

Czy można stosować antywitaminy K w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej? — na marginesie zaleceń *Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” 2008*

May antivitamin K be used in prevention of venous thromboembolic disease? — some comments on "Polish Consensus" 2008

Maciej Krzanowski¹, Jacek Sptawiński²

¹Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Cieszynie

²Zakład Farmakologii Narodowego Instytutu Leków w Warszawie

Obowiązujące obecnie w Polsce wytyczne budzących szacunek ekspertów i towarzystw naukowych dostarczają dwóch różnych odpowiedzi na pytanie zawarte w tytule.

W 2005 roku w czasopiśmie *Medycyna Praktyczna* opublikowano *Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej*. U chorych poddawanych endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego wytyczne opublikowane w piśmie *Medycyna Praktyczna* [1] zalecają alternatywnie podawanie heparyn drobnocząsteczkowych, fondaparinuksu lub acenokumarolu. Stosowanie tego ostatniego należy rozpocząć w przeddzień operacji i modyfikować dawkę leku, aby wskaźnik INR wynosił 2,0–3,0. Wytyczne zostały przyjęte i rekomenduje je siedemnaście towarzystw medycznych oraz Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, ale nie Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne. Oparto je na zaleceniach *American College of Chest Physicians* [2].

Odmierna odpowiedź na pytanie o prewencję choroby zakrzepowo-zatorowej pojawiła się we wspomnianych w tytule zaleceniach *Konsensusu Polskiego* [3]. Różnica między tymi dwoma stanowiskami jest taka, że w *Konsensusie Polskim* nie zaleca się stosowania antyvitamin K w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a wyłącznie heparyny drobnocząsteczkowe

lub fondaparinuks. Pod wskazaniem konsensusu podpisało się Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne oraz cztery naukowe towarzystwa medyczne, których podpisy znajdują się także pod wytycznymi opublikowanymi w czasopiśmie *Medycyna Praktyczna* (!).

Te dwa różne stanowiska nie są opiniami pojedynczych autorów, ale eksperckich gremiów. Nazywają się wytycznymi lub zaleceniami, zatem zasługują na miano obowiązujących standardów. Jeżeli przyjąć, że standard jest dla „szeregowego” lekarza nakazem postępowania, to obecnie w Polsce w zakresie prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej istnieje swoista „dwuwładza”. Należy dodać, że w później ogłoszonym *Konsensusie Polskim* nie uzasadniono, dlaczego różni się on od zaleceń opublikowanych w *Medycynie Praktycznej*, co więcej — o ich istnieniu nawet nie wspomniano, choć przewodnicząca Grupy Roboczej opracowującej wytyczne zawarte w *Medycynie Praktycznej* i jeden z członków Grupy znaleźli się wśród redaktorów *Konsensusu Polskiego*. Warto jeszcze wspomnieć, że *Konsensus Międzynarodowy* [4], na którego podstawie zalecenia powstały *Konsensusu Polskiego*, dopuszcza profilaktyczne stosowanie antyvitamin K w artroplastyce stawu kolanowego i złamaniu szyjki kości udowej. Jednakże autorzy *Konsensusu Polskiego* — jak piszą — oparli swe za-

Address for correspondence:

Maciej Krzanowski
Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej
ul. Bielska 4, 43–300 Cieszyn
e-mail: makrzan@wp.pl

leczenia nie tylko na dowodach z badań naukowych, ale też na opiniach polskich ekspertów i tłumaczą ewentualne różnice „polską specyfiką”. Te polskie opinie nie znalazły się w wykazie piśmiennictwa zaleceń *Konsensusu Polskiego*.

Ostatnio ukazała się kolejna edycja wytycznych amerykańskich [5]. W kwestii zasadniczej nie odbiegają one od poprzednich. W celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u chorych poddawanych operacjom artroplastyki stawu kolanowego lub biodrowego zaleca się stosowanie jednego z trzech antykoagulantów: heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparinuksu, antywitamin K. Każdemu z tych leków przypisuje się taką samą wartość terapeutyczną, a mianowicie IA („zalecenie silne, dane postępowanie można stosować bez zastrzeżeń u większości pacjentów i w większości sytuacji”). W prewencji zakrzepów u chorych leczonych z powodu złamania szyjki kości udowej zalecenia najsilniejsze (IA) przyznano fondaparinuksowi, a z mocą IB („zalecenie silne, dane postępowanie można stosować u większości pacjentów i w większości sytuacji”) heparynom drobnocząsteczkowym lub antywitaminom K.

