

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nawet małego zabiegu chirurgicznego

Oral contraceptives use increases venous thromboembolic risk even for minor surgical procedure – a case report

Waldemar Elikowski¹, Małgorzata Małek¹, Ewelina Wojtasińska², Małgorzata Duszyńska¹, Stanisław Kawczyński³, Krystyna Zawilska²

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto

² Pracownia Hemostazy, Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

³ Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto

Abstrakt

A case of a 25-year-old woman with life-threatening pulmonary embolism, which occurred on fourth day after appendectomy and was safely treated with alteplase infusion. Before surgery, oral contraceptive use history, as a sole venous thromboembolic risk factor has been missed and the patient did not receive perioperative, pharmacologic antithrombotic prophylaxis. Further screening for thrombophilia was negative. This case proves that contraceptives use may create, irrespectively of the woman age, a possibility of perioperative thromboembolic complications, even for such minor procedure as appendectomy.

Key words: oral contraceptives, venous thromboembolic risk and prevention

Kardiologia Pol 2008; 66: 1091-1094

Wstęp

Częstość występowania żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych po zabiegach operacyjnych zależy od rodzaju zabiegu, wieku chorego oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego, do których u kobiet należy stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych (OC) [1, 2]. Wprowadzenie małych dawek heparyn do okołoperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, na podstawie stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego, przyczyniło się do zmniejszenia częstości tych powikłań [1]. Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE) po zabiegu appendektomii obserwuje się wg różnych autorów u 0,1–0,6% chorych [3, 4], a zatorowość płucną (PE) w 0,04–0,14% przypadków [5, 6]. Nie wszyscy są zgodni, czy stosowanie OC (przy braku innych czynników ryzyka) wiąże się z koniecznością wspomnianej prewencji w przypadku małych, jak appendektomia, zabiegów chirurgicznych [7–9].

Dwuskładnikowe OC (zawierające estrogen i progestagen) zwiększają względne ryzyko VTE 2–6-krotnie [9, 10]. Wydaje się, że problem ten jest nieco pomniejszany przez po-

gląd, że w związku z rzadkim występowaniem VTE u kobiet w wieku reprodukcyjnym [11] bezwzględne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących OC pozostaje małe [8, 9].

Prawdopodobne ryzyko powikłań krwotocznych trombolizy zastosowanej wcześniej po appendektomii nie jest duże, ale nawet większe – niedawno przebyte zabiegi chirurgiczne u chorych z zagrażającą życiu PE stanowią dla niej tylko względne przeciwwskazanie [12].

Celem niniejszego opisu jest podkreślenie znaczenia OC jako czynnika ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz udokumentowanie bezpieczeństwa trombolizy zastosowanej we wczesnym okresie po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym.

