

Leszek Pobjewski

Charakterystyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u
pacjentów po dużych zabiegach naczyniowych

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Promotor: Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel

Spis treści

Skróty i terminy stosowane w pracy	4
1. Wstęp	6
1.1. Epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	6
1.2. Patomechanizm żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	6
1.3. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	8
1.4. Ocena ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	13
1.5. Diagnostyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	15
1.6. Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych	17
2. Cel badania	20
3. Metodyka badania	21
3.1. Pacjenci	21
3.1.1. Kryteria włączenia do badania	21
3.1.2. Kryteria wykluczające z udziału w programie	22
3.1.3. Podział na grupy badane	22
3.1.4. Charakterystyka grup	23
3.1.4.1. Płeć	23
3.1.4.2. Wiek pacjentów	24
3.1.4.3. Wzrost, waga i wskaźnik masy ciała pacjentów	24
3.1.4.4. Palenie tytoniu	26
3.1.4.5. Choroby towarzyszące	28
3.1.4.6. Wyniki badań dodatkowych	34
3.1.4.7. Morfologia i funkcja zastawek pni żylnych	37
3.1.4.8. Przyjmowane leki	39
3.2. Metodyka badań	41
3.2.1. Wywiad i badanie przedmiotowe	42
3.2.2. Badania laboratoryjne	42
3.2.3. Badanie dupleksowe żył kończyn dolnych	44
3.2.4. Dane z okresu około- i pooperacyjnego	45
3.2.5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa	45
3.2.6. Komisja etyczna	46

3.2.7	Statystyka	46
4.	Wyniki	47
4.1.	Przebieg operacji	47
4.1.1.	Czas trwania operacji	47
4.1.2.	Utrata krwi	47
4.1.3.	Przetoczenie masy erytrocytarnej	48
4.1.4.	Przetoczenie osocza	49
4.1.5.	Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii	49
4.1.6.	Czas pobytu na oddziale chirurgicznym	50
4.1.7.	Pochłonięta dawka promieniowania jonizującego	50
4.2.	Zdarzenia niepożądane	50
4.2.1.	Zdarzenia niepożądane w okresie okołooperacyjnym	50
4.2.2.	Zdarzenia niepożądane występujące podczas hospitalizacji	51
4.2.3.	Zdarzenia niepożądane występujące po zakończeniu hospitalizacji	53
4.3.	Powikłania zakrzepowo-zatorowe	54
4.3.1.	Zakrzepica żylna podczas hospitalizacji	55
4.3.2.	Zatorowość płucna podczas hospitalizacji	56
4.3.3.	Zakrzepica żylna po zakończeniu hospitalizacji	57
4.3.4.	Zatorowość płucna po zakończeniu hospitalizacji	58
4.3.5.	Określenie zależności pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy żylnnej a innymi badanymi parametrami	59
5.	Omówienie	70
5.1	Wątpliwości dotyczące wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych	70
5.2	Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych	76
5.3	Zależność pomiędzy stosowaną metodyką badawczą a częstością wykrywania powikłań zakrzepowo zatorowych	78

5.4	Lokalizacja zmian zakrzepowych w żyłach kończyn dolnych	85
5.5	Czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy żyłnej w okresie pooperacyjnej	87
6.	Wnioski	91
7.	Streszczenie w języku polskim	93
8.	Piśmiennictwo	98
	Podziękowania	110

SKRÓTY I TERMINY STOSOWANE W PRACY

ACCP	- <i>ang. American College of Chest Physicians</i>
ALAT	- aminotransferaza alaninowa
ApTT	- czas kaolinowo-kefalinowy: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (<i>ang. Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASPAT	- aminotransferaza asparaginowa
ATP	- adenozyno-trójfosforan
BMI	- wskaźnik masy ciała (<i>ang. body mass index</i>)
CLL	- całkowita liczba limfocytów
EDRF	- czynnik rozkurczający pochodzenia śródbłonkowego (<i>ang. endothelium-derived relaxing factor</i>)
FINNVASC	- Fiński Rejestr Naczyniowy (<i>ang. Finnish Vascular Registry</i>)
FUT	- scyntygrafia z wykorzystaniem fibrynogenu znakowanego jodem J ¹²⁵ (<i>ang. Fibrynogen Uptake Test</i>)
Hb	- hemoglobina
HDCz	- heparyna drobnocząsteczkowa
HDL	- lipoproteiny o dużej gęstości (<i>ang. high density lipoproteins</i>)
HNF	- heparyna niefrakcjonowana
Ht	- hematokryt
INR	- wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (<i>ang. International Normalized Ratio</i>)
LDL	- lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoproteins)
PAOD	- miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych (<i>ang. Peripheral Arterial Occlusive Disease</i>)
ZP	- zatorowość płucna
PZZ	- powikłania zakrzepowo-zatorowe
TIA	- przemijający atak niedokrwienny mózgu (<i>ang. Transient Ischemic Attack</i>)

ZZŻP - zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

ZŻG - zakrzepica żył głębokich

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest przewlekłą chorobą naczyń. Zakrzepica żylna może występować pod postacią zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się rocznie około 1 miliona przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej łącznie), natomiast zgony z powodu zatorowości płucnej dotyczą rocznie około 300 tysięcy osób (1, 2).

W Polsce stwierdza się około 50-80 tysięcy nowych przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej rocznie (3).

Mimo znacznego postępu w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, który dokonał się w ciągu ostatnich lat, ponowny incydent dotyczy aż do 30% pacjentów, którzy przebyli zakrzepicę w ciągu ostatnich 10 lat. Stwierdzono, że śmiertelność z powodu zatorowości płucnej spowodowanej zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych wynosi od 15-27% (4). Prawidłowo i odpowiednio wcześnie prowadzone leczenie pozwala na zmniejszenie tego odsetka do około 2-8% (1, 5).

Zapadalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wzrasta z wiekiem i wynosi 0,25/1000 osób/rok do 40 roku życia do 5/1000 osób/rok powyżej 80 roku życia (6). Przed 20 rokiem życia choroba ta jest bardzo rzadko rozpoznawana. Szacuje się, że około 75% przypadków to pierwszy epizod zakrzepicy. Przewlekła niewydolność żylna rozwija się natomiast u 25-50% osób, które przebyły incydent zakrzepicy, w ciągu kilku lat od pierwszego incydentu (7, 8).

1.2. Patomechanizm żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Już w 1884 roku Rudolf Virchow jako pierwszy sformułował swoją triadę dotyczącą mechanizmów odgrywających rolę w powstawaniu zakrzepów i mimo upływu czasu pozostaje ona nadal aktualna. Wskazał on trzy główne mechanizmy sprzyjające rozwojowi zmian zakrzepowych. Są to:

- zaburzenia przepływu krwi
- zmiany w składzie krwi
- zmiany w ścianie naczynia

Dzisiejsze metody badawcze pozwoliły na bardziej dokładne poznanie mechanizmów opisanych w XIX wieku przez Virchowa. Przedłużający się zastój krwi naczyniu żylnym powoduje obniżenie ciśnienia tlenu, szczególnie w obrębie zastawek żylnych (9). Rozwijający się w taki sposób stres oksydacyjny prowadzi do pobudzenia śródbłonka naczyniowego, wpływając na gromadzenie się monocytów, granulocytów, płytek krwi oraz mikrocząsteczek. Aktywacja tych komórek poprzez pobudzenie wydzielania czynnika tkankowego jest zaczątkiem zewnątrzpochodnej drogi koagulacji. Aktywacja czynnika XII dodatkowo ułatwia tworzenie skrzepliny (10).

Skrzepliny w naczyniach żylnych są strukturami złożonymi z warstw fibryny, płytek krwi, krwinek czerwonych i leukocytów. Wcześniejsze prace podawały, że liczba płytek krwi w skrzeplinach naczyń żylnych jest stosunkowo nieduża, co było przyczyną poświęcania zbyt małej uwagi udziałowi płytek krwi w zakrzepicy żyłnej (11). Obecnie udowodniono, że aktywowane płytki krwi pełnią rolę ważnego katalizatora w obu ścieżkach (wewnętrznej i zewnętrznej) tworzenia trombiny oraz produkcji fibryny (12). Zmianom w liczbie lub funkcji płytek krwi przypisuje się rolę w tworzeniu zakrzepów w naczyniach żylnych.

W powstawaniu skrzeplin udział biorą również krwinki czerwone, jednak mechanizmy z tym związane nie są do końca wyjaśnione. Dane dotyczące związku hematokrytu z powstawaniem skrzeplin są stosunkowo skąpe i niejednoznaczne (13-15). Pacjenci ci wymagają diagnostyki w kierunku nowotworów mieloproliferacyjnych.

Od kilku lat uwagę badaczy zwracają mikrocząsteczki jako czynnik odgrywający prawdopodobną rolę w procesie powstawania skrzepliny. Te submikronowe cząstki są uwalniane z powierzchni takich komórek, jak płytki krwi, komórki śródbłonka naczyniowego i leukocyty. Białka błonowe ekspozowane na oddziaływanie mikrocząsteczek mają wpływ na tę z komórek, z której te mikrocząsteczki zostały uwolnione. Jednym z tych białek błonowych jest czynnik tkankowy. Czynnikiem tkankowym jest uważany za substancję pierwotnie inicjującą łańcuch krzepnięcia (16).

Virchow stwierdził w XIX wieku, że kolejnym z mechanizmów biorących udział w rozwoju skrzepliny jest powstanie zmiany w ścianie naczynia. Dzisiaj z całą pewnością można stwierdzić, że zmiana ta dotyczy śródbłonka naczyniowego. Śródbłonek naczyniowy wpływa

na stan napięcia ściany żyłnej poprzez wydzielanie prostanoidów, czynnika rozkurczającego pochodzenia śródbłonkowego (EDRF - endothelium-derived relaxing factor), adenozyntriójfosforanu (ATP) i innych czynników jak również poprzez regulację przepływu sodu i potasu. Natomiast na te procesy wydzielania mają wpływ zmiany w prędkości przepływu krwi i miejscowych sił ścinających. Co więcej niedotlenienie, a w efekcie hipoksja śródbłonka, inicjuje szlaki przekazywania sygnałów w obrębie komórek śródbłonka żylnego, ze względu na ich tolerancję do warunków beztlenowych. Dochodzi do przyciągania leukocytów i płytek krwi oraz fibrynogenezy (17).

Przedłużające się i/lub powtarzające się narażenie na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego może w końcu doprowadzić do wyczerpania się ochronnego działania endogennych układów przeciwzapalnych, działających wewnątrz komórek śródbłonka. Efektem tego może być nie tylko dysfunkcja śródbłonka, ale również utrata spójności jego komórek, szybsze starzenie się i odrywanie się komórek śródbłonka do światła naczynia (18). Integralność śródbłonka zależy nie tylko od stopnia jego uszkodzenia, ale również od endogennych zdolności do jego naprawy. Dotychczas zidentyfikowano dwa takie mechanizmy naprawcze. Dojrzałe, przylegające do siebie komórki śródbłonka mają zdolność miejscowego namnażania się i w ten sposób mogą zastąpić uszkodzone lub utracone komórki. Najnowsze badania wskazują, że komórki zdrowego śródbłonka są w stanie zachować integralność przez całe życie organizmu. W przypadku obecności czynników ryzyka, które mogą wpływać na integralność śródbłonka, szybko może dojść do utraty integralności, jeśli jedynym mechanizmem naprawczym pozostanie miejscowa replikacja komórek (19). Niedawno okazało się również, że alternatywnym mechanizmem naprawczym i utrzymującym w dobrostanie komórki śródbłonka są krążące śródbłonkowe komórki progenitorowe. Komórki te pochodzą ze szpiku kostnego i krążąc we krwi obwodowej mogą ulegać różnicowaniu do dojrzałych komórek śródbłonka.

1.3. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest wypadkową nabytych i wrodzonych czynników ryzyka, a według Zawilskiej i Jędrusika można jeszcze wyróżnić dodatkowe kliniczne i biochemiczne czynniki ryzyka (20, 21). Do klinicznych czynników ryzyka należą:

A. Wiek

Wydaje się, że wraz z wiekiem zwiększa się skłonność do tworzenia skrzeplin, co może być spowodowane zwiększeniem ekspresji czynnika tkankowego oraz wzrostem poziomu czynnika VIII. U osób powyżej 40 roku życia żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje częściej niż u osób młodszych (22). Czynnikiem, które u osób starszych wpływają na zwiększenie ryzyka zakrzepicy żylną są: mniejsza aktywność fizyczna, zmniejszone napięcie mięśniowe oraz częstsze występowanie w starszym wieku nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego (23).

B. Unieruchomienie

Podczas chodzenia skurcz mięśni podudzi zapewnia przepływ krwi w kierunku dosercowym, natomiast podczas unieruchomienia mechanizm ten zostaje upośledzony. Zwolniony przepływ krwi w żyłach kończyn dolnych skutkuje niedotlenieniem śródbłonka oraz aktywacją płytek krwi, co poprzez uruchomienie produkcji trombiny może przyczyniać się do powstania skrzepliny (24). Pewnym szczególnym rodzajem sytuacji, w której dochodzi do przymusowego unieruchomienia jest lot samolotem trwający ponad 5 godzin (25). Dodatkowymi czynnikami ryzyka są tutaj obniżone ciśnienie parcjalne tlenu oraz suche powietrze (26). Ocena częstości występowania zakrzepicy żył głębokich po odbytych locie jest dość problematyczna, ponieważ objawy mogą wystąpić dopiero w pewnym odstępie czasowym, a poza tym część zakrzepic przebiega bezobjawowo.

C. Nowotwory złośliwe

W niektórych przypadkach zakrzepica żylna może poprzedzać ujawnienie się nowotworu. Jej przyczyną bywa najczęściej uszkodzenie ściany naczynia przez wzrastający guz, indukowanie procesów zapalnych śródbłonka, inicjowanie kaskady krzepnięcia przez czynniki prokoagulacyjne lub zaburzenie przepływu krwi przez naczynie (27, 28). Ważnym elementem sprzyjającym rozwojowi zakrzepicy u chorych nowotworowych jest spowolnienie przepływu krwi, do którego dochodzi w skutek odwodnienia i unieruchomienia pacjenta. Wzrost ryzyka zakrzepicy stanowi także leczenie onkologiczne takie jak chemioterapia, immunosupresja czy stosowanie modulatorów receptorów estrogenowych (29).

D. Zaawansowana niewydolność krążenia

Podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy u tych pacjentów wiąże się z częstym unieruchomieniem, hipoksją oraz spowolnieniem przepływu krwi. W niewydolności krążenia stwierdza się także aktywację układu krzepnięcia (30, 31).

E. Niewydolność oddechowa

Większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej jest tu związane przede wszystkim z unieruchomieniem pacjenta, a także niedotlenieniem oraz niewydolnością prawokomorową (32).

F. Otyłość

Nie przez wszystkich badaczy otyłość jest określana jako samodzielny czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jednak w niektórych grupach osób stanowi dodatkowy czynnik ryzyka. Do grup tych należą: osoby w starszym wieku unieruchomione z powodu różnych schorzeń przewlekłych, o zabiegach operacyjnych oraz z przebytą już wcześniej zakrzepicą żylną. Dodatkowo stwierdzono, że zwiększona ilość tkanki tłuszczowej w obrębie goleni i podudzi i pośladków może zaburzać funkcjonowanie pompy mięśniowej, spełniającej ważną rolę w fizjologii powrotu żylnego oraz przemieszczania się krwi w kierunku serca (33).

G. Żylaki kończyn dolnych

Występowanie żylaków kończyn dolnych jest niezależnym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Występuje tutaj uszkodzenie ściany naczyń żylnych oraz zwiększona skłonność do tworzenia się w ich obrębie skrzepliny. Nie ma natomiast jednoznacznych poglądów dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich u pacjentów z zapaleniem zakrzepowym żył powierzchownych. Według Selby schorzenie to nie ma wpływu na wzrost ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (34). Natomiast Bergquist uważa, że zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych podwyższa ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (35).

H. Przebyty wcześniej incydent żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ocenia się, że ryzyko wystąpienia ponownego epizodu zakrzepicy żyłnej u osób, które przebyły wcześniej incydent żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wzrasta około 8-krotnie (36). Wzrost ten jest spowodowany zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną oraz zaburzeniami przepływu krwi, związanymi z uszkodzeniem wewnętrznej powierzchni żyły oraz jej zastawek (37).

I. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej i hormonalnej terapii zastępczej

Stosowanie doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej zwiększa ryzyko wystąpienia zarówno zakrzepicy żyłnej jak i tętniczej (38, 39). Substancje te powodują zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej i stężenia antytrombiny, zwiększenie adhezyjności płytek krwi i oporności na antykoagulacyjne działanie białka C oraz zmniejszenie napięcia ścian naczyń żylnych (40). U kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję lub hormonalną terapię zastępczą stwierdzono częstsze występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej a także udaru mózgu i zawału serca (41).

J. Udar mózgu

W wielu przypadkach udar mózgu wiąże się z unieruchomieniem pacjenta. Dlatego stan ten zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (42). Następczy niedowład lub porażenie kończyn dolnych powoduje zmniejszenie napięcia mięśniowego, powodując zwolnienie przepływu krwi, co również sprzyja powstawaniu skrzeplin w układzie żylnym (43).

K. Nikotynizm

Nikotyna i wolne rodniki obecne w dymie tytoniowym powodują uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. U osób uzależnionych od nikotyny stwierdza się także przewlekłą aktywację płytek krwi, zwiększone stężenie fibrynogenu oraz wyższy poziom czynnika XIII (44). Przez wielu autorów palenie tytoniu jest opisywane jako niezależny czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, natomiast część z nich przychyliła się do stwierdzenia, że jest ono dodatkowym czynnikiem ryzyka przy współistnieniu innych czynników (45, 46).

Do hematologicznych czynników ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należą:

Najczęściej występującą w populacji ogólnej nieprawidłowością dotyczącą hemostazy jest mutacja genu czynnika V typu Leiden. Ocenia się, że w Polsce mutacja ta występuje u około 5% populacji, natomiast u pacjentów z rozpoznaną przed 45 rokiem życia zakrzepicą żylną stwierdza się ją aż u około 20% z nich (47).

Dziedzicznie uwarunkowana trombofilia może być spowodowana niedoborem naturalnych inhibitorów krzepnięcia (białko C, białko S lub antytrombina), mutacją genu czynnika V typu Leiden, mutacją genu protrombiny oraz innymi rzadziej występującymi. Niedobory naturalnych inhibitorów krzepnięcia mogą występować w 2 postaciach. Typ I, w którym

dochodzi do zmniejszenia syntezy prawidłowego białka i typ II, w którym powstaje jakościowy defekt cząsteczki białka. Wrodzona trombofilia ujawnia się najczęściej przed 50 rokiem życia w postaci zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, o skłonności do nawracania. Zwraca tutaj również uwagę możliwość nietypowej lokalizacji zakrzepicy (48).

- niedobór antytrombiny

Jest to najrzadziej występujący dziedziczny defekt hemostazy. Mutacje dotyczące cząsteczki antytrombiny mogą wpływać na zmniejszenie jej aktywności inhibitorowej lub zdolności do wiązania heparyny a także zmieniać jej stężenie w osoczu (49).

- niedobór białka C

Postać wrodzona występuje w 2 podtypach: jako zmniejszenie aktywności antykoagulacyjnej białka i jego zdolności do hydrolizy przy prawidłowej zawartości antygeny lub jako izolowana zmniejszona aktywność antykoagulacyjna (14).

- niedobór białka S

Występują 3 rodzaje niedoborów tego białka. Typ I polega na obniżeniu całkowitego stężenia białka S, niedoborze jego formy wolnej i zmniejszeniu jego aktywności. Typ II to prawidłowe stężenie całkowitego białka S przy zmniejszonej zawartości formy wolnej i jej aktywności. Natomiast typ III rozpoznaje się w przypadku zmniejszenia aktywności białka S przy prawidłowej zawartości białka całkowitego i jego postaci wolnej (14).

- mutacja genu czynnika V typu Leiden

Fizjologicznie, hamowanie mechanizmu krzepnięcia krwi polega na inaktywacji aktywnego czynnika Va przez aktywowane białko C przy obecności białka S. Inaktywacja czynnika dokonuje się poprzez hydrolizę wiązania peptydowego Arg506 w cząsteczce czynnika Va. Na skutek mutacji typu Leiden nie dochodzi do hydrolizy tego wiązania. W związku z tym osoby z tą mutacją mają zmniejszoną wrażliwość na aktywowane białko C (50).

- hiperhomocysteinemia

Może mieć charakter wrodzony lub nabyty. Wydaje się, że hiperhomocysteinemia prowadzi do powstania stanu prozakrzepowego w wyniku ekspresji czynnika tkankowego oraz spadku zdolności antykoagulacyjnej osocza. Patomechanizm powstawania skrzepliny polega na uszkodzeniu śródbłonna naczynia żylnego w wyniku zwiększonego stężenia homocysteiny (51).

Hematologiczne czynniki ryzyka o charakterze nabytym

Niedobór białka C, białka S czy antytrombiny może mieć również charakter nabyty. Do niedoborów tych dochodzi najczęściej w przypadku niektórych schorzeń, do których należą choroby wątroby, zespół DIC, zespół nerczycowy. Ponadto niedobór tych czynników może mieć także miejsce w przypadku stosowania leczenia cytostykami, takimi jak metotreksat, 5-fluorouracyl czy cyklofosfamid (52). Innym przykładem nabytej trombofilii jest zespół antyfosfolipidowy. Występujące tu zaburzenia krzepnięcia są związane z obecnością autoprzeciwciał przeciwko kompleksom fosfolipidów i białek, a zwłaszcza β_2 -glikoproteiny I. Przeciwciała te osłabiają naturalne mechanizmy antykoagulacyjne (53).

1.4. Ocena ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

U każdego pacjenta, który ma być poddany leczeniu operacyjnemu lub jest hospitalizowany i leczony zachowawczo, powinno się oszacować ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Do tego celu służą specjalne skale. Najczęściej stosuje się skalę Wellsa (tab. 1.1) lub Capriniego (tab. 1.2).

Tabela 1.1 Skala Wellsa (na podstawie Wells PS et al. Lancet 1997; 350: 1795-1798) (54)

Cecha kliniczna	Liczba punktów
Nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	1
Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	1
Niedawne unieruchomienie w łóżku przez > 3dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	1
Bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej ^a	1
Obrzęk całej kończyny dolnej ^a	1
Obwód goleni większy o > 3cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10cm poniżej guzowatości piszczeli) ^a	1
Obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie) ^a	1
Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) ^a	1
Inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	-2

^a jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych należy oceniać tę kończynę, na której objawy są bardziej nasilone

Na podstawie danych z badania przedmiotowego i podmiotowego pacjenta otrzymuje on określoną liczbę punktów, co pozwala na oszacowanie ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Małe ryzyko występuje w przypadku uzyskania ≤ 0 punktu, pośrednie 1-2 punktów, a duże ≥ 3 punktów.

Tabela 1.2 Zmodyfikowany model oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wg Capriniego u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym (55)

Czynnik ryzyka	pkt	Czynnik ryzyka	pkt
wiek 41-60 lat	1	wiek ≥ 75 lat	3
mały zabieg operacyjny	1	przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	3
BMI $>25\text{kg/m}^2$	1	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie rodzinnym	3
obrzęk kończyn dolnych	1	czynnik V Leiden	3
żylaki kończyn dolnych	1	mutacja G20210A genu protrombiny	3
ciąża lub okres połogu	1	antykoagulant toczeniowy	3
przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia	1	przeciwciała antykardiolipinowe	3
doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza	1	przeciwciała anty- $\beta 2$ -GPI	3
posocznica (<1 miesiąc)	1	zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy	3
poważna choroba płuc (w tym zapalenie płuc <1 miesiąca)	1	małopłytkowość poheparynowa (HIT)	3
zaburzenia czynności płuc	1	inna wrodzona lub nabyta trombofilia	3
świeży zawał serca	1		
zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (<1 miesiąc)	1		
choroba zapalna jelit w wywiadzie	1		
chory leczony zachowawczo pozostający w łóżku	1		
wiek 61-74 lata	2	udar mózgu (< 1 miesiąc)	5
zabieg artroskopowy	2	planowa aloplastyka stawu	5
duży zabieg chirurgiczny otwarty (>45 minut)	2	złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia	5
zabieg laparoskopowy (>45 minut)	2	ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc)	5
nowotwór złośliwy	2		
pozostawanie w łóżku (>72 godziny)	2		
opatrunek gipsowy z unieruchomieniem	2		
cewnik w żyłę centralnej	2		

Ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych szacuje się w zależności od uzyskanej przez pacjenta sumy liczby punktów. I tak uzyskanie 0 punktów oznacza ryzyko bardzo małe, 1-2 punktów - ryzyko małe, 3-4 punktów- ryzyko średnie a ≥ 5 punktów- ryzyko duże (55).

1.5. Diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Często żylna choroba zakrzepowo-zatorowa przebiega bezobjawowo lub występujące objawy są słabo wyrażone. Najczęstszymi objawami zakrzepicy żył głębokich są obrzęk chorej kończyny oraz bolesność stała lub uciskowa (56). Ból kończyny w przebiegu zakrzepicy żyłnej występuje tylko u około połowy pacjentów, natomiast zwiększone ucieplenie skóry i jej zaczerwienie tylko w około 20%. Niestety zdarza się, że pierwszym objawem zakrzepicy żył głębokich jest pojawienie się zatorowości płucnej. Do najbardziej charakterystycznych objawów zatorowości płucnej należą: nagła duszność, ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym oraz kaszel. Może pojawić się również tachykardia, wzrost temperatury ciała, tachypnoe, spadek ciśnienia tętniczego oraz omdlenie. Nasilenie objawów zależy od ilości i kalibru naczyń płucnych, które zostały zamknięte przez skrzepliny (57).

Badania laboratoryjne

Podstawowym badaniem laboratoryjnym mającym duże znaczenie w diagnostyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest oznaczenie D-dimerów w surowicy krwi. D-dimery są fragmentami fibryny pochodzącymi z włókniaka, który ulega proteolizie pod wpływem plazminy. Podwyższony poziom D-dimerów świadczy o lizie skrzepliny w naczyniu. Wartość tego badania polega na możliwości wykluczenia zakrzepicy, jeśli uzyska się wynik poniżej wartości referencyjnych (58-60).

W zatorowości płucnej można również stwierdzić nieprawidłowości w badaniu gazometrycznym w postaci obniżenia ciśnienia parcjalnego tlenu, hipokapnia oraz podwyższenie pH. Badaniem gazometrycznym nie można jednoznacznie potwierdzić zatorowości płucnej, pozwala ono jedynie na podejrzenie tego schorzenia.

Echokardiografia i elektrokardiografia

Innym badaniem dodatkowym, którego wynik może naprowadzić lekarza na podejrzenie zatorowości płucnej jest echokardiografia. Stwierdzenie powiększonej prawej komory serca,

obecność cech nadciśnienia płucnego i paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej to pośrednie dowody na możliwość obecności skrzeplin w krążeniu płucnym (61).

Kolejnym badaniem dodatkowym, które pozwala na pośrednie rozpoznanie zatorowości płucnej jest elektrokardiografia. Objawami, które mogą świadczyć o takim rozpoznaniu jest tachykardia, elektrokardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory, objawy niedokrwienia mięśnia sercowego oraz typowa triada: S_I , Q_{III} i T_{III} . Ponadto, w odprowadzeniach przedsercowych V_1-V_5 mogą występować ujemne załamki T (62).

Badania obrazowe przydatne w rozpoznawaniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej to:

A. Ultrasonografia dopplerowska z obrazowaniem kolorem

Jest to bardzo przydatne, nieinwazyjne badanie. Wymagane jest posiadanie aparatu z aplikacją żylną oraz głowicy liniowej o częstotliwości od 5-12MHz. Na początku naczynie żyłne jest oceniane w prezentacji B, a następnie uzupełnia się badanie poprzez użycie Dopplera pulsacyjnego oraz obrazowanie kolorem. W celu uwidocznienia skrzepliny w żyłę wykonuje się ultrasonograficzną próbę uciskową, która jest najczulszą i najskuteczniejszą metodą diagnostyczną służącą do rozpoznawania zakrzepicy żył głębokich (63-65). Kolejnym elementem ocenianym w przypadku stwierdzenia skrzepliny w świetle żyły jest jej wiek. Skrzeplina hipoechogeniczna jest świeża, natomiast skrzeplina wykazująca hiperechogeniczność jest uważana za „starą”. Przy zastosowaniu obrazowania kolorem, ubytek w wypełnieniu naczynia kolorem może świadczyć o obecności skrzepliny.

B. Rezonans magnetyczny

Badaniem o prawie 100% czułości i swoistości jest angiografia rezonansu magnetycznego (66, 67). Niestety, poważną wadą tego badania są wysokie koszty, dlatego jest ona wykorzystywana tylko w szczególnie skomplikowanych przypadkach.

C. Flebografia kontrastowa

Badanie to aktualnie straciło na znaczeniu w rozpoznawaniu zakrzepicy żył głębokich i jest wykonywane niezmiernie rzadko. Problem stanowiła inwazyjność tego badania oraz dość duże koszty. Konieczność podania środka kontrastowego i możliwość wystąpienia powikłań miejscowych lub ogólnych również przyczyniła się do zmniejszenia zastosowania tego badania (37).

D. Inne badania

Badaniami o znacznie mniejszym znaczeniu w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich są pletyzmografia impedancyjna, scyntygrafia z zastosowaniem fibrynogenu znakowanego jodem I^{125} oraz flebografia izotopowa z podaniem albumin znakowanych technetem Tc^{99m} (68, 69).

Badaniami wykonywanymi w diagnostyce zatorowości płucnej są: spiralna tomografia komputerowa tętnicy płucnej z podaniem kontrastu (duże prawdopodobieństwo potwierdzenia rozpoznania, aktualnie dość duża dostępność) (70), scyntygrafia perfuzyjna płuc (po dożylnym podaniu albumin znakowanych technetem, duża swoistość i czułość, badanie nieinwazyjne) (71) oraz arteriografia płucna (do niedawna „złoty standard”, metoda inwazyjna, aktualnie znaczne ograniczenie wskazań do badania) (60, 72).

1.6. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Na możliwości profilaktyczne stosowane w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej składają się: wczesne uruchomienie pacjenta, stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego (heparyna drobnocząsteczkowa, heparyna niefrakcjonowana, inhibitory czynnika II lub Xa) oraz kompresjoterapia. W kompresjoterapii stosuje się bandażę, produkty uciskowe (podkolanówki, pończochy, rajstopy) lub przerywany masaż pneumatyczny.

Przed ewentualnym wdrożeniem profilaktyki ważne jest oszacowanie ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u każdego pacjenta. Do określenia ryzyka przydatna jest skala Wellsa lub skala Capriniego (54, 55).

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów niechirurgicznych

U hospitalizowanych pacjentów z ostrym schorzeniem internistycznym zaleca się postępowanie w zależności od wielkości ryzyka. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się profilaktyczne stosowanie niskiej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, heparyny niefrakcjonowanej lub fondaparynuksu, natomiast gdy ryzyko jest niskie nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwkrzepliwnej ani kompresjoterapii. Niezalecanie stosowania antykoagulacji dotyczy również pacjentów z krwawieniem lub wysokim ryzykiem jego wystąpienia (73, 74).

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu

Zalecenia dotyczące pacjentów po zabiegach ogólnochirurgicznych, chirurgii przewodu pokarmowego, zabiegach urologicznych, ginekologicznych, naczyniowych czy chirurgii plastycznej lub rekonstrukcyjnej również odnoszą się do wielkości ryzyka zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Jeśli ryzyko jest bardzo niskie (0 punktów w skali Capriniego), nie zaleca się stosowania jakiejkolwiek formy profilaktyki u tych pacjentów. U pacjentów z szacowanym niskim ryzykiem (1-2 punkty w skali Capriniego) zaleca się raczej stosowanie jednej z form kompresjoterapii, ze wskazaniem na pneumatyczny masaż przerywany. Pacjenci z pośrednim ryzykiem (3-4 punkty w skali Capriniego), u których nie występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych, powinni mieć zastosowaną profilaktykę z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej, uzupełnioną kompresjoterapią. Natomiast pacjenci z wysokim ryzykiem rozwoju żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (≥ 5 punktów w skali Capriniego), bez wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych, powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną, uzupełniając tę profilaktykę stosowaniem kompresjoterapii, ze wskazaniem na wyroby pończosznice (73-75).

Od dawna profilaktykę żylnych choroby zakrzepowo-zatorowe stosują ortopedzi u swoich pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego lub biodrowego. Najwcześniej wprowadzono tutaj do profilaktyki nowe leki takie jak np. riwaroksaban.

Levitan i współpracownicy porównywali skuteczność enoksaparyny w stosunku do riwaroksabanu u pacjentów po endoprotezoplastyce kolana lub biodra (76). Oceniając śmiertelność, występowanie objawowej zakrzepicy żylnych oraz istotnego epizodu krwawienia stwierdzono, że pacjenci u których stosowano riwaroksaban odnosili większe korzyści, w porównaniu do grupy stosującej enoksaparynę.

