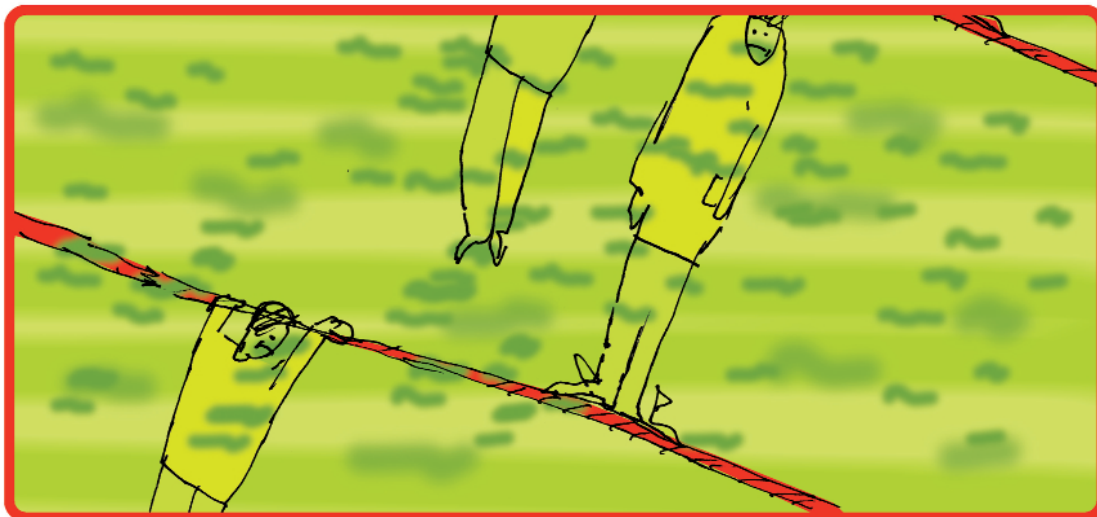


Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w Polsce – wstępna analiza wyników wielośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego u chorych hospitalizowanych



graf. Natalia Gościński

Stopień ryzyka

Ewa Orlewska

Problem kliniczny

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ; *venous thromboembolism*) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ŻŻG – *deep venous thrombosis*) oraz zator tętnicy płucnej (ZTP – *pulmonary embolism*). Przyczyną zakrzepicy żył głębokich jest powstanie zakrzepu w żyłach kończyn dolnych, przyczyną zatoru tętnicy płucnej jest zazwyczaj ulokowanie się fragmentu tego zakrzepu w tętnicy płucnej. ŻChZZ jest najczęstszą przyczyną zgonów chorych hospitalizowanych, których można byłoby uniknąć dzięki zastosowaniu prawidłowej profilaktyki [1]. Najwyższe ryzyko ŻChZZ występuje u chorych chirurgicznych, przede wszystkim u chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym [2].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa skutecznie zmniejsza częstość występowania ŻChZZ [3]. Racjonalnymi przesłankami do stosowania profilaktyki ŻChZZ są klinicznie niemy przebieg choroby u większości pacjentów oraz chorobowość, koszty i potencjalna śmiertelność związana z ŻChZZ. Objawy zarówno zakrzepicy żył głębokich, jak i zatoru tętnicy płucnej są najczęściej niespecyficzne, dlatego

go rozpoznanie tych jednostek chorobowych jest bardzo trudne [4, 5]. Ponieważ pierwszą manifestacją choroby może być śmiertelny zator tętnicy płucnej, oczekiwanie na objawy, a następnie poleganie na diagnostyce i leczeniu ŻChZZ nie jest prawidłowym postępowaniem. Nierozpoznana i nieleczona ŻChZZ może również powodować w przyszłości zespół pozakrzepowy i predysponować pacjentów do nawrotów ŻChZZ [6, 7].

