

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - wielośrodkowe badanie obserwacyjne u chorych hospitalizowanych w oddziałach chirurgii onkologicznej

Tomasz Olesiński¹, Andrzej Szawłowski¹, Anna Fijałkowska²

Mimo szerokiego stosowania profilaktyki, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest częstym powikłaniem u pacjentów z chorobą nowotworową. Od marca 2005 r. w trzynastu ośrodkach onkologicznych w Polsce prowadzone jest badanie nieinterwencyjne, obejmujące chorych hospitalizowanych w oddziałach chirurgii onkologicznej.

Cel pracy. Ocena ryzyka ŻChZZ w populacji chorych hospitalizowanych w oddziałach chirurgii onkologicznej, sposobu i skuteczności prowadzonej profilaktyki oraz powikłań z nią związanych.

Materiał i metoda. Praca prezentuje wstępne wyniki prospektywnego badania, opracowane dla pierwszych 2862 pacjentów, włączonych do badania w okresie od marca 2005 r. do grudnia 2006 r. Badanie jest prowadzone w 13 ośrodkach onkologicznych, w których znajdują się oddziały chirurgii onkologicznej i które wyraziły zgodę na udział w badaniu. Do badania włączani są dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaną chorobą nowotworową. Pacjenci przyjmujący przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe lub hospitalizowani z powodu rozpoznanej de novo ŻChZZ, wymagającej wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego i/lub uczestniczący w jakimkolwiek badaniu klinicznym, nie są włączani do badania. Każdy pacjent włączony do badania jest poddany obserwacji podczas hospitalizacji. W trakcie obserwacji zbierane są dane dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej, zastosowanej podczas pobytu pacjenta w szpitalu oraz zalecenia dotyczące dalszej profilaktyki przeciwzakrzepowej, po wypisie. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ oceniano na podstawie punktowej skali oceny ryzyka ŻChZZ, zaadoptowanej ze skali Kuchera, a następnie kwalifikowano chorych do jednej z czterech grup (ryzyko małe: 0–1 pkt, ryzyko umiarkowane: 2 pkt, ryzyko wysokie: 3–4 pkt, ryzyko bardzo wysokie: 5 i więcej pkt).

Wyniki. Ocenie poddano 2682 chorych (M: 46%, K: 54%, wiek 16–97 lat, średnio 62 lata); 95% chorych przebyło leczenie operacyjne, a ponadto 12,7% leczono radioterapią, zaś 8,7% chemioterapią. Średni czas hospitalizacji dla badanej grupy wynosił 13 dni. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w badanej grupie oceniono jako bardzo wysokie u 70,6% chorych, wysokie u 23,4%, umiarkowane u 2,8%, oraz niskie u 3,1%. Fizykalną profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano u 77% chorych, a farmakologiczną u 89,7% chorych, podając jedynie heparyny drobnocząsteczkowe średnio przez 13,3 dnia $\pm 10,7$ (wynik uwzględnia czas trwania profilaktyki w warunkach szpitalnych oraz zalecenia przy wypisie pacjenta ze szpitala) w dawce niższej niż zalecana w 39,6% przypadków. Objawy sugerujące ŻChZZ stwierdzono u 26 (1%) chorych, w tym: zakrzepicę żył głębokich u 15 chorych, zator tętnicy płucnej u 14, a oba rozpoznania jednocześnie u 3 chorych. Wszyscy chorzy z ŻChZZ otrzymali leczenie farmakologiczne: heparynę niefrakcjonowaną – 10% chorych, HDCz – 90% chorych. Profilaktykę wtórną zlecono u 18 (69%) chorych z ŻChZZ, stosując HDCz u 11, a doustne antykoagulanty u 7 chorych. Profilaktykę przedłużoną po wypisie ze szpitala zalecono u 840 chorych (31%), stosując: HDCz – 28,5%, doustne antykoagulanty – 2,5%. W grupie chorych, u których ryzyko wystąpienia ŻChZZ oceniono jako bardzo wysokie, przedłużoną profilaktykę zastosowano jedynie w 33% przypadków, a w grupie chorych, u których ryzyko wystąpienia ŻChZZ oceniono jako wysokie, przedłużoną profilaktykę zastosowano jedynie w 34% przypadków. Powikłania krwotoczne wystąpiły u 4,4 % chorych, w tym duże u 12 (0,44%) pacjentów.

Wnioski. 39% chorych leczonych w ośrodkach onkologicznych otrzymywało nieoptymalną profilaktykę przeciwzakrzepową (heparyna drobnocząsteczkowa w zbyt małej dawce), a czas stosowania przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej

¹ Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

² Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka był zbyt krótki (odpowiednio u 33% i 34%). Stosunkowo niski odsetek istotnych powikłań krwotocznych wykazuje, że stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinno być rozważane w przypadku pacjentów nowotworowych, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ.

Venous thromboembolic disease – a multi-centre non-interventional study of patients hospitalised on cancer surgery wards

Despite the extensive use of prophylaxis, venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in cancer patients. Since March 2005 a non-interventional study of patients hospitalised on cancer surgery wards is being conducted at thirteen oncology centres in Poland.

The purpose of this study is to assess the VTE risk and the method and efficacy of the prophylaxis provided, as well as related complications in the population of patients hospitalised in cancer surgery wards.