Inne badanie u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego przeprowadził Zou i współpracownicy (77). Porównywali oni skuteczność heparyny drobnocząsteczkowej, riwaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Riwaroksaban był skuteczny w profilaktyce zakrzepicy żylnych, jednak częściej prowadził do pooperacyjnej utraty krwi oraz stwierdzono jego wpływ na upośledzone gojenie się ran. Natomiast skuteczność przeciwzakrzepową heparyny drobnocząsteczkowej i kwasu acetylosalicylowego można było porównać.

Z kolei Camporese i współpracownicy porównali skuteczność stosowania profilaktycznej dawki nadroparyny w stosunku do kolanówki w II stopniu kompresji, u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego (78). Badacze ci stwierdzili większą skuteczność

nadroparyny niż kompresjoterapii w profilaktyce żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego.

Na podstawie dostępnych badań z całą pewnością można więc stwierdzić, że stosowanie antykoagulacji i/lub kompresjoterapii stanowi ważny element profilaktyki żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

2. CEL BADANIA

Wykonanie zaplanowanych badań miało umożliwić określenie:

1. Częstości występowania i charakteru powikłań zakrzepowo-zatorowych występujących u pacjentów poddanych dużym naczyniowym operacjom brzuszным, rutynowo stosujących farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową.
2. Częstości występowania i charakteru powikłań krwotocznych występujących u pacjentów poddanych dużym naczyniowym operacjom brzuszным, rutynowo stosujących farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową.
3. Zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a występującymi czynnikami ryzyka, przebiegiem operacji i zdarzeniami niepożądanymi.
4. Dalszego postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po dużych operacjach naczyniowych.

3. METODYKA BADAŃ

Badanie miało charakter prospektywny, nierandomizowany. Pacjentów włączano do badania w okresie od 1 października 2012 do 12 grudnia 2013 roku. Część obserwacyjną zakończono 31 stycznia 2014 roku.

3.1 Pacjenci

Do badania włączono 327 chorych naczyniowych leczonych zabiegowo w wymienionym powyżej okresie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W dalszej analizie uwzględniono 309 pacjentów. Pozostałych wyłączono z powodu niepełnego wykonania programu badawczego, ze szczególnym uwzględnieniem posiadania niepełnego zbioru wyników laboratoryjnych i niejednoznacznych wyników badania dupleksowego.

3.1.1 Kryteria włączenia do badania

Przy włączeniu pacjentów do badania uwzględniano następujące kryteria:

- wyrażenie zgody na udział w programie obserwacyjnym,
- rozpoznanie niedrożności aortalno-biodrowej lub tętniaka aorty brzusznej i/lub tętnic biodrowych w zaawansowaniu wymagającym wdrożenia terapii zabiegowej,
- przebycie jednego z trzech zabiegów naczyniowych w trybie planowym, tzn.
 - implantacji protezy aortalno-dwuudowej w przebiegu niedrożności aortalno-biodrowej,
 - implantacji protezy aortalno-aortalnej, aortalno-dwubiodrowej lub aortalno-dwuudowej w przebiegu tętniaka aorty brzusznej i/lub tętnic biodrowych,
 - implantacji stentgraftu aortalno-dwubiodrowego w przebiegu tętniaka aorty brzusznej i tętnic biodrowych,
- stosowali zaleconą im terapię przeciwzakrzepową podczas całego okresu pooperacyjnego podczas przebywania na oddziale chirurgicznym,

- wykonanie badania klinicznego i ultrasonograficznego dopplerowskiego z podwójnym obrazowaniem żył kończyn dolnych w okresie przedoperacyjnym i co najmniej jednego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

3.1.2 Kryteria wykluczające z udziału w programie

Z udziału z badania wykluczano osoby spełniające którekolwiek z poniższych:

- niewyrażenie zgody na udział w badaniu,
- niewyrażenie zgody na wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych,
- zabieg operacyjny wykonany w trybie pilnym lub nagłym,
- przebycie małopłytkowości indukowanej przez heparynę w wywiadzie,
- przewlekłe przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych z powodu migotania przedsionków, implantacji sztucznej zastawki serca lub przebycia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, co wymagało przestawienie pacjentów w okresie okołoperacyjnym na lecznicze lub pośrednie dawki heparyny drobnocząsteczkowej albo heparyny niefrakcjonowanej,
- niewykonanie badań dopplerowskich z podwójnym obrazowaniem układu żylnego kończyn dolnych w okresie przedoperacyjnym i co najmniej jednego we wczesnym okresie pooperacyjnym,
- opuszczenie przez pacjenta oddziału bez wcześniejszego wykonania badania dupleksowego,
- zgon pacjenta z powodów innych niż zatorowość płucna przed wykonaniem badania dupleksowego układu żylnego,
- stan ogólny chorego nie rokujący przeżycia co najmniej 1 miesiąca.

3.1.3 Podział na grupy badane

Podstawą podziału analizowanej populacji na grupy badane był rodzaj zabiegu operacyjnego, któremu poddani zostali chorzy. Na tej podstawie wyróżniono trzy grupy, tzn.:

- **1. grupę** – obejmującą 105 chorych z niedrożnością aortalno-biodrową leczonych poprzez implantację dakronowych protez aortalno-dwuudowych,
- **2. grupę** – obejmującą 119 chorych z tętniakami aorty brzusznej i ew. tętniakami tętnic biodrowych, leczonych klasycznie poprzez wycięcie tętniaków i implantowanie protez aortalno-aortalnych, aortalno-(dwo)biodrowych lub aortalno-(dwo)udowych, oraz
- **3. grupę** – obejmującą 85 chorych z tętniakami aorty brzusznej i/lub biodrowych leczonych wewnątrznaczyniowo poprzez implantowanie stentgraftów aortalno-dwubiodrowych.

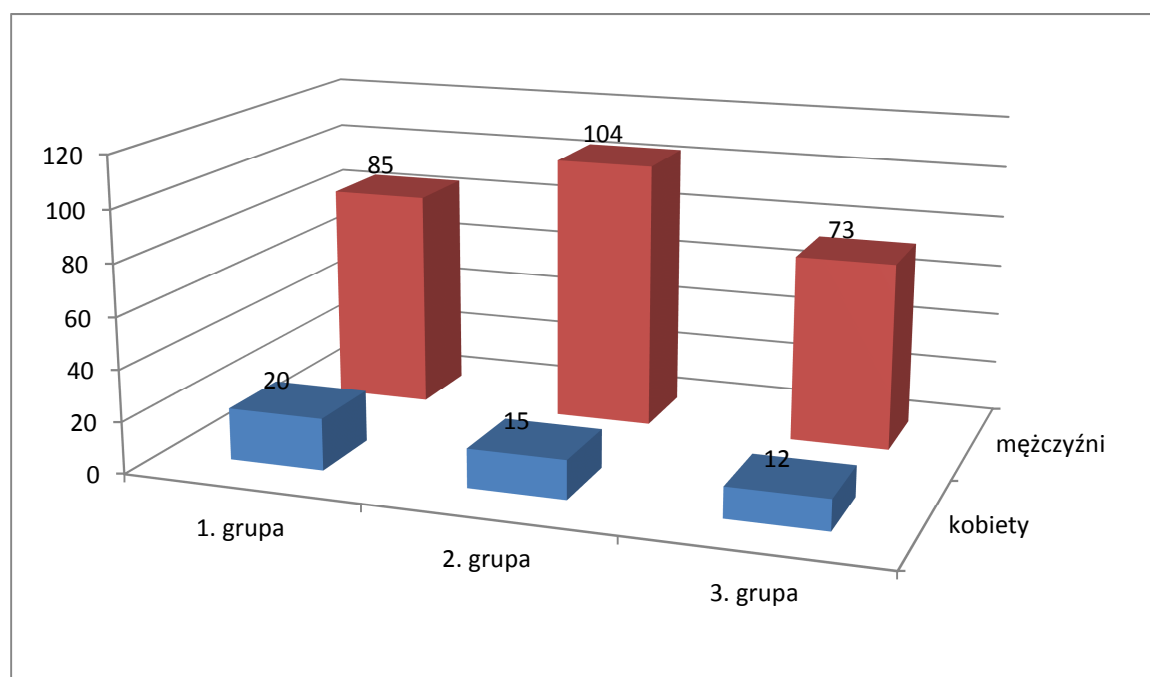
Charakterystykę całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu oraz chorych włączonych do trzech grup badawczych przedstawiono na wykresach i w tabelach zamieszczonych poniżej.

3.1.4 Charakterystyka grup

3.1.4.1 Płeć

W przebadanej populacji było 278 mężczyzn i 49 kobiet. Grupy nie różniły się pomiędzy sobą pod względem udziału procentowego pacjentów obu płci ($p = 0,3860$) (ryc. 3.1).

Rycina 3.1 Liczba kobiet i mężczyzn w badanych grupach



3.1.4.2 Wiek pacjentów

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 38 lat do 89 lat (średnio $66,89 \pm 8,69$ lat) (tab. 3.1).

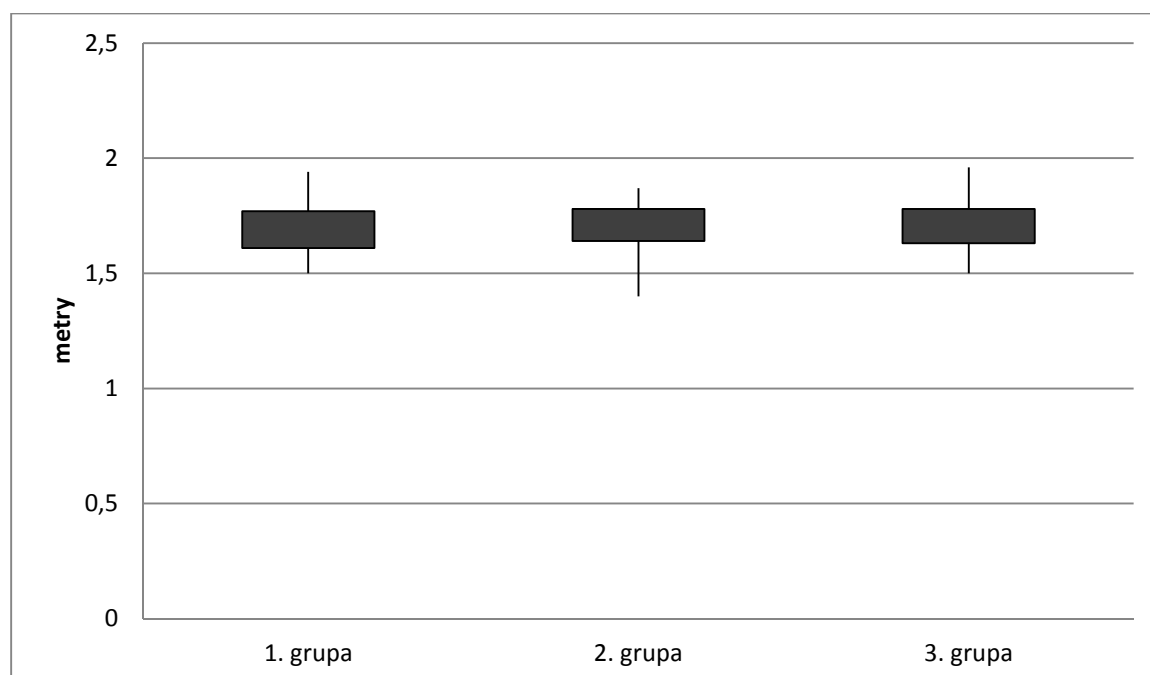
Tabela 3.1 Wiek pacjentów uczestniczących w badaniu

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
				1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	63,88	67,97	69,43	0,001	<0,0001	0,554
odchylenie statystyczne	7,85	7,94	9,57			
minimum	45	53	38			
maksimum	83	84	89			

3.1.4.3 Wzrost, waga i wskaźnik masy ciała pacjentów

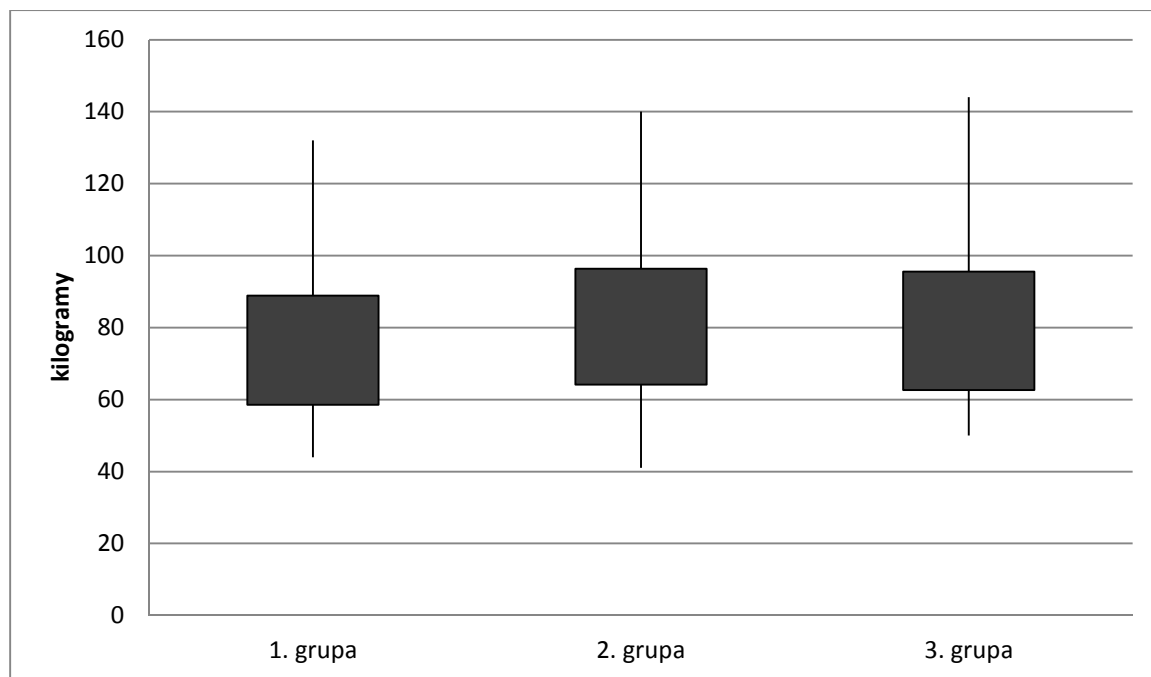
Chorzy uczestniczący w badaniu byli wzrostu od 1,4 m do 1,96 m (średnio $1,71 \pm 0,08$ m). Różnice występujące pomiędzy grupami były nieznaczne ($p = 0,27$) (ryc. 3.2).

Rycina 3.2 Wzrost pacjentów uczestniczących w badaniu. Podano zakres odchylenia standardowego oraz wartości maksymalną i minimalną.



Waga pacjentów zamykała się w przedziale od 41 kg do 144 kg (średnio $77,59 \pm 16,06$ kg). Istotna różnica występowała pomiędzy grupami 1 i 2 ($p = 0,006$). Różnice występujące pomiędzy pozostałymi grupami były nieznamiennie ($p > 0,16$) (ryc. 3.3).

Rycina 3.3 Waga pacjentów uczestniczących w badaniu. Podano zakres odchylenia standardowego oraz wartości maksymalną i minimalną.



BMI pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił od 15,22 do 45,2 (średnio $26,51 \pm 4,46$). Istotna różnica występowała pomiędzy grupami 1 i 2. Różnice występujące pomiędzy pozostałymi grupami były nieznamiennie (ryc. 3.2).

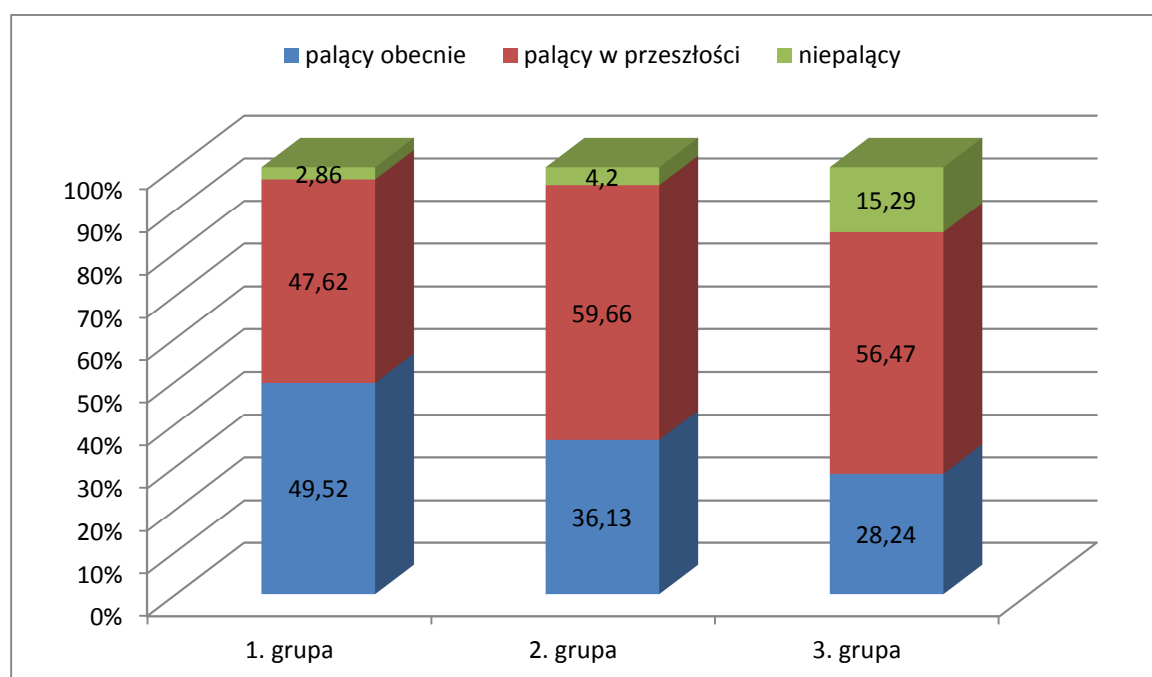
Tabela 3.2 BMI pacjentów uczestniczących w badaniu

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
				1 – 2	1 – 3	2 – 3
średnia	25,47	27,18	26,91	0,02	0,1	1,0
odchylenie statystyczne	4,18	4,56	4,25			
minimum	15,22	17,06	15,69			
maksimum	37,75	45,20	42,07			

3.1.4.4 Palenie tytoniu

Spośród przebadanych osób tylko 21 nigdy nie paliło, w tym 3 osoby z 1. grupy, 5 z 2. grupy i 13 osób z 3. grupy. Paliło w przeszłości 169 chorych, z tego 50 z 1. grupy, 71 z 2. grupy i 48 z 3. grupy. Paliło w trakcie badania 119 pacjentów, z tego 52 z 1. grupy, 43 z 2. grupy i 24 z 3. grupy. Pod względem niepalących i palących w różnych okresach grupy różniły się statystycznie ($p = 0,0005$) (ryc. 3.4).

Rycina 3.4 Udział procentowy osób niepalących, palących w przeszłości i palących w trakcie badania w poszczególnych grupach

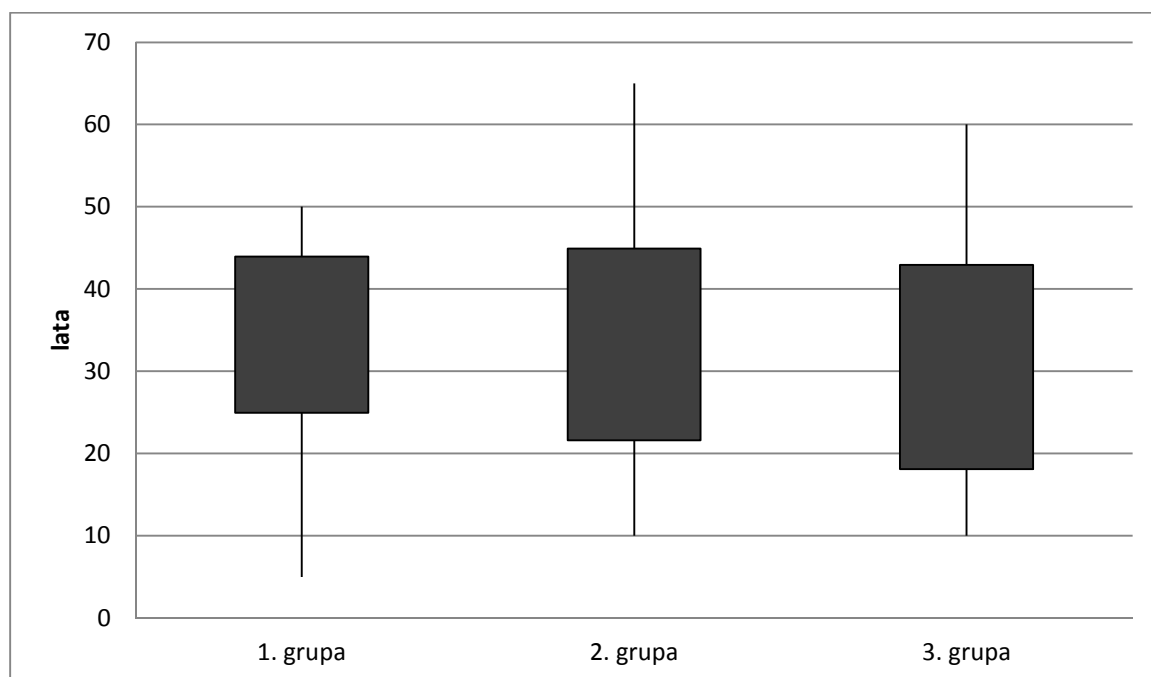


Osoby palące paliły przez okres od 5 do 65 lat (średnio $33,04 \pm 11,31$ lat). Pod względem tego parametru poszczególne grupy były porównywalne ($p = 0,0588$) (ryc. 3.5).

Liczba paczek papierosów wypalanych w ciągu tygodnia wahała się w przedziale od 1 do 21 paczek (średnio $6,64 \pm 2,96$ paczek). Poszczególne grupy nie różniły się pomiędzy sobą ($p = 0,6355$) (ryc. 3.6).

W grupie pacjentów, którzy palili w przeszłości, okres czasu pomiędzy zakończeniem palenia a rozpoczęciem badania wynosił od 1 miesiąca do 40 lat (średnio $5,87 \pm 7,79$ lat). Poszczególne grupy różniły się statystycznie między sobą (tab. 3.3).

Rycina 3.5 Czas palenia papierosów (w latach) pacjentów uczestniczących w badaniu. Podano zakres odchylenia standardowego oraz wartości maksymalną i minimalną.



Rycina 3.6 Liczba paczek wypalanych w ciągu tygodnia przez pacjentów uczestniczących w badaniu. Podano zakres odchylenia standardowego oraz wartości maksymalną i minimalną.

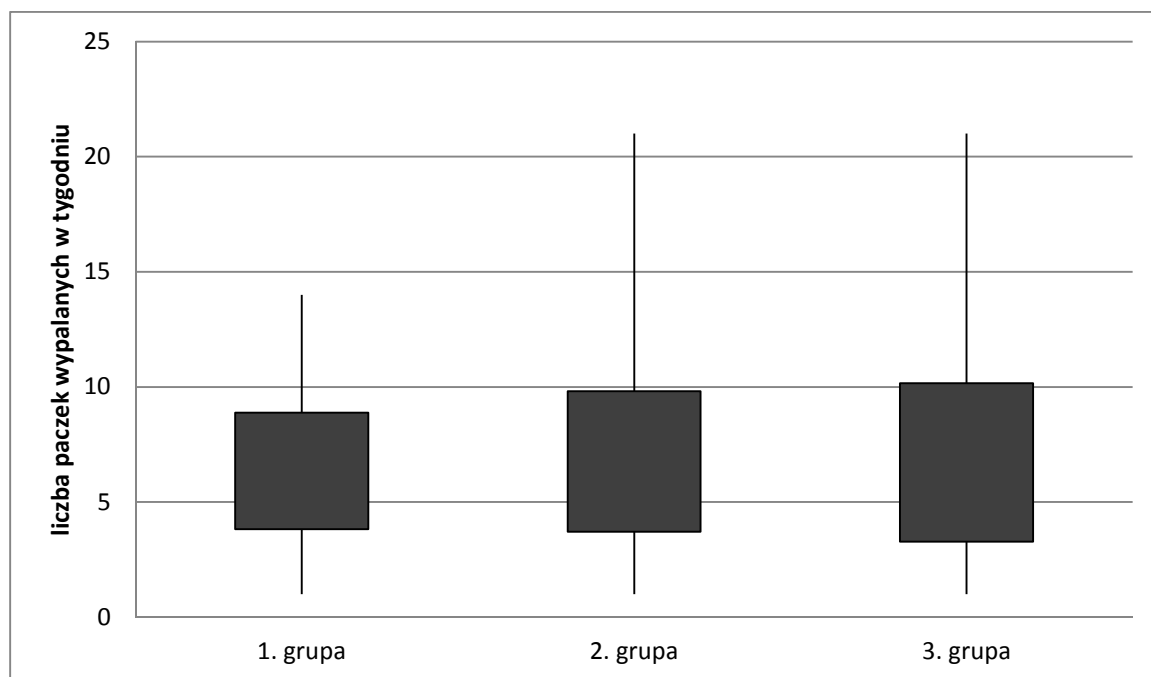


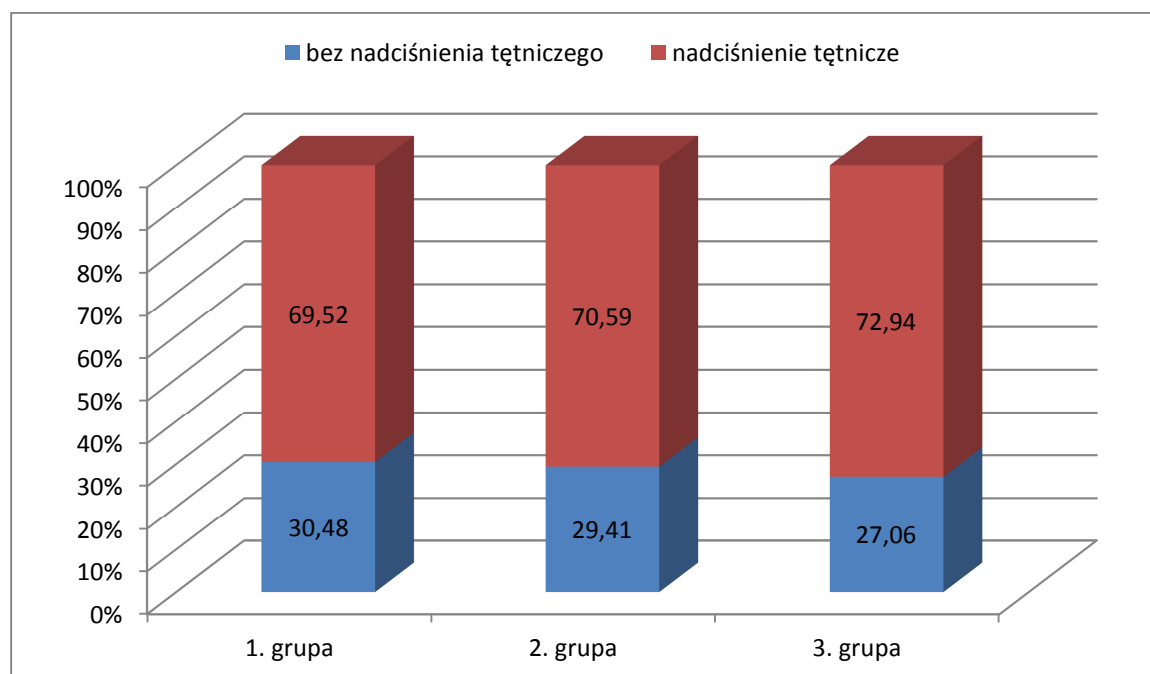
Tabela 3.3 Czas (w latach) pomiędzy zakończeniem palenia a włączeniem do badania

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
				1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	3,2	6,82	7,23	0,0444	0,0078	1,0
odchylenie statystyczne	3,93	8,89	8,08			
minimum	0,1	0,1	0,1			
maksimum	20	40	30			

3.1.4.5 Choroby towarzyszące

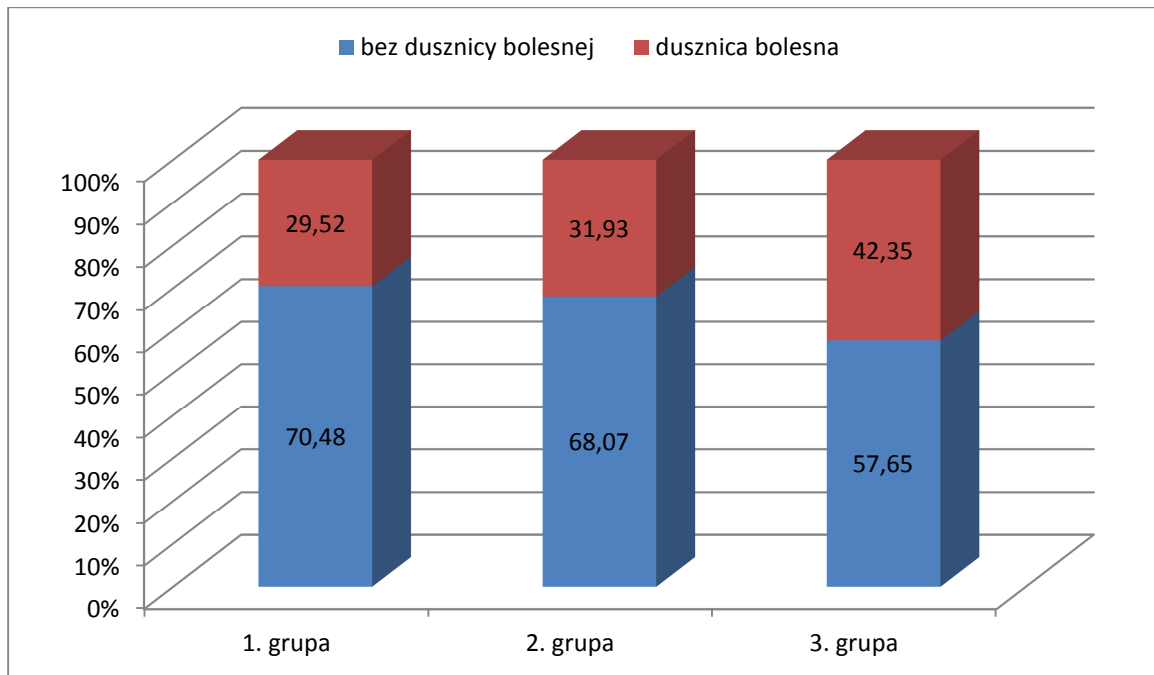
Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 230 pacjentów (70,34%). Odsetek pacjentów z i bez nadciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach był porównywalny ($p = 0,8722$) (ryc. 3.7).

Rycina 3.7 Udział procentowy osób z i bez nadciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach



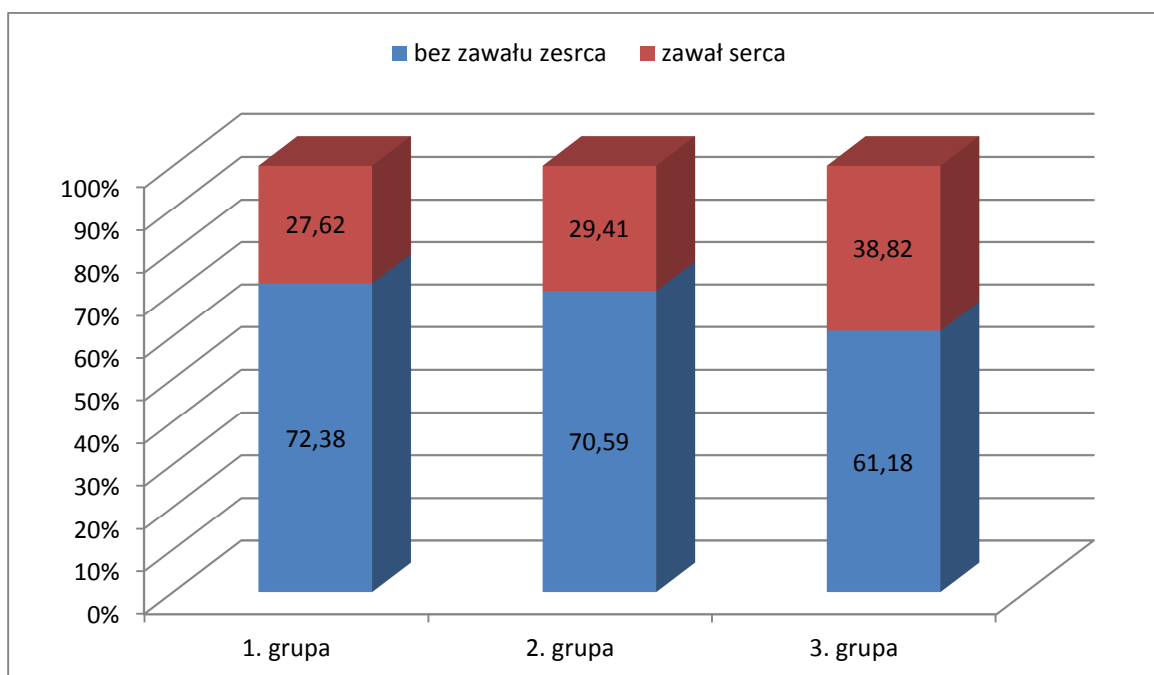
Dusznicę bolesną rozpoznano u 111 pacjentów (33,94%). Odsetek pacjentów z i bez nadciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach był porównywalny ($p = 0,1489$) (ryc. 3.8).

