

Szansa na większą skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych

Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-9.

Witold Z. Tomkowski

członek Steering Committee badania ARTEMIS oraz zespołu ekspertów przygotowujących program DecisionMatrix
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Centrum Leczenia Przeciwzakrzepowego, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 428-430

Zagadnienia dotyczące zagrożeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) w chirurgii są dobrze znane i udokumentowane. Obecnie trudno sobie wyobrazić przeprowadzenie poważnego zabiegu ortopedycznego czy chirurgicznego bez zastosowania odpowiedniej formy profilaktyki przeciwzakrzepowej. Z moich doświadczeń i obserwacji wynika, że wśród lekarzy opiekujących się chorymi przebywającymi na oddziałach zachowawczych nie istnieje ugruntowana świadomość zagrożeń dotyczących wystąpienia zatoru tętnicy płucnej (ZTP) czy zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) związanych z charakterem schorzenia i całkowitym lub częściowym unieruchomieniem chorego. W środowisku, o którym mowa, trudno przebijają się udowodniona w wielu badaniach epidemiologicznych obserwacja, że ryzyko wystąpienia śmiertelnego ZTP jest właśnie największe w grupie chorych hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych, a nie – jak się powszechnie przypuszcza – na oddziałach chirurgicznych. Nie bez znaczenia dla dalszych losów chorych, u których ŻChZZ była związana z pobytem na oddziale zachowawczym, jest fakt wystąpienia ZŻG oraz związanego z zakrzepicą zespołu pozakrzepowego.

W chwili, gdy pracowaliśmy nad protokołem ARTEMIS, dysponowaliśmy wynikami tylko jednego badania oparte go na *medycynie faktów*. Było to badanie MEDENOX, po-

dejmujące problematykę zagrożeń zakrzepowo-zatorowych występujących u chorych hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych. Dlatego, choć po burzliwej dyskusji, komitet naukowy ARTEMIS uznał, że można i należy przeprowadzić to badanie: z randomizacją, wykonywaną metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane *placebo*.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa selektywnego inhibitora aktywnego czynnika X – fondaparinuxu u chorych w wieku powyżej 60 lat, hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych, których ryzyko wystąpienia ŻChZZ oceniono na umiarkowane lub wysokie. Badanie przeprowadzono w 8 krajach, w których zorganizowano 35 ośrodków badawczych.

Metoda

Do badania włączono 849 chorych w wieku powyżej 60 lat, przyjętych do szpitala z powodu: zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (III/IV klasa wg NYHA), ostrej choroby układu oddechowego występującej w przebiegu przewlekłego schorzenia tego narządu, ostrej choroby infekcyjnej lub zapalnej, których przewidywany pobyt w szpitalu i częściowe lub całkowite unieruchomienie wynosiło przynajmniej 4 dni. Włączeni chorzy otrzymywali fondaparinux w dawce 2,5 mg lub *placebo* w czasie od 6 do 14 dni.

Adres do korespondencji:

prof. Witold Z. Tomkowski, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel.: +48 22 431 21 21,
e-mail: wtomkowski@igichp.edu.pl

Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych oceniano na podstawie obustronnej, wstępującej flebografii kontrastowej wykonywanej od 6. do 15. dnia, a objawowe incydenty ŻChZZ potwierdzano flebograficznie (ŻŻG), scyntygraficznie (ZTP), angiograficznie (ZTP) i za pomocą sCT (ZTP). W przypadku zgonu, śmiertelny ZTP rozpoznawano na podstawie autopsji lub wtedy, gdy zgon wystąpił nagle i nie znajdowano dla niego innej niż ZTP przyczyny (w razie niewykonania autopsji).

Pierwotny punkt końcowy obejmował przypadki potwierdzonej flebograficznie, niemej klinicznie ŻŻG oraz wszystkie klinicznie objawowe przypadki ŻChZZ (ŻŻG + ZTP + śmiertelny ZTP). Dodatkową analizą objęto krwawienia i zgony do 15. dnia. Obserwację odległą prowadzono przez 1 mies.

Wyniki

Do analizy bezpieczeństwa profilaktyki zakwalifikowano 425 chorych z grupy otrzymującej fondaparinuks i 414 chorych z grupy *placebo* (10 chorym z ogólnej liczby nie podano leków). Z tej grupy 644 (75,0%) chorych włączono do analizy pierwotnego, złożonego punktu końcowego.