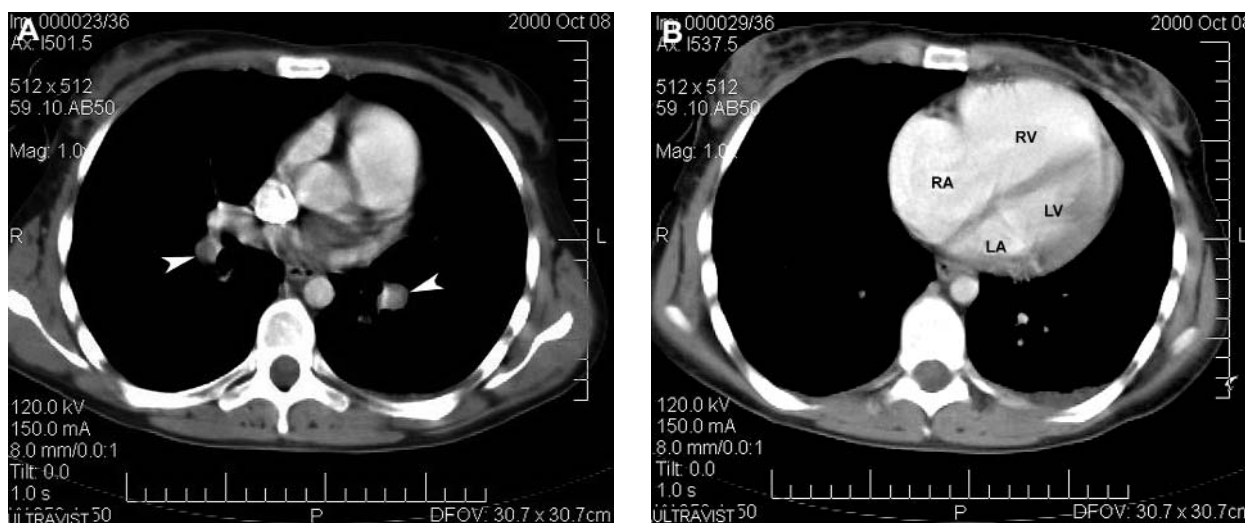
Opis przypadku

Chora w wieku 25 lat została przyjęta do szpitala z typowymi objawami zapalenia wyrostka robaczkowego. Dotąd poważnie nie chorowała. Przedmiotowo stwierdzano ży-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski ZOZ, Poznań – Nowe Miasto, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: +48 61 873 91 58, +48 501 410 461, faks: +48 61 873 91 60, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 19.03.2008. Zaakceptowana do druku: 09.04.2008.



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: materiał zatorowy w gałęziach płatowych (strzałki) tętnicy płucnej, skąpy rysunek tętnic subsegmentalnych, znaczne przeciążenie jam prawego serca; zwraca uwagę suboptymalna jakość obrazu

RA – prawy przedsionek, RV – prawa komora, LA – lewy przedsionek, LV – lewa komora

wą bolesność w prawym dole biodrowym oraz zaznaczone objawy otrzewnowe. W badaniach dodatkowych obserwowano leukocytozę 14,0 g/l. Przebieg zabiegu appendektomii był niepowikłany. W pierwszych dniach po operacji samopoczucie chorej było dobre, a przebieg rehabilitacji i gojenie rany prawidłowe. W 4. dobie po zabiegu wystąpiła nagła duszność, tachykardia 150/min, spadek ciśnienia tętniczego do wartości nieoznaczalnych, zaburzenia świadomości. W zapisie EKG rejestrowano zmiany sugerujące PE. W badaniu gazometrycznym stwierdzano znaczną hipoksemię i hipokapnię, stężenie D-dimeru wynosiło 20 µg/dl (norma <0,5 µg/dl). Po włączeniu amin katecholowych i heparyny niefrakcjonowanej oraz zastosowaniu mechanicznej wentylacji obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego krwi do 60/40 mmHg. Wykonano spiralną tomografię komputerową, w której (uwzględniając suboptymalną jakość obrazu) wykazano obecność materiału zatorowego, obustronnie w tętnicach płucnych różnego kalibru oraz cechy znacznego przeciążenia prawej komory serca (Rycina 1), widocznego także w badaniu echokardiograficznym. W badaniu ultrasonograficznym kończyn dolnych nie stwierdzono wykładników zakrzepicy żył głębokich. Z powodu utrzymującego się wstrząsu, pomimo uzyskania terapeutycznych wartości aPTT, zastosowano alteplazę wg schematu: 10 mg bolus, następnie 2-godzinna infuzja 90 mg leku. Nie obserwowano istotnych powikłań krwotocznych poza niedużym, niewymagającym przetoczenia masy erythrocytarnej, obniżeniem stężenia hemoglobiny. Po uzyskaniu stabilizacji stanu hemodynamicznego kontynuowano leczenie heparyną, a następnie doustnym antykoagulantem. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym, przed zwolnieniem chorej do domu w 12. dobie od ostrego epizodu PE, nie stwierdzano istotnych nieprawidłowości.

Ze względu na młody wiek, w okresie okołoperacyjnym nie zastosowano u chorej farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych przed operacją nie uwzględniono jednak przyjmowania przez nią OC (preparat złożony: 30 µg etynyloestradolu oraz 250 µg norgestimatu) przez ok. 2 lata poprzedzające wystąpienie PE. Kobieta paliła w tym okresie kilka papierosów dziennie. Innych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego nie stwierdzano, BMI wynosił 23, chora nie podawała obciążenia rodzinnego VTE.