Rycina 3.8 Udział procentowy osób z i bez dusznicy bolesnej w poszczególnych grupach



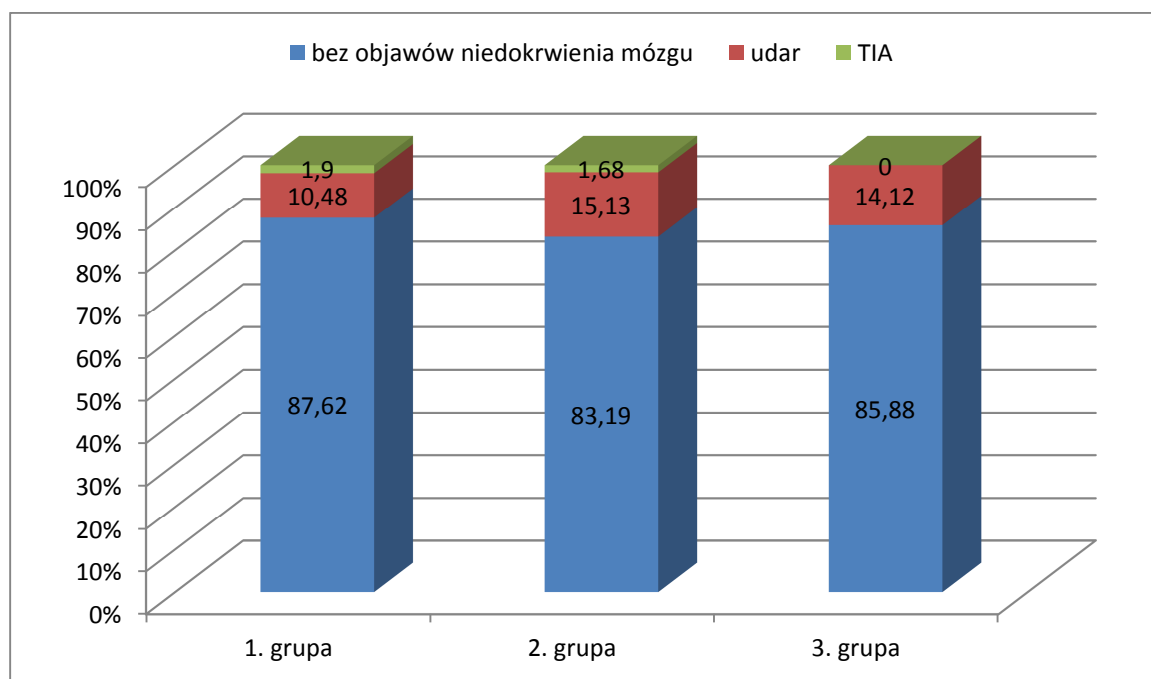
Zawał serca przeżyło 104 chorych (31,8%). Odsetek pacjentów z i bez przebytego zawału serca w wywiadzie w poszczególnych grupach był porównywalny ($p = 0,2132$) (ryc. 3.9).

Rycina 3.9 Udział procentowy osób z i bez przebytego zawału serca w poszczególnych grupach



Objawy **niedokrwienia mózgu** wystąpiły u 50 chorych (15,28%), z tego 46 pacjentów przeżyło udar (14,06%) a u 4 wystąpiły objawy TIA (1,22%). Odsetek pacjentów bez objawów neurologicznych oraz po przebyciu udaru lub wystąpieniu objawów TIA w poszczególnych grupach był porównywalny ($p = 0,6725$, test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.10).

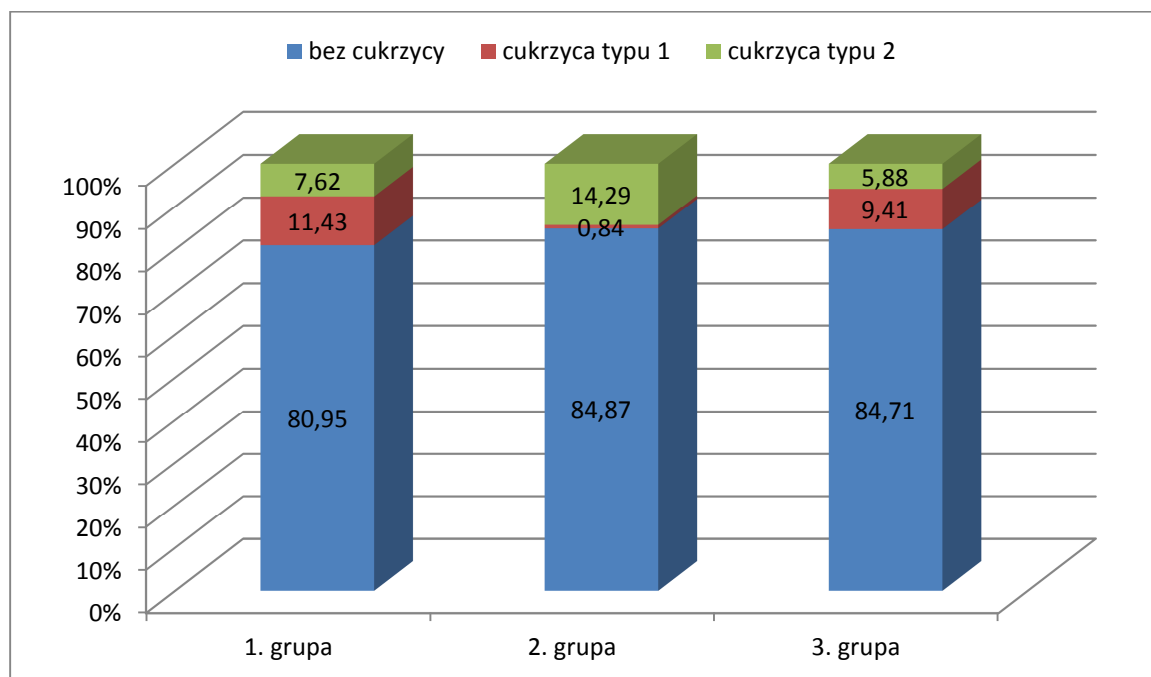
Rycina 3.10 Udział procentowy osób bez objawów niedokrwienia mózgu oraz po przebyciu udaru lub TIA w poszczególnych grupach



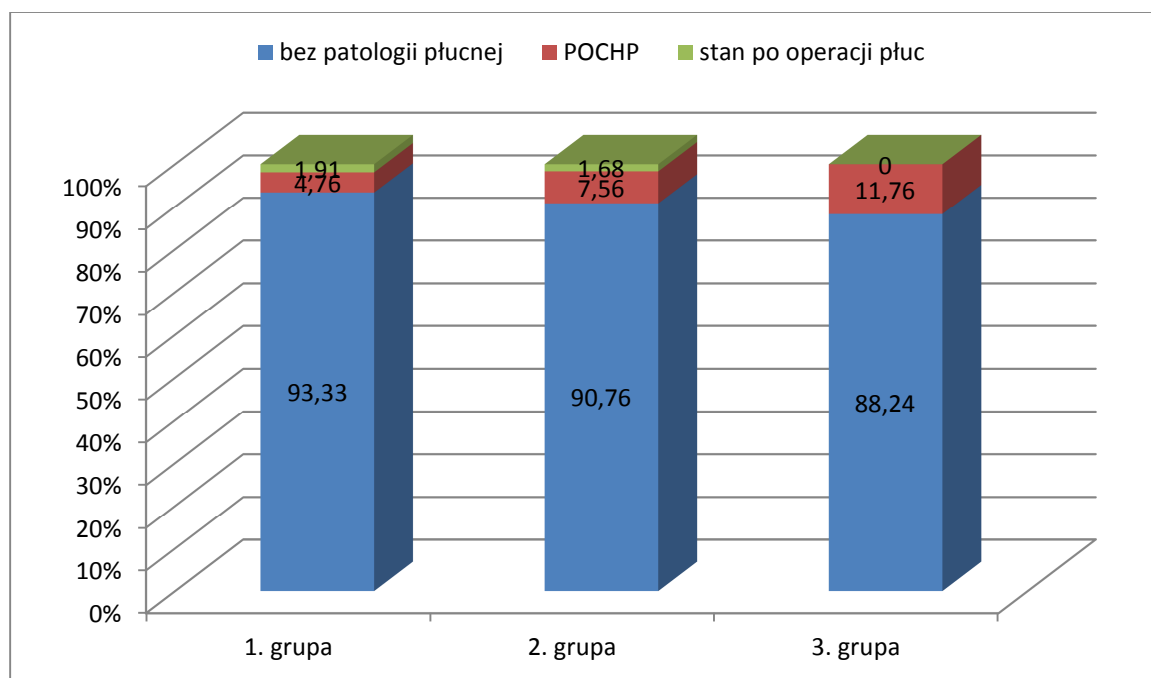
Cukrzycę rozpoznano u 52 chorych (15,9%), z tego cukrzycę typu 1 u 21 (6,42%) i cukrzycę typu 2 u 31 osób (9,48%). Poszczególne grupy różniły się znamienne pod względem ilości pacjentów z obydwoma typami cukrzycy ($p = 0,0051$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 3.11).

Choroby płuc zgłaszało 30 chorych (9,16%). Najczęściej zgłaszanym problemem była przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma (7,94%). Trzech chorych przeżyło operację płuca z jego częściową resekcją (0,92%) a jeden był leczony operacyjnie z powodu odmy (0,3%). Poszczególne grupy były porównywalne pod względem częstości występowania chorób płuc ($p = 0,3521$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.11).

Rycina 3.10 Udział procentowy osób bez cukrzycy oraz z cukrzycą typu 1 i 2 w poszczególnych grupach

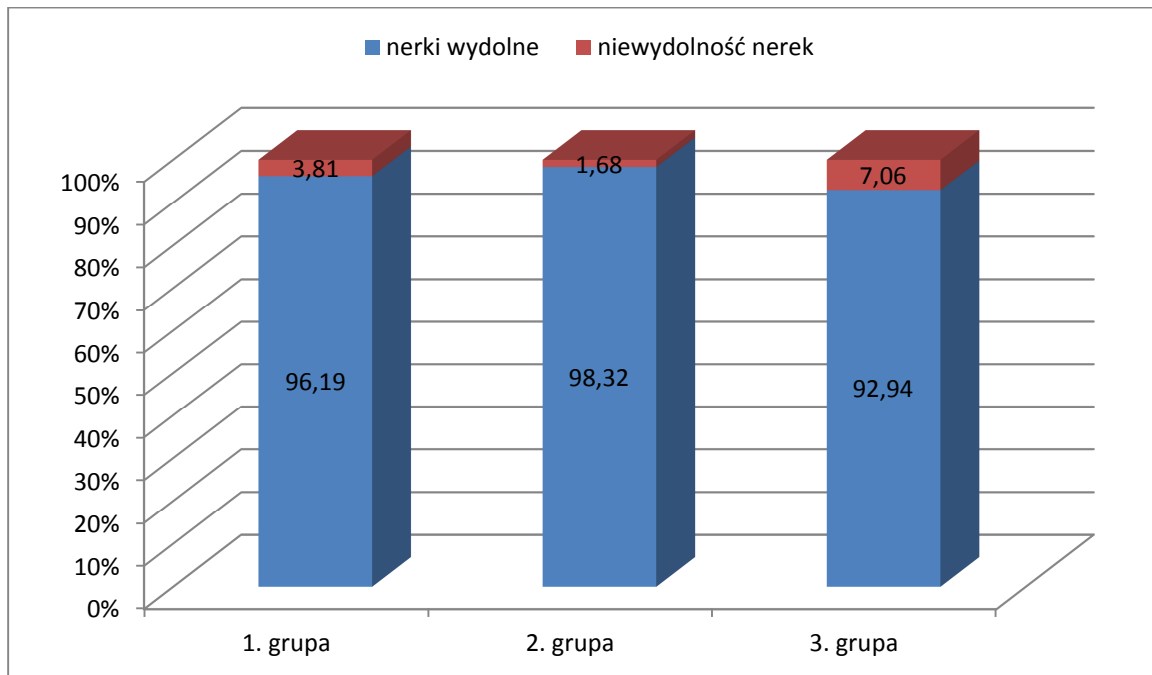


Rycina 3.11 Udział procentowy osób bez chorób płuc, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz po operacjach płuc w poszczególnych grupach



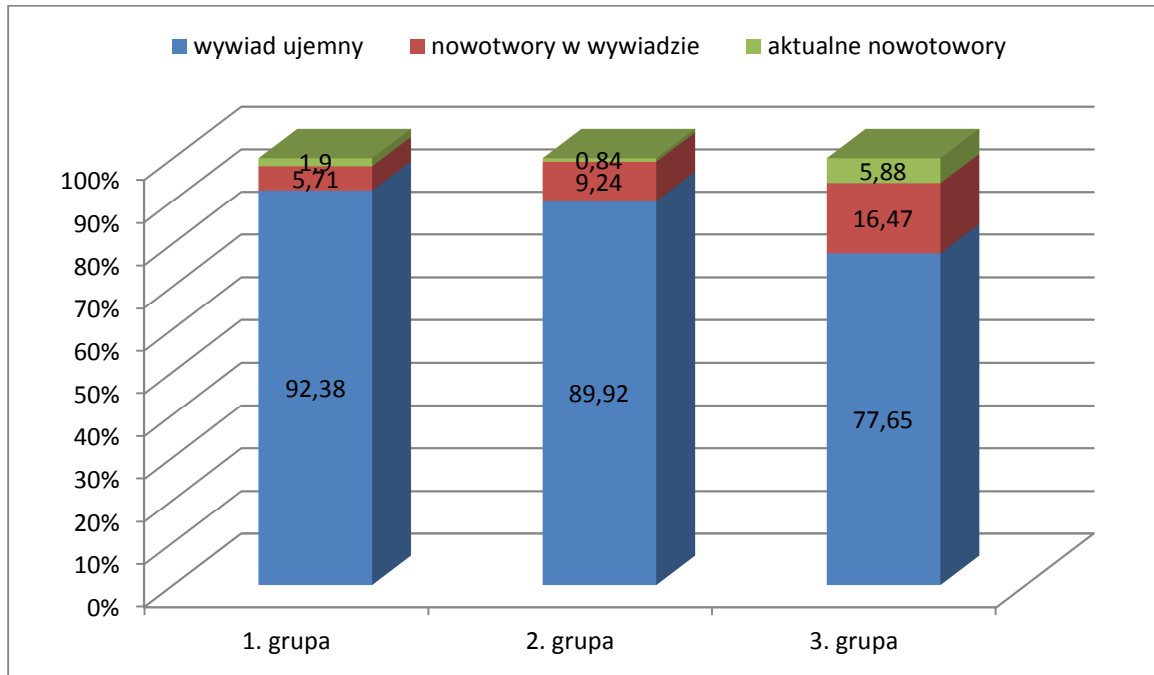
Niewydolność nerek rozpoznano u 12 pacjentów (3,67%). Nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania niewydolności nerek u pacjentów zaliczonych do poszczególnych grup ($p = 0,1373$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.12).

Rycina 3.12 Udział procentowy osób z wydolnością i niewydolnością nerek w poszczególnych grupach

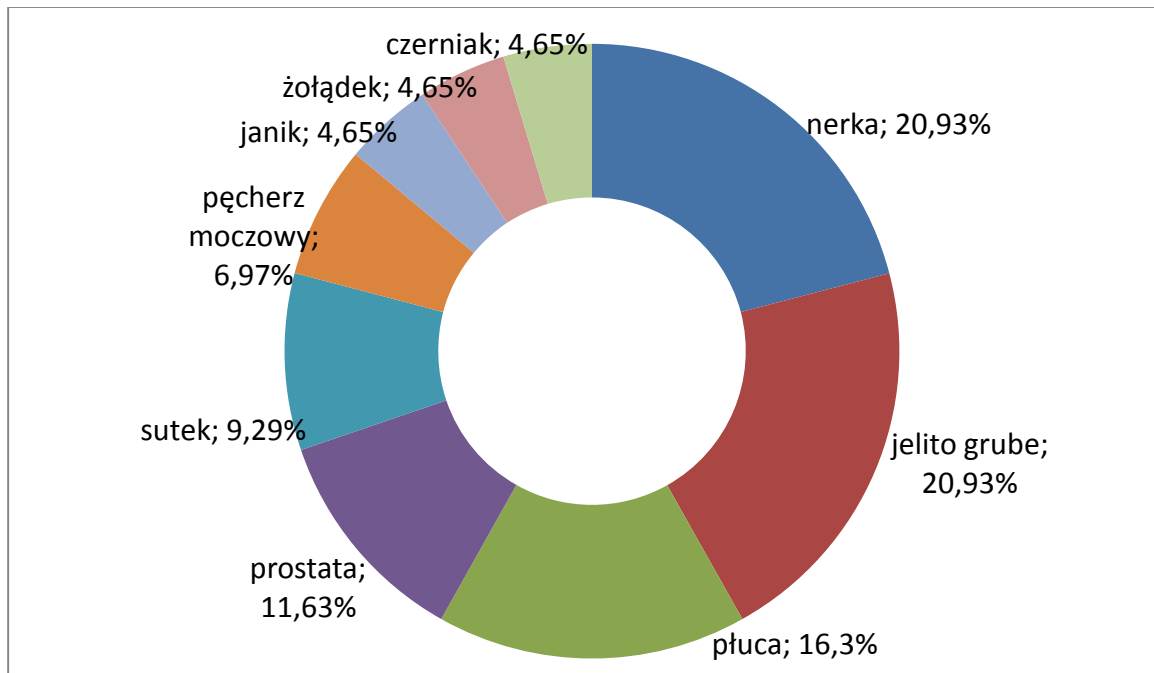


Dodatni wywiad w kierunku **nowotworów** uzyskano od 39 pacjentów (11,92%). Z tej grupy u 31 osób (9,48%) chodziło o nowotwory leczone w przeszłości a u 8 pacjentów (2,44%) o zmiany aktywne. W czterech przypadkach występowały w różnych okresach dwa różne nowotwory. Poszczególne grupy różniły się znamienne pod względem dodatniego wywiadu w kierunku przebytych lub aktywnych procesów nowotworowych ($p = 0,0186$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.13). Rodzaj występujących nowotworów przedstawiono na rycinie 3.14.

Rycina 3.13 Udział procentowy osób z ujemnym wywiadem w kierunku nowotworów, z nowotworami w wywiadzie oraz z aktualną chorobą nowotworową w poszczególnych grupach



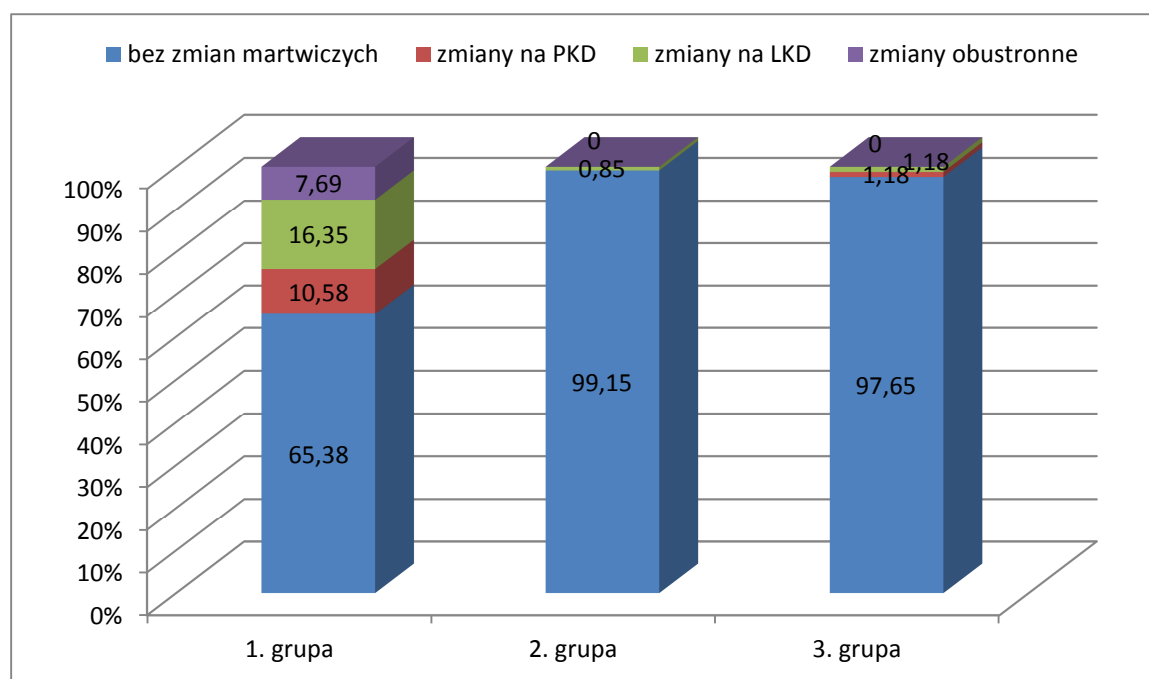
Ryc. 3.14 Procentowy udział nowotworów złośliwych występujących u pacjentów



Zdiagnozowane w okresie przedoperacyjnym **zaburzenia krzepliwości** dotyczyły 2 pacjentów (0,61%), wszyscy w 3. grupie. Rozpoznano po jednym przypadku zespołu antyfosfolipidowego i mutacji Leiden czynnika V. Różnice w częstości występowania zaburzeń krzepliwości w poszczególnych grupach były nieznamiennie ($p = 0,0750$; test Fishera-Freemana-Haltona).

Zmiany martwicze na kończynach dolnych obserwowano u 29 pacjentów (1. grupy. Występowały one u 29 chorych (11,93%). W 12 przypadkach (3,67%) dotyczyły prawej kończyny, w 19 lewej kończyny (5,81%) a u 8 chorych (2,45%) występowały obustronnie. Częstość występowania zmian martwiczych na kończynach u pacjentów 1. grupy różniła się znamienne w porównaniu z 2. i 3. grupą ($p = 0,0001$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.15).

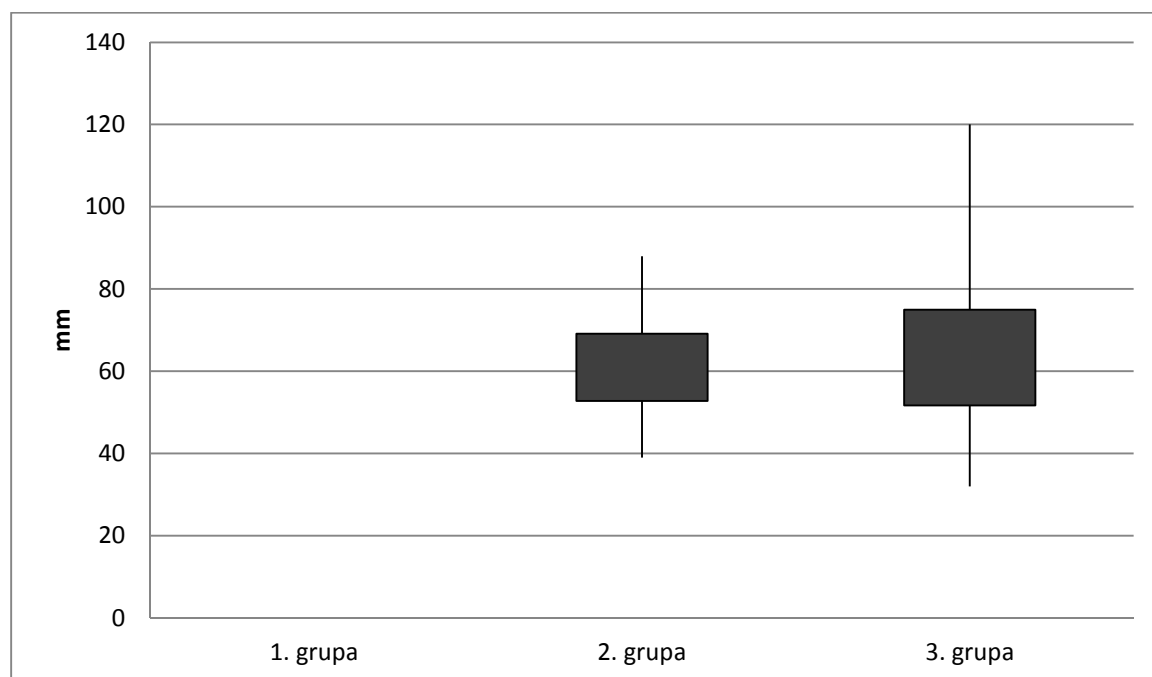
Rycina 3.15 Udział procentowy chorych bez i ze zmianami martwiczymi na kończynach dolnych w poszczególnych grupach



3.1.4.6 Wyniki badań dodatkowych

Średnica aorty u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej i/lub tętnic biodrowych wynosiła 32 – 120 mm (średnia $61,77 \pm 10,08$ mm). Różnice w średnicy zaopatrywanych odcinków naczyń pomiędzy 2. i 3. grupą były nieznamiennie ($p = 0,2649$; test Kruskala-Wallisa) (ryc. 3.16).

Rycina 3.16 Średnica tętniaków aorty lub tętnic biodrowych operowanych u pacjentów 2. i 3. grupy. Podano zakres odchylenia standardowego oraz wartości maksymalną i minimalną.



Fracja wyrzutowa serca w okresie przedoperacyjnym wynosiła 20 – 75% (średnio $51,92 \pm 8,05\%$). Różnice występujące pomiędzy grupami były znamienne ($p = 0,0182$; test Kruskala-Wallis) (tab. 3.4).

Tabela 3.4 Fracja wyrzutowa mierzona u pacjentów poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	%			1 – 2	1 – 3	2 – 3
średnia	53,09	52,95	49,78	1,0	0,0446	0,0447
odchylenie statystyczne	7,77	7,03	8,57			
minimum	25	30	20			
maksimum	65	75	65			

Wyniki badań laboratoryjnych krwi pobranej w okresie przedoperacyjnym przedstawiono w tabeli 3.5.

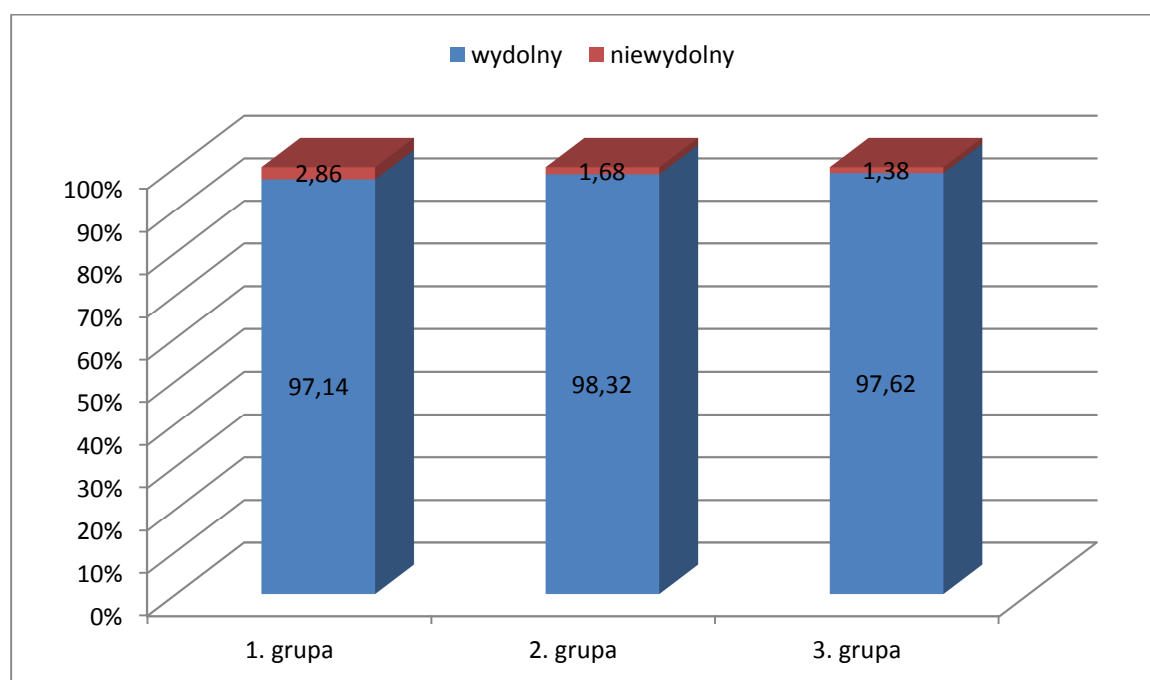
Tabela 3.5 Wyniki badań laboratoryjnych krwi w okresie przedoperacyjnym. Istotność różnic poszczególnych wartości pomiędzy grupami pacjentów oznaczono testem ANOVA rang Kruskala-Wallis.

	jednostki	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa	<i>p</i>
		średnia ± odchylenie standardowe				
hemoglobina	mmol/l	8,34±1,19	8,45±1,18	8,47±1,15	8,02±1,27	0,0085
hematokryt	l/l	0,42±0,34	0,4±0,05	0,44±0,35	0,44±0,05	0,0203
kreatynina	μmol/l	102,5±59,1	90,1±31,5	100,3±49,8	121,4±90,2	0,0001
mocznik	mmol/l	6,27±3,06	5,84±3,01	6,02±2,68	7,13±3,56	0,0001
ALAT	U/l	32,9±11,68	30,69±22,5	24,15±14,1	50,03±22,7	0,2567
ASPAT	U/l	34,14±14,2	29,4±34,44	24,31±16,7	56,44±27,5	0,4233
APTT	s	33,97±7,46	33,12±6,48	34,32±8,79	34,84±7,1	0,1519
INR		1,05±0,25	1,01±0,13	1,06±0,27	1,09±0,37	0,1078
trombocyty	10 ⁹ /l	239,5±92,6	268,34±97	219,2±80,5	223,8±87,5	0,0001
fibrynogen	mg/dl	364,2±117	379±117,34	358,7±121,3	353,1±120,3	0,0968
cholesterol całkowity	mmol/l	4,67±1,33	4,73±1,45	4,84±1,25	4,42±1,27	0,0968
LDL	mmol/l	2,81±1,08	2,83±1,1	2,96±1,06	2,64±1,01	0,1007
HDL	mmol/l	1,14±0,36	1,15±0,39	1,1±0,29	1,18±0,39	0,2187
trójglicerydy	mmol/l	1,5±0,84	1,62±0,97	1,61±0,87	1,26±0,64	0,0028
albuminy	g/l	36,57±4,73	36,53±4,78	37,16±4,17	35,66±5,41	0,2182
leukocyty	G/l	7,94±3,33	8,94±3,29	7,43±3,03	7,56±3,65	0,0403
CLL	10 ³ /mm ³	1,76±0,82	1,95±0,77	1,75±0,77	1,53±0,91	0,5388

3.1.4.7 Morfologia i funkcja zastawek pni żylnych

Część występowania **niewydolności zastawkowej** (refluku) w **żyłach układu głębokiego** była porównywalna we wszystkich grupach badanych ($p = 0,8930$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.17).

Rycina 3.17 Udział procentowy pacjentów z wydolnością i niewydolnością układu zastawkowego żył głębokich w poszczególnych grupach

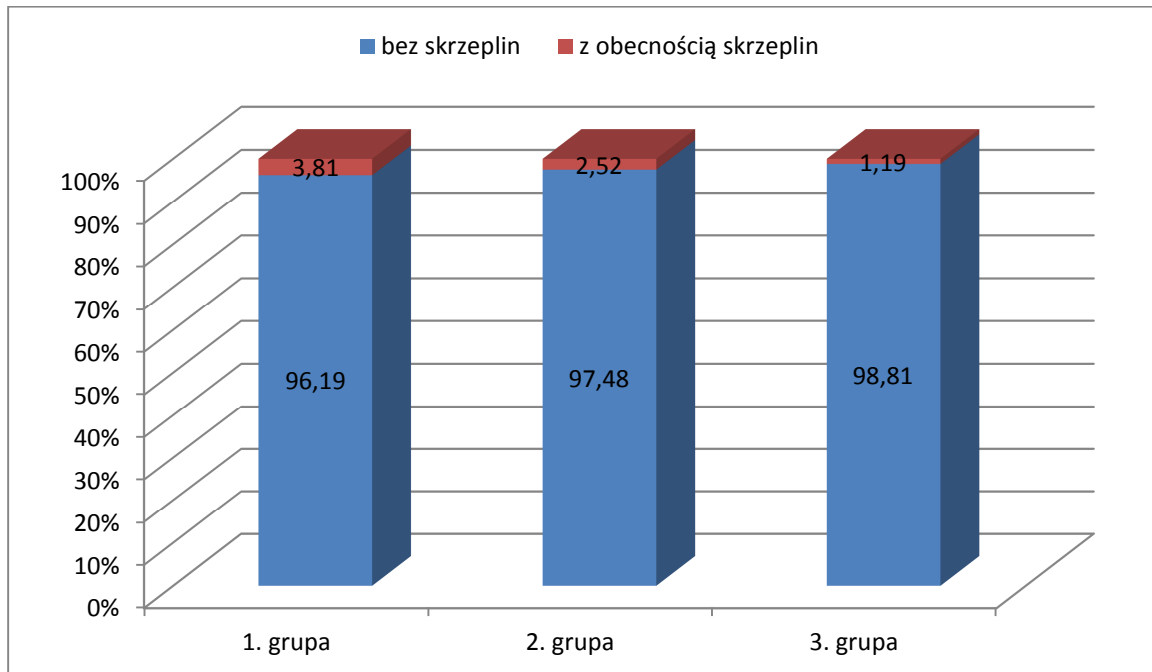


Część występowania **zwłókniałych, zrekanalizowanych skrzeplin** w **żyłach układu głębokiego** była porównywalna we wszystkich grupach badanych ($p = 0,5417$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.18).

