (± 30) ng/ml ($p=0.00001$). During a three-month follow-up no bleeding and thrombocytopenia were observed; only in one patient skin allergy symptoms developed in the site of heparin injections.

Among patients who received longer thromboprophylaxis the proximal vein thrombosis was found in patients with more thrombotic risk factors (median 3.4 risk factors), whereas in patients who received shorter thromboprophylaxis, deep-vein thrombosis was found in spite of a smaller number of risk factors (median 2.3 risk factors)

This study demonstrated the effectiveness and safety of thromboprophylaxis with nadroparin in hospitalized medical patients. There was a trend towards reduced risk of death and deep-vein thrombosis in patients with internal diseases, in whom prophylaxis with the low-molecular weight heparin was 10 days longer than the immobilization time as compared to those with prophylaxis used only during the immobilization time. Our findings indicate that mobilization of a patient does not eliminate the risk of venous thrombosis among this patient population. A study on larger groups of hospitalized patients is needed to evaluate whether prolonged prophylaxis over the period of immobilization brings more clinical benefits than thromboprophylaxis restricted to immobilization time.

ROZDZIAŁ 10.

Piśmiennictwo

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al: The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-463.
2. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT et al.: Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;93:76-79.
3. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:531S-560S.
4. Heit JA: Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Haemost* 2002;28:3-13.
5. Richard H, White MD: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-4-I-8.
6. Benard E, Lafuma A, Ravavd P: Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Presse Med* 2005;34:415-419.
7. Stein DP: Venous thromboembolism according to age. *Arch Intern Med* 2004; 164:2260-2265.
8. Kearon C: Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001;1:7-26.
9. Zawilska K: Komentarz do zaktualizowanych polskich Wytycznych profilaktyki i leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Med Prakt* 2005; 6:157-167.
10. Kurzyna M: Taniej zapobiegać niż leczyć. *Farmakoekonomika* 2005;3:68-71.
11. Merli GJ: Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2006;22:75-92.
12. Miller EJ, Marques MB, Simmons GT: Etiology of pulmonary thromboembolism in the absence of commonly recognized risk factors. *Am J Forensic Med Pathol* 2003;24:329-333.

13. Hamer JD, Malone PC, Silver JA: The PO₂ in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *Brit J Surg* 1981;68:166-170.
14. Wessler S: Thrombosis in the presence of vascular stasis. *Am J Med* 1962;33:648-666.
15. Prandoni P: Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology* 2005;12:458-461.
16. Szczepański M: Patogeneza zakrzepicy [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:253-265.
17. Muszbek L, Yee VC, Havassy Z: Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res* 1999;94:271-305.
18. Nemerson Y: The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992;29:170-176.
19. Bounameaux H: Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych [w:] Ramelat AA, Monti M: *Flebologia*. 2003;14:163-169.
20. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH et al.: Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust* 2005;182:476-481.
21. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
22. Głowiczki P, Yao ST: Kliniczny przewodnik chorób żył. Bielsko-Biała 2003;1;11-112
23. Markel A: Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. *Semin Vasc Med* 2005;5:65-74.
24. Zawilska K: Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Med Prakt* 2005;6 (supl):1-56.
25. Jędrusik P: Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Nowa Klin* 2003;10;923-929.
26. Jaffer AK, Brotman DJ: Prevention of venous thromboembolism in the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2006;22:93-111.
27. Rosendaal FR: Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
28. Arcelus JL, Caprini JA, Monreal M et al.: The management and outcome of acute venous thromboembolism a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003;38:916-922.
29. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC et al.: Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006;367:832-838.
30. Chee YL, Watson HG: Air travel and thrombosis. *Br J Haematol* 2005;130:671-680.