Wytyczne kliniczne

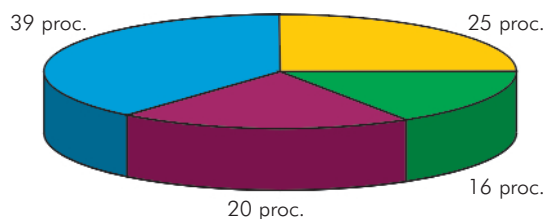
Zalecenia dotyczące profilaktyki ŻChZZ są od wielu lat modyfikowane, głównie w oparciu o wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Według najnowszych zaleceń *American College of Chest Physicians* [2], zaakceptowanych i rekomendowanych również w Polsce [8], w wyborze profilaktyki należy kierować się stopniem ryzyka wystąpienia ŻChZZ. W grupie chorych o małym ryzyku, czyli chorych w wieku poniżej 40. roku życia, nie obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, po niewielkich zabiegach operacyjnych, zaleca się jedynie wczesne uruchamianie (zalecenie 1C).

W grupie umiarkowanego ryzyka należy stosować heparyny drobnocząsteczkowe, heparynę standardową, pończochy przeciwzatorowe o stopniowanym ucisku, przerywany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych (zalecenie 1A). W grupie wysokiego ryzyka zaleca się profilaktykę za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny standardowej, przerywanego pneumatycznego ucisku kończyn dolnych (zalecenie 1A). W przypadku zwiększonego ryzyka krwawień zaleca się mechaniczne metody zapobiegawcze (pończochy przeciwzatorowe o stopniowanym ucisku i/lub przerywany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych – zalecenie 1C). W przypadku planowej alloplastyki stawu biodrowego należy stosować heparynę drobnocząsteczkową lub doustny antykoagulant (stopień 1A), alternatywnie heparynę niefrakcjonowaną w dawkach korygowanych (stopień 2A). Jednoczesne stosowanie pończoch elastycznych lub IPC może zwiększyć skuteczność tego postępowania (stopień 2C). Nie zaleca się natomiast stosowania wyłącznie małych dawek niefrakcjonowanej heparyny, kwasu acetylosalicylowego, dekstranu lub IPC. Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna trwać co najmniej 7–10 dni po zabiegu (stopień 1A). Zapobiegawcze stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej przez dłuższy czas jest zalecane przynajmniej u chorych z wysokim ryzykiem ŻChZZ (stopień 2A).

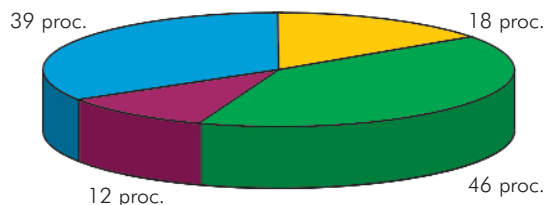
Opłatcalność profilaktyki ŻChZZ

Ocena opłacalności profilaktyki ŻChZZ przeprowadzona w Polsce dotyczyła tylko enoksaparyny, stosowanej u chorych poddanych zabiegom alloplastyki stawu kolanowego lub biodrowego, operacjom na oddziałach chirurgii ogólnej, a także enoksaparyny stosowanej w przedłużonej (poszpitalnej) profilaktyce u chorych po zabiegu alloplastyki stawu biodrowego [9]. Obliczenia kosztów i efektów stosowania enoksaparyny w profilaktyce ŻChZZ u chorych na oddziałach chirurgicznych w Polsce dokonano, posługując się modelem drzewa decyzyjnego, skonstruowanym przy użyciu Data™ 3.5 (Version 3.5.5, 1988-2000, TreeAge Software, Inc. Willimastown, Ma, USA). W modelu tym brano pod uwagę pierwotne wyniki badań klinicznych: epizody ŻChZZ występujące w czasie pobytu w szpitalu (10 ± 4 dni). Długoterminowe kryteria skuteczności (śmiertelność, zyskane lata życia) ekstrapolowano z pośrednich wyników (epizody ŻChZZ) w oparciu o naturalną historię ŻChZZ. Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł, było konieczne z powodu braku bezpośrednich badań kliniczno-ekonomicznych. Miarą wyniku w analizie efektywności kosztów był wskaźnik przeżycia chorych. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (pacjent i płatnik publiczny), uwzględniając tylko bezpośrednie koszty medyczne.