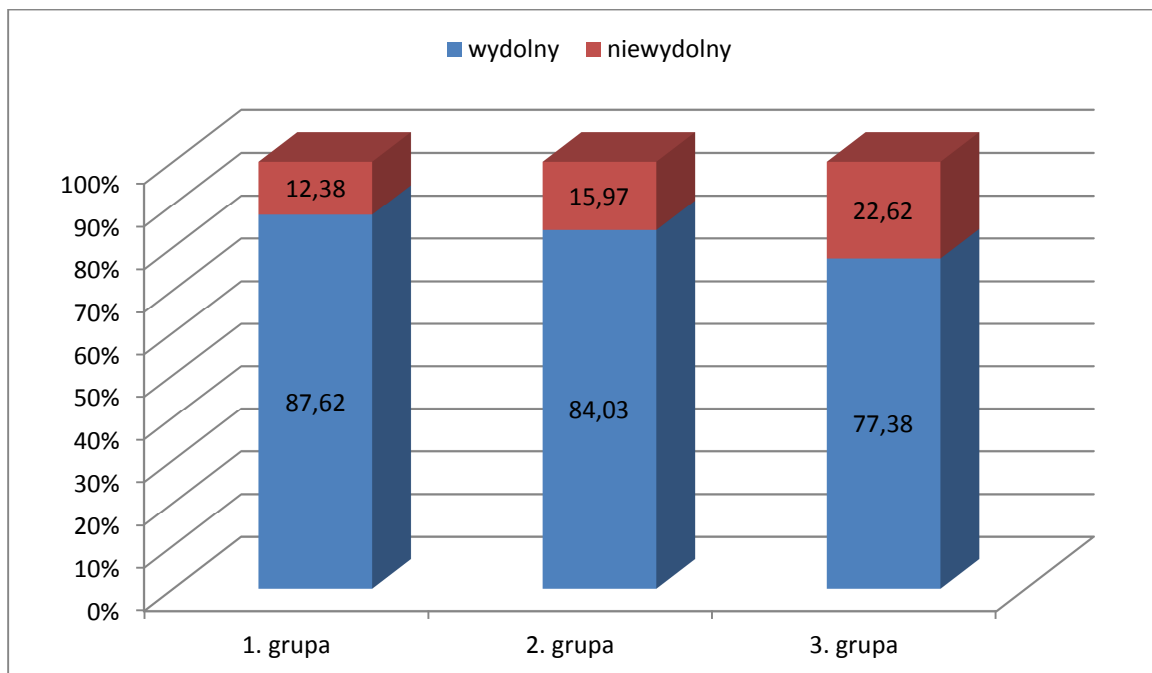
Część występowania **niewydolności zastawkowej** (refluku) w **pnich żył odpiszczelowych** była porównywalna we wszystkich grupach badanych ($p = 0,1661$; test Chi² Pearsona) (ryc. 3.19).

Część występowania **zwłókniałych, zrekanalizowanych skrzeplin** w **żyłach odpiszczelowych** była porównywalna we wszystkich grupach badanych ($p = 0,4525$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.20).

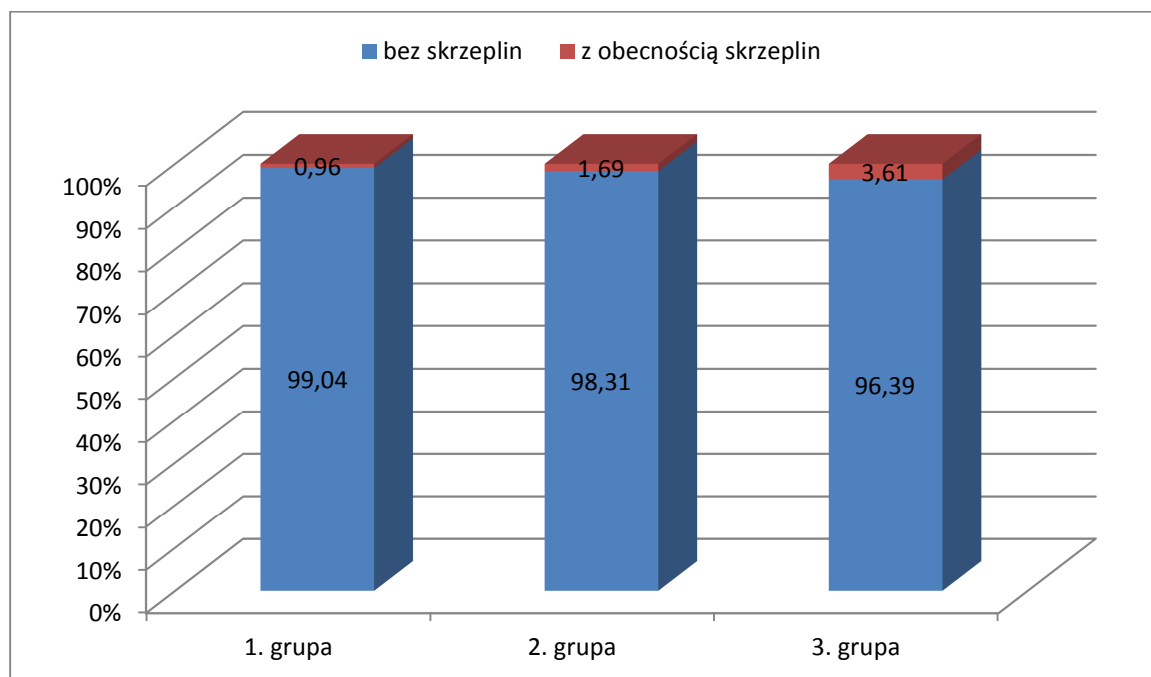
Rycina 3.18 Udział procentowy pacjentów z obecnością/nieobecnością starych, zwłókniałych skrzeplin w żyłach głębokich w poszczególnych grupach



Rycina 3.19 Udział procentowy pacjentów z wydolnością i niewydolnością układu zastawkowego żył odpiszczelowych w poszczególnych grupach



Rycina 3.20 Udział procentowy pacjentów z obecnością/nieobecnością starych, zwłókniałych skrzeplin w żyłach odpiszczelowych w poszczególnych grupach

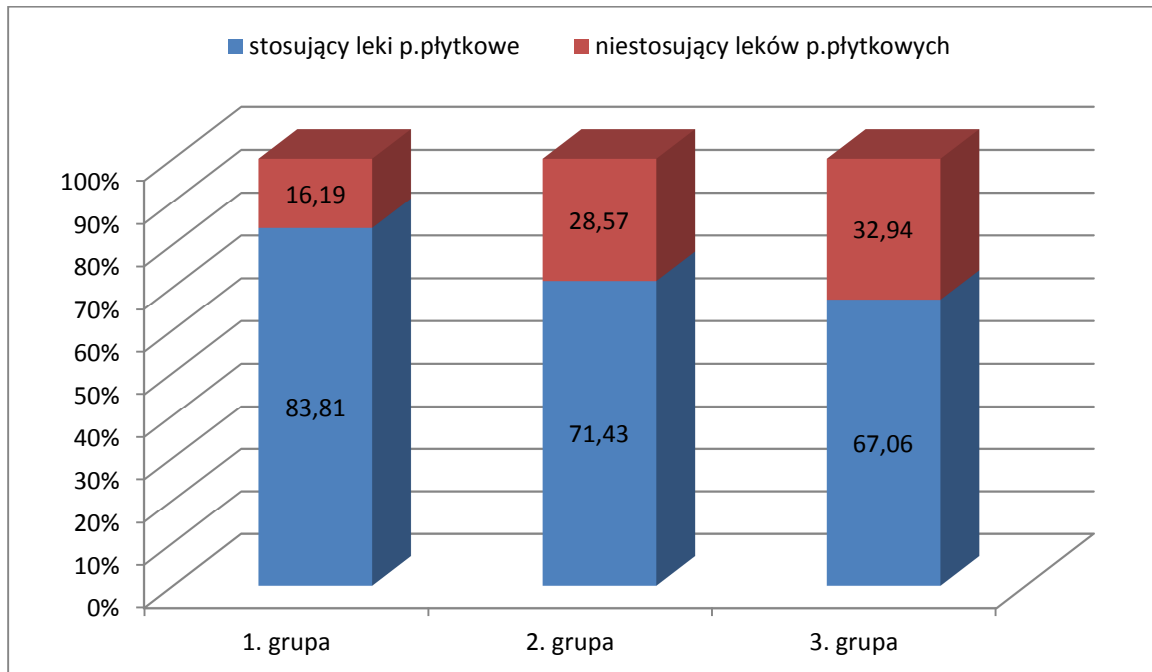


3.1.4.8 Przyjmowane leki

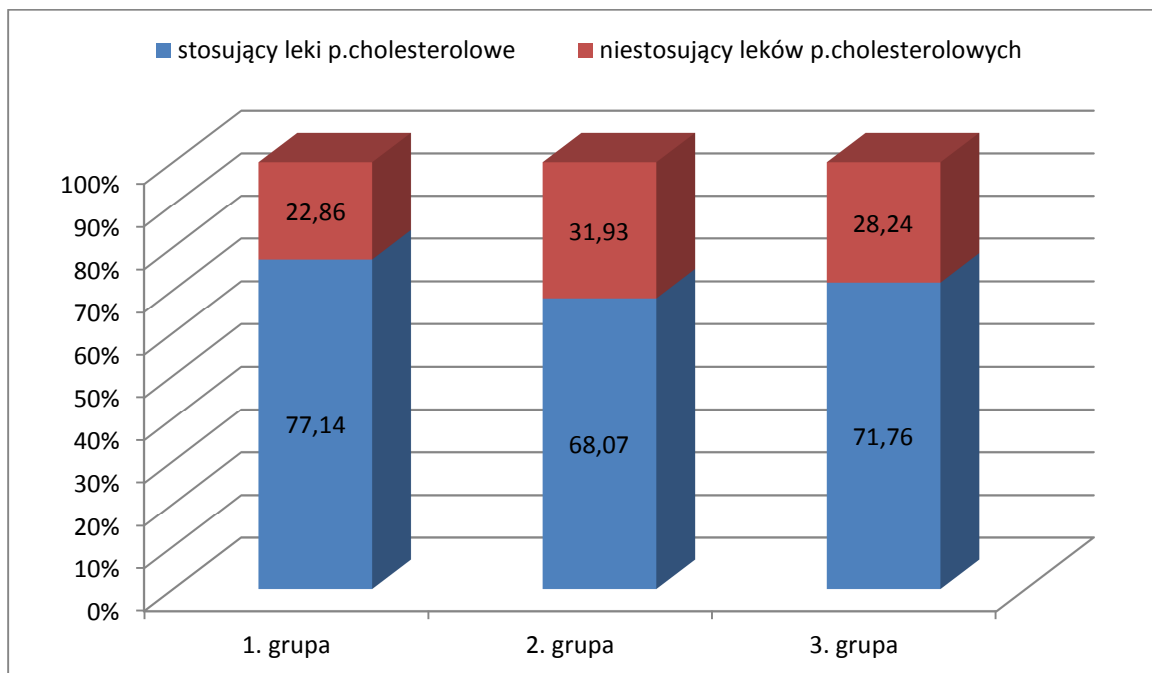
Leki przeciwplatekcyjne w okresie przedoperacyjnym przyjmowało 242 chorych (73,99%). Spośród substancji czynnych zdecydowanie dominował kwas acetylosalicylowy. W dalszej kolejności były to ticlopidyna, kłopidogrel oraz terapia skojarzona dwoma lekami, tzn. kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem. Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych przez pacjentów poszczególnych grup różniło się znamienne (p = 0,0198; test Chi² Pearsona). (ryc. 3.21).

Leki modyfikujące gospodarkę lipidową przyjmowało w okresie przed- i okołoperacyjnym 236 chorych (72,18%). Simwastatynę przyjmowało 159 chorych (48,62%), atrowastatynę 68 pacjentów (20,79%), rosuwastatynę 5 osób (1,53%), fibrat 1 pacjent (0,3%) oraz terapię złożoną z simwastatyny i fibratu 1 chory (0,3%). Poszczególne grupy były porównywalne pod względem odsetka osób przyjmujących leki modyfikujące gospodarkę lipidową (p = 0,3171; test Chi² Pearsona) (ryc. 3.22).

Rycina 3.21 Odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne w okresie przedoperacyjnym

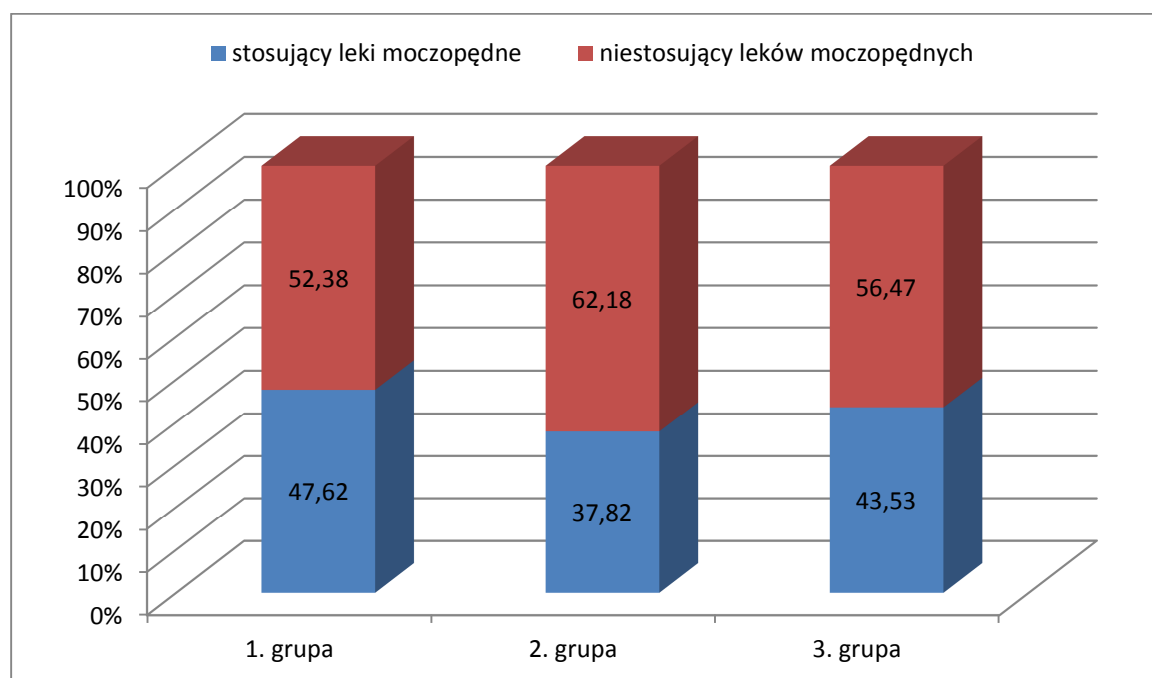


Rycina 3.22 Odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwcholesterolowe w okresie przed- i okołoperacyjnym



Leki moczopędne w okresie przed- i okołoperacyjnym przyjmowało 140 pacjentów (42,82%). Najczęściej stosowaną substancją czynną był furosemid, przyjmowany w postaci monoterapii przez 63 chorych (19,27%). Na drugim miejscu był indapamid, przyjmowany w monoterapii przez 36 osoby (11,01%). Aldakton, eplerenon, HCT i torasemid były przyjmowane przez 1-6 chorych (0,3-1,83%). W 22 przypadkach (6,71%) pacjenci stosowali skojarzoną terapię moczopędną, każdorazowo z udziałem furosemidu. Zarówno pod względem odsetka chorych stosujących terapię moczopędną jak również rodzaju przyjmowanych leków poszczególne grupy były porównywalne (odpowiednio $p = 0,3291$; test Chi² Pearsona i $p = 0,1521$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 3.23).

Rycina 3.23 Odsetek pacjentów przyjmujących leki moczopędne w okresie przed- i okołoperacyjnym



3.2 Metodyka badań

Badanie miało charakter prospektywny, nierandomizowany. Pacjentów włączano do badania w okresie od 1 października 2012 do 12 grudnia 2013 roku.

Do programu włączano wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do planowych zabiegów rewaskularyzacyjnych, zgodnie z podziałem przedstawionym w poprzednim rozdziale.

U wszystkich pacjentów zebrano wywiad, przeprowadzono badanie przedmiotowe, wykonano badania laboratoryjne i ultrasonograficzne metodą Dopplera.

3.2.1 Wywiad i badanie przedmiotowe

Badanie podmiotowe i przedmiotowe przeprowadzono w dniu przyjmowania pacjentów na oddział chirurgii naczyniowej. Dane pozyskane podczas badania i uwzględnione w przeprowadzonej analizie obejmowały:

- płeć,
- wiek,
- wagę,
- wzrost,
- palenie papierosów (pali obecnie, palił w przeszłości, nie palił, ile paczek/tydzień, ile lat palił/pali, od jak dawna nie pali),
- choroby towarzyszące (nadciśnienie tętnicze, dusznica bolesna, przebyty zawał serca, przebyty udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu, cukrzyca typu I i II, aktualne lub przebyte nowotwory, choroby płuc, niewydolność nerek, przebyte epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej),
- przyjmowane leki, ze szczególnym uwzględnieniem leków przeciwplatekcyjnych i moczopędnych oraz statyn,
- stan odżywienia (stężenie albumin, liczba leukocytów, wskaźnika BMI),
- frakcja wyrzutowa na podstawie badania echokardiograficznego, oraz
- zmiany martwicze na kończynach dolnych.

3.2.2 Badania laboratoryjne

Krew do badań laboratoryjnych pobierano u wszystkich pacjentów na czczo rano, pomiędzy godzinami 06.00 a 07.00. Od każdego pacjenta pobierano 10 ml krwi na skrzep oraz 5 ml krwi z dodatkiem EDTA. Badania laboratoryjne wykonane zostały w laboratorium Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. W pobranej krwi oznaczano:

- stężenie hemoglobiny,

- hematokryt,
- liczbę płytek krwi,
- ASPAT, ALAT
- czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) i wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (INR),
- stężenie fibrynogenu,
- gospodarkę lipidową (cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy), oraz
- całkowitą liczbę limfocytów (CLL).

Stan odżywienia pacjentów oceniono z uwzględnieniem następujących parametrów: masy ciała, stężenia albumin oraz liczby leukocytów. W codziennej praktyce klinicznej najczęściej ocenia się stan odporności na podstawie całkowitej liczby limfocytów (CLL) w 1 mm³ krwi obwodowej i którą oblicza się wg wzoru:

$$\text{CLL} = \frac{\% \text{ limfocytów} \times \text{L (liczba leukocytów)}}{100}$$

Interpretację uwzględnionych w pracy wskaźników stanu odżywienia i odporności podano w tabeli 3,7 (79).

Tabela 3.7. Ocena stanu odżywienia w oparciu o podstawowe wskaźniki antropometryczne, biochemiczne i całkowitą liczbę limfocytów.

stan odżywienia	masa ciała	stężenie albumin	CLL
	% prawidłowej masy ciała	g/l	w 1 mm ³ krwi
prawidłowy	> 95%	> 3,5	> 1500
niedożywienie lekkie	85-95%	3,1-3,4	1200-1499
niedożywienie umiarkowane	75-84%	2,5-3,0	800-1199
niedożywienie ciężkie	< 75%	< 2,5	< 800

3.2.3 Badanie dupleksowe żył kończyn dolnych

Badanie żył kończyn dolnych wykonano metodą dopplerowską z podwójnym obrazowaniem. Badanie wykonano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Flebologicznego (65).

Obecność świeżego procesu zakrzepowego rozpoznawano w przypadku stwierdzenia dodatniej próby uciskowej z jednoczesnym brakiem przepływu w naczyniu. Skrzepliny obecne w naczyniu uznawano za świeże w przypadku stwierdzenia ich normo- lub hipoechogeniczności, braku cech rekanalizacji oraz w przypadku znaczącego poszerzenia światła naczyń objętych procesem chorobowym (tab. 3.8).

Ocenę dopplerowską żył przeprowadzono rutynowo trzykrotnie, tzn. w przeddzień operacji, w dniu zakończenia hospitalizacji oraz w 30 dni po zakończeniu pobytu w szpitalu. Dodatkowe badania przeprowadzono każdorazowo w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów klinicznych mogących sugerować wystąpienie zakrzepicy żył głębokich lub zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, tj. ciastowatego obrzęku kończyny, bólu mięśniowego, bolesności uciskowej, zaczerwienienia, zwiększonego ucieplenia powłok kończyny, powstanie twardego, bolesnego oporu na przebiegu żyłaków.

Tabela 3.8 Cechy pomocne w różnicowaniu wieku procesu zakrzepowego na podstawie badania dopplerowskiego z podwójnym obrazowaniem

skrzeplina	
„świeża”	„stara”
jednorodna	heterogeniczna
hipoechogeniczna	hiperechogeniczna
miękka/elastyczna	twarda
dobrze odgraniczona	słabo odgraniczona
luźno związana ze ścianą	przylegająca do ściany
znaczne zwiększenie średnicy żyły	normalna lub mniejsza średnica żyły
porażenie zastawek	porażenie zastawek
brak krążenia obocznego	rozwinięte krążenie oboczne
zastój	zastój

3.2.4 Dane kliniczne z okresu około- i pooperacyjnego

Zabiegi klasyczne, tzn. implantacje protez aortalno-udowych i aortalno-dwuudowych u pacjentów z niedrożnością aortalno-biodrową oraz protez aortalno-aortalnych, aortalno-dwubiodrowych i aortalno-biodrowo-udowych u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej przeprowadzano na bloku operacyjnym Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Zabiegi wewnątrznacyniowe, tzn. implantacje stentgraftów aortalno-dwubiodrowych przeprowadzano na sali hybrydowej Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM w Poznaniu lub w pracowni naczyniowej Działu Radiologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego.

Dane dotyczące przebiegu zabiegu (rodzaj zabiegu, sposób wszycia/implantacji protezy/stentgraftu, przebieg operacji, ew. wystąpienie powikłań śródoperacyjnych) uzyskiwano z opisów zabiegów.

Informacje dotyczące czasu trwania zabiegu, objętości utraconej krwi i liczbie przetoczonych jednostek masy erytrocytarnej i osocza pozyskiwano z protokołów anestezjologicznych.

Dana dotyczące ekspozycji na promieniowanie podczas implantowania stentgraftów pozyskiwano z dokumentacji sali hybrydowej Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM w Poznaniu i pracowni naczyniowej Działu Radiologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego.

Informacje dotyczące czasu przebywania pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej i chirurgicznych pobierano z programu Eskulap.

Dalszy przebieg leczenia, z uwzględnieniem wystąpienia powikłań oraz konieczności przeprowadzenia kolejnych zabiegów, określano na podstawie dokumentacji medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem obserwacji lekarskich i pielęgniarskich, wyników badań obrazowych i laboratoryjnych oraz opisów operacyjnych.

3.2.5 Profilaktyka przeciwzakrzepowa

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu stosowano farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową, zgodnie ze schematem postępowania przyjętym w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń. Pacjentom podawano dalteparynę w dawce 5000 j lub enoksaparynę w dawce 40 mg podskórnie. Pierwszą dawkę podawano po upływie 6 godzin po zakończeniu

operacji, a kolejne co 24 godziny. Podaż leku kontynuowano do dnia zakończenia hospitalizacji.

W trakcie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych sprawdzano liczbę płytek krwi.

Nie stosowano rutynowej kompresjoterapii. Tylko w wybranych przypadkach, u pacjentów z rozległymi żyłakami kończyn dolnych lub owrzodzeniem podudzi, stosowano kompresjoterapię z wykorzystaniem opasek elastycznych o dużej rozciągliwości lub profilaktycznych pończoch elastycznych w 1. lub 2. klasie kompresji.

U każdego pacjenta przebywającego na oddziale intensywnej opieki medycznej stosowani ćwiczenia izometryczne. Po przekazaniu na oddział chirurgiczny stosowano intensywną rehabilitację ruchową z dążeniem do jak najszybszego uruchomienia pacjentów.

3.2.6 Komisja etyczna

Na wykonywanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 1083/13.

3.2.7 Statystyka

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft oraz StatXact firmy Cytel. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Dla porównania zmiennych zmierzonych na skali porządkowej lub interwałowej z brakiem normalności rozkładu zastosowano test Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallisa. Do wykonania wielokrotnych porównań pomiędzy grupami (w przypadku istnienia istotnych różnic w teście Kruskala-Wallisa) zastosowano test Dunna wielokrotnych porównań. Dla porównania zmiennych zmierzonych na skali interwałowej, mających rozkład zgodny z normalnym i równe wariancje zastosowano test t-Studenta dla prób niepowiązanych, a w przypadku braku jednorodności wariancji – test z niezależną estymacją wariancji (Cochrana-Coxa). Do zbadania zależności pomiędzy zmiennymi zmierzonymi na skali nominalnej zastosowano test χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa oraz test Fishera-Freemana-Haltona.

4. WYNIKI

4.1 Przebieg operacji

4.1.1 Czas trwania operacji

Przeprowadzane zabiegi operacyjne trwały od 35 do 660 minut (średnio $191,99 \pm 68,47$ minut). Czas trwania operacji różnił się znamienne w poszczególnych grupach ($p < 0,0001$; test ANOVA rang Kruskala-Wallis) (tab. 4.1).

Tabela 4.1 Czas trwania operacji u pacjentów poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	minuty			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	207,65	198,89	159,80	1,0	< 0,0001	< 0,0001
odchylenie standardowe	85,83	52,7	53,34			
minimum	100	90	100			
maksimum	660	300	360			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.2 Utrata krwi

Utrata krwi podczas operacji wynosiła od 100 ml do 11000 ml (średnio $768,89 \pm 945,51$ ml). Objętość utraconej krwi w trakcie operacji różniła się znamienne w poszczególnych grupach ($p < 0,0001$; test ANOVA rang Kruskala-Wallis) (tab. 4.2).

Tabela 4.2 Objętość utraconej krwi podczas operacji u pacjentów poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	military			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	713,81	938,07	518,70	< 0,0001	1,0	< 0,0001
odchylenie standardowe	1264,24	782,33	383,05			
minimum	100	100	100			
maksimum	11000	3900	2300			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.3 Przetoczenie masy erytrocytarnej

W okresie okołoperacyjnym przetoczono do 26 jednostek masy erytrocytarnej (średnio $2,04 \pm 2,96$ jednostek). Liczba jednostek masy erytrocytarnej przetoczonej w okresie okołoperacyjnym pacjentom różniła się znamienne w poszczególnych grupach ($p = 0,0096$; test ANOVA rang Kruskala-Wallisa) (tab. 4.3).

Tabela 4.3 Liczba jednostek masy erytrocytarnej przetoczonej w okresie okołoperacyjnym pacjentom poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	jednostki masy erytrocytarnej			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	2,2	2,18	1,41	0,7688	0,2635	0,0142
odchylenie standardowe	3,66	2,34	2,37			
minimum	0	0	0			
maksimum	26	10	10			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.4 Przetoczenie osocza

W okresie okołoperacyjnym przetoczono do 12 jednostek osocza (średnio $0,67 \pm 1,68$ jednostek). Liczba jednostek osocza przetoczonego w okresie okołoperacyjnym pacjentom różniła się znamienne w poszczególnych grupach ($p = 0,0003$; test ANOVA) (tab. 4.4).

Tabela 4.4 Liczba jednostek osocza przetoczonego w okresie okołoperacyjnym pacjentom poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	jednostki osocza			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	0,69	0,81	0,21	0,4135	0,4746	0,0131
odchylenie standardowe	2	1,52	0,82			
minimum	0	0	0			
maksimum	12	9	4			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.5 Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii

Czas pobytu pacjentów na oddziale intensywnej terapii obejmował okres od 0 do 90 dni (średnio $2,42 \pm 6,23$ dni). Liczba dni pobytu pacjentów na oddziale intensywnej terapii różniła się znamienne w poszczególnych grupach ($p = < 0,0001$; test ANOVA) (tab. 4.5).

Tabela 4.5 Liczba dni pobytu na oddziale intensywnej terapii przez pacjentów poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	dni			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	3,42	2,34	1,41	0,9019	< 0,0001	< 0,0001
odchylenie standardowe	6,05	1,2	9,8			
minimum	0	0	0			
maksimum	41	9	90			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.6 Czas pobytu na oddziale chirurgicznym

Czas pobytu pacjentów na oddziale chirurgicznym po operacji lub po zakończeniu pobytu na oddziale intensywnej terapii obejmował okres od 0 do 23 dni (średnio $6,14 \pm 3,34$ dni). Liczba dni pobytu pacjentów na oddziale chirurgicznym różniła się znamienne w poszczególnych grupach ($p = < 0,0001$; test ANOVA rang Kruskala-Wallisa) (tab. 4.6).

Tabela 4.6 Liczba dni pobytu na oddziale chirurgicznym po operacji lub po zakończeniu pobytu na oddziale intensywnej terapii przez pacjentów poszczególnych grup

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	istotność statystyczna p pomiędzy grupami		
	dni			1 – 2	1 – 3	2 - 3
średnia	6,52	6,73	4,47	1,0	< 0,0001	< 0,0001
odchylenie standardowe	3,64	3,24	1,77			
minimum	0	0	0			
maksimum	23	20	10			

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

4.1.7 Pochłonięta dawka promieniowania jonizującego

Narażenie na promieniowanie jonizujące podczas operacji dotyczyło wyłącznie pacjentów 3. grupy, leczonych wewnątrzmaczyniowo. Pochłonięta dawka zamykała się w przedziale od 78,44 mGy do 3828,49 mGy (średnio $564,75 \pm 509,75$ mGy).

4.2 Powikłania i zdarzenia niepożądane

4.2.1 Powikłania i zdarzenia niepożądane w okresie okołoperacyjnym

Wystąpienie powikłań i zdarzeń niepożądanych w okresie okołoperacyjnym obserwowano u 61 pacjentów (19,74%). Wyróżniono 11 rodzajów zdarzeń. Poszczególne grupy różniły się znamienne pod względem rodzaju i częstości występowania poszczególnych postaci zdarzeń ($p = 0,0031$; test Fishera-Freemana—Haltona) (tab. 4.7).

Tabela 4.7 Rodzaj i częstość występowania powikłań i zdarzeń niepożądanych u pacjentów poszczególnych grup w okresie okołoperacyjnym

rodzaj powikłania	1. grupa		2. grupa		3. grupa	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
bez powikłań	72	68,57	101	84,87	71	83,53
uraz moczowodów	1	0,95	0	0	0	0
uraz jelit	1	0,95	0	0	0	0
krwawienie	7	6,67	9	7,56	3	3,53
przedłużona niedrożność	0	0	2	1,68	1	1,18
uraz żył	1	0,95	2	1,68	2	2,35
niedokrwienie kończyn dolnych	15	14,29	3	2,52	3	3,53
ostra niewydolność nerek	3	2,86	0	0	1	1,18
niedokrwienie rdzenia	1	0,95	0	0	0	0
udar mózgu	2	1,9	1	0,84	0	0
niewydolność oddechowa	0	0	0	0	1	1,18
zawał serca / nagłe zatrzymanie krążenia	0	0	0	0	2	2,35

4.2.2 Powikłania występujące podczas hospitalizacji

Wystąpienie powikłań i zdarzeń niepożądanych podczas hospitalizacji obserwowano u 76 pacjentów (25,88%) (ryc. 4.1). W analizie nie uwzględniono przypadków zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej oraz zdarzeń występujących podczas operacji. Grupy badane były porównywalne pod względem częstości występowania powikłań ($p = 0,3103$; test χ^2 Pearsona).

Poszczególne grupy różniły się natomiast znamienne pod względem rodzaju i częstości występowania poszczególnych postaci powikłań i zdarzeń niepożądanych ($p < 0,0001$; test Fishera-Freemana—Haltona) (tab. 4.8). Wyróżniono 14 rodzajów powikłań. W analizie nie uwzględniono zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej.