31. Margery J, Bonnichon A, Hardy K et al.: The risk of thrombembolism in airline passengers. *Rev Pneumol Clin* 2004;60:327-331.
32. Lee AY, Levine MN: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:I-17-I-21.
33. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM et al.: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncol* 2003;8:381-388.
34. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A: Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6: 401-410.
35. Kaczyńska A, Pruszczyk P: Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w różnych sytuacjach klinicznych w oparciu o wytyczne dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ACCP7). *Stand Med* 2004;1:1122-1134.
36. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA: Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-816.
37. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al.: Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-621.
38. Sosin MD, Bhatia G, Davis RC et al.: Congestive heart failure and Virchow's triad: a neglected association. *Wien Med Wochenschr* 2003;153:411-416.
39. Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud JM et al.: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1109-1114.
40. Anderson FA, Spencer FA.: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-9-I-16.
41. Stein PD, Beemath A, Olson RE: Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-980.
42. Filipecki S: Epidemiologia i czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:337-346.
43. Selby R, Geerts WH: Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:477-486.
44. Samama MM, Simonneau G, Weintein JP et al.: Sirius study: epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis of the lower limbs in community practice. *Thromb Haemost* 1993;69:763.

45. Sobański P: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa. *Terapia* 1999;7:32-38.
46. Middeldrop S: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(suppl):3-9.
47. Wu O: Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(suppl):18-27.
48. Adachi T, Sakamoto S: Thromboembolism during hormone therapy in Japanese women. *Semin Thromb Haemost* 2005;31:272-280.
49. Burkman RT: Venous thromboembolism and oral contraceptives: current status and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2002;1:143-147.
50. Lacut K, Oger E: Hormone therapy and risk for venous thromboembolism in postmenopausal women. *Rev Prat* 2005;55:389-392.
51. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K et al.: Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:84-92.
52. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
53. Kelly J, Rudd A, Levis RR et al.: Screening for proximal deep vein thrombosis after acute ischemic stroke: a prospective study using clinical factors and plasma D-dimers. *J Thromb Haemost* 2004;2:1321-1326.
54. Tapson VF: The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:71-77.
55. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F et al.: Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1978;108:480-485.
56. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al.: The effect of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265-274.
57. Hansson PO, Eriksson H, Welin L et al.: Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890.
58. Herrmann FH, Coesling M, Schroeder W et al.: Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genet Epidemiol* 1997;14:403-411.

59. Łopaciuk S, Bykowska K, Vertun-Baranowska B i wsp.: Występowanie czynnika V Leiden wśród chorych na zakrzepicę żylną i kliniczna charakterystyka nosicieli tej mutacji. *Acta Haemat Pol* 1997;28(suppl):317.
60. Bank I, Middeldorp S, Buller H: Hereditary and acquired thrombophilia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:467-476.
61. Łopaciuk S: Wrodzona trombofilia [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:65-88.
62. Price DT, Ridker PM: Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;15:895-903.
63. Horne MK, McCloskey DJ: Factor V Leiden as a common genetic risk factor for venous thromboembolism. *J Nurs Scholarsh* 2006;38:19-25.
64. Undas A, Brozek J, Szczeklik A: Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005;94:907-915.
65. Eichinger S: Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:342-344.
66. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpentier P et al.: Consensus statement: thrombophilia and venous thromboembolism. *Int Angiol* 2005;1:1-26.
67. Gezer S: Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003;49:696-741.
68. Poli D, Gensini GF: Antiphospholipid syndrome and venous thromboembolism: the role of inherited thrombophilia. *Ann Ital Med Int* 2005;20:218-223.
69. Musiał J: Zespół antyfosfolipidowy [w:] S Łopaciuk: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:89-101.
70. Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R: Consensus statement: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1997;16:3-38.
71. Hajduk B, Małek G: Rozpoznawanie zakrzepicy żył głębokich [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:347-364.
72. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al.: Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
73. Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A i wsp.: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] Szczeklik A: Choroby wewnętrzne. Kraków 2005:401-425.
74. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-1336.