Material and method. This paper presents the preliminary results of the prospective registry, obtained on the first 2682 patients enrolled between March 2005 and December 2006. The study is being conducted in 13 oncology centres with surgery wards, which have agreed to participate. Adult patients (≥ 18 years old) with malignant disease were enrolled into the study. Patients receiving long-term antithrombotic treatment, hospitalized due to newly diagnosed VTE requiring antithrombotic treatment, as well as patients participating in other clinical trials were not enrolled into this registry. Every patient enrolled into the study was followed-up until discharge from the hospital. Data concerning prophylactic practices during hospitalisation and antithrombotic prescriptions at discharge were collected. The risk of VTE was assessed based on the VTE risk score, adopted from Kucher's risk score. Patients were assigned to one of four groups: patients presenting with risk factors graded 0–1 were assigned to a group of "low-risk", patients with risk factors of grade 2 were assigned to a "moderate-risk" group, patients with risk factors of grade 3–4 were assigned to a "high-risk" group and patients with risk factors of grade ≥ 5 were assigned to a "very high-risk" group.

Results. The assessment included 2682 patients (M: 46%, F: 54%, age 16–97 years, mean 62 years), 95% of whom underwent surgical treatment, and 12.7% and 8.7% of whom were treated with radiotherapy and chemotherapy, respectively. The average duration of hospitalization was 13 days. The risk of VTE was assessed as "very high" in 70.6% of the patients, "high" in 23.4%, "moderate" in 2.8%, and "low" in 3.1%. Mechanical prophylaxis was applied in 77% of the patients and pharmacological prophylaxis was administered to 89.7% of the patients. Low molecular weight heparins (LMWH), the only prophylactic antithrombotic drugs prescribed during hospitalisation and at discharge, were administered for a mean of 13.3 days ± 10.7 ; however in 39.6% of these cases, a dose lower than recommended was chosen. Symptoms suggesting occurrence of VTE were observed in 26 (1%) patients (deep venous thrombosis in 15 cases, pulmonary embolism in 14 cases, concomitantly the two were diagnosed in 3 cases). All patients with confirmed VTE received pharmacological treatment; 10% of the cases were given unfractionated heparin and 90% a LMWH. Secondary prophylaxis was prescribed for 18 patients (69% of patients with VTE), with the use of LMWH in 11 cases and oral anticoagulants in 7 cases. Prolonged prophylaxis after hospital discharge was recommended for 840 patients (31%); LMWH for 28.5% of the cases and oral anticoagulants for 2.5%. Prolonged prophylaxis was administered to only 33% of patients with the risk of VTE assessed as "very high" and to 34% of patients with the risk of VTE assessed as "high". Haemorrhagic complications occurred in 4.4% of the patients, including major complications in 12 (0.4%) patients.

Conclusions. 39% of patients treated at oncology centres received non-optimal antithrombotic prophylaxis and the use of prolonged pharmacological prophylaxis in high-risk and very high-risk patients was low (33% and 34% of cases classified at "very high" or "high" risk, respectively). The relatively low rate of major haemorrhagic complications indicates that the methods of antithrombotic prophylaxis applied should be considered for cancer patients who are at high risk for VTE.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa

Key words: venous thromboembolism, antithrombotic prophylaxis

Wstęp

Od lat, pomimo powszechnego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) pozostaje poważnym problemem klinicznym. Według danych Eurostatu z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych rocznie umiera w Unii Europejskiej więcej osób niż z powodu AIDS, raka piersi i wypadków drogowych łącznie. Niestety, blisko 80% ŻChZZ przebiega bezobjawowo [1, 2]. Główną przyczyną zgonów w przebiegu ŻChZZ pozostaje zator tętnicy płucnej (ZTP), który nadal w blisko 70% przypadków rozpozna-

wany jest dopiero podczas autopsji [2-4]. Do 93% zgonów w przebiegu ZTP dochodzi u chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki/leczenia ŻChZZ i jest to najczęstsza przyczyna śmierci, której można by uniknąć [5]. Problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w chirurgii, stosowanej profilaktyki i leczenia jest jednym z niewielu, w których postępowanie oparte jest na dobrze udokumentowanych badaniach klinicznych. Jednak pomimo szerokiego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, u chorych na nowotwór złośliwy ŻChZZ nadal stanowi poważny problem kliniczny, a jej następstwa na czele z zatorem tętnicy płucnej (ZTP) pozostają drugą co do częstości

przyczyną zgonów chorych na raka [6]. Samo rozpoznanie choroby nowotworowej podnosi ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych 6-krotnie [7] i kwalifikuje chorych do grupy co najmniej wysokiego ryzyka, niezależnie od wystąpienia innych czynników. Ryzyko względne wystąpienia ŻChZZ u chorych onkologicznych szacowane jest na około 40% (International Consensus Statement 1997/2002). Szczególnie predysponowani do wystąpienia ŻChZZ są chorzy na nowotwory złośliwe mózgu, raka gruczołowego przewodu pokarmowego, płuc czy nowotwory nerek [8]. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych dodatkowo wzrasta w wyniku zastosowanego leczenia onkologicznego, szczególnie leczenia operacyjnego, ale też chemioterapii, czy radioterapii [9]. Rola prawidłowo prowadzonej profilaktyki w zapobieganiu ŻChZZ jest bezsporna, a siła rekomendacji według zaktualizowanych w 2004 roku wytycznych American College of Chest Physicians [10], jak i zaleceń polskiej grupy ekspertów [7] jest duża (1A). Osobny problem stwarza odpowiedź na pytanie, jak długo u chorych onkologicznych należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Wyniki badania Enoxacan II [11] dowodzą, że przedłużenie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) w okresie pooperacyjnym do 4 tygodni istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia ŻChZZ. Natomiast jak długo i kiedy stosować HDCz u chorych leczonych paliatywnie, bądź objawowo, muszą wykazać dalsze badania.