Rycina 4.1 Odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania i zdarzenia niepożądane podczas hospitalizacji

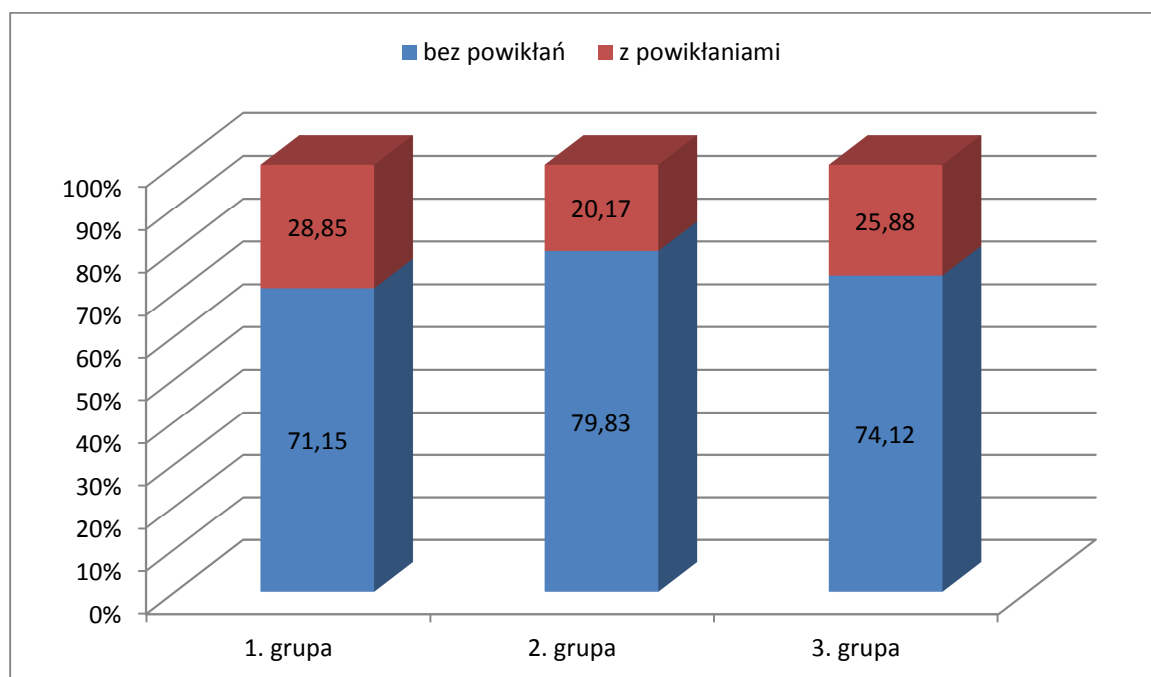


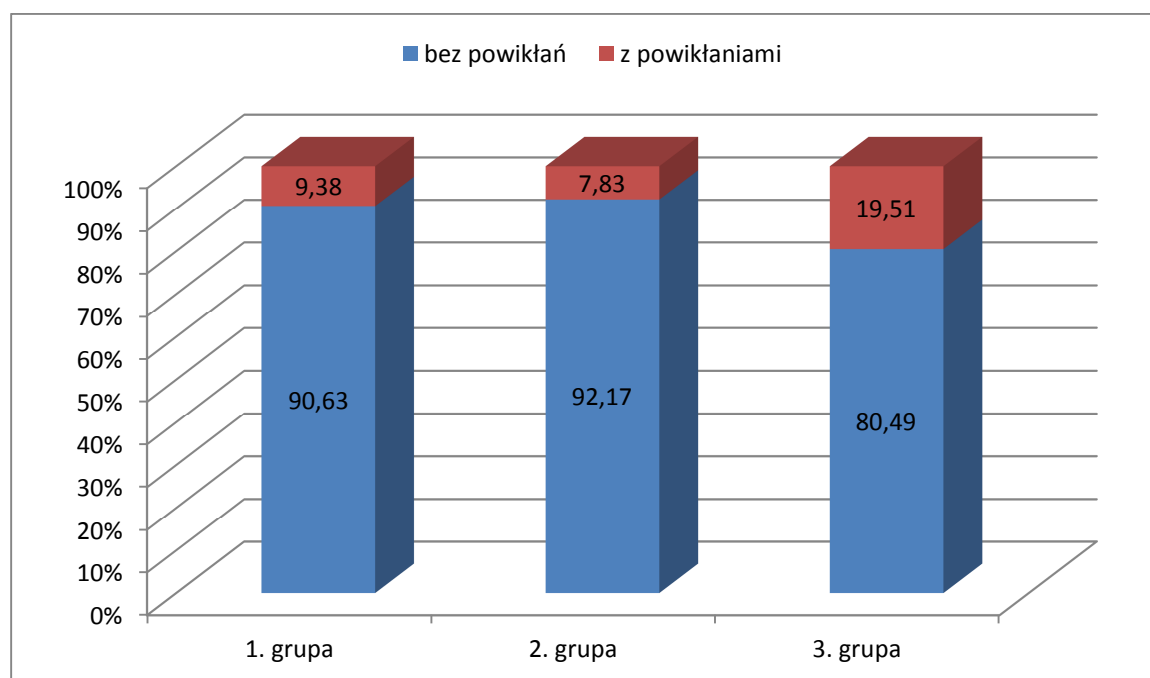
Tabela 4.8 Rodzaj i częstość występowania powikłań i zdarzeń niepożądanych u pacjentów poszczególnych grup podczas hospitalizacji

rodzaj powikłania	1. grupa		2. grupa		3. grupa	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
bez powikłań	74	71,15	95	79,83	63	74,12
zgon	6	5,77	3	2,52	2	2,35
zawał serca	1	0,96	1	0,84	0	0
udar mózgu	1	0,96	0	0	0	0
zakrzepica pomostu	1	0,96	3	2,52	1	1,18
przeciek do worka tętniaka	0	0	0	0	10	11,76
martwica kończyn dolnych	5	4,81	0	0	0	0
krwawienie	2	1,96	1	0,84	3	3,53
zapalenie płuc	3	2,88	6	5,04	2	2,35
wtórne gojenie ran	8	7,69	3	2,52	1	1,18
niewydolność nerek	0	0	2	1,68	2	2,35
obrzęk kończyn dolnych	1	0,96	1	0,85	0	0
zgorzel jelit	1	0,96	0	0	0	0
zakażenie Clostridium	1	0,96	3	2,52	0	0

4.2.3 Zdarzenia niepożądane występujące po zakończeniu hospitalizacji

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w okresie 30 dni od zakończenia hospitalizacji obserwowano u 34 pacjentów (36,72%) (ryc. 4.2). W analizie nie uwzględniono zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Grupy badane różniły się statystycznie pod względem częstości występowania powikłań po zakończeniu hospitalizacji ($p = 0,0292$; test Chi² Pearsona).

Rycina 4.2 Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po zakończeniu hospitalizacji



Poszczególne grupy różniły się statystycznie pod względem rodzaju i częstości występowania poszczególnych postaci zdarzeń niepożądanych ($p = 0,0002$; test Fishera-Freemana—Haltona) (tab. 4.9). Wyróżniono 9 rodzajów zdarzeń. W analizie nie uwzględniono przypadków zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej.

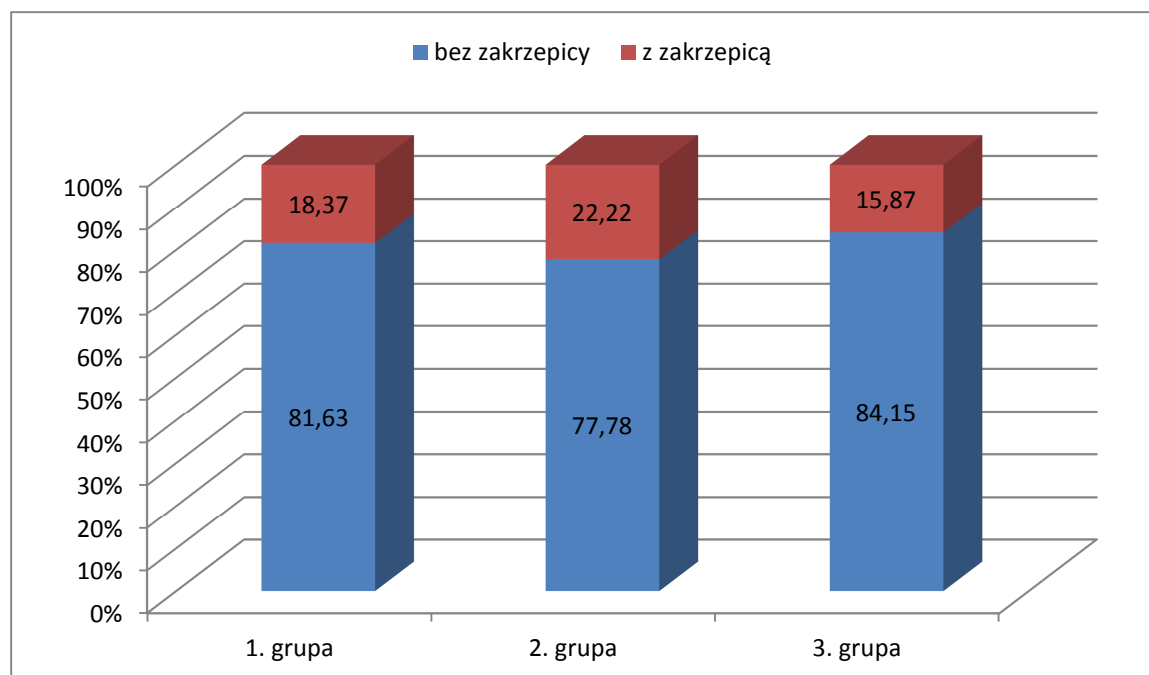
Tabela 4.9 Rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów poszczególnych grup po zakończeniu hospitalizacji

rodzaj powikłania	1. grupa		2. grupa		3. grupa	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
bez powikłań	87	90,63	106	92,17	66	80,49
zgon	0	0	0	0	0	0,00
zawał serca	0	0	1	0,87	1	1,22
udar mózgu	0	0	0	0	1	1,22
zakrzepica pomostu	0	0	0	0	1	1,22
przeciek do worka tętniaka	0	0	0	0	9	10,98
martwica kończyn dolnych	3	3,13	1	0,87	2	2,44
wtórne gojenie ran	5	5,21	6	5,22	2	2,44
zapalenie płuc	0	0	1	0,87	0	0

4.3 Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Wystąpienie zakrzepicy żył głębokich w całym okresie obserwacyjnym wykryto u 57 pacjentów (19,19%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania tego powikłania w poszczególnych grupach badanych ($p = 0,5156$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.3).

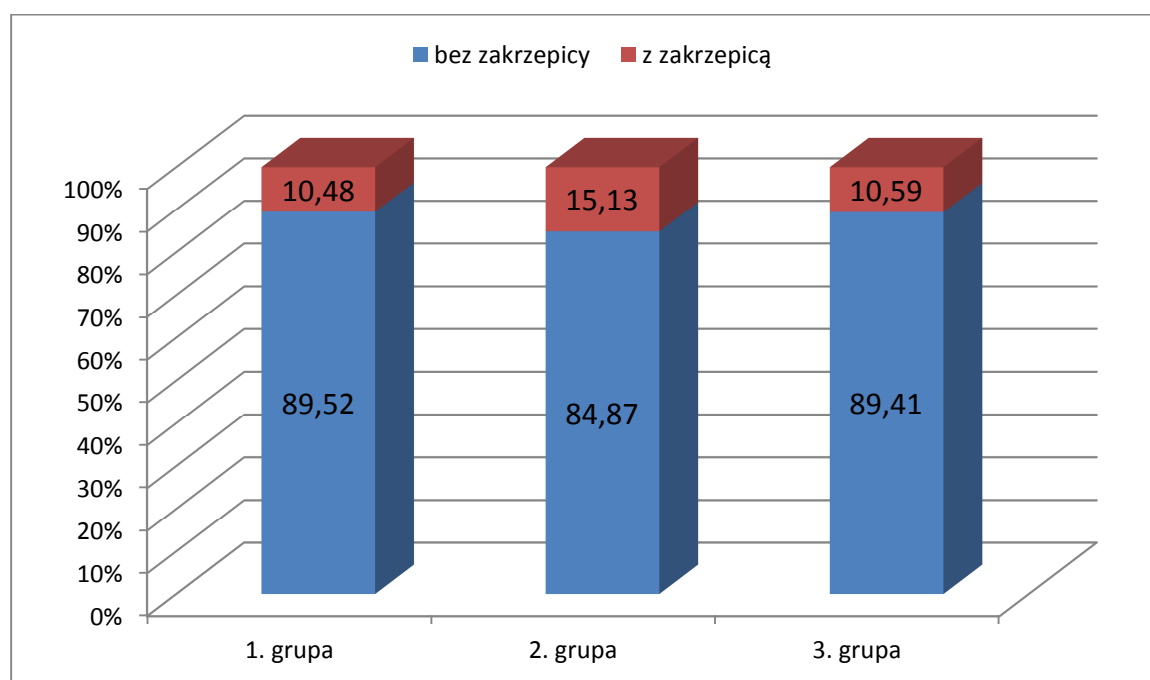
Rycina 4.3 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica żył głębokich podczas całego okresu obserwacyjnego



4.3.1 Zakrzepica żylna podczas hospitalizacji

Wystąpienie zakrzepicy żylny podczas hospitalizacji wykryto u 38 pacjentów (12,29%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowych w poszczególnych grupach badanych ($p = 0,4877$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.4).

Rycina 4.4 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica żylna podczas hospitalizacji



U pacjentów 2. i 3. grupy wszystkie wykryte przypadki powikłań zakrzepowych dotyczyły zakrzepicy żył głębokich i były to nowe epizody tej choroby. Natomiast u chorych z 1. grupy wykryto 9 przypadków zakrzepicy żył głębokich, z których 8 stanowiły nowe epizody choroby. W 1 przypadku obserwowano dalsze rozprzestrzenienie się procesu chorobowego występującego już w okresie przedoperacyjnym, co najmniej od 3 miesięcy, od czasu wykonanego zabiegu pomostowania wieńcowego. U pacjenta tego skrzepliny występujące wcześniej tylko w naczyniach śródmięśniowych mięśnia płaszczkowatego pojawiły się także w świetle żył piszczelowych tylnych i podkolanowej. U kolejnego jednego pacjenta z 1. grupy rozpoznano zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, bez progresji do żył przestrzeni podpowięziowej.

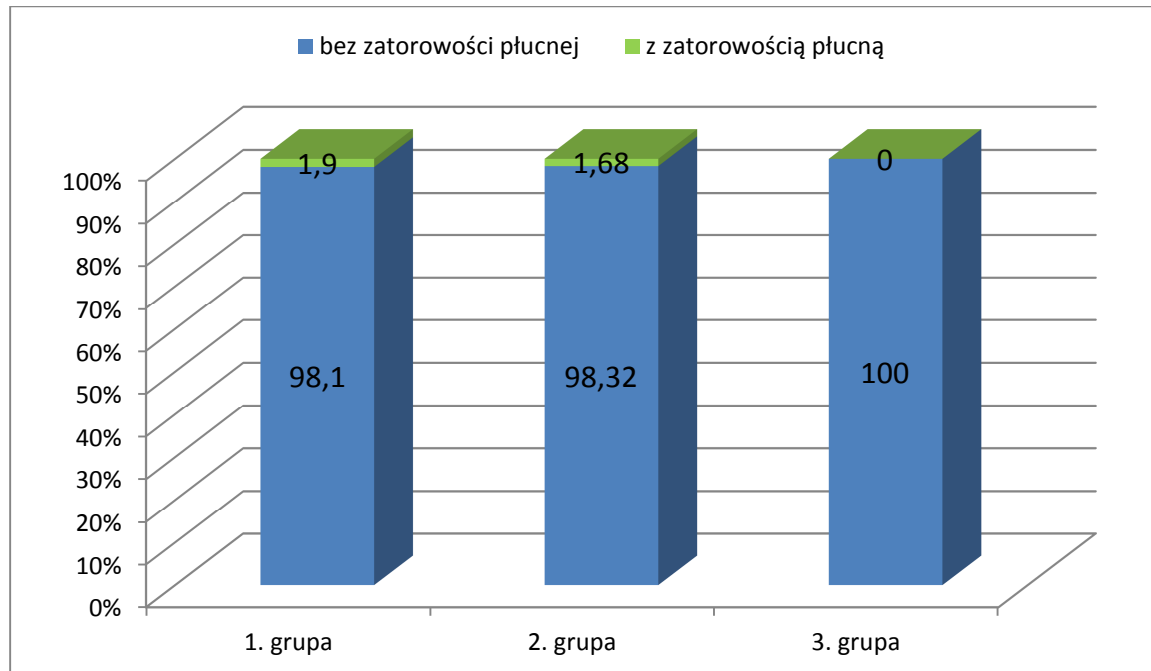
Różnice charakteru zmian zakrzepowych u pacjentów poszczególnych grup były nieznamiennie ($p = 0,2311$; test Fishera-Freemana-Haltona).

4.3.2 Zatorowość płucna podczas hospitalizacji

Wystąpienie zatorowości płucnej u pacjentów hospitalizowanych wykryto u 4 chorych (1,29%). Po 2 przypadki wystąpiły w grupach pacjentów operowanych klasycznie. Pod względem występowania zatorowości płucnej grupy badane nie różniły się znamienne ($p = 0,5638$; test Fishera-Freemana—Haltona) (ryc. 4.5). U 3 pacjentów zatorowość płucna towarzyszyła zakrzepicy żył głębokich. U 1 chorego nie udało się zlokalizować potencjalnej przyczyny zatorowości.

Jeden pacjent zmarł w następstwie niewydolności krążeniowo-oddechowej powstałej w przebiegu masywnej zatorowości płucnej.

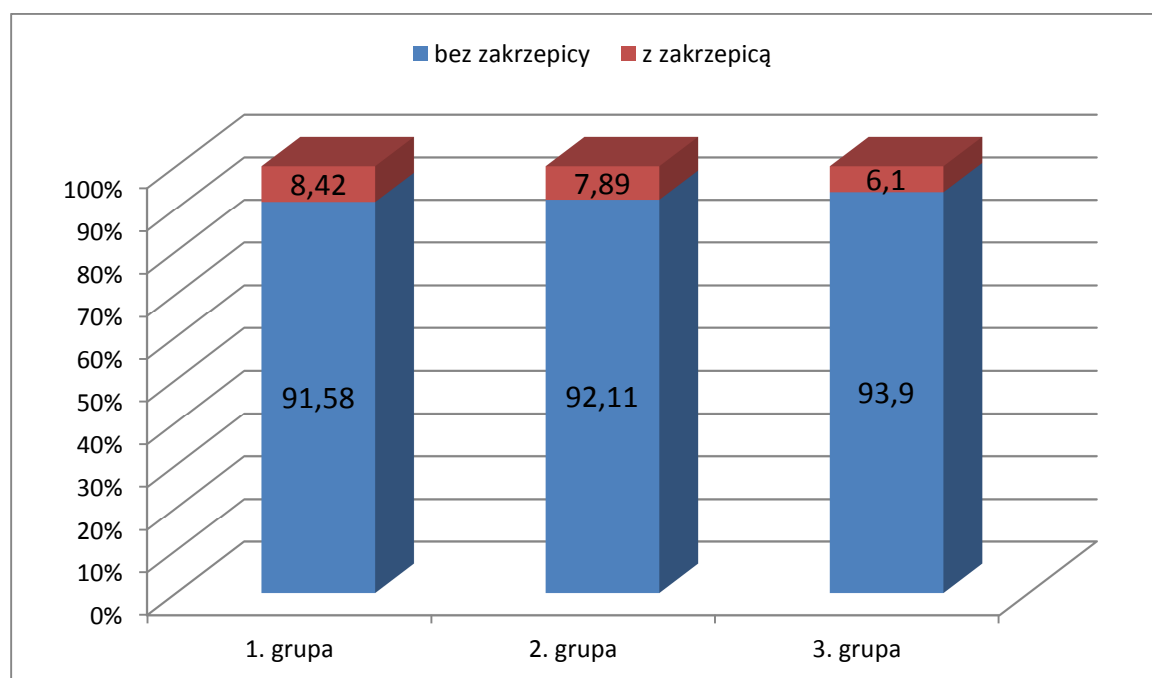
Rycina 4.5 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zatorowość płucna podczas hospitalizacji



4.3.3 Zakrzepica żylna po zakończeniu hospitalizacji

Wystąpienie zakrzepicy żylniej w okresie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji wykryto u 22 pacjentów (8,49%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowych w poszczególnych grupach badanych ($p = 0,8311$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.6).

Rycina 4.6 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica żylna w okresie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji



Spośród obserwowanych przypadków powikłań zakrzepowych 20 dotyczyło żył głębokich a 2 pni i dopływów żył odpiszczelowych (tab. 4.10).

U pacjentów 1. i 3. grupy wszystkie wykryte przypadki zakrzepicy dotyczyły żył układu głębokiego. W 2. grupie zaobserwowano 7 przypadków zakrzepicy żył głębokich i 2 przypadki zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych (tab. 4.10).

W 3. grupie były to wyłącznie nowe epizody. Natomiast w 1. i 2. grupie zaobserwowano po jednym przypadku (odpowiednio 1,05% i 0,88%) progresji zakrzepicy. W pierwszym przypadku z postaci dystalnej (naczynia śródmięśniowe łydki) do proksymalnej z zajęciem żył podkolanowej i udowej w kanale przywodzicieli. W drugim przypadku chodziło o progresję procesu z żyłaków spływu żyły odpiszczelowej do naczyń śródmięśniowych łydki

(przez niewydolne perforatory), a następnie do żył piszczelowych tylnych i żyły podkolanowej. Pozostałe przypadki, odpowiednio u 7 (7,37%) i 8 (7,02%) chorych, były nowymi epizodami zakrzepicy.

Różnice w lokalizacji zmian zakrzepowych u pacjentów poszczególnych grup były nieznamienne ($p > 0,0558$; test Fishera-Freemana-Haltona).

Tabela 4.10 Liczba i odsetek pacjentów z grup badanych, u których rozpoznano obecność świeżych zmian zakrzepowych w poszczególnych odcinkach żył głębokich i w żyłach odpiszczelowych w okresie po zakończeniu hospitalizacji. W nawiasie podano procenty.

grupa	kończyna dolna prawa						kończyna dolna lewa					
	układ głęboki			żyła odpiszczelowa			układ głęboki			żyła odpiszczelowa		
	prox.	dyst.	p+d	prox.	dyst.	p+d	prox.	dyst.	p+d	prox.	dyst.	p+d
1	3 (3,16)	0	0	0	0	0	0	4 (4,21)	1 (1,05)	0	0	0
2	0	1 (0,88)	0	0	0	1 (0,88)	1 (0,88)	4 (3,54)	1 (0,88)	0	1 (0,88)	0
3	0	0	0	0	0	0	0	4 (4,88)	1 (1,22)	0	0	0

prox. – zakrzepica proksymalna; dyst. – zakrzepica dystalna; p+d – zakrzepica proksymalna i dystalna

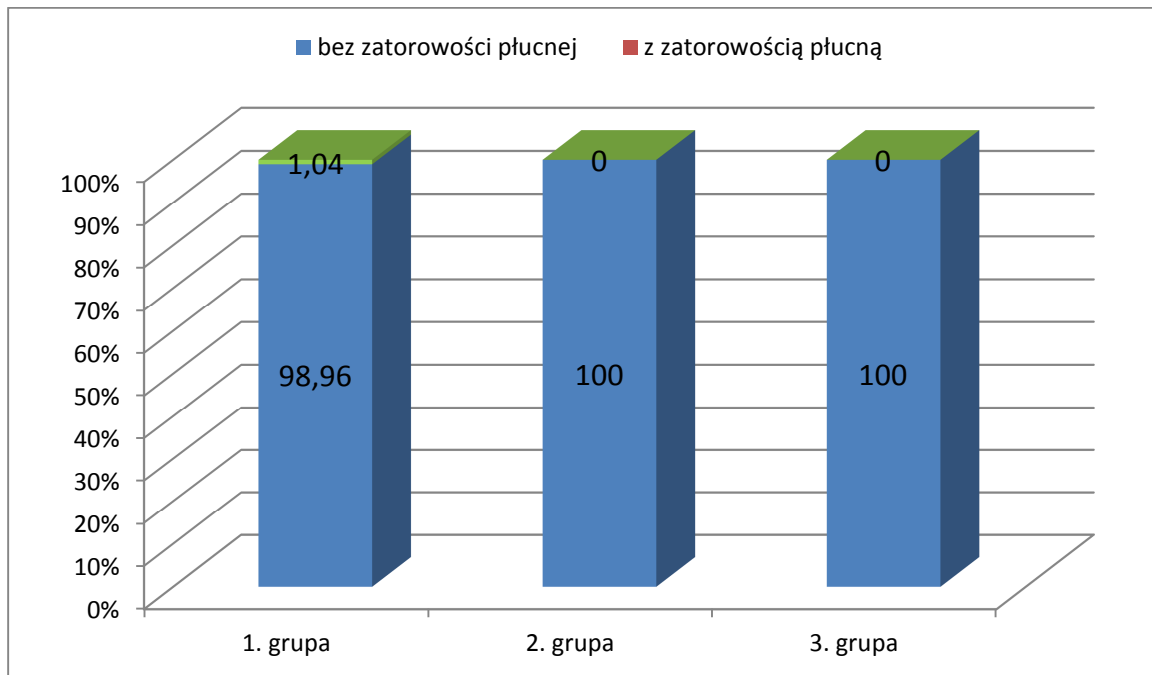
4.3.4 Zatorowość płucna po zakończeniu hospitalizacji

Wystąpienie zatorowości płucnej u pacjentów hospitalizowanych wykryto u 1 chorego z 1. grupy (1,04%). W badaniu dupleksowym stwierdzono obecność dystalnej zakrzepicy żył głębokich lewej kończyny dolnej. U pacjenta wdrożono leczenie zachowawcze.

W dwóch pozostałych grupach nie rozpoznano zatorowości płucnej.

Pod względem występowania zatorowości płucnej grupy badane były porównywalne ($p = 0,9733$; test Fishera-Freemana—Haltona) (ryc. 4.7).

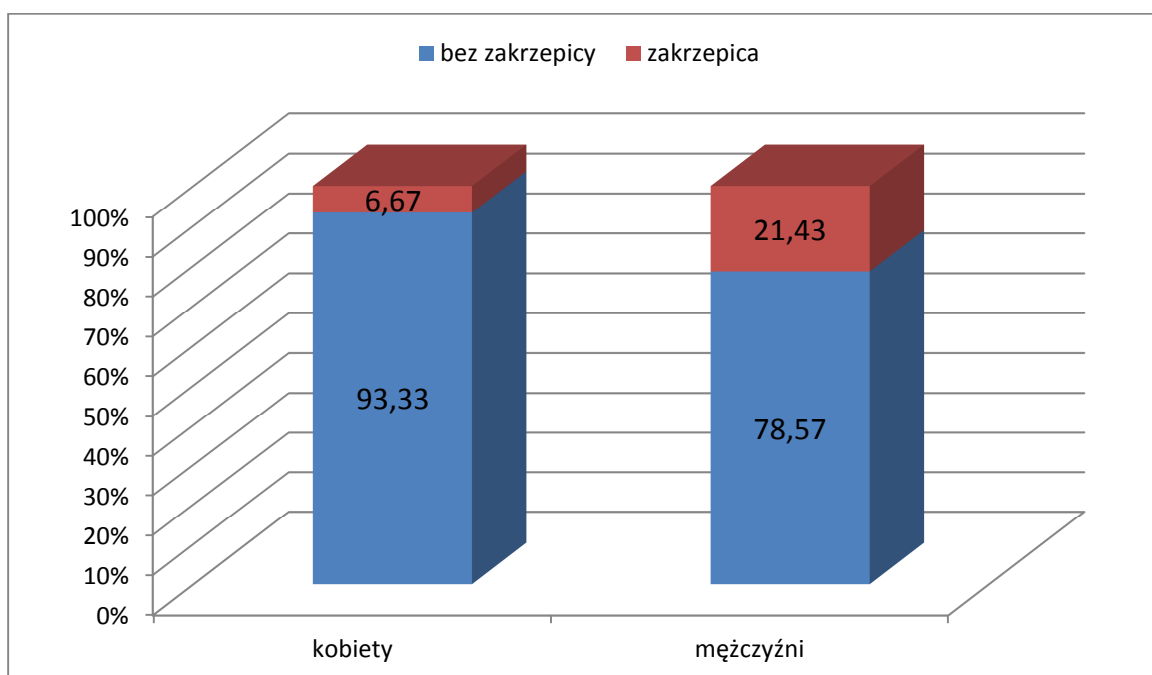
Rycina 4.7 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zatorowość płucna w okresie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji



4.3.5 Określenie zależności pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy żylniej a innymi badanymi parametrami

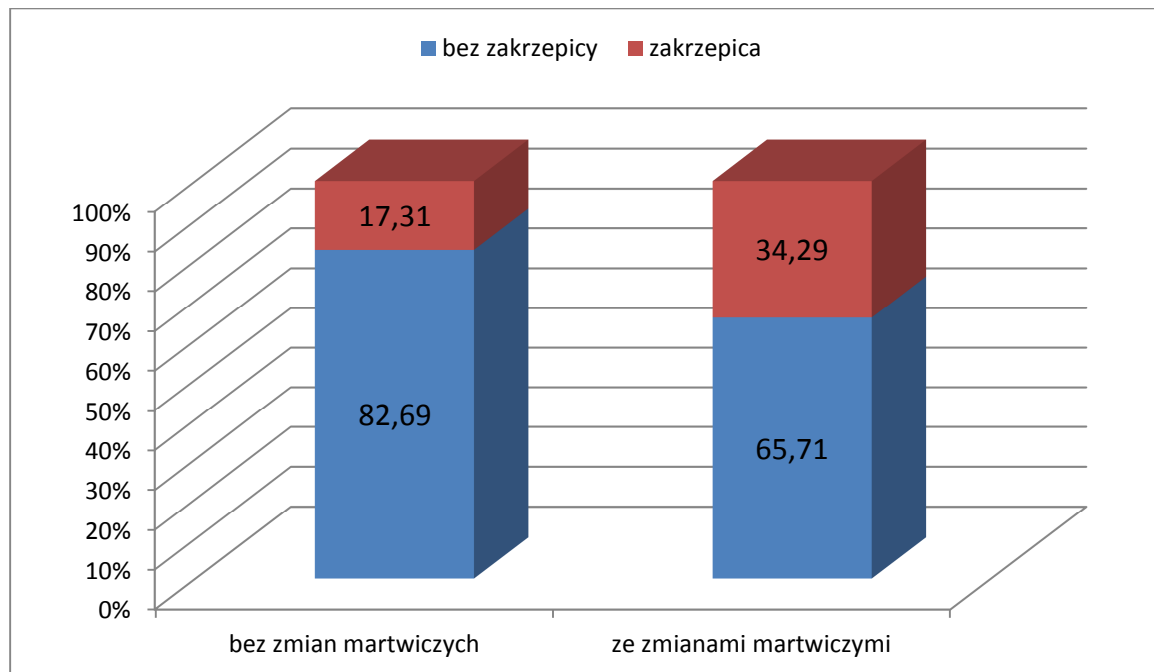
W odniesieniu do całej badanej populacji powikłania zakrzepowe wystąpiły istotnie częściej u mężczyzn (21,43%) niż u kobiet (6,67%) ($p = 0,0205$; test test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.8). Podobnej zależności nie zaobserwowano w odniesieniu do poszczególnych grup.

Rycina 4.8 Odsetek kobiet i mężczyzn, u których wystąpiła zakrzepica żylna

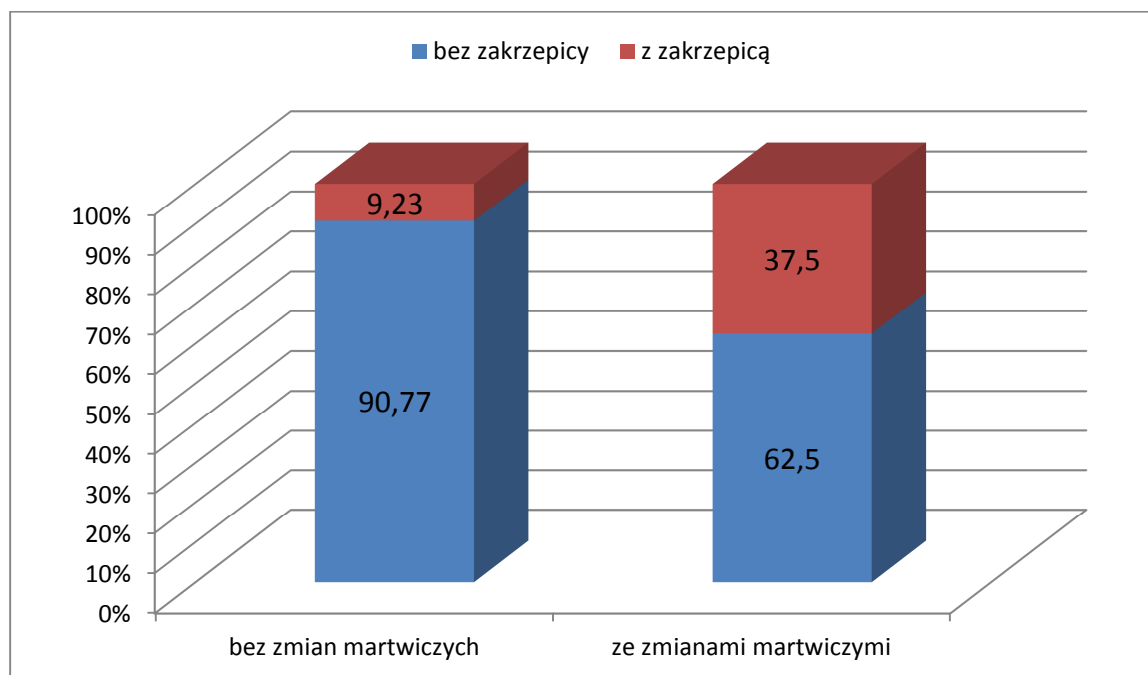


W odniesieniu do całej badanej populacji zakrzepica żylna wystąpiła znamienne częściej u pacjentów ze **zmianami martwiczymi na kończynach dolnych** w okresie przedoperacyjnym (34,29% v. 17,31%) ($p = 0,0169$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.9). Podobna zależność dotyczyła pacjentów 1. grupy (37,5% v. 9,23%; $p = 0,0007$; test χ^2 Pearsona) (ryc. 4.10). Z powodu niewystępowania zmian martwiczych u pacjentów z tętniakami aorty określenie zależności pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy a obecnością zmian martwiczych na kończynach było niemożliwe.