75. Zierler BK: Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;30(suppl): I 9-I14.
76. Schellong SM: Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:350-355.
77. Krzanowski M, Plichta A: Żyły obwodowe [w:] Krzanowski M, Plichta A: Atlas ultrasonografii naczyń. Kraków 2000:230-247.
78. Kluge A, Mueller C, Strunk J et al.: Experience in 207 combined MRI examination for acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 2006;186:1686-1696.
79. Nijkeuter M, Huisman MV: Diagnostic methods in pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2005;16:247-256.
80. Michiels JJ, Hoogsteden H, Pattynama PM: Non-invasive diagnosis of pulmonary embolism, anno 2005. *Acta Chir Belg* 2005;105:26-34
81. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet* 1999;353:1386-1389.
82. Moores LK, Jackson WL, Shorr AF et al.: Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004;141:866-874.
83. Lee Ch, Hankey GL, Ho WK et al.: Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. *Med J Aust* 2005;182:569-574.
84. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R et al.: Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-728.
85. Michiels JJ, Pattynama PM: Exclusion and diagnosis of pulmonary embolism by a rapid ELISA D-dimer test and noninvasive imaging techniques within the context of a clinical model. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:46-52.
86. Favretto G, Stritoni P: Pulmonary embolism: diagnostic algorithms. *Ital Heart J* 2005;6:799-804.
87. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM et al.: The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:247-257.
88. Hiraoka N: The role of echocardiography and venous ultrasonography in the diagnosis of acute pulmonary thromboembolism. *Nippon Rinsho* 2003;61:1731-1738.

89. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB et al.: Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109:I4-I8.
90. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J et al.: An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *An Intern Med* 2006;144:812-821.
91. Ahearn GS, Bounameaux H: The role of the D-dimer in diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:521-536.
92. Hess S, Madsen PH, Jorgensen HB et al.: Diagnostic imaging in acute pulmonary embolism. The use of spiral computed tomography, lung scintigraphy and echocardiography. *Ugeskr Laeger* 2005;167:3870-3875.
93. Łopaciuk S: Leczenie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:404-421.
94. Hron G, Eichinger S, Weltermann A et al.: Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752-756.
95. Tapson VF: Treatment of acute deep venous thrombosis and pulmonary embolism: use of low molecular weight heparin. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:5333-5540.
96. Attia J, Ray JG, Cook DJ: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1268-1279.
97. Alonso Martinez JL, Abinzano Guillen ML, Solano Ramirez M et al.: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. Comparison with unfractionated intravenous heparin. *Ann Intern Med* 2005;22:177-181.
98. Turpie AG: The safety of fondaparinux for the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:707-721.
99. Zawilska K, Łopaciuk S: Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:383-399.
100. Lempus A, Chaboyer W, McDonald E et al.: Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 2006;15:402-412.
101. Muir KW, Watt A, Baxter G et al.: Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93:359-364.
102. Brzostek T: Choroba zakrzepowo-zatorowa i przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych – obraz kliniczny, zapobieganie, leczenie, rehabilitacja. *Rehab Med* 2003;7:31-40.

103. Holzheimer RG: Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *Eur J Med Res* 2004;9:225-239.
104. de Moerloose P, Samama CM, Motte S: Management of venous thromboembolism. *Can J Anaesth* 2006;53:80-88.
105. Nambi V, Gomes MP, Deitcher SR: Goal-oriented thrombolytic therapy for venous thromboembolic disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004;2:169-172.
106. Baker WF: Thrombolytic therapy: clinical applications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:283-231.
107. Savel'ev VS, Prokubovskii VI, Kapranov SA: Endovascular surgery in prophylaxis of pulmonary thromboembolism and treatment of acute venous thrombosis. *Khirurgiia (Mosk)* 2003;2:6-11.
108. Zerati AE, Wolosker N, Yazbek G et al.: Vena cava filters in cancer patients: experience with 50 patients. *Clinics* 2005;60:361-366.
109. Filipcecki S: Leczenie zatoru tętnicy płucnej [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:432-440.
110. Korte W: Treatment of bleeding due to anticoagulants. *Ther Umsch* 2006;63:345-353.
111. Muntz J, Scott DA, Lloyd A et al.: Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:405-414.
112. Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ et al.: Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3:703-709.
113. Łopaciuk S: Leki hamujące krzepnięcie krwi [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:125-157.
114. Menajovsky LB: Heparin induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J Med* 2005;118:21S-30S.
115. Kuo KH, Kovacs MJ: Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. *Hematology* 2005;10:271-275.
116. Chigot P, De Gennes C, Samama MM: Osteoporosis induced either by unfractionated heparin or by low molecular weight heparin. *J Mal Vasc* 1996;21:121-125.
117. Riess H, Loew A, Himmelreich G: Secondary osteoporosis induced by anticoagulants? *Orthopade* 2001;30:451-455.

118. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H: Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999;20:515-525.
119. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G et al.: Cutaneous reactions to anticoagulants. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:69-75.
120. Łopaciuk S: Heparyny drobnocząsteczkowe w profilaktyce i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. *Farmakoekonomika* 1999;4:2-7.
121. Agnelli G, Sonaglia F: Prevention of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2000;97:V49-V62.
122. Carter CJ: The pathophysiology of venous thrombosis. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:439-446.
123. Geerts WH, Jay RM, Code KI et al.: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-707.
124. Gerhart TN, Yatts HS, Robertson HS et al.: Low-molecular-weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep-vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip: a prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:494-502.
125. Lederle FA: Heparin prophylaxis for medical patients? *Ann Intern Med* 1998;128:768-770.
126. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126:338S-400S.
127. Lamy A, Wang X, Kent R et al.: Economic evaluation of the MEDENOX trial: a Canadian perspective. Medical patients with enoxaparin. *Can Respir J* 2002;9:169-177.
128. Bergmann JF, Neuhart E: Multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996;76:529-534.
129. Clagett GP, Anderson FA, Levine MN et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S-334S.
130. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.

- 131.Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al.: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
- 132.Hajduk B: Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych [w:] Tomkowski WZ: Zator tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich. Gdańsk 2004;41-74.
- 133.Jaeschke R, Cook DJ, Guyatt GH: Evidence based medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP). *Med Prakt* 1999;1.
- 134.Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R et al.: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
- 135.Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al.: Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:31-38.
- 136.Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al.: Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-329.
- 137.Wojtukiewicz MZ: Zakrzepy a nowotwory [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory, Warszawa 2002:105-124.
- 138.Gordon SG: Cancer cell procoagulants and their role in malignant disease. *Semin Thromb Haemost* 1992;18:424-433.
- 139.Verso M, Agnelli G: Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-3675.
- 140.Łopaciuk S: Leki hamujące krzepnięcie krwi [w:] Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. Warszawa 2002:125-153.
- 141.De Sancho MT, Rand JH: Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17:599-622.
- 142.Brophy DF, Dougherty JA, Garrelts JC et al.: Venous thromboembolism prevention in acutely ill nonsurgical patients. *Ann Pharmacother* 2005;39:1318-1324.
- 143.Jafri SM: Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Haemost* 1997;23:543-545.
- 144.Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131:417-430.

145. Alessandri C, Basili S, Violi F et al.: Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Haemost* 1994;72:343-346.
146. Barber M, Langhorne P, Rumley A et al.: Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004;35:1421-1425.
147. Desjardins L, Bara L, Boutitie F et al.: Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient characteristics, and outcome in the MEDENOX study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:519-526.
148. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al.: D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-1074.
149. Kuruvilla J, Wells PS, Morrow B et al.: Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003;89:284-287.
150. Burakowski J, Torbicki A: Zatorowość płucna i zakrzepica żylna u kobiet. *Kard Pol* 2000;2:III-47-III-55.
151. Kamphuisen PW, Agnelli G: What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2006;2: [epub ahead of print].
152. Wade WE: Cost-effectiveness of venous thrombosis prophylaxis following ischemic stroke: an assessment of currently available literature. *Thromb Res* 1998;89:199-202.
153. Orlewska E: Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w Polsce – wstępna analiza wyników wieloośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego u chorych hospitalizowanych. *Menedżer Zdr* 2005;5:54-59.
154. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J et al.: Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.