W warunkach ambulatoryjnych przeprowadzono badania w kierunku trombofilii (metodyka badań dostępna u autorów), które nie wykazały jej obecności. Wykluczono sprzyjające VTE polimorfizmy genetyczne (mutacje Leiden G1691A genu czynnika V oraz G20210A genu protrombiny). Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie: aktywności antytrombiny, czynnika VIII, białka S i białka C, oporności na aktywowane białko C oraz stężenia homocysteiny. Nie wykazano także antykoagulantu toczniowego, a miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG i IgM oraz przeciwciał przeciw beta2-glikoproteinie I były prawidłowe. W badaniu histopatologicznym usuniętego wyrostka nie stwierdzono wykładników choroby Crohna.

Leczenie antykoagulacyjne chora stosowała przez 6 miesięcy. W związku z PE zaprzestano stosowania środków antykoncepcyjnych. W czasie 7-letniej obserwacji kobieta nie miała dalszych epizodów VTE.

Dyskusja

Appendektomię, z punktu widzenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego, zalicza się do małych zabiegów (trwających nie dłużej niż 30–45 min), co potwierdza cytowana we wstępie mała częstość występowania PE w okresie po-

operacyjnym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wiktła istotnie częściej, oczywiście poza operacjami ortopedycznymi, duże zabiegi w obrębie miednicy i jamy brzusznej, a PE po operacjach wątroby, trzustki, żołądka czy jelita grubego zdarza się u 0,8–1,7% chorych [3, 4]. Małe zabiegi u młodych chorych bez dodatkowych czynników ryzyka nie wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej [1, 2].

W opisach działania OC [13] oraz w wytycznych stosowania OC [8, 9] wskazuje się, że przed dużym, planowym zabiegiem leki te należy odstawić na co najmniej 4 tygodnie, a przy trybie nagłym dużej operacji konieczna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa. Nie wspomina się o niej w odniesieniu do małych zabiegów. W prezentowanym przez nas przypadku obserwowaliśmy jednak zagrażającą życiu PE u młodej kobiety po appendektomii, u której poza stosowaniem OC nie stwierdzano innych, dodatkowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W polskich wytycznych profilaktyki i leczenia VTE, stosowanie OC wymienia się w grupie szczególnych czynników ryzyka [2].

Zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe u kobiet pobierających OC wiązano początkowo z działaniem estroge-
nu (etynyloestradiolu), który był jedynym składnikiem OC pierwszej generacji. Wynikiem tych spostrzeżeń było zmniejszenie w kolejnych latach dawki estroge-
nu z 50–100 µg do 20–35 µg w tabletkach. Zaobserwowano jednak, że niekorzystny wpływ etynyloestradiolu na układ hemostazy (m.in. wzrost osoczkowego stężenia fibrynogenu i protrombiny oraz aktywności czynników VII i VIII, a także zmniejszenie aktywności białka S i antytrombiny) występuje również pod wpływem małych dawek hormonu [14–16]. Od 1995 r. pojawiły się doniesienia o częstszym występowaniu VTE podczas terapii dwuskładnikowymi OC, zwłaszcza zawierającymi (poza etynyloestradiolem) niektóre nowe pochodne progestagenu: desogestrel i gestoden (tzw. OC trzeciej generacji) [17, 18]. Przyczyny takiej sytuacji należy upatrywać w dodatkowym (umiarkowanym) wzroście produkcji wspomnianych czynników hemostazy o działaniu prokoagulacyjnym i zmniejszonym wytwarzaniu naturalnych substancji profibrynolitycznych. Stosowany przez naszą chorą preparat zawiera 30 µg etynyloestradiolu oraz 250 µg progestagenu (norgestimat) o działaniu zbliżonym do naturalnego progesteronu [13]. Niektórzy zaliczają ten preparat do OC drugiej (norgestimat jest metabolizowany do lewonorgestrelu), inni do trzeciej generacji, a obserwowane ryzyko VTE podczas jego pobierania, w niezbyt szerokim piśmiennictwie, było zwiększone 2–4-krotnie [9, 19]. Uważa się, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe w trakcie leczenia dwuskładnikowymi OC (20–40 przypadków na 100 tys. kobiet na rok) jest mniejsze od związanego z ciążą (60 przypadków na 100 tys. kobiet na rok). W porównywalnej grupie kobiet niepobierających OC, VTE rozpoznaje się u 5 na 100 tys. na rok, a prawdopodobieństwo zgonu z tego powodu wynosi 5 na milion [18]. Analiza piśmiennictwa dowodzi, że stosowanie OC może wiązać się