Komentując te różnice, warto jeszcze dodać, że w bogatym piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia pojawiają się wzajemnie niepokrywające się wnioski z metodycznie wiarygodnych obserwacji wskazujących, że właśnie ta, a nie inna metoda prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest najskuteczniejsza. Jest to nierzadki w medycynie przykład odmienności poglądów dotyczących sposobów postępowania w określonych sytuacjach, przy czym różnice w przekonaniach poszczególnych autorów są większe niż różnice w zakresie skuteczności porównywanych metod.

Z ogromnej pozycji piśmiennictwa dotyczącego tego tematu można wyłowić następujące konstatacje:

- żaden ze stosowanych w prewencji zatoru tętnicy płucnej leków (fondaparinuks, heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, antywitamina K) nie zapobiega mu w 100% [6–8];
- wśród 762 pozycji piśmiennictwa cytowanych przez *Konsensus Międzynarodowy* ani w piśmiennictwie podanym przez *Konsensus Polski*, a także materiałach Medline nie można znaleźć prac stanowiących bezdyskusyjny dowód, że któryś ze wspomnianych leków skuteczniej zapobiega zatorom tętnicy płucnej lub skutkuje mniejszą śmiertelnością niż pozostałe.

Czyli bez względu na to, czy lekarz będzie stosować prewencję choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z wytycznymi opublikowanymi w *Medycynie Praktycznej* czy zawartymi w *Konsensusie Polskim*, może się

spotkać z fatalnym niepowodzeniem, ale nie będzie to zależęć od wyboru metody. Co więcej, część autorów uznaje, że antykoagulacja zapobiega zakrzepicy żyłnej, jednak nie potwierdza jej wpływu na ograniczenie występowania zatorów tętnicy płucnej [7, 8] lub nie dostrzega wyraźnego związku między zakrzepowym zapaleniem żył głębokich a zatorom tętnicy płucnej [9, 10]. Wśród 50 chorych z potwierdzonym zatorom tętnicy płucnej tylko u 6 stwierdzono zakrzepowe zapalenie żył głębokich [11].

Należy zastanowić się, jakie są dowody na co najmniej podobną do heparyn drobnocząsteczkowych skuteczność tańszych sposobów zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej.

Szczególną pokorę wobec problemu nakazują wyniki przeglądu artykułów drukowanych w latach 1998–2007, w którym porównano wpływ stosowanej metody prewencji na ogólną śmiertelność i częstość zatorów tętnicy płucnej u 28 871 osób, u których przeprowadzono zabieg artroplastyki stawu biodrowego lub kolanowego [6]. Materiał podzielono na 3 grupy. W grupie A (20 badań, 15 839 pacjentów) chorzy otrzymywali nowsze środki przeciwkrzepliwe (heparyny drobnocząsteczkowe, fondaparinuks, ksimełagastran lub riwaroksaban). W grupie B (7193 chorych) u chorych stosowano kwas acetylosalicylowy, przerywany ucisk pneumatyczny kończyn, pacjentów tych operowano w znieczuleniu regionalnym. W grupie C (5006 badanych) pacjentom podawano warfarynę. Śmiertelność i częstość nieprowadzących do zgonu zatorów tętnicy płucnej była najniższa w grupie B, wyniki w grupie C były podobne do odnotowanych w grupie A.