Brak danych klinicznych zebranych w populacji chorych operowanych z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, dotyczących stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej i leczenia ŻChZZ oraz ewentualnych niepożądanych działań stosowanej terapii, był podstawą konstrukcji wieloośrodkowego badania obserwacyjnego, opartego o 13 ośrodków chirurgii onkologicznej. Podjęto próbę oceny sytuacji epidemiologicznej ŻChZZ wśród chorych leczonych w ośrodkach chirurgii onkologicznej oraz weryfikacji prawidłowości i skuteczności prowadzonej profilaktyki.

Cel pracy

Celem pracy jest:

- ocena metod profilaktyki przeciwzakrzepowej, stosowanych na oddziałach chirurgii onkologicznej,
- ocena ryzyka ŻChZZ w populacji chorych hospitalizowanych w oddziałach chirurgii onkologicznej w Polsce (Tab. I),
- ocena zakresu i skuteczności prowadzonej w ośrodkach onkologicznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ,
- ocena częstości występowania niepożądanych działań leków, stosowanych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ.

Materiał i metody

Od kwietnia 2005 r. w 13 ośrodkach onkologicznych (Tab. I) prowadzony jest rejestr chorych hospitalizowanych. Do rejestru wprowadzane są we wszystkich ośrodkach dane dotyczące pierwszych dziesięciu wypisanych każdego miesiąca chorych. O włączeniu do badania decyduje jedynie kolejność wypisu. Prowadzone badanie ma charakter obserwacyjny; ocenie poddawani są wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia. Pacjenci przyjmujący przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe lub hospitalizowani z powodu rozpoznanej *de novo* ŻChZZ, wymagającej wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego i/lub uczestniczący w jakimkolwiek badaniu klinicznym, nie są włączani do badania. Każdy pacjent włączony do badania jest poddany obserwacji podczas hospitalizacji. Ograniczenie naboru do dziesięciu kolejnych chorych/miesiąc/ośrodek wymuszone zostało względami organizacyjnymi i ekonomicznymi. Dane gromadzone w rejestrze dotyczą:

- a) charakterystyki chorego,
- b) rodzaju i zakresu leczenia onkologicznego,
- c) czynników ryzyka ŻChZZ,
- d) przeciwwskazań do stosowania profilaktyki,
- e) profilaktyki zastosowanej w trakcie i po hospitalizacji,
- f) występowania, diagnostyki i leczenia ŻChZZ,
- g) powikłań stosowanej profilaktyki i leczenia.

Wstępnej analizie poddano dane wprowadzone w okresie od kwietnia 2005 r. do grudnia 2006 r. W tym okresie do rejestru wprowadzono dane dotyczące 2682 chorych. Zakończenie naboru do badania zaplanowano na grudzień 2008 r. W ocenianej grupie 46% stanowili mężczyźni w wieku 17–92 lata (średnio 63 lata), natomiast 54% stanowiły kobiety w wieku 16–97

Tab. I. Wykaz ośrodków onkologicznych biorących udział w badaniu

Dolnośląskie Centrum Onkologii	Chirurgia I
Centrum Onkologii – Instytut w Krakowie	Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut w Krakowie	Oddział Chirurgii Onkologicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	Klinika Chirurgii Onkologicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	Oddział Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii w Bydgoszczy	Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku	Oddział Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi
Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	Oddział Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii w Warszawie	Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
Białostockie Centrum Onkologii	Oddział Chirurgii Onkologicznej
SPSK nr 1 AM w Lublinie	Klinika Chirurgii Onkologicznej AM
Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie	Oddział Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut w Gliwicach	Klinika Chirurgii Onkologicznej

Tab. II. Wiek chorych wg płci

Kobiety		Mężczyźni	
Grupa wiekowa	Ilość pacjentów	Grupa wiekowa	Ilość pacjentów
do 40 lat	86 (6%)	do 40 lat	63 (5%)
od 41 do 60 lat	602 (42%)	od 41 do 60 lat	433 (35%)
od 61 do 80 lat	683 (47%)	od 61 do 80 lat	685 (55%)
powyżej 80 lat	71 (5%)	powyżej 80 lat	57 (5%)

lat (średnio 61 lat); strukturę wieku przedstawiono w Tabeli II. Średni czas hospitalizacji wynosił 13 dni. Na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej przebywało 673 chorych (25%), średni pobyt trwał 1,7 dnia \pm 1,2. W trakcie hospitalizacji 95% chorych przebyło leczenie operacyjne, a dodatkowo ponad 21%

chorych otrzymało inne leczenie onkologiczne (radioterapię – 12,7%, chemioterapię – 8,7%). Czas trwania zabiegów wynosił poniżej 1 godziny w 6% przypadków, 1–2 godziny w 95%, ponad 2 godziny w 4%. Większość operacji (95%) przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym, 3% w znieczuleniu miejscowym, 2% w znieczuleniu regionalnym. Najczęściej leczono chorych z rozpoznaniem nowotworu przewodu pokarmowego (59,3%); rozpoznania podstawowe oraz choroby towarzyszące przedstawiono w Tabeli III i IV. W okresie okołoperacyjnym 52% chorych otrzymało inne leki, wpływające na układ krzepnięcia (niesterydowe leki przeciwzapalne – 32%, Dextran – 5,5%), u 11% wykonano kaniulację żył centralnych. Po dokonaniu oceny czynników ryzyka ŻChZZ chorych kwalifikowano do jednej z czterech grup (ryzyko małe: 0–1 pkt, ryzyko umiarkowane: 2 pkt, ryzyko wysokie: 3–4 pkt, ryzyko bardzo wysokie: 5 i więcej pkt). Szczegółowej ocenie poddano postępowanie (w tym zastosowaną profilaktykę przeciwzakrzepową) wobec chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka oraz w grupie chorych, u których stwierdzono kliniczne objawy ŻChZZ.