Rycina 4.9 Odsetek pacjentów włączonych do badania z lub bez zmian martwiczych na kończynach, u których wystąpiła zakrzepica żylna



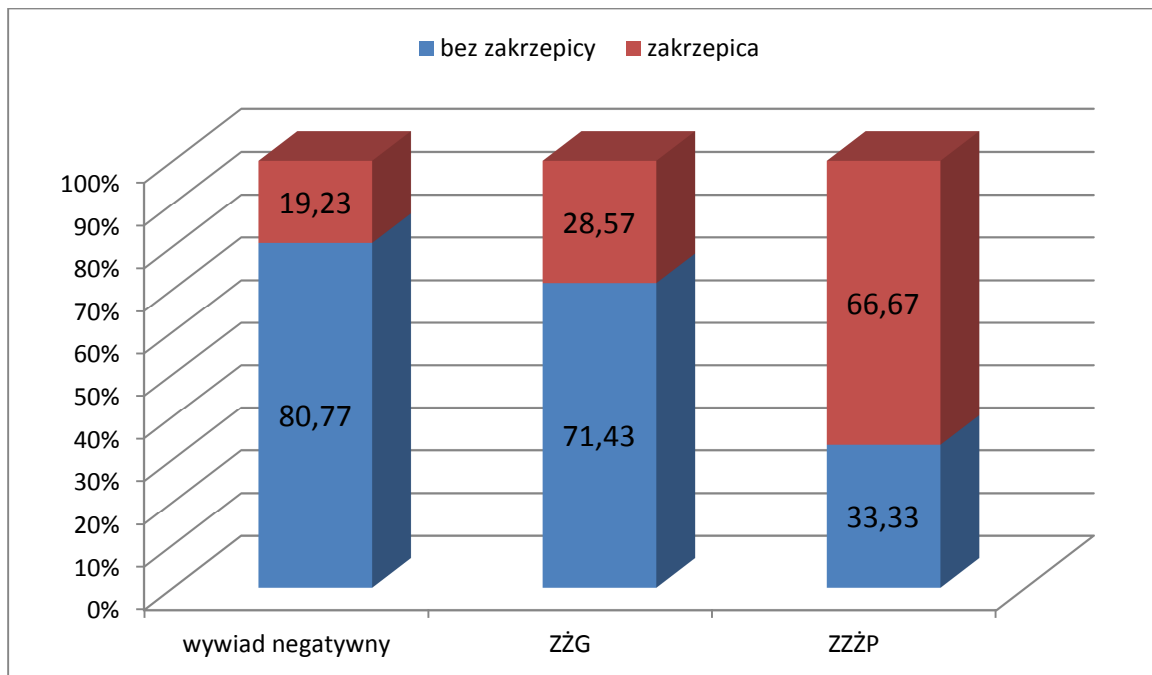
Rycina 4.10 Odsetek pacjentów 1. grupy z lub bez zmian martwiczych na kończynach, u których wystąpiła zakrzepica żylna



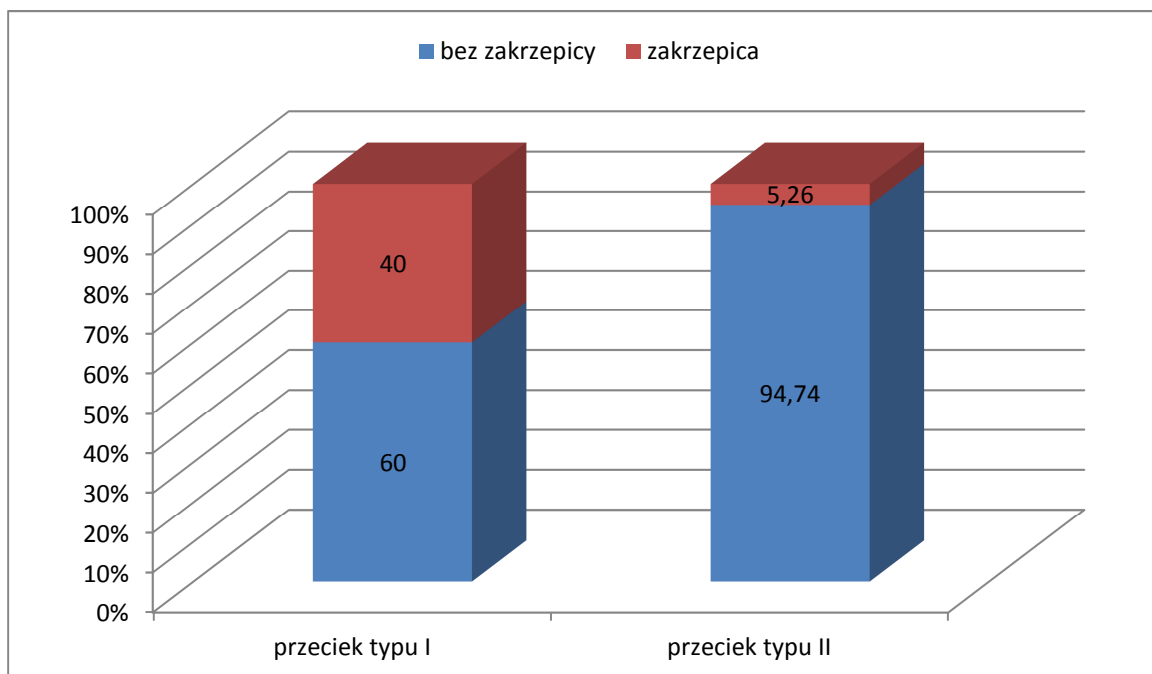
W przypadku pacjentów 2. grupy wystąpiła istotna zależność pomiędzy **pozytywnym** wywiadem w kierunku przebytej w przeszłości zakrzepicy żył głębokich lub zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych a wystąpieniem powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. W przypadku pacjentów z negatywnym wywiadem zakrzepica żylna wystąpiła u 19,23% pacjentów. W przypadku przebycia ZZG powikłania zakrzepowe wystąpiły u 28,57% chorych, a po przebyciu ZZŻP wynosiło ono 66,67% ($p = 0,0229$; test Fishera-Freemana-Haltona) (ryc. 4.11). W odniesieniu do całej populacji oraz do pacjentów 1. i 3. grupy podobnej zależności nie wykazano.

W przypadku pacjentów 3. grupy nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością **przecieku do worka tętniaka** a wystąpieniem zakrzepicy żylniej w okresie pooperacyjnym ($p = 0,6398$; test Chi² Pearsona). Istotna zależność występowała natomiast pomiędzy faktem wystąpienia zakrzepicy a typem przecieku. Wśród 10 pacjentów z endolikiem typu I zakrzepica wystąpiła u 4 (40%), natomiast wśród 19 chorych z endolikiem typu II zakrzepicę rozpoznano tylko u 1 (5,26%) ($p = 0,0357$, test 2-stronny) (ryc. 4.12).

Rycina 4.11 Odsetek pacjentów 2. grupy z ujemnym i dodatnim wywiadem w kierunku przebytej zakrzepicy żył głębokich i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe w okresie pooperacyjnym.



Rycina 4.12 Odsetek pacjentów z i bez przecieku do worka tętniaka, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe w okresie pooperacyjnym



Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **wiek** obserwowano w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0025$; test Manna-Whitneya) oraz chorych 1.grupy ($0,0031$; test Manna-Whitneya). Wyższy wiek sprzyjał powstaniu powikłań zakrzepowych. W przypadku pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,0802$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.11).

Tabela 4.11 Średni wiek, odchylenie standardowe i wartość p pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

zakrzepica	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	lata			
nie	66,26±8,99	62,65±7,86	67,31±8,11	69,07±10,03
tak	69,94±7,09	68,22±6,58	70,42±7,28	71,38±7,45
p	0,0025	0,0031	0,0802	0,1520

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **całkowitą liczbą limfocytów (CLL)** obserwowano tylko w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0361$; test Manna-Whitneya). W przypadku pacjentów poszczególnych grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1081$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.12).

Tabela 4.11 Średnia wartość całkowitej liczby limfocytów (CCL), odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

zakrzepica	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			
nie	1,82±0,87	2,01±0,79	1,81±0,82	1,59±0,96
tak	1,53±0,65	1,68±0,72	1,51±0,58	1,36±0,66
p	0,0361	0,1081	0,1401	0,5010

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **objętością krwi utraconej** podczas operacji obserwowano tylko w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0203$; test Manna-Whitneya). Powstaniu zakrzepicy żylniej sprzyjała większa utrata krwi. W przypadku pacjentów poszczególnych grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1473$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.13).

Tabela 4.13 Średnia objętość krwi utraconej podczas operacji, odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	ml			
nie	683,25±864,23	653,75±1230,54	873,95±718,35	465,94±292,24
tak	981,58±1104,8	952,78±1521,07	1169,23±979,70	646,15±468,36
p	0,0203	0,4381	0,1473	0,2611

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **liczbą jednostek koncentratów krwinek czerwonych** przetoczonych w okresie okołoperacyjnym obserwowano w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0178$; test Manna-Whitneya) oraz pacjentów 1. grupy ($p = 0,0394$; test Manna-Whitneya). Rozwój powikłań zakrzepowych korelował z większą liczbą przetoczonych jednostek KKCz. W przypadku pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,0985$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.14).

Tabela 4.14 Średnia liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych podanych w okresie okołoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	jednostki			
nie	1,62±2,22	1,45±2,09	2,01±2,3	1,3±2,21
tak	2,63±2,97	3,39±3,87	2,85±2,46	1,15±1,99
p	0,0178	0,0394	0,0985	0,8989

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **liczbą jednostek osocza** przetoczonych w okresie okołoperacyjnym obserwowano tylko w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0270$; test Manna-Whitneya). Rozwój powikłań zakrzepowych korelował z większą liczbą przetoczonych jednostek osocza. W przypadku pacjentów poszczególnych grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,0829$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.15).

Tabela 4.15 Średnia liczba jednostek osocza przetoczonych w okresie okołoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	jednostki			
nie	0,45±1,26	0,39±1,26	0,76±1,54	0,11±0,58
tak	1,09±2,16	1,61±3,23	1,04±1,51	0,46±1,19
p	0,0270	0,0829	0,2957	0,5297

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **liczbą dni przebywania na oddziale intensywnej terapii medycznej** obserwowano w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0438$; test Manna-Whitneya) oraz pacjentów 1. grupy ($p = 0,0212$; test Manna-Whitneya). Rozwój powikłań zakrzepowych korelował z większą liczbą dni przebywania na OIOM. W przypadku pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,6183$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.16).

Tabela 4.16 Średnia liczba dni przebywania na oddziale intensywnej opieki medycznej, odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	dni			
nie	1,70±2,15	2,24±3,04	2,28±1,08	0,31±1,13
tak	2,81±5,47	4,78±9,16	2,58±1,6	0,54±1,94
p	0,0438	0,0212	0,6183	0,7995

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **liczbą dni przebywania na oddziale chirurgicznym** w okresie pooperacyjnym obserwowano w odniesieniu do pacjentów całej badanej populacji ($p = 0,0234$; test Manna-Whitneya) oraz pacjentów 2. grupy ($p = 0,0241$; test Manna-Whitneya). Rozwój powikłań zakrzepowych korelował z większą liczbą dni przebywania na oddziale chirurgicznym. W przypadku pacjentów 1. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,3151$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.17).

Tabela 4.17 Średnia liczba dni przebywania na oddziale chirurgicznym w okresie pooperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p dla pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	dni			
nie	5,71±2,57	6,05±2,59	6,3±2,83	4,56±1,72
tak	7,24±4,45	7,78±5,15	8,19±4,19	4,61±1,66
p	0,0234	0,3151	0,0241	0,8044

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **stężeniem hemoglobiny** w okresie przedoperacyjnym obserwowano wyłącznie w odniesieniu pacjentów 1. grupy ($p = 0,0279$; test Manna-Whitneya). Powstaniu powikłań zakrzepowych sprzyjało mniejsze stężenie hemoglobiny. W przypadku pacjentów całej badanej populacji oraz pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1257$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.18).

Tabela 4.18 Średnie stężenie hemoglobiny w okresie przedoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p u pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	mmol/l			
nie	8,43±1,15	8,61±1,12	8,52±1,03	8,09±1,26
tak	8,09±1,36	7,99±1,38	8,31±1,53	7,93±0,95
p	0,1257	0,0279	0,9529	0,3474

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **liczbą płytek krwi** w okresie przedoperacyjnym obserwowano wyłącznie w odniesieniu do pacjentów 1. grupy ($p = 0,0053$; test Manna-Whitneya). Powstaniu zakrzepicy żyłnej sprzyjała większa liczba płytek krwi. W przypadku pacjentów całej badanej populacji oraz pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1446$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.19).

Tabela 4.19 Średnia liczba płytek krwi w okresie przedoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p u pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	$\times 10^9/l$			
nie	234,22±84,47	250,97±80,06	222,94±80,76	229,65±92,07
tak	244,56±114,45	334,61±132,12	205,54±82,34	197,92±66,78
p	0,9200	0,0053	0,1446	0,2749

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **stężeniem fibrynogenu** w surowicy w okresie przedoperacyjnym obserwowano wyłącznie w odniesieniu do pacjentów 1. grupy ($p = 0,0025$; test Manna-Whitneya). Powstaniu zakrzepicy żyłnej sprzyjało większe stężenie fibrynogenu. W przypadku pacjentów całej badanej populacji oraz pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1647$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.20).

Tabela 4.20 Średnie stężenie fibrynogenu w surowicy w okresie przedoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p u pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	mg/dl			
nie	361,15±118,47	357,33±102,93	364,08±124,83	361,6±127,67
tak	368,61±129,62	455,69±142,94	339,54±113,09	306,17±73,43
p	0,6872	0,0025	0,3725	0,1647

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **stężeniem albumin** w surowicy w okresie przedoperacyjnym obserwowano wyłącznie w odniesieniu do pacjentów 1. grupy ($p = 0,0271$; test Manna-Whitneya). Powstaniu zakrzepicy żyłnej sprzyjało mniejsze stężenie albumin. W przypadku pacjentów całej badanej populacji oraz pacjentów 2. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,1834$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.21).

Tabela 4.21 Średnie stężenie albumin w surowicy w okresie przedoperacyjnym, odchylenie standardowe i wartość p u pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	g/l			
nie	36,84±4,48	37,23±4,30	37,25±3,93	35,83±5,23
tak	35,86±5,2	34,55±5,59	36,704±5,12	36,03±4,81
p	0,1834	0,0271	0,5752	0,7965

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Obecność znamiennej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a **średnicą pni żył odpiszczelowych** obserwowano wyłącznie w odniesieniu do pacjentów 2. grupy ($p = 0,0493$; test Manna-Whitneya). Powstaniu zakrzepicy żyłnej sprzyjała większa średnica pni GSV. W przypadku pacjentów całej badanej populacji oraz pacjentów 1. i 3. grupy zależność taka nie występowała ($p > 0,0731$; test Manna-Whitneya) (tab. 4.22).

Tabela 4.22 Średnie wartości średnic pni żył odpiszczelowych, odchylenie standardowe i wartość p u pacjentów z i bez powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym

	cała populacja	1. grupa	2. grupa	3. grupa
	mm			
nie	3,36±1,46	3,24±1,41	3,39±1,4	3,45±1,61
tak	3,84±1,9	3,94±2,41	4,04±1,73	3,25±1,36
p	0,0731	0,3423	0,0493	0,9034

Czerwoną czcionką zaznaczono istotną wartość p .

Przeprowadzona analiza nie wykazała istnienia zależności pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy żyłnej a którymkolwiek z pozostałych uwzględnionych w badaniu parametrów i czynników ryzyka. Dotyczy to zarówno całej badanej populacji jak również pacjentów przynależnych do poszczególnych grup.

W odniesieniu do całej badanej populacji wartości p wynosiły dla:

- palenia tytoniu ($p = 0,4438$),
- nadciśnienia tętniczego ($p = 0,4559$),
- dusznicy bolesnej ($p = 0,9523$),
- zawału serca ($p = 0,3167$),
- udaru mózgu ($p = 0,1033$),
- cukrzycy ($p = 0,5557$),
- pozytywnego wywiadu w kierunku nowotworów ($p = 0,3556$),
- pozytywnego wywiadu w kierunku przebytej zakrzepicy ($p = 0,2277$),
- chorób płuc ($p = 0,4795$),
- niewydolności nerek ($p = 0,3704$),
- przyjmowania leków przeciwplatekcyjnych ($p = 0,4915$),
- przyjmowania statyn ($p = 0,6303$),
- przyjmowania leków moczopędnych ($p = 0,1509$),
- niewydolności zastawkowej pni żył odpiszczelowych ($p = 0,3735$),
- niewydolności zastawkowej żył głębokich ($p = 0,2143$), i dla
- obecności zwłókniałych skrzeplin w żyłach powierzchownych i głębokich ($p = 0,4643$).

Nie wykryto także zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowych a maksymalną średnicą tętniaków aorty brzusznej (dla 2. i 3. grupy; $p > 0,4145$) oraz pochłoniętą dawką promieniowania (dla 3. grupy; $p = 0,9895$).

5. OMÓWIENIE

5.1 Wątpliwości dotyczące wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń i obserwacji opracowane zostały powszechnie uznawane wskazania dotyczące zasad stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych oraz u pacjentów leczonych zabiegowo na oddziałach chirurgii ogólnej i gastroenterologicznej, ortopedii, ginekologii i onkologii. W odniesieniu do pacjentów poddanych dużym operacjom brzusznych oraz alloplastyce stawów kolanowych i biodrowych zaleca się kontynuowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej przez okres 14-28 dni po przeprowadzeniu zabiegu, niezależnie od przebywania chorych na oddziałach zabiegowych lub w domu. Postępowanie takie jest pochodną obserwacji o zwiększonej częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej populacji pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym. W przeprowadzonych badaniach oraz w obserwacji klinicznej wykazano użyteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, dzięki czemu powszechnie uznano konieczność rutynowego stosowania profilaktyki (80-82).

Swego rodzaju wyjątkiem w temacie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej pozostaje chirurgia naczyniowa. W odniesieniu do pacjentów „naczyniowych” nie zostały dotychczas opracowane zasady stosowania profilaktyki. Taki stan rzeczy może dziwić, ponieważ poza pacjentami leczonymi zabiegowo z powodu patologii żyłnej (żylaki kończyn dolnych, owrzodzenia żylakowe) lub wymagających założenia przetoki dializacyjnej w zdecydowanej większości operowane osoby można zaliczyć do grupy średniego lub dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Za najpoważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia PZZ w grupie pacjentów naczyniowych zalicza się zaawansowany wiek, czas trwania zabiegów przekraczający w większości przypadków 2-3 godziny, śródoperacyjne niedokrwienie kończyn, zespół porewaskularyzacyjny, znaczną utratę krwi, konieczność przetoczeń masy erytrocytarnej i osocza, zwiększoną gotowość zakrzepową, urazy żył, dodatni wywiad w kierunku przebytych wcześniej epizodów zakrzepowo-zatorowych, obrzęk kończyn upośledzający odpływ żylny oraz przedłużony okres unieruchomienia związany z

jednej strony z rozległością zabiegu, z drugiej strony z trudnością w realizacji działań rehabilitacyjnych (83-85).

Analizując dostępną literaturę można wyodrębnić przynajmniej trzy powody braku jednoznacznych zaleceń dotyczących wdrażania i prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych. Są nimi przekonanie dużej części chirurgów naczyniowych o wystarczającym zabezpieczeniu pacjentów przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoperacyjnym, obawa przed wystąpieniem powikłań krwotocznych, szczególnie we wczesnym okresie pooperacyjnym, oraz brak jednoznacznych wyników badań określających rzeczywistą częstotliwość i rozległość procesów zakrzepowych u pacjentów operowanych na oddziałach naczyniowych.

W badaniach ankietowych wykazano, że przeważająca część lekarzy operujących chorych z powodu chorób naczyń uważa, że są oni w wystarczający sposób zabezpieczeni przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych (86, 87). To potencjalne bezpieczeństwo ma wynikać, w pierwszym rzędzie, z obligatoryjnego śródoperacyjnego podawania heparyny niefrakcjonowanej w dawce leczniczej. Wstrzykiwana dawka leku, moment jego podania oraz ewentualne uzupełnienie kolejnych dawek w przypadku przedłużania się czasu trwania operacji, mają zapobiec lub przynajmniej istotnie ograniczyć zjawisko tworzenia się skrzeplin w naczyniach w okresie największego zagrożenia, tzn. podczas operacji oraz w okresie kilku godzin po jej zakończeniu (88, 89). Jako dodatkowe mechanizmy zabezpieczające przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych wymienia się zmniejszenie hematokrytu krwi, związane ze śródoperacyjną utratą krwi i przetaczaniem krystaloidów, oraz powszechne przyjmowanie przez pacjentów leków przeciwplatek. Stosowanie tych ostatnich, w postaci małej dawki kwasu acetylosalicylowego, jest zalecane u pacjentów naczyniowych także w okresie około- i pooperacyjnym. Takie postępowanie ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych i udarowych, będących najczęstszą przyczyną zgonów w grupie pacjentów operowanych z powodów naczyniowych. Wraz z upowszechnieniem się w ostatnich latach technik wewnątrznaczyniowych coraz większą uwagę zwraca się na konieczność stosowania co najmniej jednego leku przeciwplatekowego u pacjentów, u których implantowano stenty do tętnic obwodowych. Natomiast w przypadku implantacji stentów do tętnic szyjnych wymagane jest krótkookresowe stosowanie dwóch leków przeciwplatekowych, z preferowaniem kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Oba leki powinny być przyjmowane przez pacjentów co najmniej tydzień przed zabiegiem.

Jakkolwiek według polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej z 2012 roku kwas acetylosalicylowy nie jest zalecany jako forma profilaktyki wystąpienia epizodów PZZ to w ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o korzystnym działaniu ASA w tym zakresie leczenia (75, 90, 91). Nawet w odniesieniu do pacjentów ortopedycznych, po alloplastyce stawów kolanowych, wykazano podobną skuteczność heparyny i kwasu acetylosalicylowego w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Działanie obu leków było tylko nieznacznie gorsze od uzyskiwanego przy użyciu riwaroksabanu. Natomiast zastosowanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego było korzystniejsze od riwaroksabanu w zakresie ograniczenia krwawienia pooperacyjnego i prawidłowości gojenia ran pooperacyjnych (75).

Obserwacje przeprowadzone głównie w krajach azjatyckich dotyczące skuteczności leków przeciwplatek w profilaktyce przeciwzakrzepowej, w połączeniu z zaobserwowaniem mniejszego narażenia przedstawicieli rasy azjatyckiej na występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych, w porównaniu z rasą kaukaską, skutkowało zawarciem w zaleceniach Asian Venous Thrombosis Forum informacji o możliwości prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów ortopedycznych z użyciem kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg dziennie (92).

Oczywiście opinia na temat przydatności, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwplatek w profilaktyce przeciwzakrzepowej nie jest powszechnie akceptowana i poza ortopedią i ginekologią nie ma w zasadzie badań porównujących efekty działania kwasu acetylosalicylowego z placebo, heparyną i warfaryną (74, 90).

W naszym badaniu leki przeciwplatekowe w okresie przedoperacyjnym przyjmowało 242 chorych (73,99%). Spośród substancji czynnych zdecydowanie dominował kwas acetylosalicylowy. Tylko nieliczni pacjenci przyjmowali tiklopidynę, klopidogrel lub terapię skojarzoną z użyciem dwóch leków, tzn. kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu. Klopidogrel w monoterapii lub terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym w okresie okołoperacyjnym przyjmowali wyłącznie pacjenci leczeni wewnątrznaczyniowo (3. grupa). Jakkolwiek poszczególne grupy badawcze różniły się znamienne pod względem odsetka osób przyjmujących leki przeciwplatekowe to nie zaobserwowaliśmy wpływu przyjmowania tych leków na częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u operowanych chorych. Brak takiej zależności dotyczył zarówno całej badanej populacji jak również poszczególnych grup.

Zalecenie powszechnego stosowania leków antyagregacyjnych u pacjentów naczyniowych stoi w opozycji do standardów ogólnochirurgicznych. Zaleca się w nich odstawienie substancji mogących wpływać na funkcję płytek w okresie kilku dni przed planowanym terminem operacji w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Odstęp pomiędzy momentem zakończenia przyjmowania leku a wykonaniem operacji jest uzależniony od mechanizmu działania, czasu półtrwania i odwracalności efektu działania leku. Jest on najdłuższy dla piroksikamu (10 dni) i ulega stopniowemu skróceniu, wynosząc dla kwasu acetylosalicylowego, tiklopidyny, dipiridamolu i klopidoogrelu 7-10 dni, cilostazolu i naproksenu 2-3 dni, a dla diklofenaku, ketoprofenu i ibuprofenu 1 dzień (90). Zalecenie odstawienia wszystkich leków wpływających na funkcję płytek krwi, w tym także niesterydowych leków przeciwzapalnych, przez operacjami ogólnochirurgicznymi, ortopedycznymi, urologicznymi i ginekologicznymi może być odpowiedzialne za zwiększenie ryzyka powstania powikłań zakrzepowo-zatorowych w przeciwieństwie do pacjentów naczyniowych przyjmujących powszechnie co najmniej jeden lek przeciwplatek (91).

W naszej populacji ketoprofen był stosowany powszechnie w okresie pooperacyjnym, a częściowo także w okresie przedoperacyjnym, w terapii przeciwbólowej. Z wyjątkiem osób uczulonych lek ten był podawany u 97,35% pacjentów przez okres 2-7 dni w dawce 2x100 mg iv. Uwzględniając opisane powyżej najnowsze doniesienia dotyczące kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce można byłoby uznać stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych za choćby namiastkę leczenia przeciwzakrzepowego a na pewno wzmacniającego działanie stosowanej u wszystkich heparyny (93). Uwzględniając powszechność przyjmowania ketoprofenu w okresie pooperacyjnym pozostaje tylko niewielka grupa chorych, u których lek ten nie był stosowany. Z tego powodu niemożliwe było przeprowadzenie analizy wpływu tej substancji na częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz powikłań krwotocznych.

W przeciwieństwie do niniejszego opracowania w żadnym z dotychczasowych badań dotyczących pacjentów naczyniowych nie analizowano wpływu stosowania leków przeciwplatekowych na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwotocznych. W zasadzie tylko Hollyoak podał, że kwas acetylosalicylowy był stosowany przez 43% pacjentów poddanych zabiegom w odcinku aortalno-biodrowym i przez 35% chorych leczonych w odcinku udowo-podkolanowym (94). Natomiast w badaniu Passman wszyscy chorzy, u których nie występowały przeciwwskazania do stosowania leków przeciwplatekowych, otrzymywali w okresie okołoperacyjnym kwas acetylosalicylowy (95).

Nie analizowano jednakże wpływu przyjmowania tego leku na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Drugim powodem pojawienia się wątpliwości dotyczących celowości i bezpieczeństwa rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych jest obawa przed nadmiernym narażeniem operowanych chorych na wystąpienie powikłań krwotocznych. W porównaniu z innymi dziedzinami zabiegowymi jest ono zwiększone nawet w przypadku niepowikłanych zabiegów. Przyczyną tego jest przerywanie integralności naczyń, ich szycie i zespalanie, implantowanie protez naczyniowych o różnej szczelności, używanie przeszczepów żylnych, częstsze występowanie zaburzeń homeostazy, szczególnie w przebiegu rewaskularyzacji oraz, omówione powyżej, powszechne stosowanie przez pacjentów co najmniej jednego leku przeciwplatekowego (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel) oraz konieczność stosowania w wybranych przypadkach leczniczych dawek heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej jako elementu terapii pomostowej (96). W obawie przed dodatkowym zwiększeniem ryzyka krwotoków wśród lekarzy istnieje obawa przed rutynowym włączaniem profilaktyki.

Powikłania krwotoczne u operowanych przez nas pacjentów występowały z różną częstością w różnych okresach czasu. W okresie okołoperacyjnym dotyczyły od 3,53% chorych 3. grupy, przez 6,67% w 1. grupie do 7,56% pacjentów 2. grupy. Podczas dalszej hospitalizacji stosunki uległy odwróceniu, tzn. krwotoki wystąpiły najrzadziej u chorych 2. grupy (0,84%) a najczęściej u pacjentów 3. grupy (3,53%). We wszystkich przypadkach były to krwotoki z ran pooperacyjnych lub do przestrzeni zaotrzewnowej z zespoleń lub uszkodzonych naczyń. Nie obserwowaliśmy krwawień do ośrodkowego układu nerwowego, dróg moczowych lub przewodu pokarmowego.

W przeciwieństwie do innych dziedzin zabiegowych w odniesieniu do operacji naczyniowych istnieje tylko jedna praca zajmująca się częstością występowania powikłań krwotocznych w zależności od prowadzenia pacjentów z lub bez profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest nią publikacja Belcha z 1979 roku (96). W prospektywnym, randomizowanym badaniu oceniono następstwa wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów po pomostowaniu aortalno-biodrowym. Jakkolwiek planowano włączenie do badania 150 chorych to zostało ono przerwane po rekrutacji 1/3 pacjentów. Jakkolwiek z jednej strony obserwowano wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych aż u 24% chorych prowadzonych bez profilaktyki przeciwzakrzepowej to o przerwaniu programu zdecydowała częstość występowania powikłań krwotocznych. Ich obecność stwierdzono u 4% pacjentów z

grupy prowadzonej bez profilaktyki i aż u 33% osób otrzymujących profilaktyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej. W jednym przypadku krwawienie dotyczyło dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w czterech przestrzeni zaotrzewnowej. Dwóch pacjentów zmarło w następstwie powikłań krwotocznych. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji Belch zaproponował stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej tylko w wybranych przypadkach. Zalecał przy tym możliwe dokładne przestrzeganie unikania stosowania leków przeciwzakrzepowych w zabiegach niepowikłanych u nieobciążonych pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Należy przy tym zaznaczyć, że w żadnym innym badaniu nie obserwowano tak dużego odsetka pacjentów z powikłaniami krwotocznymi (97).

Trzecim powodem braku jednoznacznych i powszechnie akceptowalnych wskazań do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych jest niewielka liczba badań określających częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów naczyniowych. Dodatkowo wyniki przeprowadzonych badań różnią się znacząco między sobą w zakresie częstości wykrywanych PZZ oraz skuteczności i celowości stosowania profilaktyki.

Sprawdzając bazy danych Bani-Hani ustalił tylko 23 prospektywne badania dotyczące częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych naczyniowych (97). Z tej liczby 10 opracowań dotyczyło zabiegów przeprowadzonych w odcinku aortalno-biodrowo-udowym, z czego tylko 3 badania były randomizowane. Kolejne 7 prac dotyczyło odcinków naczyniowych, z tego 4 opracowania były randomizowane. Pozostałe 6 badań dotyczyło leczenia naczyń obwodowych lub amputacji, przy czym wszystkie były nierandomizowane.

Mała liczba badań oraz duże zróżnicowanie wyników wpłynęły na ograniczoną siłę zaleceń dotyczących stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddanych zabiegom naczyniowym zawartych w 9th ACCP (American College of Chest Physicians) (98). Zgodnie z nimi wykonywanie dużych operacji naczyniowych należy zaliczyć do zabiegów dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jednakże wątpliwości dotyczące metodologii przeprowadzonych badań powodują, że zalecenie rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej jest określone rekomendacją na poziomie 1C. Zalecenia dotyczące stosowania profilaktyki w grupie zabiegów naczyniowych zaliczonych do małego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak chirurgia żyłaków i przetok

dializacyjnych, są oparte na jeszcze słabszych podstawach i dlatego określone są mocą zalecenia 2B (98).

5.2 Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych

Analiza otrzymanych wyników umożliwiła określenie częstości wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po dużych operacjach naczyniowych, rutynowo otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową w postaci profilaktycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych. Powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 19,19% badanych pacjentów. Nie stwierdziłem różnic w występowaniu tego powikłania pomiędzy poszczególnymi grupami. Dwie trzecie przypadków zakrzepic żylnych oraz wszystkie przypadki zatorowości płucnej wystąpiły podczas hospitalizacji. Pozostałe zdarzenia miały miejsce w okresie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji.