z wyższym niż zwykle cytowany odsetkiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podczas terapii OC czwartej generacji (etynyloestradiol 30 µg, drospirenon 3 mg) zakrzepicę żył głębokich lub PE stwierdzono u 13,7 na 10 tys. kobiet na rok [20], a w innym doniesieniu w 18 przypadkach na 22 429 kobiet, ale w trakcie 7,6-miesięcznego okresu obserwacji (zbliżone dane odnoszą się do innych – nowych OC) [21]. Wyniki tych prac potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia, że największe ryzyko zakrzepowo-zatorowe (w przypadku OC trzeciej generacji zwiększone kilkunastokrotnie) występuje w pierwszym roku stosowania OC [22], wg niektórych źródeł zwłaszcza w pierwszych 4 miesiącach [17], co tłumaczy się m.in. ujawnieniem w tym okresie obciążenia trombofiliją. W kolejnych latach ryzyko to jest mniejsze, ale po odstawieniu OC pozostaje zwiększone jeszcze przez ok. 3 miesiące [17], co jest sprzeczne ze wspomnianym wyżej czasem niezbędnej przerwy w terapii przed planowym zabiegiem chirurgicznym. Nie jest też znany mechanizm tłumaczący tę przedłużoną gotowość zakrzepowo-zatorową. Ze względu na duże koszty nie zaleca się standardowo przed rozpoczęciem terapii OC wykonywania testów skryningowych w kierunku trombofilii, choć ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane z OC wzrasta we wrodzonej trombofilii wielokrotnie [10, 23–25]. Według Wu i wsp. OR wynosi: w mutacji Leiden czynnika V 15,6, w niedoborze antytrombiny 12,6, przy podwyższonym poziomie czynnika VIII 8,8, w niedoborach białka C i S odpowiednio 6,33 i 4,88 [10]. W doniesieniu Legnani i wsp. OR dla mutacji Leiden wynosił aż 41 [24]. Szczególny związek między mutacją Leiden czynnika V a VTE w trakcie pobierania OC wynika z faktu, że może wówczas dochodzić do sumowania się przyczyn oporności na aktywowane białko C (wrodzonej z powodu tej trombofilii oraz nabytej w trakcie terapii OC, zwłaszcza trzeciej generacji) [16].

Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych, także w układzie tętniczym, podczas stosowania OC jest większa u kobiet po 35. roku życia, szczególnie palących papierosy i otyłych [19]. Ostatnie doniesienia wskazują także na większe niż wcześniej przypuszczano ryzyko VTE w trakcie terapii antykoncepcyjnej przy zastosowaniu plastrów uwalniających hormony przezskórnie.

W prezentowanym przez nas przypadku nie wykazaliśmy obecności trombofilii, a na podstawie całości obrazu klinicznego (wraz z oceną histopatologiczną usuniętego wyrostka) wykluczono także zlokalizowaną postać choroby Crohna. Czynnikiem, który spowodował ostry epizod VTE u młodej kobiety pobierającej OC, był mały zabieg chirurgiczny.