Jak już wspomniano, w piśmiennictwie istnieją doniesienia wykazujące, że antywitamina K w porównaniu z heparynami drobnocząsteczkowymi są co najmniej podobnie skuteczne [6, 7, 12], istnieją również publikacje wskazujące, że to heparyny skuteczniej zapobiegają zapaleniu żył głębokich [3]. Niezależnie od skuteczności obu tych grup leków w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej należy pamiętać o niebagatelnym problemie, jaki stanowią działania niepożądane w postaci krwawień. Wydawałoby się — i takie na ogół panuje przekonanie — że ryzyko krwawienia jest mniejsze, gdy chory stosuje heparyny drobnocząsteczkowe. Nawet nie trzeba przy ich podawaniu monitorować układu krzepnięcia. Jednak również i ten pogląd nie znajduje jednoznacznego potwierdzenia. W materiale obejmującym 769 chorych [12] poddanych dużym operacjom ortopedycznym, stosujących antywitamina K, u których wartość INR utrzymywano w przedziale 1,5–2,5, krwawienie okołoperacyjne występowało istotnie rzadziej niż w przypadku podawania heparyn

drobnocząsteczkowych. Krwawienia odnotowano częściej (a to z kolei bywało źródłem infekcji rany operacyjnej) u chorych leczonych z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych w porównaniu z warfaryną w kompilacji 21 studiów dotyczących łącznie 20 523 leczonych [13], podobnie w materiale obejmującym 2437 operowanych [14]. U 290 chorych [15] poddanych endoprotezoplastyce stawu kolanowego lub biodrowego, którym podawano przez 10 dni enoksaparynę zgodnie z zaleceniami wspomnianych wytycznych amerykańskich [2], objawowa głęboka zakrzepica żylna wystąpiła u 3,8% badanych, niezakończony zgonem zator tętnicy płucnej u 1,3% pacjentów, krwawienie wymagające reoperacji i drenażu u 3,4% chorych, konieczność wydłużenia czasu hospitalizacji u 5,1% operowanych. Autor porównuje te wyniki z własnymi doświadczeniami w zakresie prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych z zastosowaniem antyvitamin K i podkreśla, że konieczność powrotu do sali operacyjnej chorych otrzymujących enoksaparynę występowała 3-krotnie częściej niż u chorych stosujących warfarynę. Ponadto w piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia pojawiają się prace uznające wprawdzie większą skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych vs. antyvitamin K w prewencji zakrzepowego zapalenia żył głębokich osób poddawanych poważnym operacjom ortopedycznym, ale korzyści te wiązały się z większą liczbą powikłań spowodowanych krwawieniem w miejscu operacji i potrzebnymi transfuzji krwi [16, 17].

Należy podkreślić, że u pacjentów leczonych za pomocą warfaryny możliwe było bezpieczne stosowanie znieczulenia rdzeniowego [18, 19], a ten typ znieczulenia zmniejsza ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Antyvitamin K sprawdzały się w prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u chorych opuszczających szpital po operacjach ortopedycznych [20-22].

Z przedstawionego przeglądu doniesień pochodzącego z krajów o wysokim poziomie opieki medycznej wynika co najmniej tyle, że u tysięcy chorych leczonych z powodu złamania szyjki kości udowej lub poddawanych artroplastyce stawu biodrowego czy kolanowego obecnie stosuje się w ortopedii również inne metody prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych niż zalecane przez *Konsensus Polski*. Jednocześnie omawiany problem różnic między standardami nie jest tylko sporem akademickim. Antyvitamin K są tańsze od heparyn drobnocząsteczkowych. W Polsce w przeliczeniu na ustaloną dzienną dawkę (DDD, *daily defined dose*) heparyny drobnocząsteczkowe są 25-krotnie droższe. Jest to więc swoisty paradoks, że ortopeda w kraju bogatszym niż Polska, w którym

poziom medycyny jest nie gorszy niż w Polsce, może korzystać w podobnych sytuacjach z tańszych sposobów prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych niż jego polski kolega.

Ani wytyczne opublikowane w *Medycynie Praktycznej*, ani *Konsensus Polski* nie rekomendują antyvitamin K w chirurgii ogólnej. Niemniej autorzy przeglądu prac z lat 1980–2003 dotyczących prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w chirurgii ogólnej podkreślają, że obok leków nowszych, właśnie ze względu na relacje kosztów i efektów, antyvitamin K są najczęściej stosowanym lekiem przeciwkrzepliwym ([23], biblioteka Cochrane'a). Sprzyja temu też zmiana poglądów dotyczących ryzyka przedawkowania leku (nie jest konieczne tak znaczne, jak uważano kiedyś, obniżanie krzepliwości).