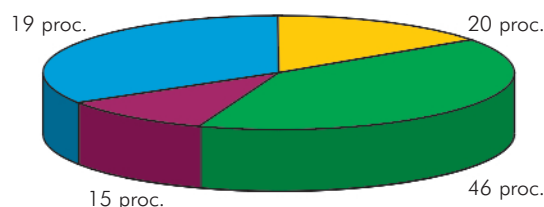
Analizy efektywności kosztów, w których efektywność profilaktyki oceniano na podstawie wyników badań klinicznych, które służyły do sformułowania wytycznych postępowania klinicznego, a koszty skalkulowano w oparciu o polskie algorytmy postępowania i polskie koszty jednostkowe wykazały, że stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w sytuacjach zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie. U chorych poddanych zabiegowi alloplastyki stawu biodrowego i kolanowego profilaktyka enoksaparyną, w porównaniu do niestosowania profilaktyki, jest strategią dominującą (lepszy wynik, niższy koszt). U chorych hospitalizowanych na oddziałach chirurgii ogólnej profilaktyka enoksaparyną, w porównaniu do niestosowania profilaktyki, jest strategią wysoce opłacalną: dodatkowy koszt za uniknięcie jednego zgonu wynosi 4 295 zł. U chorych poddanych zabiegowi planowanej alloplastyki stawu biodrowego



Oddział chirurgii ogólnej



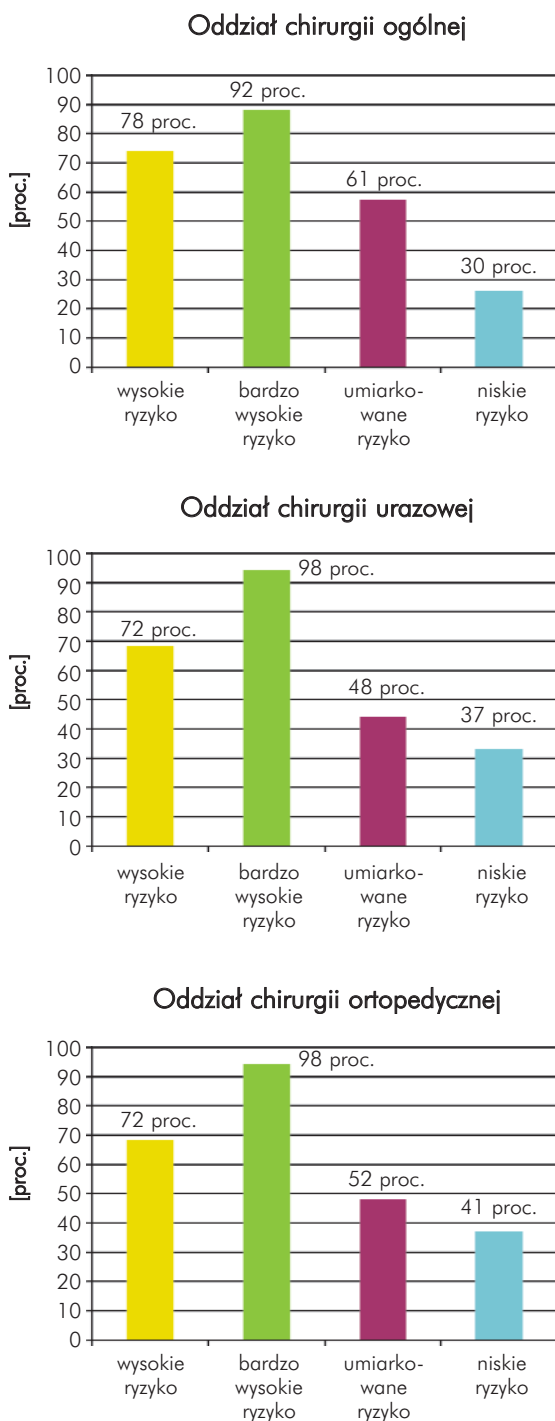
Oddział chirurgii ortopedycznej



Oddział chirurgii urazowej



Ryc. 1. Podział chorych w zależności od stopnia ryzyka ŻChZZ [na podst. danych z 18 590 ankiet pochodzących ze 160 szpitali]