U 5,6% (18/321) chorych otrzymujących fondaparinuks i u 10,5% (34/323) chorych otrzymujących *placebo* potwierdzono ŻChZZ. RRR powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniósł 46,7% (95% CI=7,7–69,3%, $p=0,029$). Objawowe klinicznie incydenty ŻChZZ wystąpiły jedynie w grupie *placebo* i były nimi śmiertelne ZTP (1,2%; 5 przypadków śmiertelnego ZTP, z czego w 2 wykonano autopsję). Różnice w częstości śmiertelnego ZTP były istotne statystycznie ($p=0,029$) w obu badanych grupach.

Poważne powikłania krwotoczne wystąpiły u 1 chorego w każdej z grup. Śmiertelność po miesiącu obserwacji wyniosła u grupie fondaparinuksu 3,3%, a w grupie *placebo* 6% ($p=0,06$).

Wnioski

Fondaparinuks skutecznie zmniejsza częstość występowania bezobjawowych i objawowych incydentów ŻChZZ u chorych w wieku powyżej 60 lat, hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń internistycznych. Częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych była identyczna w grupie otrzymującej fondaparinuks i *placebo*.

Badanie ARTEMIS zasługuje na szczególną uwagę z kilku powodów. Pierwszym z nich jest jego tematyka, kolejnymi rygorystyczna metodyka, otrzymane wyniki (szczególnie dotyczące śmiertelnego ZTP) i wnioski.

Badanie ARTEMIS wyróżnia się spośród dotychczas przeprowadzonych badań (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS) dotyczących skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie chorych hospitalizowanych na od-

działach zachowawczych, a opartych na *medycynie faktów*, ponieważ w całości zostało przeprowadzone zgodnie ze *złotym standardem diagnostycznym*, jakim w rozpoznawaniu ŻŻG jest obecnie wstępująca flebografia kontrastowa. W badaniu MEDENOX analiza częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych oparta była u 83% chorych na flebografii (u 17% na ultrasonografii kompresyjnej), a w badaniu PREVENT w 100% jedynie na ultrasonografii. Warto wyjaśnić, że czułość i swoistość badania ultrasonograficznego jest istotnie niższa niż flebografii w diagnostyce ŻŻG u chorych bezobjawowych. W tym miejscu należy nadmienić, że objawowa ŻŻG wystąpiła w badaniu MEDENOX jedynie u 6% chorych z obiektywnie potwierdzoną tą jednostką chorobową, w PREVENT u 1,4%, a w ARTEMIS nie było objawowych przypadków ŻŻG, a jedyne objawowe przypadki ŻChZZ to śmiertelny ZTP. Na podkreślenie zasługuje liczebność grup badanych w ARTEMIS, która była większa niż liczebność grup ocenianych w MEDENOX. Na podstawie przedstawionych informacji można stwierdzić, że ARTEMIS to najbardziej obszerne i najbardziej wiarygodne badanie profilaktyki przeciwzakrzepowej obejmujące chorych hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych.

Na podstawie wszystkich trzech cytowanych badań możemy stwierdzić, że ŻŻG występuje u 10–15% chorych hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych, przebiegając w przeważającej większości przypadków bezobjawowo. Lekarz prowadzący chorego nie jest w stanie rozpoznać tego schorzenia, wykonując jedynie badanie fizykalne. *Nie stwierdzam ŻChZZ, więc nie widzę wskazań i nie stosuję profilaktyki* – to podstawa zachowań większości naszych kolegów z oddziałów internistycznych. Ta postawa – tak powszechna w naszym środowisku – wymaga radykalnych zmian, ponieważ śmiertelny ZTP to wielu przypadkach jedyne, kliniczny objaw ŻChZZ.

Zagrożenie rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych internistycznych jest poważne. Stosując obowiązującą terminologię, możemy je określić jako umiarkowane lub wysokie, a więc takie, które nakłada na lekarza obowiązek – etyczny i prawny – zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Na szczególne podkreślenie zasługują dane ARTEMIS dotyczące śmiertelnego ZTP. Otóż udowodniono, że zastosowanie odpowiedniej formy profilaktyki przeciwzakrzepowej istotnie redukuje śmiertelność z powodu ZTP – fakt potwierdzony w omawianym badaniu i dotyczący profilaktycznego zastosowania fondaparinuksu. Jednocześnie wykazano, że nie wzrasta częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych, a więc udowodniono bardzo duże bezpieczeństwo tego preparatu, zastosowanego profilaktycznie u chorych internistycznych.

Na szczególną uwagę zasługują, wymienione na wstępie, bardzo proste kryteria włączenia, stanowiące jednocześnie wskazania i zalecenia dotyczące grup

chorych, u których należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową.