Skoro piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia jest bogate w przeciwstawne sądy, warto poznać rozwiązania, jakie przyjęto w krajach, w których systemy zdrowotne są co najmniej nie gorsze od polskiego. O podejściu do niniejszej kwestii w Stanach Zjednoczonych świadczą cytowane wytyczne amerykańskie przewidujące w porównaniu z polską praktyką więcej przestrzeni dla tanich antyvitamin K. Pouczające są też dane prezentowane w Internecie przez Duńską Agencję Leków (<http://dkma.medstat.dk/MedStatDataViewer.php>). Dobór leków antykoagulacyjnych w Polsce i w Danii porównano w tabeli I.

Dane duńskie pochodzą ze wspomnianej informacji w Internecie. Dane dotyczące Polski pochodzą z IMS Poland (za co autorzy serdecznie dziękują). Bliska do liniowej zależność zawartości leku w opakowaniu od ceny pozwoliła ustalić w przybliżeniu (przyjmując za cenę 1 DDD heparyn drobnocząsteczkowych kwotę 6 zł, i za 1 DDD acenokumarolu 0,23 zł) ich spożycie w Polsce w DDD w 2007 roku.

Z tabeli I płynie kilka wniosków:

- Polacy zużywają na osobę ponad 2-krotnie więcej heparyn drobnocząsteczkowych niż Duńczycy i o jedną trzecią mniej antyvitamin K;
- w Danii struktura zastosowania heparyn w podziale na szpital i lecznictwo otwarte jest inna niż w Polsce. W lecznictwie szpitalnym, a więc w sytuacjach „ostrzych”, zużycie heparyn w Danii jest nawet większe niż w Polsce, ale w lecznictwie otwartym aż 13-krotnie mniejsze;
- skoro refundacja heparyn drobnocząsteczkowych w 2007 roku kosztowała Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) 279 mln zł, przy strukturze zużycia antykoagulantów w Polsce takiej jak w Danii, wydano by w 2007 roku na tę grupę leków o około 214 milionów zł mniej niż to miało miejsce.

Tabela I. Porównanie zużycia heparyn drobnocząsteczkowych i antywitamin K w Polsce i w Danii (2007 r., DDD, na 1 mieszkańca)**Table I.** A comparison of the use of LMW heparins vs. antivitamins K in Poland and Denmark (2007, DDD, per inhabitant)

	Heparyny drobnocząsteczkowe Low molecular weight heparin			Antywitamina K Vitamin K antagonists		
	Hospitalizacja Hospitalisation	Leczenie pozaszpitalne Out-of hospital	Ogółem Total	Hospitalizacja Hospitalisation	Leczenie pozaszpitalne Out-of hospital	Ogółem Total
Dania Denmark	0.71	0.1	0.81	0.05	2.75	2.80
Polska Poland	0.47	1.31	1.78	0.03	1.83	1.86

Są więc znaczne różnice w strukturze zużycia antykoagulantów w Polsce i w Danii. Można się domyślić, że jedną z przyczyn tej sytuacji jest wyznawana przez polskich ortopedów zasada, że chorzy opuszczający szpital po zabiegach ortopedycznych w celu prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinni nadal otrzymywać heparyny drobnocząsteczkowe. Tu właśnie kryje się owe 214 mln zł.

Ale na marginesie pytania: *Czy lekarz praktyk powinien stosować się do wytycznych opublikowanych w czasopiśmie Medycyna Praktyczna czy do zaleceń Konsensusu Polskiego?* warto przytoczyć propozycję zawartą w ostatnio ogłoszonych amerykańskich wytycznych dotyczących zapobiegania zakrzepicy [5]. Zaleca się w nich, aby każdy szpital tworzył własną strategię prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W Polsce jest podobnie, ale nie do końca. Wytyczne opublikowane w czasopiśmie *Medycyna Praktyczna* zalecają, aby każdy szpital opracował swoje standardy, tyle że mają one być „zgodne z wytycznymi zawartymi w tym dokumencie”. No ale skoro istnieje rozdzźwięk pomiędzy wytycznymi, to płynnie z niego też wniossek, że lekarz znający piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia może zachować dystans do standardów ogólnych. Sztywne trzymanie się standardów, które znalazły się w zaleceniach *Konsensusu Polskiego*, doprowadziło do takiej impregnacji polskich ortopedów, że u chorego przewlekłe zażywającego antywitaminę K, który złamał nogę, odstawiają acenokumarol i zalecają stosowanie heparyny.