Tab. III. Najczęstsze rozpoznania podstawowe

Grupa	Ilość pacjentów	% grupy badanej
Nowotwory złośliwe męskich narządów płciowych (C60-C63)	14	0,5%
Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (C81-C96)	14	0,5%
Nowotwory złośliwe tarczycy i innych gruczołów wydzielania wewnętrznego (C73-C75)	15	0,6%
Nowotwory złośliwe układu moczowego (C64-C68)	16	0,6%
Schorzenia pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego i trzustki (K80-K87)	21	0,8%
Nowotwory złośliwe niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu (C76-C80)	27	1,0%
Zaburzenia piersi (N60-N64)	30	1,1%
Nowotwory złośliwe wargi, jamy ustnej i gardła (C00-C14)	38	1,4%
Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych (C51-C58)	46	1,7%
Nowotwory złośliwe międzybłonna i tkanek miękkich (C45-C49)	46	1,7%
Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze (D37-D48)	64	2,4%
Nowotwory niezłośliwe (D10-D36)	111	4,1%
Czerniak i inne nowotwory złośliwe skóry (C43-C44)	135	5,0%
Nowotwór złośliwy piersi (C50)	442	16,5%
Nowotwory złośliwe narządów trawiennych (C15-C26)	1590	59,0%

Tab. IV. Najczęstsze choroby współistniejące

Grupa	Ilość pacjentów	% grupy badanej
Nowotwory niezłośliwe (D10-D36)	18	0,70%
Choroby przełyku, żołądka i dwunastnicy (K20-K31)	19	0,70%
Nowotwór złośliwy piersi (C50)	22	0,80%
Schorzenia pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego i trzustki (K80-K87)	23	0,85%
Nowotwory złośliwe narządów trawiennych (C15-C26)	25	0,90%
Choroby tarczycy (E00-E07)	25	0,90%
Choroby tętnic, tętniczek i naczyń włosowatych (I70-I79)	49	1,80%
Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych (J40-J47)	64	2,40%
Choroby żył, naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych, niesklasyfikowane gdzie indziej (I80-I89)	100	3,70%
Inne choroby serca (I30-I52)	103	3,80%
Cukrzyca (E10-E14)	198	7,40%
Choroba niedokrwienności serca (I20-I25)	348	13,00%

Tab. V. Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynniki ryzyka – 1 pkt	Odsetek pacjentów
posocznica	0,2%
zapalne choroby jelit	0,2%
ciężkie choroby układu oddechowego	0,5%
doustna antykoncepcja, terapia hormonalna	1,0%
niewydolność serca (w ostatnim miesiącu)	2,0%
przewlekła obturacyjna choroba płuc	2,2%
przebyte mały zabieg chirurgiczny (w ostatnim miesiącu)	3,4%
obrzęki kończyn dolnych	5,2%
żylaki	21,5%
otyłość (BMI>25)	32,9%
wiek 41-60 lat	36,9%
Czynniki ryzyka – 2 pkt	Odsetek pacjentów
opatrunek gipsowy (<1 miesiąc)	0,04%
zabieg chirurgiczny (w ciągu ostatnich 4 tygodni)	3,00%
obecność cewnika w dużych żyłach	5,00%
wiek 60-74 lata	40,00%
Czynniki ryzyka – 3pkt	Odsetek pacjentów
wrodzone lub nabyte zaburzenia krzep.	0,2%
ŻChZZ w rodzinie	1,5%
ŻChZZ w wywiadach	2,1%
wiek powyżej 75 lat	16,0%
Czynniki ryzyka – 5pkt	Odsetek pacjentów
udar (<1 miesiąc)	0,04%
duży zabieg chirurgiczny (w ciągu ostatniego miesiąca)	2,40%

Wyniki

Biorąc pod uwagę rozpoznanie podstawowe, planowane leczenie jak i inne czynniki (Tab. V) ryzyko wystąpienia ŻChZZ w badanej grupie oceniono jako bardzo wysokie (70,6% chorych), wysokie (23,4%), umiarkowane (2,8%) oraz niskie (3,1%). Fizykalną profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano u 77% chorych, najczęściej była to wczesna pionizacja i ćwiczenia (46,2%), pończochy o stopniowanym ucisku (21%) lub obie te metody równocześnie (7%). Profilaktykę farmakologiczną zastosowano u 89,7% chorych, podając jedynie HDCz średnio przez 13,3 dnia \pm 10,7. Podawanie HDCz rozpoczynano najczęściej 12 godzin przed operacją (68,3%), 12 godzin po operacji (8,9%) lub 2 godziny przed operacją (7,9%). U 6,5% chorych podawanie HDCz rozpoczęto od pierwszego dnia hospitalizacji. Zakres stosowanej profilaktyki farmakologicznej i dawkowanie poszczególnych HDCz przedstawiono w Tabeli VI i VII. Zwraca uwagę fakt stosowania niższych dawek HDCz niż zalecane dla chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka – łącznie 39,6% wszystkich chorych otrzymujących profilaktykę farmakologiczną.