Europejskie wytyczne rozpoznawania i leczenia ostrej PE wskazują, że w PE wysokiego ryzyka wczesnego zgonu, przebyty w okresie ostatnich 3 tygodni zabieg operacyjny (nawet duży) jest tylko względnym przeciwwskazaniem do trombolizy [12]. W poprzedniej wersji wytycznych okres ten wynosił 10 dni. Appendektomię, określaną jako mały zabieg pod kątem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatoro-

wych, można uznać też za mały zabieg z punktu widzenia przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego. W trakcie zabiegu konieczne jest przecięcie skóry, podskórnej tkanki tłuszczowej i powięzi oraz podwiązanie naczyń przebiegających w krezce wyrostka. Trombolizę (z wykorzystaniem alteplazy) w masywnej PE stosowano bezpiecznie nawet w 2. dobie po appendektomii [26]. W dostępnym piśmiennictwie można też znaleźć opisy przypadków, w których leczenie trombolityczne w zagrażającej życiu PE przeprowadzono we wczesnym okresie po większych zabiegach, np. 2 dni po resekcji płuca z powodu nowotworu [27].

Wnioski

Przyjmowanie OC zwiększa ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych nawet małego zabiegu operacyjnego. W razie pilnego trybu zabiegu konieczne jest zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, niezależnie od wieku kobiety. Uwzględnienie w wywiadach informacji o pobieraniu OC powinno należeć do standardu oceny ryzyka okołoperacyjnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zastosowanie alteplazy w zagrażającej życiu PE we wczesnym okresie po appendektomii było bezpieczne – nie obserwowano istotnych powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

- Geerts WH, Pineo GH, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
- Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R, et al. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Aktualizacja 2005. *Medycyna Praktyczna* 2005; suplement do nr 5.
- Zurawska U, Parasuraman S, Goldhaber SZ. Prevention of pulmonary embolism in general surgery patients. *Circulation* 2007; 115: e302-7.
- Samama CM, Albaldejo P, Benhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95-116.
- Styrud J, Eriksson S, Segelman J, et al. Diagnostic accuracy in 2351 patients undergoing appendectomy for suspected acute appendicitis: a retrospective study 1986-1993. *Dig Surg* 1999; 16: 39-44.
- Baeshko AA, Kriuchok AG, Iushkevich VA, et al. Postoperative thromboembolism of pulmonary artery. *Khirurgiia* 2000; 2: 45-9.
- Stanback J, Katz K. Methodological quality of WHO medical eligibility criteria for contraceptive use. *Contraception* 2002; 66: 1-5.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva WHO, 2004.
- Venous thromboembolism and hormonal contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG Guideline No 40), London: RCOG; 2004.
- Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thromb Haemost* 2005; 94: 17-25.
- Stein DP, Huang H, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in general hospital. *Chest* 1999; 116: 909-13.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- www.janssen-cilag.pl
- Petersen KR, Sidelmann J, Skouby SO, et al. Effects of monophasic low-dose contraceptives on fibrin formation and resolution in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 32-8.
- Stachowiak G, Pakalski A, Połać I, et al. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej. *Przegl Menopauz* 2004; 1: 53-7.
- Bauer KA. Hypercoagulable states. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (ed.). Hematology. Basic principles and practice. *Elsevier, Churchill Livingstone* 2005; 2197-224.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heineman LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
- Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risk of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 580-90.
- Pearce HM, Layton D, Wilton LV, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the Prescription Event Monitoring Study of Yasmin. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 98-102.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in woman taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587-93.
- Suissa S, Blais I, Spitzer WO, et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997; 56: 141-6.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant woman? *BMJ* 1996; 313: 1127-30.
- Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, et al. Venous thromboembolism in young women: role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J* 2002; 23: 984-90.
- Mormul J, Schönborn S, Pszonak S. Masywna zatorowość tętnicy płucnej u 25-letniej kobiety przyjmującej doustne środki antykoncepcyjne. Skuteczne leczenie streptokinazą. *Kardiologia Pol* 1999; 51: 131-6.
- Marine JE, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism presenting as seizures. *Chest* 1997; 112: 840-2.
- Girard P, Baldeyrou P, Le Guillou JL, et al. Thrombolysis for life-threatening pulmonary embolism 2 days after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1595-7.