Próby przekonania ortopedów do tańszego postępowania w prewencji zakrzepic spotykają się zwykle z tym samym argumentem *Jak się coś stanie, to nie przestzegając zaleceń, w sądzie się nie wybronię*. Uznanie prawa szpitala i jego Komitetu Terapeutycznego do własnych ustaleń stworzyłoby szansę dla ambitnego zespołu na bezpieczne korzystanie z własnych mądrości i doświadczenia i otwarcie się na doświadczenia całego świata.

Notka o autorach

Dr med. Marek Krzanowski — doradca ds. gospodarki lekiem w ZZOZ w Cieszynie.

Prof. dr hab. med. Jacek Sławiński — członek Rady Konsultacyjnej Agencji Ochrony Technologii Medycznych (AOTM)

Piśmiennictwo

- Zawilska K (2005) Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2005. *Medycyna Praktyczna*, 6 (suppl).
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al (2004) Prevention of Venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (suppl): 338S–400S.
- Tomkowski WZ, Przew. Komitetu Redakcyjnego (2007) Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej “Konsensus Polski” 2008. Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. *Acta Angiologica*, 13 (suppl C): 1C–22C.
- Nicolaidis AN, Chairman (2006) Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*, 25: 101–161.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133 (suppl 6): 381S–453S.
- Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G et al (2008) Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 466: 714–721.
- Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B (2007) Withdrawn: Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 18: CD003679.
- Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie et al (2002) Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for the hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD000305.
- Lotke PA, Lonner JH (2005) Deep venous thrombosis prophylaxis: better living through chemistry — in opposition.

- J Arthroplasty, 20 (4 suppl 2): 15–17.
10. Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM (2007) Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol*, 14: 21–32.
 11. Dahl OE, Gudmundsen TE, BjarnarAA BT et al (2003) Risk of clinical pulmonary embolism after joint surgery in patients receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis in hospital: a 10-year prospective register of 3,954 patients. *Acta Orthop Scan*, 74: 299–304.
 12. Enyart JJ, Jones RJ (2005) Low for prevention of symptomatic thromboembolism after orthopedic surgery. *Ann Pharmacother*, 39: 1002–1007.
 13. Muntz J, Scott DA, Lloyd A et al (2004) Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care*, 20: 405–414.
 14. Patel VP, Walsh M, Sehgal B et al (2007) Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 89: 33–38.
 15. Burnett RS, Clohisy JC, Wright RW et al (2007) Failure of the American College of Chest Physicians — IA Protocol for Lovenox in Clinical Outcomes for Thromboembolic Prophylaxis. *J Arthroplasty*, 22: 317–324.
 16. Hull R, Raskob G, Pineo G et al (1993) A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med*, 329: 1370–1376.
 17. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Totterman S et al (1997) Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am*, 79: 1365–1372.
 18. Markel DC, Doert T, Lincoln D et al (2007) Observational study on intrathecal and peridural changes after routine spinal and epidural anaesthesia in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*, 22: 844–848.
 19. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG et al (2006) Can epidural Anaesthesia and Warfarin be Coadministered? *Clin Orthop Relat Res* Oct 12
 20. Dhupar S, Iorio R, Healy WL et al (2006) A comparison of discharge and two-week duplex ultrasound screening protocols for deep venous thrombosis detection following primary total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 88: 2380–2385.
 21. Pellegrini VD Jr, Donaldson CT, Farber DC et al (2006) The Mark Coventry Award: Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 452: 21–27.
 22. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P et al (2002) Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med*, 162: 1966–1971.
 23. Gutt CN, Oniu T, Wolkener F et al (2005) Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*, 189: 14–22.