Określona przeze mnie częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych plasuje się w środkowym zakresie opisanym we wcześniejszych pracach. Uzyskiwane uprzednio wyniki charakteryzują się dużą różnorodnością i zawierają się w przedziale od 0% do 42%. Tak duży rozrzut wyników wynika m.in. z objęcia analizą niejednorodnych populacji pacjentów, uwzględnienia lub wykluczenia różnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych oraz stosowania różnorodnej metodyki badań. Czynniki te zostaną omówione w kolejnych częściach rozdziału.

Najmniejszą częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u operowanych pacjentów naczyniowych opisali niezależnie od siebie Satiani i Saarinen. W pierwszym przypadku Satiani badając 69 pacjentów po zabiegach w odcinku aortalno-udowym nie zaobserwował ani jednego przypadku zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej (64, 99). Za poważy problem obydwóch jego prac, przeprowadzonych w latach 70-tych zeszłego stulecia, należy uznać zastosowanie w celach diagnostycznych scyntygrafii po podaniu fibrynogenu znakowanego jodem 125, której wyniki były weryfikowane w pletyzmografii impedancyjnej. Taka kombinacja mogła powodować, że w scyntygrafii rozpoznane mogły być przypadki zakrzepicy obwodowej, których istnienie zostało następnie nieprawidłowo wykluczone w pletyzmografii impedancyjnej (patrz dalej).

Natomiast w dużo większej pracy Saarinen częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych została określona na 0,45%. Tak mała częstość może wynikać z zastosowanej metodyki oraz uwzględniania w analizie wszystkich operacji naczyniowych na tętnicach,

włącznie z zabiegami wewnątrznaczyniowymi. W pracy tej analizowano wyłącznie standardowe dane statystyczne pochodzące z bazy danych FINNVASC. Nie wykonywano jakichkolwiek dodatkowych, celowanych badań w kierunku zakrzepicy żył głębokich. Ponieważ, jak pokazują wcześniejsze badania, wykrycie zakrzepicy żył głębokich wyłącznie w oparciu o same dane kliniczne jest związane z 47% czułością i 23% specyficznością (64), można przypuszczać, że duża część przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych nie została rozpoznana i zgłoszona do rejestru (100).

Odnosząc się do moich wyników należałoby uwzględnić w pierwszym rzędzie wcześniejsze badania dotyczące chirurgii naczyniowej w odcinku aortalno-biodrowo-udowym. Jest 10 takich prac. Według nich powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 2% - 27% operowanych pacjentów. Najmniejszą częstość występowania zakrzepicy obserwował Killewich – po 2% w grupach bez i z farmakologiczną profilaktyką przeciwzakrzepową (101). Podstawowym zarzutem odnoszącym się do tego badania jest całkowite pominięcie w diagnostyce żył podudzia, które zgodnie z naszymi obserwacjami stanowiły najczęstszą lokalizację zmian zakrzepowych. Tak więc liczby podane przez Killewicha należy rozpatrywać raczej jako częstość występowania zakrzepicy proksymalnej – jest to wartość zbliżona do obserwowanej przez nas.

W pracach innych autorów stosujących różne postaci profilaktyki częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniosła 4,2% i 10,6% w pracy Farkasa w zależności od podawania, odpowiednio, HNF i HDCz (102) oraz 11,5% w pracy Fletchera i Batiste stosujących HNF i kompresjoterapię (103).

W przypadku operacji w odcinku aortalno-biodrowo-udowym bez stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej częstość zakrzepicy żyłnej była większa niż w przypadku pacjentów stosujących profilaktykę i wyniosła: 18% w pracy Olina (104), 20% w pracy Angelidesa (105) i 27% w pracy Harstrucka i Greenfielda (106). Niezależnie od braku profilaktyki zwiększona częstość wykrywania zakrzepicy żył głębokich mogła być pochodną stosowania innych technik diagnostycznych (flebografia, scyntygrafia), niż w przypadku pacjentów z podawaną profilaktyką przeciwzakrzepową (badanie dupleksowe).

W odniesieniu do naczyń obwodowych u pacjentów operowanych bez zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej obecność zakrzepicy wykryto u 1,8% w pracy Passmana (95), 8,3% w badaniach AbuRahmy (107) i u 42% we wcześniej wspomnianej pracy Hamera (108). W przypadku pacjentów, u których wdrożono farmakologiczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej zaobserwowano mniejszy rozrzut otrzymanych wyników. Częstość

występowania zakrzepicy żyłnej określono na 2,5% i 4,3% w pracy Farkasa podczas podawania, odpowiednio HNF i HDCz (102), 5,6% w pracy Passmana, podającego HNF i warfarynę (95) oraz 9,3% w badaniach Fletchera i Batiste, stosujących HNF i kompresjoterapię (103).

W przeciwieństwie do naszych wyników, w których nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania powikłań zakrzepowych w zależności od rodzaju operacji tętniaków aorty brzusznej różnicę taką zaobserwował de Maistre (109). Wykrywając obecność zakrzepicy żył głębokich u 8,1% pacjentów z tętniakami, za zabieg bardziej obciążony ryzykiem wystąpienia tego powikłania uznał operację klasyczną (10,2%) w przeciwieństwie do zabiegu wewnątrznacyniowego (5,3%). U wszystkich operowanych pacjentów stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową (HDCz + kompresjoterapia). Obserwowany przez niego mniejszy, niż w naszej pracy, odsetek pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi może wynikać z ograniczenia liczby kontroli pooperacyjnych do jednej, tzn. w przeddzień zakończenia hospitalizacji. W przypadku uwzględnienia tylko pierwszej, przeprowadzonej przez nas kontroli, uzyskane wyniki zdają się być porównywalne, wynosząc dla operacji klasycznej tętniaków 10,2% w pracy de Maistre i 10,48% w naszych badaniach.

5.3 Zależność pomiędzy stosowaną metodyką badawczą a częstością wykrywania powikłań zakrzepowo zatorowych

Niezależnie od uwzględniania w badaniach różnych populacji pacjentów (wiek, czynniki obciążające, jednoczesne przyjmowanie innych leków modyfikujących krzepliwość krwi, itp.) operowanych w różnych okresach czasu (przedział czasu poszczególnych badań obejmuje okres od 1977 do 2008 roku) i w różnych obszarach (odcinek aortalno-biodrowo-udowy, naczynia obwodowe, zabiegi klasyczne i wewnątrznacyniowe), istnieje jeszcze jeden potencjalny powód rozbieżności w częstości wykrywania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest nim różnica w stosowanej metodyce badawczej, technice obrazowania oraz wyznaczonych okresach wykonywania badań diagnostycznych.

Najmniejszą częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów naczyniowych stwierdzono w dwóch badaniach, tzn. Saarinen i Satianiego. Analizę Saarinen przeprowadzono w oparciu o dane zawarte w bazie danych Fińskim Rejestrze Naczyniowym - FINNVASC. Uwzględniono dane 7533 pacjentów operowanych w latach 1991-92. Z analizy wykluczono osoby operowane z powodu żyłaków kończyn dolnych i po

pierwotnych amputacjach. Uwzględniono natomiast zabiegi wewnątrznaczyniowe. Analizując częstość występowania powikłań zakrzepowych opierano się wyłącznie na rutynowych danych statystycznych. Nie wykonywano żadnych dodatkowych badań obrazowych układu żylnego ani też analiz laboratoryjnych w kierunku zakrzepicy lub zatorowości płucnej. Takie postępowanie skutkowało uzyskaniem najniższej częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów naczyniowych – 0,45% (100).

Jeszcze mniejszą częstotliwość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po operacjach w odcinku aortalnym i aortalno-udowych podał Satiani (64, 99). Nie zaobserwował on ani jednego przypadku zakrzepicy żylniej lub zatorowości płucnej w grupie 69 operowanych pacjentów. Potencjalną przyczyną uzyskania tak nietypowego wyniku może być wybór metody diagnostycznej w postaci scyntygrafii z wykorzystaniem fibrynogenu znakowanego jodem J¹²⁵ (fibrynogen uptake test – FUT) weryfikowanej przez pletyzmografię impedancyjną. Niekorzystne następstwa zastosowania FUT opisano poniżej. Natomiast pletyzmografia impedancyjna była szczególnie popularna w latach 80-tych zeszłego stulecia. Metodę tę przedstawiono jako wiarygodną i powtarzalną alternatywę dla ultrasonografii dopplerowskiej, której ograniczony rozwój technologiczny w tym okresie, czynił ją mało przydatną w wykrywaniu ograniczonych zmian zakrzepowych. Pomijano przy tym fakt, że wysoką czułością i specyficznością charakteryzowały się wyłącznie badania u pacjentów z całkowitą niedrożnością proksymalnych pni żylnych. Natomiast wykrycie skrzeplin bądź to zwężających tylko główne pnie żyłne lub też powstających w żyłach śródmięśniowych łydki jest mało prawdopodobne. Takie podejście do istotności rozpoznania poszczególnych postaci zakrzepicy mogło wynikać z postawy reprezentowanej m.in. przez Hirsha – uważał on, że klinicznie istotne są tylko zakrzepice dotyczące naczyń zlokalizowane powyżej kolana (110). W celu zwiększenia czułości i specyficzności wykrywania zakrzepic zlokalizowanych w naczyniach obwodowych zalecano co najmniej dwukrotne wykonanie badania, tzn. pomiędzy 5-7 dniem a następnie pomiędzy 10-14 dniem od postawienia rozpoznania wstępnego. Z drugiej strony uzyskania fałszywie dodatnich wyników pletyzmografii impedancyjnych można oczekiwać m.in. w odniesieniu do pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi wadami serca (110).

Co ciekawe, pomimo niewykrycia ani jednego przypadku powikłań zakrzepowych Satiani uznał tę metodę za godną polecenia w monitorowaniu chorych po dużych zabiegach naczyniowych w kierunku rozwoju zakrzepicy żył głębokich (64).

W przeciwieństwie do wymienionych powyżej prac największą częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych stwierdził Hamer i wynosiła ona 42% w przypadku pacjentów operowanych w odcinku udowo-podkolanowym (108). Jako jedyny, spośród badaczy prowadzących badania prospektywne, w diagnostyce zastosował flebografię. Niezależnie od uwzględniania w badaniu wyłącznie pacjentów niestosujących jakiegokolwiek formy profilaktyki tak wysoki wynik może być pochodną stosowania najbardziej czułej metody diagnostycznej. Flebografia, uważana jest za najdokładniejszą i najbardziej czułą metodę wykrywania przypadków zakrzepicy żyłnej. Jest powszechnie uznawana za wzorzec, w stosunku do którego określa się czułość i specyficzność innych technik diagnostycznych (64, 111). Jednakże pomimo swej niezaprzeczalnej zalety w zakresie możliwości wykrycia najmniejszych nawet zmian zakrzepowych to jej przydatność w badaniach przesiewowych prowadzonych w celu określenia częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów naczyniowych została zanegowana przez niektórych badaczy. Można wymienić kilka przyczyn takiej postawy. Są nimi m.in. koszty związane z wykonaniem badań, niemożliwość zbyt częstego powtarzania oraz ryzyko wystąpienia powikłań, m.in. w postaci powikłań zakrzepowo-zatorowych, reakcji uczuleniowej, niewydolności nerek oraz ekspozycji na promieniowanie jonizujące (60, 112). Uciążliwości związane z wykonaniem flebografii powodowały, że w przypadku wystąpienia objawów sugerujących rozwój zakrzepicy żyłnej badaniu poddawano zazwyczaj tylko jedną kończynę. Flebografię drugiej kończyny, bez objawów klinicznych, wykonano tylko w 27% przypadków (113). Ograniczenie diagnostyki tylko do jednej kończyny nie dość, że jest niezgodne z obecnie obowiązującymi zaleceniami (65) to dodatkowo związane jest dużym prawdopodobieństwem niewykrycia zmian zakrzepowych na drugiej kończynie. Yeager badał częstość występowania zakrzepicy żyłnej w kikutach amputowanych kończyn dolnych (114). Stwierdził on równoczesne występowanie zakrzepicy w drugiej, „zdrowej” kończynie aż u 55% chorych ze skrzeplinami w żyłach kikuta amputowanej kończyny.

Inną, wykorzystywaną w diagnostyce powikłań zakrzepowo-zatorowych metodą, jest wspomniana już wcześniej scyntygrafia z wykorzystaniem fibrynogenu znakowanego jodem J^{125} (FUT). Była ona wykorzystana w kilku badaniach pacjentów operowanych w odcinku aortalno-biodrowo-udowym. Obecność zakrzepicy żył głębokich zdiagnozowano, w zależności od ewentualnego stosowania profilaktyki, u 0-24% pacjentów (99, 105, 106, 115). Pomimo, że odsetek pacjentów z wykrytą zakrzepicą był niższy niż w pracy wspomnianego powyżej Hamera to powszechnie uważa się, że zastosowanie metody scyntygraficznej w

przeważającej większości przypadków może dawać fałszywie dodatnie wyniki. W badaniu Browse, porównującego czułość i specyficzność FUT z flebografią wykazano 90% czułość i tylko 78% specyficzność scyntygrafii (116). Znacznie gorsze doświadczenia były udziałem Satianiego i Spebara. W pierwszym badaniu Satianiego żaden z 10 przypadków podejrzenia obecności zakrzepicy na podstawie FUT nie został potwierdzony we flebografii (64). W drugim badaniu tego samego autora tylko 3 z 16 wstępnych rozpoznań zakrzepicy znalazły potwierdzenie we flebografii (99). Podobnie w opracowaniu Spebara wykonanie flebografii negatywnie zweryfikowało pozytywne wyniki FUT, poza jednym pacjentem z zakrzepicą żyły podkolanowej (115). Według Poulouse stosowanie FUT związane jest z 90% ryzykiem otrzymania wyników fałszywie dodatnich (69). Tak duża częstość generowania fałszywie dodatnich wyników może wynikać z wielu stanów naturalnie towarzyszących planowym i niepowikłanym zabiegom. Zwiększone gromadzenie znakowanego fibrynogenu obserwowano w okolicy świeżych, prawidłowo gojących się ran pooperacyjnych, w obrębie krwiaków powstających po zabiegach naczyniowych i narastających często przez kilka kolejnych dni w następstwie utrzymywania się niewielkich krwawień w okolicach zaopatrywanych naczyń (117). Podobny efekt mogą dawać także utrzymujące się odczyny zapalne związane z implantacją sztucznych protez naczyniowych lub z obecnością zmian troficznych i martwiczych na kończynach (118). Za czynnik sprzyjający nieprawidłowemu gromadzeniu się znacznika uznano nawet wcześniejsze wykonanie flebografii lub arteriografii (69). Z drugiej strony istnieje ryzyko nierozpoznania skrzeplin powstających podczas operacji lub też w kilka dni później. Po podaniu fibrynogenu znakowanego jodem J^{125} jest on wbudowywany w powstające skrzepliny przez 18-72 godziny. Skrzepliny powstające wcześniej lub później pozostaną nieme. Dotyczy to szczególnie skrzeplin w żyłach biodrowych starszych niż 11 dni (116). Także skrzepliny powstające w naczyniach obwodowych oraz w żyłach miednicy wykazują mniejszą tendencję do wbudowywania znakowanego fibrynogenu (119). Dlatego główne zalecenie zastosowania FUT jako badania przesiewowego dotyczy żył zlokalizowanych w 2/3 dalszych uda i 1/2 bliższej podudzia (120). Realizacja tego zalecenia związana jest z dużym ryzykiem niewykrycia zmian zlokalizowanych w naczyniach śródmięśniowych łydki. A przecież właśnie ta okolica była najczęstszą zmian zakrzepowych w naszym badaniu.

W naszym programie podstawą wykrycia zakrzepicy żył głębokich i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych było badanie dopplerowskie z podwójnym obrazowaniem. Podobną metodę zastosowano w zdecydowanej większości prospektywnych badań dotyczących

określenia częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów naczyniowych (94, 95, 101). Zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami badanie to jest podstawową metodą diagnostyczną u osób z podejrzeniem zakrzepicy żył głębokich i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych. Jest techniką nieinwazyjną, powtarzalną, tanią i powszechnie dostępną (59, 98). Jednakże, niezależnie od niezaprzeczalnych zalet ma także poważne wady. Do najważniejszych należy subiektywność oceny, co czyni ją bardzo zależną od doświadczenia osoby wykonującej badanie (65). Uważa się, że w porównaniu z flebografią wykonanie badania dupleksowego może prowadzić do zaniżenia wyników, tzn. jest obarczone możliwością uzyskania wyników fałszywie ujemnych. W zależności od pracy czułość i specyficzność badania dupleksowego, w porównaniu do flebografii, w wykrywaniu zakrzepicy żyłnej kończyn dolnych określa się w zakresie, odpowiednio, 62-93% i 97-100% (112, 121). Zdecydowana większość autorów uważa, że mniejszą czułością charakteryzuje się diagnostyka zakrzepicy żył obwodowych, głównie w naczyniach brzuśców mięśnia brzuchatego łydki i mięśnia płaszczkowatego (59, 101). W wyjątkowych przypadkach uznawano, że badanie dupleksowe nie daje możliwości, w sposób wiarygodny, rozpoznania zakrzepicy w żyłach śródmięśniowych goleni, co skutkowało ograniczeniem obszaru objętego badaniem tylko do żył udowych i podkolanowych (101). Takie postępowanie skutkowało wykryciem zakrzepicy tylko u 2% operowanych pacjentów.

Trudno nam zgodzić się z prezentowanymi powyżej zastrzeżeniami dotyczącymi diagnostyki naczyń śródmięśniowych łydki. Z jednej strony to właśnie w tej lokalizacji stwierdzono największą liczbę przypadków zakrzepic żylnych, w zdecydowanej większości przypadków u pacjentów niezgłaszających objawów mogących sugerować obecność tego schorzenia. Z drugiej strony spośród prawie 1000 wykonanych badań dupleksowych tylko 4 uznano za niediagnostyczne. Przyczyną był duży obrzęk łydki, uniemożliwiający uwidocznienie żył piszczelowych tylnych, strzałkowych i/lub śródmięśniowych. W takim przypadku badanie powtarzano po upływie kilku dni, po równoczesnym zaleceniu pacjentom stosowania adekwatnej kompresjoterapii lub drenażu ułożeniowego, mających ograniczyć rozległość obrzęków. Podczas kolejnych kontroli wszystkie badania uznano za diagnostyczne.

Część autorów za czynnik pogarszający trafność diagnostyki dupleksowej w wykrywaniu powikłań zakrzepowych uważają próbę rozpoznania proksymalnej zakrzepicy u bezobjawowych pacjentów (112). Czułość i specyficzność wykrywania skrzeplin w żyłach biodrowych Wienmann określił, odpowiednio, na 59% i 98%. Za jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy uznał pomijanie w rutynowym badaniu oceny żył biodrowych oraz trudność w

ocenie żył udowych w dalszych odcinkach kanału przywodzicieli. Będąc świadomym tej niedogodności, wynikającej m.in. z obowiązujących zaleceń, sugerujących rutynowe rozpoczęcie badania dupleksowego żył kończyn dolnych od poziomu więzadła pachwinowego (65), w naszej metodologii wprowadziliśmy zasadę każdorazowej oceny żył biodrowych. W przeciwieństwie do naczyń obwodowych, w przypadku których podstawową próbą potwierdzającą/wykluczającą obecność skrzeplin była próba uciskowa, w żyłach biodrowych objawem potwierdzającym obecność zakrzepicy była ocena naczyń z Dopplerem kodowanym kolorem.

Spośród wymienionych powyżej niedoskonałości badania dupleksowego za szczególnie znaczące należy uznać ograniczenie czułości wykrywania zakrzepicy obwodowej. Zarówno w naszym badaniu, jak również w większości doniesień innych autorów podkreśla się przewagę tej formy zakrzepic u pacjentów operowanych z powodów naczyniowych (95, 97, 100, 109). Świadomość tej niedogodności powinna w istotny sposób wpłynąć na dokładność wykonania diagnostyki w tym obszarze.

Niezależnie od stosowania w poszczególnych programach technik diagnostycznych o różnej czułości i specyficzności badacze stosowali różny schemat terminów wykonywanych badań kontrolnych. Różnice dotyczyły zarówno ilości wykonywanych oznaczeń jak również liczby i czasu wykonania kontroli w okresie pooperacyjnym.

W naszym programie badania wykonywano trzykrotnie, tzn. w przeddzień operacji, w dniu zakończenia hospitalizacji i po upływie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji. W pierwszym badaniu (przedoperacyjnym) oceniano drożność pni żylnych, obecność świeżych i starych zmian zakrzepowych oraz wydolność/niewydolność pni żył głębokich i powierzchownych. Takie postępowanie umożliwiała, z jednej strony, zweryfikowanie danych uzyskanych podczas zbierania wywiadu odnośnie przebytych procesów zakrzepowych. Z drugiej strony możliwe było wykrycie obecności skrzeplin w żyłach w okresie przedoperacyjnym, z uwzględnieniem ich grubości i lokalizacji, dzięki czemu istniała podstawa do różnicowania skrzeplin wykrytych w okresie pooperacyjnym na stare i świeże (65). U wszystkich pacjentów badanie to było wykonywane w przeddzień operacji a nie w momencie przyjęcia do szpitala. Dzięki temu możliwe było ewentualne rozpoznanie zakrzepicy związanej z pobytem w szpitalu, niezależnie od leczenia operacyjnego. Jednakże w żadnym przypadku nie stwierdzono rozwoju zakrzepicy u pacjentów w okresie hospitalizacji poprzedzającej samą operację.

Wyznaczenie pierwszej kontroli w dniu zakończenia hospitalizacji a nie w ściśle określonym dniu po zabiegu umożliwiło określenie częstości występowania powikłań zakrzepowych podczas całego pobytu w szpitalu. Czas hospitalizacji części pacjentów w okresie pooperacyjnym był dłuższy niż 5-7 dni, proponowanych przez innych autorów jako najlepszy moment wykonania pierwszego badania kontrolnego. W takim przypadku u części pacjentów przebywających na oddziale dłużej niż 5-7 dni mogłaby rozwinąć się zakrzepica, co nie byłoby rozpoznane i skutkowałoby zwiększeniem odsetka fałszywie ujemnych wyników.

Potwierdzeniem słuszności przyjętego przez nas rozwiązania jest stwierdzenie występowania zależności pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy żyłnej a czasem pobytu pacjenta na oddziale chirurgicznym w okresie pooperacyjnym. Dla całej populacji oraz dla pacjentów 2. grupy średni czas pobytu dla pacjentów bez i z zakrzepicą wynosił odpowiednio 5,71-6,3 dni oraz 7,24-8,19 dni. Tak więc wykonanie badania kontrolnego pomiędzy 5 a 7 dniem pooperacyjnym z dużym prawdopodobieństwem mogłoby skutkować niewykryciem wielu przypadków zakrzepicy żyłnej. Podobne do naszych założenie przyjął de Maistre, wykonujący pierwsze i jedyne planowe badanie kontrolne w przeddzień zakończenia hospitalizacji (109).

Jakkolwiek podstawowym terminem wykonania pierwszego badania kontrolnego był dzień zakończenia hospitalizacji to w przypadku pacjentów, u których w trakcie hospitalizacji wystąpiły objawy mogące sugerować wystąpienie zakrzepicy żyłnej, badanie dupleksowe żył kończyn dolnych wykonywano wcześniej. W przypadku kilku pacjentów, ze szczególnie długim okresem hospitalizacji badania takie wykonywane były kilkakrotnie. Przyjęcie takiego rozwiązania można znaleźć także u innych autorów (94, 109).

Druga kontrola pooperacyjna była wykonywana po upływie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji. W tym przypadku termin kontroli był identyczny w odniesieniu do wszystkich pacjentów. We wszystkich przypadkach wykonane badania uznano za diagnostyczne.

Podobny schemat wykonywania badań obrazowych stosował Passman. Badania wykonywał w okresie przedoperacyjnym oraz po upływie 1 i 6 tygodni po operacji. Nie uwzględniał przy tym czasu trwania hospitalizacji (95). Z powodu obrzęku, bólu oraz obecności ran pooperacyjnych tylko 88,7% badań wykonanych w 7 dobie uznał za diagnostyczne. W pozostałych przypadkach konieczne było powtórzenie badania po upływie kolejnego tygodnia, dzięki czemu uzyskano 100% wiarygodnych wyników badania. Należy jednakże zaznaczyć, że niektórzy autorzy sugerują, że wykonanie wiarygodnego badania dopiero po upływie dwóch tygodni od operacji może wpłynąć niekorzystnie na wykrycie zakrzepicy żył

głębokich podudzia. Według Kakkara skrzepliny w żyłach śródmięśniowych łydki mogą podlegać szybkiej lizie, co może powodować, że po upływie 2 tygodni po zabiegu skrzeplin już nie będzie (122). Jednakże nie wszyscy autorzy zgadzają się z tą opinią, uważając, że liza skrzeplin w naczyniach łydki jest w większości przypadków przedłużona do 3 miesięcy (123, 124).

W innych badaniach zazwyczaj ograniczano liczbę wykonywanych badań. Hollyoak wykonywał badania dupleksowe planowo tylko dwukrotnie, tzn. w przeddzień operacji oraz w momencie zakończenia hospitalizacji (94). Dodatkowe badanie dupleksowe zlecał u pacjentów podczas hospitalizacji, w przypadku wystąpienia klinicznych objawów mogących sugerować rozwój zakrzepicy lub zatorowości płucnej.

Natomiast Kumar badając pacjentów po amputacjach zaplanował tylko jeden termin oceny, tzn. w 2 tygodnie po operacji. Tylko w odniesieniu do pacjentów, u których wystąpiły problemy diagnostyczne w pierwszym terminie badanie powtarzano po upływie kolejnych 2 tygodni (125). Podobne założenia były udziałem de Maistre, który jednakże jedyną planową kontrolę pooperacyjną przeprowadzał w przeddzień zakończenia hospitalizacji (109).

5.4 Lokalizacja zmian zakrzepowych w żyłach kończyn dolnych

W naszym badaniu zmiany zakrzepowe były zlokalizowane w 87,7% przypadków w żyłach głębokich podudzia, przy czym zdecydowanie przeważała lokalizacja w żyłach śródmięśniowych mięśnia płaszczkowatego i brzuśców mięśnia brzuchatego łydki. Tylko w 12,3% przypadków zakrzepica dotyczyła naczyń proksymalnych, tzn. żył podkolanowej, udowej i/lub biodrowej. Spośród 57 przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych, 38 zakrzepic żył głębokich rozpoznano podczas hospitalizacji, w zdecydowanej większości przypadków u pacjentów bezobjawowych. Tylko u 22 pacjentów zakrzepica rozwinęła się po zakończeniu hospitalizacji, dotycząc w 20 przypadkach żył goleni.

Podobny rozkład procentowy zakrzepicy żyłnej w odcinkach dalszych i bliższych żył kończyn dolnych jest udziałem kilku autorów. W badaniach Hollyoak zakrzepica w 80% dotyczyła żył obwodowych a w 20% żył odcinka udowo-podkolanowego (94). W badaniach innych autorów następowało stopniowe przesuwanie powyższego stosunku w kierunku proksymalnym, wynosząc dla żył w odcinku dalszym i bliższym odpowiednio 78% i 22% (104) oraz 67% i 33% (105).

Nie wszystkie wcześniejsze obserwacje potwierdzają obserwowaną przeze mnie lokalizację zmian zakrzepowych. Killewich obserwował obecność skrzeplin wyłącznie w żyłach proksymalnych (101). Jednakże zgodnie z protokołem badania podczas badania dupleksowego pomijał ocenę żył podudzia. Fletcher i Batiste obserwowali zakrzepicę proksymalną aż u 80% pacjentów z PZZ (103). Niejako pośrednie obserwacje były udziałem Passmana. Obserwował on porównywalną częstotliwość powstawania skrzeplin w żyłach łydki i w żyłę udowej (95).

Ponieważ w prowadzonych przeze mnie obserwacjach przeważała bezobjawowa zakrzepica w żyłach śródmięśniowych łydki może pojawić się wątpliwość odnośnie jej znaczenia klinicznego, a co za tym idzie, konieczności/celowości wdrożenia adekwatnej terapii przeciwzakrzepowej. Według najnowszych polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 2012 roku przypadkowe wykrycie bezobjawowej ZZG łydki nie stanowi jednoznacznych wskazań do wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego (75). Należy jednakże postawić pytanie, czy pacjenci chirurgiczni, po przebyciu dużego zabiegu naczyniowego spełniają to kryterium. Nawet przy założeniu, że obecność skrzeplin w tej lokalizacji związana jest ze stosunkowo niewielkim ryzykiem wystąpienia zatorowości płucnej to istnieją doniesienia o możliwości progresji zakrzepicy dystalnej w proksymalną (67, 126).

W moim materiale zjawisko takie obserwowaliśmy u 3 pacjentów, z poszerzeniem się zakrzepicy zlokalizowanej pierwotnie w naczyniach śródmięśniowych łydki na żyły podkolanowe i udowe.

Także we wcześniejszych pracach obserwowano możliwość szerzenia się procesu zakrzepowego z naczyń obwodowych do żył odcinka udowo-podkolanowego. Częstość takiego procesu jest różnie określana, począwszy od 20% (104, 127, 128), przez 33% (105) (na podstawie flebografii), 36% (102) (na podstawie badania dupleksowego i flebografii) aż do 54,5% (103) (na podstawie badania dupleksowego).

Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych w okresie pooperacyjnym obserwowaliśmy u 2 pacjentów. W obydwóch przypadkach byli to pacjenci z żylakami kończyn dolnych powstałymi w obrębie spływu żył odpiszczelowych. W jednym przypadku nastąpiła progresja procesu chorobowego przez niewydolne perforatory do żył głębokich, początkowo do żył śródmięśniowych łydki a następnie do żył piszczelowych tylnych i podkolanowej.

We wcześniejszych pracach tylko Hollyoak opisuje przypadek jednego pacjenta, u którego rozwój zakrzepicy żył głębokich był spowodowany progresją skrzeplin z odcinka bliższego żyłakowo zmienionej żyły odpiszczelowej przez połączenie odpiszczelowo-udowe (94).

5.5 Czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy żyłnej w okresie pooperacyjnym

W omawianym badaniu określiliśmy szereg zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a chorobami towarzyszącymi, stanem klinicznym oraz wynikami badań laboratoryjnych. W odniesieniu do wartości określonych przedoperacyjnie zależność ta dotyczyła płci, wieku, pozytywnego wywiadu w kierunku przebytych epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej, występowania zmian martwiczych na kończynach, stanu odżywienia w postaci liczby leukocytów i stężenia albumin, stężenia hemoglobiny i fibrynogenu oraz liczby płytek krwi. W odniesieniu do parametrów związanych z okresem około- i pooperacyjnym zależność ta dotyczyła objętości utraconej krwi, liczby przetoczonych jednostek masy erytrocytarnej i osocza, liczby dni przebywania na oddziale intensywnej opieki medycznej i chirurgicznym oraz występowania endolików u pacjentów po leczeniu wewnątrznacyniowym.

We wcześniejszych opracowaniach opisanych zostało kilka potencjalnych czynników korelujących z rozwojem zakrzepicy w okresie pooperacyjnym. Podobnie jak w innych dziedzinach zabiegowych najczęściej za potencjalny czynnik rozwoju zakrzepicy i/lub zatorowości płucnej uznaje się unieruchomienie pacjentów. Parametr ten nie zawsze jest jednoznaczny z niemożliwością poruszania się pacjentów. Przez niektórych autorów jest on definiowany jako ograniczenie dystansu przejścia bezbólowego < 50 m. Tak określony czynnik częściej występuje u pacjentów wymagających wykonania rewaskularyzacji obwodowej (46%) niż u chorych po rewaskularyzacji aortalno-biodrowo-udowej (32%). Jednakże nie wszyscy autorzy akceptują znaczenie skrócenia dystansu przejścia bezbólowego poniżej 50 m w rozwoju zakrzepicy w okresie pooperacyjnym. W przypadku chorych nacyniowych czynnik ten występuje w zasadzie tylko w okresie przedoperacyjnym a w przypadku skutecznej rewaskularyzacji ustępuje w okresie pooperacyjnym (97).

Na podstawie naszych wyników można zaproponować, aby w definiowaniu unieruchomienia uwzględniać także, lub może nawet przede wszystkim, obecność zmian martwiczych na stopach/podudziach. Ich oczyszczanie i gojenie w okresie pooperacyjnym może być czynnikiem istotnie utrudniającym mobilizację chorych w okresie pooperacyjnym.

Występowanie zależności pomiędzy obecnością zmian martwiczych a wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowaliśmy w naszym badaniu.

Za kolejny czynnik sprzyjający rozwojowi pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej uznano wykonanie znieczulenia przewodowego, niezależnie od rodzaju wykonywanego zabiegu. Ryzyko wystąpienia tego powikłania jest istotnie częstsze w przypadku wykonania znieczulenia nadoponowego, w stosunku do podoponowego – jak 4:1. Uważa się, że pełniejsze blokowanie receptorów w znieczuleniu podoponowym poprawia przepływ obwodowy, co może skutkować zmniejszeniem ryzyka rozwoju zakrzepicy pooperacyjnej (97).