Ryc. 2. Odsetek pacjentów, u których zastosowano profilaktykę przeciwzakrzepową [na podst. danych z 18 590 ankiet pochodzących ze 160 szpitali]

przedłużona poszpitalna profilaktyka enoksaparyną okazała się strategią bardziej skuteczną oraz wysoce opłacalną w porównaniu do profilaktyki stosowanej tylko w okresie hospitalizacji: koszt uzyskania dodatkowego roku życia dzięki zastosowaniu przedłużonej profilaktyki enoksaparyną wyniósł 954 zł

[10]. Wnioski analizy podstawowej potwierdzone zostały wynikami analiz wrażliwości.

Aktualna praktyka w Polsce

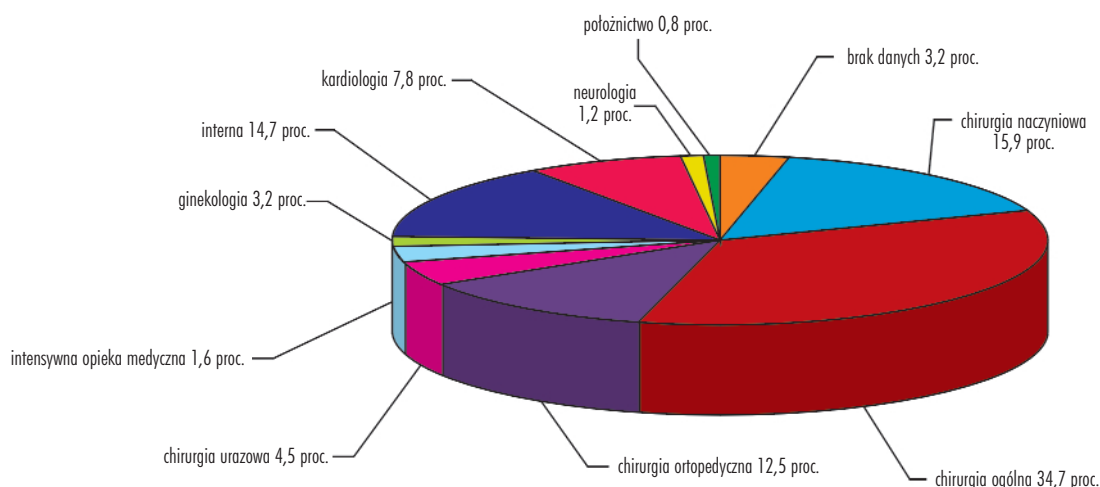
W Polsce profilaktyka ŻChZZ staje się ważnym elementem przed- i pooperacyjnej opieki medycznej na oddziałach chirurgicznych. Aktualną sytuację najlepiej przedstawiają wyniki ankietowego badania obserwacyjnego, którego celem była ocena stosowania profilaktyki ŻChZZ, wyboru metod oraz częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych na oddziałach chirurgii ogólnej, urazowej i ortopedycznej [10]. Od 1 lipca 2002 r. do 30 września 2003 r. lekarze oddziałów chirurgii ogólnej, urazowej i ortopedycznej w 160 szpitalach w Polsce (13 proc. wszystkich szpitali) wypełnili 18 590 ankiet, w tym 9 547 pochodziło z oddziałów chirurgii ogólnej, 4 994 z oddziałów chirurgii urazowej, 4 049 z oddziałów ortopedycznych. Chorzy z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem ŻChZZ stanowili odpowiednio 46 i 18 proc. hospitalizowanych na oddziałach chirurgii urazowej, 46 i 20 proc. hospitalizowanych na oddziałach chirurgii ortopedycznej i 16 i 25 proc. hospitalizowanych na oddziałach chirurgii ogólnej (ryc. 1.). Profilaktyką objęto 90–98 proc. chorych z bardzo wysokim ryzykiem ŻChZZ i ok. 70 proc. z wysokim ryzykiem ŻChZZ (ryc. 2.). Czas trwania profilaktyki wynosił średnio 6,46 dnia, 15,28 dnia i 21,03 dnia odpowiednio u chorych operowanych na oddziałach chirurgii ogólnej, urazowej i ortopedycznej. Najczęściej stosowanym sposobem profilaktyki na oddziałach zabiegowych okazało się podawanie heparyn drobnocząsteczkowych. Najczęściej podawaną heparyną drobnocząsteczkową była enoksaparyna.