Przeciwwskazania do stosowania leków hamujących krzepliwość krwi stwierdzono jedynie u 48 chorych (1,8%); najczęstsze z nich to choroba przewodu pokarmowego z wysokim ryzykiem krwawienia (19 chorych), aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego (10 cho-

rych), retinopatia cukrzycowa (10 chorych). Powikłania krwotoczne zaobserwowano u 118 chorych (4,4%), z czego w większości przypadków (106 chorych – 3,95%) było to małe krwawienie (krwiomocz, krwawienia z dziąseł, krwawienia z nosa, krwiaki w okolicy rany, krwiaki w okolicy wstrzyknięcia), a w 10% duże (krwawienie

Tab. VI. Profilaktyka farmakologiczna w grupach ryzyka

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych	Odsetek chorych w grupie otrzymujących profilaktykę
Niskie	34,2%
Umiarkowane	53,9%
Duże	94,4%
Bardzo duże	86,9%

Tab. VII. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych

Heparyna drobnocząsteczkowa (odsetek chorych leczonych)	Dawkowanie – odsetek chorych otrzymujących określoną dawkę HDCz	
	Dawka niższa	Dawka wyższa
Enoxaparyna (86% chorych)	(20 mg) 36,5%	(40 mg) 63%
Nadroparyna (13% chorych)	(0,3 ml) 64,0%	(0,6 ml) 36%
Parnaparyna (1% chorych)	(0,3 ml) 82,0%	(0,4-0,6 ml) 18%

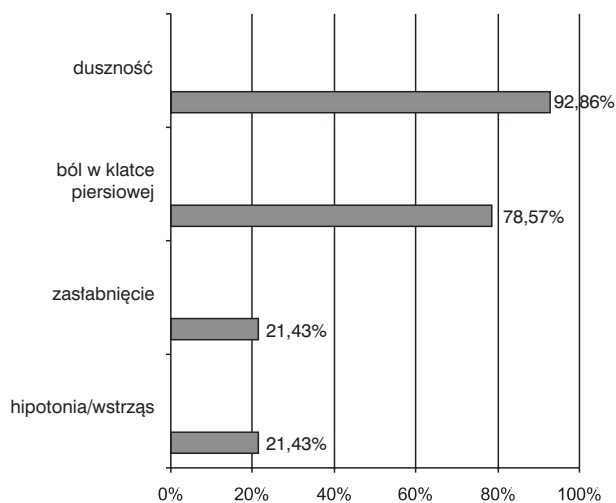
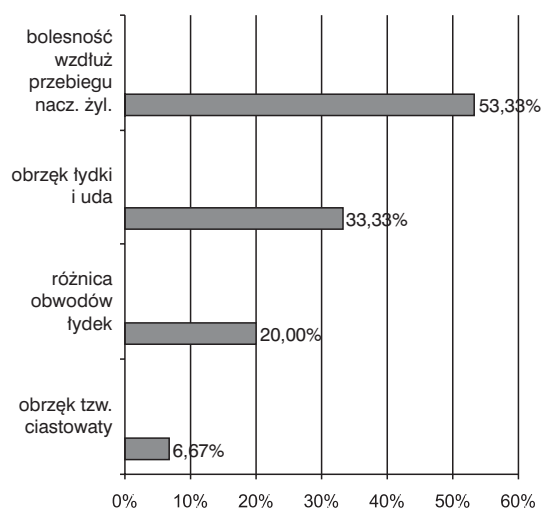
Tab. VIII. Postępowanie zastosowane z powodu powikłań krwotocznych

Postępowanie	Odsetek chorych
Przerwano profilaktykę	15%
Przetoczono krew	11%
Wydłużono hospitalizację	10%
Wykonano testy diagnostyczne	1%
Wykonano zabieg chirurgiczny	4%
Zastosowano leczenie farmakologiczne	4%
Zmieniono metodę	2%
Chory przebywał na IOM	1%

z przewodu pokarmowego, krwawienie wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, zaotrzewnowe, wewnątrzstawowe, masywny krwiomocz).

Objawy sugerujące ŻChZZ stwierdzono u 26 chorych (Ryc. 1 i 2), objawy zakrzepicy żył głębokich (ZZG) u 15 (0,6%) chorych (kobiety – 9, mężczyźni – 6, wiek 51-58 lat), zatoru tętnicy płucnej (ZTP) u 14 (0,5%) chorych (kobiety – 6, mężczyźni – 8, wiek 56-73 lata), u 3 chorych stwierdzono jednocześnie objawy ZZG i ZTP. Profilaktykę farmakologiczną otrzymali wszyscy chorzy z ZTP, średnio przez okres 11,7 dnia \pm 8,1, ale 5 chorych w dawce niższej od należytnej. W grupie chorych z ZZG profilaktykę farmakologiczną otrzymało 14 chorych (93%) średnio przez okres 14,5 dnia \pm 8,9 (w tym 8 chorych w dawce niższej od należytnej). Charakterystykę objawów i charakterystykę chorych przedstawia Tabela IX i X.