Niejednoznaczny pozostaje udział pooperacyjnego obrzęku w rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Udowodniono wcześniej, że obecność obrzęku w okresie pooperacyjnym wpływa niekorzystnie na normalizację przepływu w mikrokrążeniu (129). Passman za czynnik rozwoju zakrzepicy żył głębokich goleni uznał powiększanie się obrzęku kończyny w okresie pooperacyjnym (95). Przeciwnego zdania jest Myhre – badając 24 chorych z obrzękiem podudzia obecność zakrzepicy wykrył tylko u 1 pacjenta (8%) (130). Także AbuRahma obecność zakrzepicy żył głębokich obserwował głównie u pacjentów bez znaczącego obrzęku operowanych kończyn (107).

Podobnie niejasne pozostaje znaczenie wcześniejszego przebycia epizodów zakrzepowych na rozwój powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie pooperacyjnym. W naszych badaniach obserwowaliśmy występowanie takiej zależności. Ogólnie przyjmuje się, że obecność skrzeplin rezydualnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju kolejnego epizodu zakrzepowego (98, 126). Obawiając się zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych Passman wyłączył pacjentów z obecnością starych zwłókniałych skrzeplin w żyłach kończyn dolnych oraz pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami krzepnięcia z udziału w programie (95) (02). Natomiast Hollyoak nie zaobserwował powstania nowych skrzeplin u pacjenta z rezydualnymi skrzeplinami w żyłach kończyn dolnych (94). Jednakże wniosek ten wydaje się przesadzony, ponieważ stare zmiany pozakrzepowe obserwował tylko u jednego chorego.

Przyjęcie istnienia zależności pomiędzy wcześniejszym przebyciem epizodów zakrzepowych a rozwojem zakrzepicy w okresie pooperacyjnym jest szczególnie obciążające w odniesieniu do pacjentów z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych. Libertyny uważa, że nawet 19,6-28% chorych z PAOD przeżyło epizod zakrzepicy żył głębokich jeszcze przed wdrożeniem jakiegokolwiek postaci leczenia inwazyjnego, co może objawiać się obecnością zwłókniałych skrzeplin w pniach żylnych – w przeciwieństwie do tylko 5% pacjentów

zakwalifikowanych do wykonania dużych operacji brzusznych lub urologicznych, bez współistniejących objawów PAOD (131). Według Yeagara 6 z 9 pacjentów z zakrzepicą żył głębokich w kikucie amputowanej kończyny miało ślady po starej zakrzepicy już w okresie przedoperacyjnym (114). Nie wypowiedział się jednakże czy ich obecność mogła w jakikolwiek sposób wpłynąć na rozwój nowego epizodu – być może z powodu małej liczebności grupy badanej. Potencjalnymi przyczynami zwiększonej tendencji do rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z PAOD mogą być przedoperacyjne niedokrwienie kończyn, ograniczona mobilność, podwyższony poziom fibrynogenu oraz zwiększona gotowość zakrzepowa (83-85, 132).

U 26% pacjentów kwalifikowanych do procedur naczyniowych stwierdzono zaburzenia krzepliwości w postaci niedoboru antytrombiny III oraz białek C i S, dysfibrinogenemii, chorób mieloproliferacyjnych (głównie czerwienicy prawdziwej) i zespołu antyfosfolipidowego (84, 133). W odniesieniu do osób po amputacjach czynnikiem ryzyka rozwoju zakrzepicy pooperacyjnej jest m.in. spowolnienie przepływu krwi w naczyniach od strony bliższej w stosunku do miejsca podwiązania naczyń oraz mechaniczne uszkodzenie śródbłonna żył (125). W badaniach Kumara spośród 4 chorych po amputacji bez zakrzepicy u 2 stwierdzono obecność przeciwciał antykardiolipinowych. Spośród 4 pacjentów z zakrzepicą u 2 stwierdzono niedobór białka S a u jednego białka S i C (125). Stwierdził on obecność zespołu antyfosfolipidowego u 25% badanych pacjentów naczyniowych, u których konieczne było wykonanie amputacji kończyny. Natomiast w całej populacji obecność przeciwciał stwierdza się tylko u ok. 5% osób.

W naszym badaniu powikłania zakrzepowo-zatorowe znamienne częściej występowały u mężczyzn. Podobne obserwacje są udziałem Saarinen. Uwzględniając dużą populację pacjentów poddanych zabiegom naczyniowych ujętych w bazie FINNVASC obecność zakrzepicy rozpoznano u 0,45% operowanych pacjentów. Z tej liczby 63% to mężczyźni a 37% to kobiety. 94% przypadków opisanych przypadków powikłań zakrzepowych dotyczyło pacjentów po operacji aorty brzusznej lub kończyn dolnych. Tylko 6% chorych było operowanych w obrębie kończyn górnych. Nie zaobserwowano rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po operacjach tętnicznych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy rozwojem zakrzepicy pooperacyjnej a płcią, chorobami towarzyszącymi, miejscem rewaskularyzacji (jama brzuszna, kończyny dolne) oraz charakterem zabiegu (rekonstrukcja pierwotna, wtórna, pilna, reoperacja) (100).

W pracy de Maistre najbardziej zbliżonej metodologicznie do naszej wykazano zależność pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a samym faktem przetoczenia masy erytrocytarnej i osocza (116). W naszym badaniu tego aspektu nie analizowaliśmy, skupiając się bardziej na znaczeniu liczby przetoczonych jednostek preparatów krwi. Obserwowaliśmy występowanie zależności zarówno dla przetaczania masy erytrocytarnej jak i osocza. Drugą zależnością obserwowaną przez de Maistre było opóźnienie we wdrażaniu profilaktyki. W przeciwieństwie do naszego schematu włączał od iniekcje heparyny drobnocząsteczkowej dopiero po minięciu zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Odłożenie w czasie momentu rozpoczęcia profilaktyki skutkowało znaczącym zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych.

6. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji i analiz określono następujące wnioski:

1. Pomimo rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej populacja pacjentów poddanych dużym zabiegom rewaskularyzacyjnym w odcinku aortalno-biodrowo-udowych charakteryzuje się dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, wśród których dominuje obwodowa postać zakrzepicy żył głębokich.

2/3 przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych powstaje w okresie hospitalizacji, w trakcie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. Pozostałe 1/3 przypadków dotyczy pacjentów po zakończeniu hospitalizacji. Zdecydowana większość epizodów zakrzepicy przebiega bezobjawowo.

2. Rutynowe stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest bezpieczne. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia powikłań krwotocznych poza obszarem operacji lub też zaburzeń miejscowych i laboratoryjnych związanych z podawaną substancją czynną.
3. Stwierdziliśmy występowanie zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a płcią męską, przebytymi epizodami choroby zakrzepowo-zatorowej, współistnieniem zmian martwiczych na kończynach, niskim stężeniem albumin i liczbą leukocytów, dużą utratą krwi i liczbą przetoczonych jednostek masy erytrocytarnej i osocza oraz długością pobytu na oddziałach intensywnej opieki medycznej i chirurgicznych. Z tego powodu do grupy ryzyka należy zaliczyć mężczyzn, ze zmianami na kończynach mogących utrudnić postępy rehabilitacji ruchowej, wyniszczonych (niedożywionych), którzy przebyli zabieg związany z dużą utratą krwi i długotrwałą hospitalizacją po operacji.
4. Uwzględniając powyższe wnioski należy:

- rozpatrzyć celowość wprowadzenia rutynowych badań dupleksowych układu żylnego u wszystkich pacjentów, poddanych dużym zabiegom naczyniowym, przed zakończeniem hospitalizacji w celu wykrycia bezobjawowych przypadków zakrzepicy żyłnej;
- rozpatrzyć celowość przedłużonego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych po zakończeniu hospitalizacji, szczególnie w przypadku mężczyzn wyniszczonych, ze zmianami martwiczymi i pozakrzepowymi na kończynach, po dużej utracie krwi i długotrwałej hospitalizacji;
- zaplanować i przeprowadzić prospektywne i randomizowane badanie nad przydatnością i bezpieczeństwem stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych, z udziałem grup stosującej profilaktykę i placebo.

7. STRESZCZENIE

Wstęp - Leczenie zabiegowe jest związane z możliwością rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. W zależności od częstości ich występowania poszczególne dziedziny zabiegowe zalicza się do trzech poziomów zagrożenia, od niskiego, przez średnie do dużego. W przypadku tych ostatnich zaleca się rutynowe wdrażanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, kontynuowane co najmniej do czasu pełnego uruchomienia pacjenta, często przez okres 2-4 tygodni po operacji.

Uwzględniając powszechnie stosowane sposoby określania ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (PZZ) duże zabiegi naczyniowe powinny zostać zaliczone do grupy zabiegów obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia PZZ. Czynnikiem sprzyjającym są zaawansowany wiek pacjentów, długi czas trwania operacji, współistniejące obciążenia internistyczne oraz przewlekła niewydolność żylna, uszkodzenie żył, wysoki odsetek reoperacji oraz konieczność założenia cewników do dużych żył centralnych. Pomimo to nie zostały dotychczas opracowane zasady wdrożenia i prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Za przyczyny takiego stanu rzeczy uznaje się m.in. śródoperacyjne podawanie leczniczej dawki heparyny niefrakcjonowanej oraz rutynowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego w okresie około- i pooperacyjnym. Dochodzi również obawa o zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych pod wpływem dodatkowych dawek heparyny oraz niewielka liczba prospektywnych badań dotyczących problematyki występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie pacjentów.

Cel pracy - Wykonanie zaplanowanych badań miało umożliwić określenie: (1) częstości występowania i charakteru powikłań zakrzepowo-zatorowych występujących u pacjentów poddanych dużym naczyniowym operacjom brzuszным, rutynowo stosujących farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową; (2) częstości występowania i charakteru powikłań krwotocznych występujących u pacjentów poddanych dużym naczyniowym operacjom brzuszным, rutynowo stosujących farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową; (3) zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a występującymi czynnikami ryzyka, przebiegiem operacji oraz występującymi

zdarzeniami niepożądanymi; oraz (4) dalszego postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po dużych operacjach naczyniowych.

Metodyka - Badanie prowadzone było w okresie od października 2012 do stycznia 2014 i miało charakter prospektywny, nierandomizowany. W analizie uwzględniono 309 chorych naczyniowych leczonych zabiegowo w wymienionym powyżej okresie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Przy włączeniu pacjentów do badania uwzględniano następujące kryteria: (1) wyrażenie zgody na udział w programie obserwacyjnym; (2) rozpoznanie niedrożności aortalno-biodrowej lub tętniaka aorty brzusznej i/lub tętnic biodrowych w zaawansowaniu wymagającym wdrożenia terapii zabiegowej; (3) przebycie jednego z trzech zabiegów naczyniowych w trybie planowym, tzn. implantacji protezy aortalno-dwuudowej w przebiegu niedrożności aortalno-biodrowej, implantacji protezy aortalno-aortalnej, aortalno-dwubiodrowej lub aortalno-dwuudowej w przebiegu tętniaka aorty brzusznej i/lub tętnic biodrowych oraz implantacji stentgraftu aortalno-dwubiodrowego w przebiegu tętniaka aorty brzusznej i tętnic biodrowych; (4) stosowanie zalecanej terapii przeciwzakrzepowej podczas całego okresu pooperacyjnego podczas przebywania na oddziale chirurgicznym oraz (5) wykonanie badania klinicznego i dupleksowego żył kończyn dolnych w okresie przedoperacyjnym i co najmniej jednego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Z udziału z badania wykluczano osoby spełniające którekolwiek z poniższych: (1) niewyrażenie zgody na udział w badaniu; (2) niewyrażenie zgody na wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych; (3) zabieg operacyjny wykonany w trybie pilnym lub nagłym; (4) przebycie małopłytkowości indukowanej przez heparynę w wywiadzie; (5) przewlekłe przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych wymagające zastosowania terapii pomostowej; (6) niewykonanie badań dupleksowych układu żylnego kończyn dolnych w okresie przedoperacyjnym i co najmniej jednego we wczesnym okresie pooperacyjnym; (7) zgon pacjenta z powodów innych niż zatorowość płucna przed wykonaniem badania dupleksowego układu żylnego; oraz (8) stan ogólny chorego nie rokujący przeżycia co najmniej 1 miesiąca.

Podstawą podziału analizowanej populacji na grupy badane był rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego. Wyróżniono trzy grupy, tzn.: **1. grupę** – obejmującą 105 chorych z niedrożnością aortalno-biodrową leczonych poprzez implantację dakronowych protez aortalno-dwuudowych; **2. grupę** – obejmującą 119 chorych z tętniakami aorty brzusznej,

leczonych klasycznie poprzez wycięcie tętniaków i implantowanie protez aortalno-aortalnych, aortalno-(dwi)biodrowych lub aortalno-(dwi)udowych, oraz **3. grupę** – obejmującą 85 chorych z tętniakami aorty brzusznej leczonych wewnątrznaczyniowo poprzez implantowanie stentgraftów aortalno-dwubiodrowych.

U wszystkich pacjentów zebrano wywiad, przeprowadzono badanie przedmiotowe, wykonano badania laboratoryjne i ultrasonograficzne metodą Dopplera. To ostanie wykonano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Flebologicznego, co najmniej trzykrotnie, tzn. w przeddzień operacji, w dniu zakończenia hospitalizacji oraz w 30 dni po opuszczeniu szpitala.

Krew do badań laboratoryjnych pobierano u wszystkich pacjentów w przeddzień operacji, na czczo, zawsze w godzinach porannych.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu stosowano farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową. Pacjentom podawano dalteparynę w dawce 5000 j lub enoksaparynę w dawce 40 mg podskórnie. Pierwszą dawkę podawano po upływie 6 godzin po zakończeniu operacji, a kolejne co 24 godziny. Podaż leku kontynuowano do dnia zakończenia hospitalizacji.

Na wykonywanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 1083/13.

Wyniki - Wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych (PZZ) w całym okresie obserwacyjnym wykryto u 57 pacjentów (19,19%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania tego powikłania w poszczególnych grupach badanych.

Wystąpienie zakrzepicy żyłnej podczas hospitalizacji wykryto u 38 pacjentów (12,29%). W 37 przypadkach była to zakrzepica żył głębokich (ZŻG), w jednym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (ZZŻP). Wystąpienie zatorowości płucnej (ZP) wykryto u 4 chorych (1,29%), po 2 w grupach operowanych klasycznie. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowych i zatorowości płucnej w poszczególnych grupach.

Wystąpienie zakrzepicy żyłnej w okresie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji wykryto u 22 pacjentów (12,29%). W 2 przypadkach było to ZZŻP, w kolejnych 2 progresja postaci obwodowej ZŻG do postaci proksymalnej. W pozostałych przypadkach były to nowe przypadki ZŻG. U jednego pacjenta wykryto zatorowość płucną (1,04%) w przebiegu ZŻG. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania PZZ w poszczególnych grupach.

Obserwowano znamiennej zależność pomiędzy wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych a płcią (6,67% u kobiet v. 21,43% u mężczyzn), dodatnim wywiadem w kierunku przebiecia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (19,23% z ujemnym wywiadem v. 28,57% po przebyciu ZZG i 66,67% po przebyciu ZZZP), występowaniem zmian martwiczych na kończynach (17,31% bez obecności zmian v. 34,24% w przypadku obecności zmian), wiekiem pacjentów, stężeniem albumin i liczbą leukocytów w surowicy krwi, stężeniem fibrynogenu i liczbą płytek krwi, objętością krwi utraconej podczas operacji, liczbą przetoczonych jednostek masy erythrocytarnej i osocza oraz liczbą dni przebywania na oddziałach intensywnej opieki medycznej i chirurgicznym. W przypadku obecności przecieku do worka tętniaka u pacjentów 3. grupy istotne ryzyko wystąpienia PZZ związane było z obecnością endoliku typu 1 (40% dla typu 1 i 5,26% dla typu 2).

Wnioski - Na podstawie przeprowadzonych obserwacji i analiz określono następujące wnioski: (1) pomimo rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej populacja pacjentów poddanych dużym zabiegom rewaskularyzacyjnym w odcinku aortalno-biodrowo-udowym charakteryzuje się średnim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, wśród których dominuje obwodowa postać zakrzepicy żył głębokich; (2) 2/3 przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych powstaje w okresie hospitalizacji, w trakcie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej; pozostałe 1/3 przypadków dotyczy pacjentów po zakończeniu hospitalizacji, przy czym zdecydowana większość epizodów zakrzepicy przebiega bezobjawowo; (3) rutynowe stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest bezpieczne - u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia powikłań krwotocznych poza obszarem operacji lub też zaburzeń miejscowych i laboratoryjnych związanych z podawaną substancją czynną; (3) występują zależności pomiędzy wystąpieniem PZZ a płcią męską, przebytymi epizodami choroby zakrzepowo-zatorowej, współistnieniem zmian martwiczych na kończynach, niskim stężeniem albumin i liczbą leukocytów, dużą utratą krwi i liczbą przetoczonych jednostek masy erythrocytarnej i osocza oraz długością pobytu na oddziałach intensywnej opieki medycznej i chirurgicznych; z tego powodu do grupy ryzyka należy zaliczyć mężczyzn, ze zmianami na kończynach mogących utrudnić postępy rehabilitacji ruchowej, wyniszczonych (niedożywionych), którzy przebyli zabieg związany z dużą utratą krwi i długotrwałą hospitalizacją po operacji; oraz (4) uwzględniając powyższe wnioski należy:

A - rozpatrzyć celowość wprowadzenia rutynowych badań dupleksowych układu żylnego u wszystkich pacjentów, poddanych dużym zabiegom naczyniowym, przed zakończeniem hospitalizacji w celu wykrycia bezobjawowych przypadków zakrzepicy żyłnej;

B - rozpatrzyć celowość przedłużonego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych po zakończeniu hospitalizacji, szczególnie w przypadku mężczyzn wyniszczonych, ze zmianami martwiczymi i pozakrzepowymi na kończynach, po dużej utracie krwi i długotrwałej hospitalizacji; oraz

C - zaplanować i przeprowadzić prospektywne i randomizowane badanie nad przydatnością i bezpieczeństwem stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów naczyniowych, z udziałem grup stosującej profilaktykę i placebo.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Jennifer Hill,¹ Tom Treasure,² on behalf of the Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 334: 1053-1055
2. Heit JA. The epidemiology of thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28; 370-372
3. Nordstrom M. A prospective study of the incidence of DVT within a defined urban population. *J Int Med.* 1992; 232: 155-159
4. Meissner M, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. *Vascular Surgery*. Wyd. 5, Saunders Philadelphia 2000: 1920-1937
5. Łopaciuk S (red) *Zakrzepy i zatory*. Wyd. II. PZWL Warszawa 2002
6. Szczeklik A. (red) *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2012
7. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1249-1256
8. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 17-26
9. Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: What is the link? *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 527– 545
10. Manly DA, Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in venous thrombosis. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 515– 525
11. Sevitt S. Thrombosis and embolism after injury. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1970; 4: 86– 101
12. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Van Kampen RJ, Kenis H, Hemker HC, Giesen PL, Heemskerk JW. Initiating and potentiating role of platelets in tissue factor-induced

- thrombin generation in the presence of plasma: subject-dependent variation in thrombogram characteristics. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 476– 484.
13. Spivak J. Daily aspirin- only half the answer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 99– 101
 14. Vaya A, Mira Y, Martinez M, Villa P, Ferrando F, Estelles A, Corella D, Aznar J. Biological risk factors for deep vein thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002; 26: 41– 53
 15. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1182– 1189
 16. Owens AP III, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res*. 2011; 108: 1284– 1297
 17. Ten VS, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 242-250
 18. Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1728-1730
 19. Op den Buijs J, Musters M, Verrips T, Post JA, Braam B, Van Riel N. Mathematical modeling of vascular endothelial layer maintenance: the role of endothelial cell division, progenitor cell homing and telomere shortening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2651-H2658
 20. Zawilska K. Wytuczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Med Prakt* 2005; 6 (supl): 1-56
 21. Jędrusik P. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Nowa Klin* 2003; 10; 923-929
 22. Jaffer AK, Brotman DJ. Prevention of venous thromboembolism in the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 93-111
 23. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619

24. Arcelus JL, Caprini JA, Monreal M et al. The management and outcome of acute venous thromboembolism a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003; 38: 916-922
25. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC et al. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006; 367: 832-838
26. Margery J, Bonnichon A, Hardy K et al. The risk of thrombembolism in airline passengers. *Rev Pneumol Clin* 2004; 60: 327-331
27. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncol* 2003; 8: 381-388
28. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-410
29. Kaczyńska A, Pruszczyk P. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w różnych sytuacjach klinicznych w oparciu o wytyczne dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ACCP7). *Stand Med* 2004; 1: 1122-1134
30. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-621
31. Sosin MD, Bhatia G, Davis RC et al. Congestive heart failure and Virchow's triad: a neglected association. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153: 411-416
32. Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud JM et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-1114
33. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-980
34. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:477-486.
35. Bergquist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *Br Med. J* 1986; 292: 658-659

36. Samama MM, Simonneau G, Weintin JP et al. Sirius study: epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis of the lower limbs in community practice. *Thromb Haemost* 1993; 69 :763
37. Sobański P. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa. *Terapia* 1999; 7: 32-38
38. Middeldrop S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2(suppl): 3-9
39. Wu O: Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (suppl): 18-27)
40. Filipecki S. Epidemiologia i czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W: Łopaciuk S: *Zakrzepy i zatory*. Warszawa 2002: 337-346
41. Burkman RT. Venous thromboembolism and oral contraceptives: current status and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 143-147
42. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 84-92
43. Kelly J, Rudd A, Levis RR et al. Screening for proximal deep vein thrombosis after acute ischemic stroke: a prospective study using clinical factors and plasma D-dimers. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1321-1326
44. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71-77
45. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F et al. Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 480-485
46. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al. The effect of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265-274
47. Łopaciuk S, Bykowska K, Vertun-Baranowska B et al. Występowanie czynnika V Leiden wśród chorych na zakrzepicę żylną i kliniczna charakterystyka nosicieli tej mutacji. *Acta Haemat Pol* 1997; 28 (suppl): 317

48. Bank I, Middeldorp S, Buller H. Hereditary and acquired thrombophilia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2000; 21: 467-476
49. Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and acquired thrombophilias. *Reprod Sci* 2014; 21: 167-182
50. Horne MK, Mc Closkey DJ. Factor V Leiden as a common genetic risk factor for venous thromboembolism. *J Nurs Scholarsh* 2006; 38: 19-25.
51. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from a basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94: 907-915
52. Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpentier P et al. Consensus statement: thrombophilia and venous thromboembolism. *Int Angiol* 2005; 1: 1-26
53. Poli D, Gensini GF. Antiphospholipid syndrome and venous thromboembolism: the role of inherited thrombophilia. *Ann Ital Med. Int* 2005; 20: 218-223
54. Wells PS., Anderson DR, Bormanis J, Guy F. et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798
55. Zawilska K, Bała M, Błędowski P et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej- aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna* 2012
56. Hajduk B, Małek G. Rozpoznawanie zakrzepicy żył głębokich [w] Łopaciuk S. *Zakrzepy i zatory.* Warszawa 2002: 347-364
57. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 864-871
58. Ahearn GS, Bounameaux H. The role of the D-dimer in diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2000; 21: 521-536
59. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004; 116: 291-299
60. Hochuli M, Duewell S, Frauchiger B. Quantitative d-dimer levels and the extent of venous thromboembolism in CT angiography and lower limb ultrasonography. *Vasa.* 2007; 36: 267-274

61. Hess S, Madsen PH, Jorgensen HB et al. Diagnostic imaging in acute pulmonary embolism. The use of spiral computed tomography, lung scintigraphy and echocardiography. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3870-3875
62. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975; 17: 247-257
63. Schellong SM. Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10: 350-355
64. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 412-422.
65. Hawro P, Gabriel M, Madycki G, Kuczmik W, Urbanek T. Zalecenia dotyczące wykonywania ultrasonograficznego badania dopplerowskiego żył kończyn dolnych Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej i Polskiego Towarzystwa Flebologicznego. *Acta Angiol;* 19: 99-117.
66. Kluge A, Mueller C, Strunk J et al. Experience in 207 combined MRI examination for acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1686-1696
67. Gary T, Steidl K, Belaj K, Hafner F et al. Unusual deep vein thrombosis sites: magnetic resonance venography in patients with negative compression ultrasound and symptomatic pulmonary embolism. *Phlebology.* 2014; 29: 25-29.
68. Edwards D, Lewis J, Battle M et al. ^{99m}Tc NC100668, an agent for imaging venous thromboembolism: The effect of anticoagulant or thrombolytic therapy on the uptake and retention of radioactivity of in blood clots in vivo. *Nucl Med. Commun* 2007; 28: 55-62
69. Poulouse KP, Kapcar AJ, Reba RC. False positive ¹²⁵I fibrinogen test. *Angiology* 1976; 27: 258-61.
70. LeeCh, Hankey GL, Ho WK et al. Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. *Med. J Aust* 2005; 182: 569-574
71. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet* 1999; 353: 1386-1389

72. Nijkeuter M, Huisman MV. Diagnostic methods in pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2005; 16: 247-256
73. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuenemann HJ for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supp): 7S-47S
74. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD003679.
75. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna Wydanie specjalne* 2012
76. Levitan B, Yuan Z, Turpie AG, Friedman RJ et al. Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 26: 10: 157-67
77. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014
78. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, Ntita K, Salmistraro G, Frangos C, Rossi F, Cordova R, Franz F, Zucchetta P, Kontothanassis D, Andreozzi GM; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group). Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149: 73-82)
79. Ścisło L, Walewska E, Szczepanik AM. et al. Stan odżywienia pacjentów z rakiem żołądka przed zabiegiem chirurgicznym. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne.* 2011; 2: 70-75
80. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256: 744-749.

81. Collins R, Scrimgeor A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1162-1173.
82. Hull RD, Raskob DE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism: a review. *Chest* 1986; 89: 374S-381S.
83. Taylor LM, Chitwood RW, Dalman RL et al. Antiphospholipid antibodies in vascular surgery patients: a cross-sectional study. *Ann Surg* 1994; 220: 544-551.
84. Ray SA, Rowley MR, Loh A et al. Hypercoagulable states in patients with leg ischemia. *Br J Surg* 1994; 81:811-814.
85. Ouriel K, Green RM, DeWeese JA et al. Activated protein A resistance: prevalence and implications in peripheral occlusive disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 46-52.
86. Ameii FM. Regarding the incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1995; 21: 540-541.
87. Robinson MH, Studley JG, Powis SJ. Anticoagulation in abdominal aortic aneurysm surgery: the approach of vascular surgeons in Great Britain and Ireland. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 141-143.
88. Jennings S, Cass AJ, Heather BP, Greenhalgh RM. Coagulation changes during major surgery and relationship to post-operative deep vein thrombosis. *J Cardiovasc Surg* 1981; 22: 327-329.
89. Nicolaides AN. Prevention of deep venous thrombosis. *Geriatrics* 1973; 28: 69-75.
90. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physician Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S
91. Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. *Acta Med Croatica.* 2009; 63: 297-305
92. Liew NC, Chang YH, Choi G, Chu PH, Gao X, Gibbs H, Ho CO, Ibrahim H, Kim TK, Nicolaides AN, Oh D, Pratama D, Ramakrishnan N and Asian Venous Thrombosis Forum. Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2012; 31: 501-16.

93. Malkov OA, Dolgikh VT, Lukach VN. Complex prevention of thrombotic complications in patients with colorectal cancer during different stages of surgical treatment *Anesteziol Reanimatol.* 2001; 5: 52-4
94. Hollyoak M, Woodruff P, Muller M, Daunt N et al. Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: A frequent finding without prophylaxis. *J Vasc Surg* 2001; 34: 656-660.
95. Passman MA, Farber MA, Marston WA, Carlin ME et al. Prospective screening for postoperative deep thrombosis in patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2000; 32: 669-675.
96. Belch JJ, Lowe GD, Pollock JD, Forbes CD et al. Low dose heparin in the prevention in deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980; 42: 1429-1433.
97. Bani-Hani M, Titi M, Al-khaffaf H. Deep venous Thrombosis after Arterial Surgery a Literature Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 565-573.
98. Guyatt GH, Elie A, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (Suppl):7S–47S
99. Satiani B, Kuhns M, Evans WE. Deep venous thrombosis following operations upon the abdominal aorta. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 241-245.
100. Saarinen J, Sisto T, Laurikka J, Salenius J-P et al. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in vascular procedures. *VASA* 1995; 24: 126-129.
101. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, Lilly MP et al. A randomized prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 499-504.
102. Farkas JC, Chapuis C, Combi S, Silsiguen M et al. A randomized controlled trial of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 554-556.
103. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997; 6: 65-68.

104. Olin JW, Graor RA, O'Hara P, Young JR. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037-1041.
105. Angelides NS, Nicolaidis AN, Fernandes J, Gordon-Smith I et al. Deep venous thrombosis in patients having aortoiliac reconstruction. *Br J Surg* 1977; 64: 517-518.
106. Harstuck JM, Greenfield DJ. Postoperative thromboembolism. *Arch Surg*; 107: 733-739.
107. AbuRahma AF, Woodraff BA, Lucenete FC. Edema after femoropopliteal bypass surgery: lymphatic and venous theories of causation. *J Vasc Surg* 1990; 11: 461-467.
108. Hamer JD. Investigation of oedema of the lower limb following successful femoropopliteal by-pass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59: 979-982.
109. de Maistre E, Terriat D, Lesne-Padieu A-S, Abello N et al. High incidence of venous thrombosis after surgery for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009; 49: 596-601.
110. Hirsh J, Hull RD, Rashob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8 (6 suppl. B): 114B -127B.
111. Michiels JJ, Gadisseur A, Van Der Planken M, Schroyens W. et al. A critical appraisal of non-invasive diagnosis and exclusion of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism: how many tests do we need? *Int Angiol.* 2005; 24: 27-39.
112. Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-1641.
113. Lohr JM, Hasselfeld KA, Byrne MP et al. Does the asymptomatic limb harbor deep venous thrombosis? *Am J Surg* 1994; 168: 184-187.
114. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM et al. Deep vein thrombosis associated with lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 1995; 22: 612-615.
115. Spebar MJ, Collins Jr GJ, Rich NM, Kang IY et al. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981; 142(6): 649e50.

116. Browse NL, Clapham WF, Croft DN, Jones DJ. Diagnosis of established deep vein thrombosis with the ¹²⁵I fibrinogen uptake test. *Br Med J* 1971; 4: 325.
117. Reilly MK, McCabe CJ, Abbott WM, Brewster DC et al. Deep venous thrombophlebitis following aortoiliac reconstructive surgery. *Arch Surg* 1982; 117(9): 1210e1.
118. Labropoulos N, Leon M, Kalodiki E, al. Kutoubi A et al. Color flow duplex scanning in suspected acute deep vein thrombosis, experience with routine use. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 49-52.
119. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE. Diagnosis of deep venous thrombosis: a prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation* 1989; 79: 810-814.
120. Ostrowski M. Diagnosis of postoperative thromboembolism by radioisotope methods. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1979; 51: 697-701
121. Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, Prins MH et al. Accuracy of ultrasound for the diagnostics of deep venous thrombosis in asymptomatic after orthopedic surgery. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53.
122. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C et al. Natural history of deep vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230-232.
123. Rainey CE, Taysom DA, Rosenthal MD. Upper extremity deep venous thrombosis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014; 44: 313
124. Jain P, Ward E, Nevatte T, Roffe C. Incidence of venous thromboembolism in the wake of the Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) study. *Stroke.* 2013; 44: 2910-2912
125. Burke B, Kumar R, Vickers V, Grant E et al. Deep Vein Thrombosis After Lower Limb Amputation. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 145-149.
126. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Semin Nucl Med.* 2001; 31: 90-101
127. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis: a wolf in sheep's clothing. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2131-2138.

128. Lindblad B, Stemby NM, Bergquist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-712
129. Pawlaczyk-Gabriel K. Wpływ różnych metod leczenia zabiegowego oraz kompresjoterapii na funkcję śródbłonna i stan mikrokrążenia skórniego u pacjentów z zaawansowaną miażdżycową niedrożnością udowo-podkolanową. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu 2011.
130. Myhre HO, Storen EJ, Ongre A. The incidence of deep venous thrombosis in patients with leg oedema after arterial reconstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 8: 73-6.
131. Libertiny G, Hands I. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999; 86: 907-910.
132. Heijer MD, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Me* 1996; 334: 756-762.
133. Clagett CP, Anderson FA, Levine MN et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102: 391S-407S.

PODZIĘKOWANIA

Prof. dr. hab. n. med. Andrzejowi Tykarskiemu dziękuję za umożliwienie przeprowadzenia przewodu doktorskiego w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Prof. dr hab. n. med. Grzegorzowi Oszkinisowi, kierownikowi Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dziękuję za umożliwienie dostępu do chorych i ich dokumentacji medycznej, do Pracowni Badań Nieinwazyjnych Naczyń oraz za pomoc w przeprowadzeniu badań.

Pani dr hab. n. med. Katarzynie Pawlaczyk-Gabriel z Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Naczyń, mojemu Promotorowi, serdecznie dziękuję za inspirację, wielogodzinne konsultacje i wielką życzliwość.