W 2004 r. przeprowadzono kolejne prospektywne badanie obserwacyjne, którym objęto również oddziały wewnętrzne, kardiologiczne, ginekologiczne, neurologiczne i OIOM. Zakres gromadzonych danych rozszerzono, m.in. o informacje o zużytych zasobach medycznych i kosztach jednostkowych.

Cel badania

Celem badania była:

- 1) ocena ryzyka ŻChZZ w populacji chorych hospitalizowanych na oddziałach wewnętrznych, kardiologicznych, chirurgii ogólnej, chirurgii naczyniowej, chirurgii ortopedycznej, ginekologicznych i neurologicznych;
- 2) określenie algorytmu postępowania w profilaktyce ŻChZZ oraz w diagnostyce i leczeniu ZZG i ZTP w Polsce, stosowanego w rzeczywistej praktyce medycznej;
- 3) określenie udziału poszczególnych strategii w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ w polskiej populacji;
- 4) określenie częstości występowania działań niepożądanych leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ oraz ich potencjalnych konsekwencji (zmiana dawkowania, zmiana leku);



Ryc. 3. Profil oddziałów szpitalnych biorących udział w badaniu prospektywnym, badaniu obserwacyjnym (31.04–16.12.2004)

5) obliczenie średniego zużycia zasobów oraz obliczenie średniego kosztu profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz diagnostyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG), a także zatoru tętnicy płucnej (ZTP) w przeliczeniu na 1 chorego w warunkach polskich.

Do badania kwalifikowani byli chorzy hospitalizowani na oddziałach wewnętrznych, kardiologicznych, chirurgii ogólnej, chirurgii urazowej, chirurgii naczyniowej, chirurgii ortopedycznej, ginekologicznych, położniczych, neurologicznych, OIOM w okresie objętym badaniem (31 kwietnia 2004 r.–31 grudnia 2004 r.).

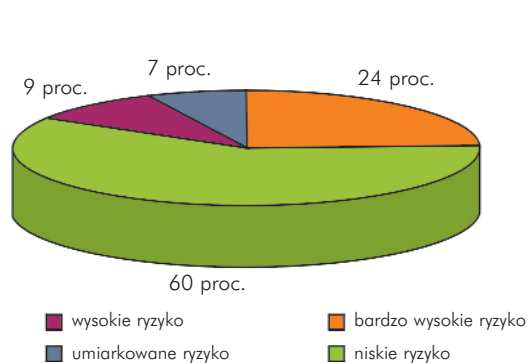
Wyniki badania

Przedstawiona poniżej wstępna analiza wyników tego badania dotyczy oceny ryzyka ŻChZZ

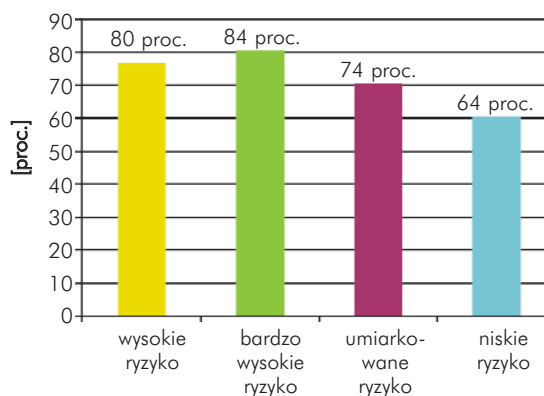
w populacji chorych hospitalizowanych, określenia aktualnej praktyki klinicznej w przypadku profilaktyki i leczenia ŻChZZ oraz zużycia zasobów medycznych.