Wszyscy chorzy z ŻChZZ otrzymali leczenie farmakologiczne: heparynę niefrakcjonowaną – 10% chorych, HDCz – 90%. Profilaktykę wtórną zlecono u 18 (69%)

**Ryc. 1. Objawy zatoru tętnicy płucnej****Ryc. 2. Objawy zakrzepicy żył głębokich****Tab. IX. Charakterystyka pacjentów z objawową zakrzepicą żył głębokich**

Płeć	Wiek	Rozpoznanie	Operacja	Profilaktyka farmakologiczna	Dawka	Ilość dni	Profilaktyka fizykalna	Ryzyko ŻChZZ
Kobieta	67	C18	48.63	Enoxaparyna	40 mg	5	pończochy o stopniowanym ucisku	b. wysokie
Mężczyzna	66	C67	54.11	Enoxaparyna	40 mg	7	brak	b. wysokie
Mężczyzna	57	C64	54.11	Enoxaparyna	40 mg	3	inne	wysokie
Mężczyzna	56	C18	54.11	Nadroparyna	0,6 ml	7	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Kobieta	66	C15	54.11	Enoxaparyna	20 mg	3	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Mężczyzna	54	C16	43.50	Enoxaparyna	40 mg	37	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	71	C25	51.36	Enoxaparyna	20 mg	11	brak	b. wysokie
Kobieta	66	C20	48.60	Nadroparyna	0,3 mg	20	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	71	C16	54.11	Enoxaparyna	40 mg	15	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Kobieta	61	C20	48.63	Enoxaparyna	20 mg	8	brak	b. wysokie
Mężczyzna	86	C16	43.99	Enoxaparyna	40 mg	7	pończochy o stopniowanym ucisku	b. wysokie
Kobieta	77	C16	43.60	Enoxaparyna	40 mg	28	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Mężczyzna	73	C20	5.06	Enoxaparyna	40 mg	8	pończochy o stopniowanym ucisku	b. wysokie

Tab. X. Charakterystyka pacjentów z objawowym zatorem tętnicy płucnej

Płeć	Wiek	Rozpoznanie	Operacja	Profilaktyka farmakologiczna	Dawka	Ilość dni	Profilaktyka fizykalna	Ryzyko ŻChZZ
Kobieta	48	C56	54.11			0	brak	wysokie
Mężczyzna	66	C20	48.62	Enoxaparyna	40 mg	11	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Kobieta	53	C43	40.54	Enoxaparyna	20 mg	13	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	61	C21	48.59	Enoxaparyna	20 mg	17	brak	b. wysokie
Kobieta	68	C20	48.63	Parnaparyna	0,3 ml	19	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie
Kobieta	87	C16	43.9	Enoxaparyna	40 mg	12	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	66	C67	54.11	Enoxaparyna	40 mg	7	brak	b. wysokie
Mężczyzna	51	C15	43.1	Nadroparyna	0,3 ml	30	pończochy o stopniowanym ucisku	b. wysokie
Kobieta	77	C16	42.58	Nadroparyna	0,3 ml	16	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	73	C20	5.06	Enoxaparyna	40 mg	8	pończochy o stopniowanym ucisku	b. wysokie
Kobieta	61	C20	48.63	Enoxaparyna	20 mg	8	brak	b. wysokie
Kobieta	46	C16	43.99	Nadroparyna	0,3 ml	23	pionizacja i ćwiczenia	wysokie
Kobieta	70	C15	42.58	Enoxaparyna	40 mg	20	pończochy o stopniowanym ucisku, pionizacja	b. wysokie
Mężczyzna	66	C16	54.1	Enoxaparyna	40 mg	20	pionizacja i ćwiczenia	b. wysokie

Tab. XI. Stosowanie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwór złośliwy

Ocena ryzyka ŻChZZ	Liczba pacjentów, u których zastosowano profilaktykę przedłużoną	Odsetek pacjentów w grupie ryzyka
bardzo wysokie	625	33%
wysokie	214	34%
umiarkowane	4	5%
niskie	3	4%

chorych z ŻChZZ, stosując HDCz u 11, a doustne antykoagulanty u 7 chorych. Profilaktykę przedłużoną po wypisie ze szpitala zalecono u 840 chorych (31%), stosując HDCz – 92%, doustne antykoagulanty – 8%. Odsetek chorych otrzymujących profilaktykę przedłużoną w zależności od grupy ryzyka występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych przedstawiono w Tabeli XI.

Omówienie

Blisko 20% nagłych zgonów szpitalnych to następstwo ZTP, z czego aż 70% diagnozujemy podczas autopsji [2, 6, 12]. Późne następstwa objawowej ZŻG są nie mniej groźne. Nawet w grupie chorych bez nowotworu 35-69% z nich w ciągu 3 lat ma nawrót choroby, a zespół pozakrzepowy rozwinie się u 20-50% chorych (z czego 5-10% w postaci ciężkiego zespołu) [13]. Następstwem przebytego ZTP może być nadciśnienie płucne, które po upływie 2 lat występuje u 3,8% chorych [14]. Nicolaidis, oceniając powikłania zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych, stwierdził, że na 100 przypadków choroby 20 dotyczy również proksymalnych żył kończyny, 5 to powikłania w postaci zatoru tętnicy płucnej (ZTP), z czego 2 zakończą się zgonem [15].