ROZDZIAŁ 11.

Aneks

Załącznik nr 1 Kwestionariusz obserwacji pacjenta

1. Wiek w latach:
 - 1.1 (41-50)
 - 1.2 (51-60)
 - 1.3 (61-70)
 - 1.4 (71-80)
 - 1.5 (>80)

2. Płeć:
 - 2.1 Kobieta
 - 2.2 Mężczyzna

3. Przyczyna unieruchomienia:
 - 3.1 Ostra choroba układu oddechowego;
 - 3.2 Niewydolność serca (NYHA III/IV);
 - 3.3 Udar mózgu;
 - 3.4 Odwodnienie;
 - 3.5 Ostry zespół korzeniowy

4. Czas unieruchomienia:
 - 4.1 (3 – 7 dni)
 - 4.2 (8 – 14 dni)

5. Czas podawania nadroparyny:
 - 5.1 Do 1. dnia po uruchomieniu;
 - 5.2 Do 10. dnia po uruchomieniu.

6. Istniejące czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej:
 - 6.1 Wiek > 70 lat;
 - 6.2 Żylaki kończyn dolnych;
 - 6.3 Otyłość;
 - 6.4 Palenie papierosów;

- 6.5 Przeżyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- 6.6 Leczenie hormonalne – estrogeny, progestageny;
- 6.7 Niewydolność serca;
- 6.8 Odwodnienie;
- 6.9 Policytomia.

7. Stopień zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

- 7.1 Zagrożenie małe;
- 7.2 Zagrożenie średnie;
- 7.3 Zagrożenie duże.

8. Wynik ultrasonograficznej próby uciskowej – badanie I:

- 8.1 Ujemny;
- 8.2 Dodatni.

9. Wynik badania poziomu D-dimerów w dniu rozpoczęcia profilaktyki:

- 9.1 ≤ 500 ng/ml
- 9.2 > 500 ng/ml

10. Wynik badania poziomu D-dimerów po zakończeniu profilaktyki:

- 10.1 ≤ 500 ng/ml
- 10.2 > 500 ng/ml

11. Badanie kontrolne po trzech miesiącach obserwacji od wypisu ze szpitala. Objawy mogące sugerować wystąpienie epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej:

- 11.1 Ból podudzia;
- 11.2 Obrzęk podudzia;
- 11.3 Omdlenie;
- 11.4 Nagły ból w klatce piersiowej z dusznością;
- 11.5 Epizod tachykardii;
- 11.6 Nagły zgon.

12. Wynik kontrolnej ultrasonograficznej próby uciskowej (badanie II, wykonane po 3 miesiącach lub w czasie obserwacji, jeżeli wystąpiły objawy sugerujące zakrzepicę żylną):

- 12.1 Ujemny;
- 12.2 Dodatni;

13. Objawy mogące świadczyć o powikłaniach leczenia przeciwwzakrzepowego (które wystąpiły w trakcie podawania nadroparyny lub po jego zakończeniu):

- 13.1 Krwawienie;
- 13.2 Małopłytkowość;
- 13.3 Odczyny alergiczne (np. osutka);

Załącznik nr 2

Obraz ultrasonograficzny ujemnej i dodatniej próby uciskowej

Obraz wskazujący na brak zakrzepicy żylniej.

A. Żyła podkolanowa przed uciśnięciem głowicą



B. Żyła podkolanowa po uciśnięciu głowicą



Obraz wskazujący na obecność zakrzepicy żylniej.

A. Żyła podkolanowa przed uciśnięciem głowicą



B. Żyła podkolanowa po uciśnięciu głowicą.