Ryzyko ŻChZZ

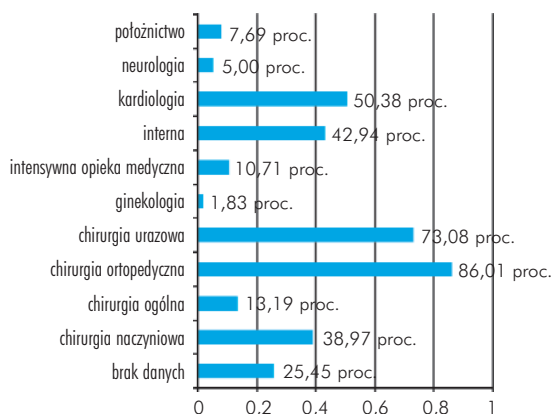
Od 31 kwietnia do 16 grudnia 2004 r. zarejestrowano 3 429 ankiet, pochodzących z 25 oddziałów, wśród których przeważały oddziały chirurgii ogólnej (34,7 proc.), chirurgii naczyniowej (15,9 proc.) oraz chirurgii ortopedycznej (12,6 proc.) (ryc. 3.). Najczęstszymi czynnikami ryzyka VTE obecnymi przed i w trakcie hospitalizacji były otyłość, wiek >60 lat i żylaki, występujące odpowiednio u 52, 35 i 32 proc. chorych. Chorzy z wysokim i bardzo wysokim stopniem ryzyka ŻChZZ stanowili 84 proc. (ryc. 4.). Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania leków hamu-



Zastosowano profilaktykę



Ryc. 4. Podział chorych w zależności od stopnia ryzyka ŻChZZ i odsetek chorych, u których zastosowano profilaktykę ŻChZZ [na podst. danych z 3 429 ankiet pochodzących z 20 szpitali]



Ryc. 5. Procent pacjentów na poszczególnych oddziałach, u których stosowano profilaktykę po wypisaniu ze szpitala

jących krzepnięcie krwi występowały u odpowiednio u 4,3 i 0,8 proc. chorych.

Profilaktyka ŻChZZ

Fizykalną profilaktykę zakrzepową zastosowano u 37 proc. chorych (n=1 265), u 85 proc. (n=1 074) – była to pionizacja i ćwiczenia, a u 11 proc. (n=142) pończochy o stopniowanym ucisku. U 1 chorego założono filtr w żyłę głównej dolnej. Profilaktykę fizykalną stosowano średnio przez 8 dni.

Farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano ogółem u 81 proc. chorych (n=2 767), w tym u 84 proc. chorych z bardzo wysokim stopniem ryzyka, u 80 proc. chorych z wysokim stopniem ryzyka i 74 proc. chorych z umiarkowanym stopniem ryzyka (ryc. 4.). Najczęściej, bo u 96 proc. chorych objętych profilaktyką, stosowano heparynę drobnocząsteczkową, przede wszystkim enoksaparynę (91 proc.). Czas stosowania profilaktyki wynosił średnio 8,93 dni. Profilaktykę

przeciwzakrzepową monitorowano u 49 proc. chorych (n=1 361), wykonując następujące testy: INR (średnio 1,5 na chorego), PTT (średnio 1,3 na chorego), płytki (średnio 2,45 na chorego). W związku z prowadzoną profilaktyką przeciwzakrzepową u 13 proc. chorych (n=367) poproszono o konsultacje specjalistyczne. Średnia liczba konsultacji na 1 chorego wynosiła 1,93, najczęściej były to konsultacje internistyczne (średnio 0,73 na chorego), chirurgiczne (0,47 na chorego) i neurologiczne (średnio 0,28 na chorego).