Zgodnie z rekomendacjami VII Konferencji Konsensusu Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians – ACCP), opublikowanymi w 2004 r. [10] oraz zaleceniami polskiej grupy ekspertów (Tab. XII), obowiązującymi od 2005 r., a także opracowanymi w oparciu o nie zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej [16], samo rozpoznanie choroby nowotworowej kwalifikuje do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wszyscy ci chorzy powinni otrzymywać farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową, najlepiej HDCz w wyższej dawce (Tab. XIII). Skuteczności takiego postępowania dowodzą między innymi badania Bergqvist'a (ENOXACAN). W badaniu tym enoksaparyna w dawce 40 mg 1 raz dziennie okazała się równie skuteczna, jak HNF stosowana 3 razy dziennie (częstość zakrzepicy: 18,2% vs 14,75%), przy podobnym ryzyku powikłań krwotocznych [17]. W ocenianej w naszym badaniu grupie zwraca uwagę fakt, że pomimo oceny ryzyka ŻChZZ jako wysokiego (23,4%) i bardzo wysokiego (70,6%), farmakologiczną profilaktykę otrzymało jedynie odpowiednio 94,4% i 86,9% chorych (średnio 90%). Jednocześnie przeciwwskazania do stosowania profilaktyki stwierdzono jedynie w 48 przypadkach (1,8%), co

Tab. XII. Profilaktyka ŻChZZ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym

Grupa ryzyka	Zalecana profilaktyka
Ryzyko małe	Wczesne uruchomienie (1C) *
Ryzyko średnie	Opcje: – HNF 80 j.m./kg s.c. co 12 h; pierwsza dawka 1–2 h przed operacją (1A) – HDCz w małej dawce profilaktycznej (1A) – u obciążonych dużym ryzykiem krwawienia – PUP i/lub pończochy elastyczne, przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy (1A)
Ryzyko duże	Opcje: – HNF 80 j.m./kg s.c. co 8 h; pierwsza dawka 1–2 h przed operacją (1A) – HDCz w większej dawce profilaktycznej (1A) – u obciążonych dużym ryzykiem krwawienia – PUP i/lub pończochy elastyczne, przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy (1A)
Ryzyko bardzo duże	Opcje: – HNF 80 j.m./kg s.c. co 8 h + pończochy elastyczne i/lub PUP (1C+) – HDCz w większej dawce profilaktycznej + pończochy elastyczne i/lub PUP (1C+) – u obciążonych dużym ryzykiem krwawienia – PUP i/lub pończochy elastyczne, przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy (1A)

HNF – heparyna niefrakcjonowana

HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa

PUP – przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych

* (1A) – siła zaleceń ekspertów

Tab. XIII. Czas trwania wtórnej profilaktyki ŻChZZ

Sytuacja kliniczna	Zalecane leczenie
Pierwszy epizod ŻChZZ w obecności nowotworu złośliwego	Początkowo HDCz przez 3–6 miesięcy (1A) Następnie acenokumarol przewlekle lub do czasu wyleczenia nowotworu (1C)
2 lub więcej epizodów ŻChZZ	Acenokumarol przewlekle (2A)

nie tłumaczy, dlaczego profilaktyki farmakologicznej nie zastosowano wobec aż 10% chorych. W grupie chorych, którzy HDCz otrzymali, u 39,6% chorych stosowano niższe niż zalecane dawki. Chorzy z grupy bardzo wysokiego ryzyka ŻChZZ powinni ponadto stosować fizyczne metody profilaktyki (Tab. XII). Zalecaną metodą są pończochy o stopniowanym ucisku i/lub ucisk pneumatyczny. Postępowanie takie w stopniu statystycznie istotnym obniża ryzyko wystąpienia ŻChZZ [18]. W badanej grupie takie metody stosowano jedynie odpowiednio w 28% i 0,22% przypadków.

Wysoki odsetek chorych, którzy nie otrzymali profilaktyki przeciwzakrzepowej, trudno wytłumaczyć, tym bardziej, że powikłania krwotoczne zaobserwowano jedynie w 118 przypadkach (4,4%) i w przeważającej większości (106 chorych – 3,95%) było to tak zwane „małe krwawienie” (krwiomocz, krwawienia z dziąseł, krwawienia z nosa, krwiaki w okolicy rany, krwiaki w okolicy wstrzyknięcia).

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi chorzy, u których rozpoznano ŻChZZ, powinni otrzymywać profilaktykę wtórną według schematu podanego w Tabeli XIII.

Tab. XIV. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w profilaktyce ŻChZZ

Postępowanie	HDCz	Dawka	Czas podania
Przedoperacyjne	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg	12 godz. przed operacją
	Dalteparyna (Fragmin®)	5000 j.m.	12 godz. przed operacją
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	2850-5700 j.m. (0,3-0,6 ml) *1	12 godz. przed operacją
Pooperacyjne	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	12 godz. po operacji i co 24 godz. do wypisu
	Dalteparyna (Fragmin®)	5000 j.m.	12 godz. po operacji i co 24 godz. do wypisu
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	2850-5700 j.m. (0,3-0,6 ml) *1	12 godz. po operacji i co 24 godz. do wypisu

Czas stosowania profilaktyki pierwotnej – 4 tygodnie po operacji

*1 według zaleceń ACCP z 2004 r. dla chorych z grupy wysokiego ryzyka Nadroparyna w dawce wyższej niż 3400 j.m.

Ryzyko nawrotu powikłań zakrzepowo-zatorowych po pierwszym epizodzie w ciągu 2, 5, 8 lat oceniane jest odpowiednio: 18%, 25% i 30%, a w obecności nowotworu złośliwego jest dwukrotnie większe. W tej grupie chorych skuteczność HDCz w porównaniu z doustnymi antykoagulantami jest wyższa, a częstość powikłań podobna [19]. Zalecane jest w tej sytuacji stosowanie HDCz, a dopiero w dalszej kolejności po 3–6 miesiącach zmiana na doustne antykoagulanty. W grupie poddanej w badaniu ocenie jedynie 18 na 26 chorych otrzymało profilaktykę wtórną (69%), z czego stosowano HDCz u 11, a doustne antykoagulanty od samego początku u 7 chorych.