Ocena ryzyka i stopnia zagrożenia rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych jest bardzo istotna dla dalszych losów wielu chorych. Ważnym i bardzo pomocnym narzędziem, które można zastosować w ocenie ryzyka i istnienia wskazań do zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych internistycznych i chirurgicznych, jest opracowany przez prof. Samama i grupę ekspertów program komputerowy DecisionMatrix, nie wiedzieć czemu nierozpowszechniany przez obecnego jego właściciela, firmę GlaxoSmithKline. Odpowiednie zastosowanie programu komputerowego DecisionMatrix czy prostych wskazań opartych na badaniu ARTEMIS może zwiększyć odsetek prawidłowo implementowanej profilaktyki wśród pacjentów oddziałów zachowawczych, który w Europie Zachodniej wynosi jedynie ok. 40%, a więc jest daleki od ideału. Nie dysponuję danymi dotyczącymi naszego kraju, ale śmiem twierdzić, że odległość dzieląca ideał od rzeczywistości w Polsce jest jeszcze większa.

Istotny jest udział w badaniu ARTEMIS polskich ośrodków, skupionych głównie w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc. Warto podkreślić znakomitą jakość naszych badań, a szczególnie jakość flebografii wstępującej oraz największą w badaniu liczbę chorych, którzy ukończyli je zgodnie z protokołem.

Podsumowując, ARTEMIS daje do dyspozycji proste narzędzie mogące ułatwić precyzyjną ocenę zagrożeń powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w określonych grupach ryzyka. Są nimi niezwykle związane i przejrzyste kryteria włączenia pacjentów do badania. Fondaparinux w dawce 2,5 mg jest lekiem, który na podstawie uzyskanych wyników badania ARTEMIS można bezpiecznie zastosować, oczekując znamiennej zmniejszenia częstości występowania śmiertelnego ZTP oraz częstości występowania ZZG i jej powikłań z zespołem pozakrzepowym łącznie.

Patrząc nieco szerzej na zagadnienie profilaktyki przeciwzakrzepowej adresowanej do pacjentów oddziałów zachowawczych, uważam, że najważniejszym zadaniem środowisk naukowych w Polsce jest uświadomienie naszym kolegom lekarzom skali zagrożeń związanych z ŻChZZ, konieczności i skuteczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych na oddziałach internistycznych, kardiologicznych, pulmonologicznych itd.

Niechaj do świadomości naszych kolegów dotrze fakt, że rocznie w Unii Europejskiej na ŻChZZ zapada ok. 1,5 mln ludzi, a z powodu ZTP umiera ok. 500 tys. – dwa razy więcej niż na raka sutka, raka gruczołu krokowego, AIDS i w wypadkach komunikacyjnych razem

wziętych. Prawidłowo zastosowana profilaktyka przeciwzakrzepowa jest najprostszym sposobem, dzięki któremu można znacznie zredukować te porażające liczby. Trzeba jednak osiągnąć podstawowy stopień wiedzy i świadomości dotyczącej odpowiedzi na pytania: komu, kiedy, w jaki sposób, jak długo oraz jaki lek i w jakiej dawce zastosować, aby osiągnąć najlepszą skuteczność zastosowanej formy profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Mam nadzieję, że lektura artykułu oraz ten komentarz chociaż trochę poprawią sytuację w omawianej dziedzinie i ułatwią Państwu odpowiedź na postawione pytania.

Piśmiennictwo

1. 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. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
2. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9.
3. Oger E, Bressollette L, Nonent M, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002; 88: 592-7.
4. Davidson BL, Elliott CG, Lensing AW. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. The RD Heparin Arthroplasty Group. *Ann Intern Med* 1992; 117: 735-8.
5. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53.
6. Geerts WH, Heit JA, Clagett CP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132-75.
7. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Accuracy of screening compression ultrasonography and clinical examination for the diagnosis of deep vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Can J Surg* 1998; 41: 368-73.
8. Verlato F, Bruchi O, Prandoni P, et al. W.O.D.O.S. Investigators Group. Warfarin Optimal Duration Orthopaedic Study. The value of ultrasound screening for proximal vein thrombosis after total hip arthroplasty - a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 86: 534-7.
9. Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 985-91.
10. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 2004; 91: 655-66.
11. Leizorovicz A, Kassai B, Becker F, et al. The assessment of deep vein thromboses for therapeutic trials. *Angiology* 2003; 54: 19-24.
12. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wiśniewska J, et al. The value of compression ultrasound in screening for deep venous thrombosis in acutely ill medical patients. (in print)