Powikłania profilaktyki przeciwzakrzepowej wystąpiły u 3 proc. chorych (n=94). W 88 proc. przypadków były to małe krwawienia. Duże krwawienia i małopłytkowość stanowiły odpowiednio 10 i 2 proc. powikłań. Z powodu powikłań profilaktyki przeciwzakrzepowej u 30 chorych przetoczono krew (średnio 2 j.m.), u 10 zmieniono metodę, a u 9 przerwano profilaktykę. Tylko u 3 chorych z powodu powikłań profilaktyki przeciwzakrzepowej wydłużono hospitalizację.

Przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową po wypisaniu ze szpitala stosowano u ogółem 36,2 proc. chorych (n=1 242), najczęściej u chorych hospitalizowanych na oddziałach chirurgii ortopedycznej (86 proc.), chirurgii urazowej (73 proc.) oraz oddziałach kardiologicznych (50 proc.) (ryc. 5.). Profilaktykę stosowano średnio przez 69 dni, najczęściej podawano heparynę drobnocząsteczkową (u 77 proc. chorych, w tym u 87 proc. była to enoksaparyna). Monitorowanie profilaktyki prowadzono u 12 proc. chorych (n=156), wykonując średnio 1,5 testu/chorego (w przeliczeniu na 1 chorego średnio 0,58 badań płytek, 0,55 testów INR i 0,41 testów PTT). Tylko 2 proc. chorych z powodu przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej korzystało z dodatkowych konsultacji specjalistycznych (średnio 1/chorego).

Tab. 1. Kluczowe informacje

Rodzaj badania	Liczba chorych, u których wykonano badanie	Liczba wyników pozytywnych	Średnia liczba badań/chorego
Poziom d-dimerów w surowicy	216	174	1,48
USG żył głębokich kończyn dolnych	515	466	1,45
Echokardiograficzne badanie przezprzetykowe	29	16	1,15
Scyntygrafia perfuzyjna płuc	48	38	1,02
Spiralna tomografia ze środkiem cieniującym	62	49	1,05
Arteriografia płucna	4	0	1,0
RTG klatki piersiowej	391	0	1,33
EKG	372	72	1,97
Gazometria	176	87	2,95

Objawowa ŻChZZ

Objawy sugerujące zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej wystąpiły odpowiednio u 15,4 proc. (n=540) i u 3,97 proc. (n=136) hospitalizowanych chorych. Tylko u 107 z tych chorych (17 proc.) stosowano wcześniej profilaktykę przeciwzakrzepową. Objawy ŻŻG wystąpiły u 4 proc. chorych otrzymujących profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową, u 15 proc. chorych otrzymujących profilaktycznie heparynę niefrakcjonowaną, u 15 proc. chorych otrzymujących profilaktycznie inny lek przeciwzakrzepowy i u 65 proc. chorych, u których nie stosowano profilaktyki.

Badania, które wykonano w celu potwierdzenia/wykluczenia ŻChZZ, liczbę chorych, u których wykonano te badania, średnią liczbę badań/chorego oraz liczbę wyników pozytywnych przedstawia tab. 1. Wynika z niej, że USG żył głębokich oraz poziom d-dimerów w surowicy są najczęściej wykonywanymi badaniami, dającymi największy odsetek prawdziwie pozytywnych wyników.