Wobec wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych operowanych z powodu nowotworu jamy brzusznej obecnie zalecane jest przedłużenie czasu stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej do 30 dni od zabiegu (2–3 tygodnie po wypisaniu ze szpitala) (siła zalecenia – 2A). Skuteczność takiego postępowania potwierdza badanie ENOXACAN II, w którym porównano częstość występowania ŻChZZ u chorych operowanych z powodu nowotworu złośliwego jamy brzusznej lub miednicy, otrzymujących enoksaparynę przez 6–10 dni po operacji w dawce 40 mg, z grupą otrzymującą enoksaparynę dodatkowo przez 21 dni. Ocena obu grup wykazała, że przedłużone stosowanie enoksaparyny redukowało o 60% ryzyko opóźnionej ŻŻG, bez istotnego wpływu na częstość powikłań krwotocznych [11]. Podobnie korzystny efekt przedłużonej profilaktyki w tej grupie chorych potwierdzono w otwartym badaniu z zastosowaniem dalteparyny [20]. W ocenianej przez nas populacji stosowanie przedłużonej profilaktyki farmakologicznej u chorych na nowotwór z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wynosiło odpowiednio 33% i 34%. Tak niski odsetek stosowanej profilaktyki przedłużonej może być efektem „opóźnionego docierania” rekomendacji do lekarzy, co zdaje się potwierdzać wzrost odsetka chorych otrzymujących HDCz w trakcie trwania badania – w drugim roku prowadzenia rejestru wzrósł on z 28% do 43%. Ciekawe może okazać się porównanie pełnych danych z poszczególnych lat po zakończeniu badania.

Wielkość poddanej ocenie grupy oraz czas obserwacji (21 miesięcy) pozwalają przyjąć, że trendy obserwowane w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu ŻChZZ odpowiadają rzeczywistej sytuacji w badanej populacji. Natomiast sposób prowadzenia rekrutacji (do rejestru wprowadzane są dane dotyczące jedynie pierwszych dziesięciu ekskrybowanych każdego miesiąca chorych) uniemożliwia rzetelną ocenę skali powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest to trudne tym bardziej, że prowadzony rejestr ma charakter bierny, a więc rejestruje jedynie przypadki objawowej ŻChZZ, zmanifestowane do dnia wypisu. Przebieg bezobjawowy ŻChZZ może dotyczyć nawet do 80% chorych [1, 2].

Wnioski

Pomimo stosowania profilaktyki ŻChZZ w chirurgii od wielu lat i stworzenia zaleceń znajdujących oparcie

w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych, postępowanie w poddanej ocenie grupie chorych nie spełnia przyjętych standardów:

1. Nieoptymalną profilaktykę przeciwzakrzepową (heparyna drobnocząsteczkowa w zbyt małej dawce) otrzymało 39% chorych leczonych w poddanych ocenie ośrodkach onkologicznych.
2. Czas stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka był zbyt krótki, a profilaktykę przedłużoną po wypisie ze szpitala otrzymało tylko 33% chorych.
3. Profilaktykę wtórną po potwierdzonym epizodzie ŻChZZ zastosowano jedynie u 69% chorych (u 42% chorych zastosowano zgodnie z rekomendacjami HDCz).

Stosowanie profilaktyki było procedurą bezpieczną – stwierdzono tylko 4,4% powikłań krwotocznych, głównie tak zwanych małych (3,95%). Sposób prowadzenia rekrutacji natomiast (do rejestru wprowadzane są dane dotyczące jedynie pierwszych dziesięciu wypisanych każdego miesiąca chorych) uniemożliwia rzetelną ocenę skali powikłań zakrzepowo-zatorowych w poddanej ocenie grupie.

Dr Tomasz Olesiński

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka

Układu Pokarmowego

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Lethen H i wsp. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-9.
2. Sandler DA i wsp. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
3. Stein PD i wsp. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108: 978-81.
4. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-9.
5. Cohen at al. VITAE; EFIM abstract 2005.
6. Szawłowski W. Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 457-62.
7. Zawilska K i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna Praktyczna* 2005, suplement 6: 9-56.
8. Levitan N i wsp. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1102-9.
9. Geerts WH i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 338S-400S.
10. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 188-203.
11. Bergquist D i wsp. Prolonged vs. in-hospital thromboprophylaxis with enoxaparin after surgery for abdominal malignancy: results of ENOXACAN II. *Thromb Haemost* 2001; suppl OC 1731.
12. Heit JA. Mapping out the future in venous thromboembolism and acute coronary syndromes. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 Suppl 3: 33-9. Review.

13. Kahn S, Ginsberg J. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17-26. Review.
14. Pengo V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
15. Nickolaides A, Bergquist D, Hull R. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 1997; 16: 3-38.
16. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M i wsp. Profilaktyka i Leczenie Przeciwwzakrzepowe u Pacjentów Chirurgicznych z Nowotworami Złośliwymi. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *NOWOTWORY J Oncol* 2007; 57 (suppl. 2): 53-9.
17. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
18. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
19. Lee A i wsp. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
20. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P i wsp. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-90.

Otrzymano: 17 marca 2008 r.

Przyjęto do druku: 22 kwietnia 2008 r.