W leczeniu ŻChZZ u 85 proc. chorych stosowano heparynę drobnocząsteczkową (w 81 proc. była to enoksaparyna), u 10 proc. chorych heparynę niefrakcjonowaną w stałej dawce, a u 5 proc. chorych – heparynę niefrakcjonowaną w modyfikowanej dawce. ITR w żyłę głównej dolnej założono u 8 chorych, trombektomię żylną wykonano u 3 chorych, a embolektomię płucną u 1 chorego. Leczenie fibrynolityczne streptokinazą zastosowano u 2 chorych, a rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu u 1 chorego. Z powodu objawowej ŻChZZ 9 chorych przebywało na oddziale intensywnej opieki medycznej, średnio przez 9 dni. U wszystkich chorych z objawową ŻChZZ monitorowano leczenie, wykonując średnio 2,31 testów INR na pacjenta, 2,23 testy PTT, 1,6 badań płytek. U 30 proc. chorych poproszono o dodatkowe konsultacje specjalistyczne (na 1 chorego przypadło średnio 1,62 konsultacji). Powikłania leczenia ŻChZZ wystąpiły u 28 chorych (4,7 proc. leczonych). W 79 proc. przypadków były to małe krwawienia, w 14 proc. przypadków – duże krwawienia, a w 7 proc. przypadków małopłytkowość. U 5 chorych przetoczono krew, u 4 przedłużono hospitalizację, a u 3 wykonano zabieg chirurgiczny.

Wtórna profilaktyka ŻChZZ

Wtórna profilaktykę ŻChZZ stosowano u wszystkich chorych na objawową ŻChZZ. Czas stosowania wtórnej profilaktyki wynosił średnio 66,35 dnia. U 61 proc. chorych stosowano heparynę drobnocząsteczkową (w tym u 83 proc. enoksaparynę), u pozostałych – doustny antykoagulant (w tym u 73 proc. acenoku-

marol, u 5 proc. tiklopidynę). Wtórna profilaktykę ŻChZZ monitorowano u 51 proc. chorych, wykonując średnio 4,2 testy INR na pacjenta, 0,65 testów APTT i 0,6 badań płytek. 15 proc. chorych korzystało z konsultacji specjalistycznych (średnio 2/chorego).

Podsumowanie

Profilaktyka ŻChZZ jest ważnym elementem przed- i pooperacyjnej opieki medycznej na oddziałach chirurgicznych, a także wewnętrznych. Badania ankietowe przeprowadzone w polskich szpitalach wykazały, że zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu ŻChZZ najczęściej podawane są heparyny drobnocząsteczkowe. Najczęściej stosowaną heparyną drobnocząsteczkową jest enoksaparyna. Postępowanie takie zgodne jest z wytycznymi klinicznymi i poparte wynikami analiz opłacalności, przeprowadzonych w warunkach polskich przy użyciu modelu decyzyjnego.

Piśmiennictwo:

1. Agnelli G, Sonaglia F. *Prevention of venous thromboembolism*. *Thrombosis Res* 2000; 97 (1): V49-V62.
2. Geerst WH, Heit JA, Clagett GP, et al. *Prevention of venous thromboembolism. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*. <http://www.chestnet.org/guidelines/antithrombotic/p8.php>. dostęp: 1.05.2003.
3. National Institutes of Health Consensus Conference. *Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism*. *JAMA*, 1986; 256: 744-9.
4. Hull RD, Pineo GF. *Clinical features of deep venous thrombosis*. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF (eds.). *VTE: an evidence-based atlas*. 87-91 Futura Publishing Armonk, New York, 1996.
5. Stein PD. *The clinical diagnosis of acute pulmonary embolism*. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF (eds.). *VTE: an evidence-based atlas*. 161-167 Futura Publishing Armonk, New York, 1996.
6. Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, et al. *Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study)*. *Circulation* 1996; 93: 74-79.
7. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis*. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
8. *Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej*. *Medycyna Praktyczna* 2002; supl. 5 (135): 3-26.
9. Konferencja naukowa
10. Orlewska E. *Analiza efektywności kosztów przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddanych zabiegowi planowanej alloplastyki stawu biodrowego w Polsce*. *Farmakoekonomika* 2004; 2: 3-12.
11. Pomorski L, Kuzdak K, Kaczka K. *Profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem heparyn w oddziałach chirurgicznych – aktualny stan w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego*. <http://www.pharmanet.com.pl/druk.asp?NrID=544&Miej-Par=einfo>. Dostęp 7.12.2003.

Ewa Orlewska
Centrum Farmakoekonomiki
Warszawa
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
i Doświadczalnej Akademii Medycznej w Warszawie