

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

lek. med. Marcin Warot

***Wpływ długości profilaktyki pierwotnej heparynami  
drobnocząsteczkowymi na częstość i jakość powikłań po  
operacji żyłaków kończyn dolnych***

Praca na stopień doktora nauk medycznych  
z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Paweł Chęciński

Promotor: Prof. dr hab. Paweł Chęciński

Poznań 2010

**Panu Prof. dr. hab. Pawłowi Chęcińskiemu**

Za cenne rady merytoryczne oraz pomoc

przy realizacji niniejszej pracy

składam serdeczne podziękowania



4.3.1.3.a	Zmiana średniej wartości D – dimeru w grupach grupach chorych z ZŻG i bez ZŻG w poszczególnych dniach w okresie okołoperacyjnym.....	51
4.3.1.3.b	Zmiany średnich mierzonych obwodów operowanej kończyny w dniach -1.i +7. w grupach z ZŻG i bez ZŻG.....	52
4.3.1.3.c	Nasilenie bólu w grupach C i D w okresie okołoperacyjnym.....	53
4.3.1.3.d	Wyniki analizy krzywej ROC.....	55
4.3.2	Występowanie klinicznych objawów zatorowości płucnej w obu podgrupach chorych z ZŻG.....	59
4.3.3	Rozległość krwiaka.....	59
4.3.4	Uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz chłonnych.....	60
4.3.5	Uszkodzenie nerwów.....	60
<b>5.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>61</b>
5.1	Zakrzepica żył głębokich i powierzchownych.....	61
5.2	Przydatność oznaczania D-dimeru oraz badania klinicznego w wykrywaniu pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej.....	64
5.3	Rozległość krwiaka.....	70
5.4	Uszkodzenie tętnicy, żyły udowej i naczyń chłonnych w okolicy udowej.....	73
5.5	Uszkodzenie nerwów.....	74
<b>6.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>Streszczenie/Summary.....</b>	<b>77</b>
7.1	Streszczenie.....	77
7.2	Summary.....	79
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo.....</b>	<b>82</b>

## Objaśnienia skrótów ( w kolejności alfabetycznej )

**APTT** – ( ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* ) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo - kefalinowy

**AT III** – Antytrombina III

**Ca<sup>2+</sup>** - jony wapnia

**CAVS** – ( ang. *Catheter Assisted Vein Sclerotherapy* ) - skleroterapia przy pomocy cewnika

**CEAP** – ( ang. *Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology* ) – klasyfikacja obejmująca aspekty kliniczne, etiologiczne, anatomiczne i patofizjologiczne

**CEN** – ( fr. *Comite Europeen de Normalisation* ) – Europejski Komitet Normalizacyjny

**Da** – Dalton

**EKG** - Elektrokardiogram

**EPCR** – ( ang. *Endothelial Protein C Receptor* ) – śródbłonkowy receptor dla białka C

**EVLT** – ( ang. *Endovenous Laser Treatment* ) – wewnątrżylne leczenie laserem

**FDP** – ( ang. *Fibrinogen Degradation Products* ) – produkty degradacji fibrynogenu

**HIT** – ( ang. *Heparin – Induced Thrombocytopenia* ) – trombocytopenia indukowana heparyną

**HMWK** – ( ang. *High – Molecular – Weight Kininogen* ) – kininogen wielkocząsteczkowy, czynnik Fitzgeralda

**I – XIII** – kolejne numery czynników krzepnięcia

**I<sub>a</sub>-XIII<sub>a</sub>** – kolejne numery aktywowanych czynników krzepnięcia

**ICAM** – ( ang. *Intercellular Cell Adhesion Molecule* ) – międzykomórkowa cząsteczka przylegania komórkowego

**LMWH** – ( ang. *Low Molecular Weight Heparin* ) – heparyna drobnocząsteczkowa

**LR** – ( ang. *Likelihood Ratio* ) – iloraz wiarygodności

**MHz** - Megaherc

**MSWiA** – Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji

**NMR** – ( ang. *Nuclear Magnetic Resonance* ) – Jądrowy Rezonans Magnetyczny

**NPV** – ( ang. *Negative Predictive Value* ) – ujemna wartość predykcyjna

**NYHA** – ( ang. *New York Heart Association* ) – klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego

**PAI** – ( ang. *Plasminogen Activator Inhibitor* ) – inhibitor aktywatora plazminogenu

**PCŻ** – Przewlekła Choroba Żyłna

**PL** – (ang. *Phospholipids* ) – fosfolipidy

**PPV** – ( ang. *Positive Predictive Value* ) – dodatnia wartość predykcyjna

**RF** – ( ang. *Radiofrequency* ) – częstotliwość radiowa

**ROC** – ( ang. *Receiver Operating Characteristic curve* ) – krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika

**TF** – ( ang. *Tissue Factor* ) – czynnik tkankowy, tromboplastyna

**TFPI** – ( ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor* ) – inhibitor układu zewnątrzopodowego

**t-PA** – ( ang. *tissue Plasminogen Activator* ) – tkankowy aktywator plazminogenu

**UFH** – ( ang. *Unfractionated Heparin* ) – heparyna niefrakcjonowana

**u-PA** – (ang. *urokinase – type Plasminogen Activator* ) – aktywator plazminogenu typu urokinazy

**USG** – Ultrasonografia

**VAS** – ( ang. *Visual Analogue Scale* ) – wizualna skala analogowa

**VSM** – ( łac. *Vena Saphena Magna* ) – żyła odpiszczelowa

**VSP** – ( łac. *Vena Saphena Parva* ) – żyła odstrzałkowa

**ŻChZZ** – Żyłna Choroba Zakrzepowo – Zatorowa

**ZOZ** – Zakład Opieki Zdrowotnej

**ZŻG** – Zakrzepica Żył Głębokich

## Klasyfikacja siły zaleceń

Siła zalecenia zależy od:

- stopnia pewności ekspertów, że korzyści z danego postępowania przeważają nad ryzykiem albo że nie przeważają

1- pewni

2 - niepewni

- wiarygodności danych, na podstawie których sformułowano zalecenie

**A** - dane z badań z randomizacją bez niedociągnięć metodologicznych, których wyniki są zgodne

**B** - dane z badań z randomizacją, z istotnymi ograniczeniami (niezgodne wyniki, niedociągnięcia metodologiczne)

**C** - dane z badań obserwacyjnych

**C+** - bardzo przekonujące dane z badań obserwacyjnych lub uogólnienie wyników badań z randomizacją przeprowadzonych w innej, odmiennej grupie osób niż te, których dotyczy zalecenie

Siła zalecenia	Znaczenie
<b>1A</b>	<b>zalecenie silne</b> – dane postępowanie można stosować u większości pacjentów i w większości sytuacji, bez zastrzeżeń
<b>1B</b>	<b>zalecenie silne</b> – dane postępowanie można stosować najprawdopodobniej u większości pacjentów
<b>1C+</b>	<b>zalecenie silne</b> – dane postępowanie można stosować u większości pacjentów i w większości sytuacji
<b>1C</b>	<b>zalecenie średnio silne</b> – może zostać zmienione, jeśli się pojawią nowe dane o większej wiarygodności
<b>2A</b>	<b>zalecenie średnio silne</b> – najlepsze postępowanie może być różne, w zależności od sytuacji
<b>2B</b>	<b>zalecenie słabe</b> – dla niektórych pacjentów w pewnych sytuacjach lepsze może być postępowanie alternatywne
<b>2C</b>	<b>zalecenie bardzo słabe</b> – równie zasadne mogą być inne sposoby postępowania

## Spis rycin, tabel i wykresów

### Spis rycin

Rycina 1	Schematyczne przedstawienie kaskady krzepnięcia.
Rycina 2	Sposób kompresjoterapii stosowany w badaniu.
Rycina 3	Schematyczne przedstawienie punktów na kończynie, na wysokości których dokonywano pomiaru obwodów.

### Spis tabel

Tabela 1	Klasyfikacja CEAP.
Tabela 2	Stopień refluksu w żyłach wg Hacha.
Tabela 3	Klasyfikacja stopnia ucisku wg CEN.
Tabela 4	Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej.
Tabela 5	Czynniki krzepnięcia krwi.
Tabela 6	Średni czas trwania choroby w obu grupach ( A i B ) wraz z odchyleniem standardowym
Tabela 7	Wyjściowa wartość D – dimera w obu grupach ( A i B ) wraz z odchyleniem standardowym.
Tabela 8	Średnia wartość BMI grupach A i B wraz z odchyleniem standardowym.
Tabela 9	Wyjściowy poziom bólu w badanych grupach ( A i B ) wraz z odchyleniem standardowym.
Tabela 10	Średnia wartość BMI w grupie pacjentów z ZZG i bez ZZG wraz z odchyleniem standardowym
Tabela 11	Tablica częstości dla D – dimera
Tabela 12	Czułość, swoistość, PPV, NPV, LR w odniesieniu do D – dimeru w wykrywaniu pooperacyjnej ZZG
Tabela 13	Zmiana średniej wartości D – dimeru w grupach chorych z ZZG i bez ZZG
Tabela 14	Porównanie średniej wartości obwodów operowanej kończyny w dniach -1 i +7 w grupach z i bez ZZG
Tabela 15	Średnie nasilenie bólu w grupie pacjentów z ZZG i bez ZZG
Tabela 16	Wynik analizy krzywej ROC
Tabela 17	Uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz chłonnych w grupach A i B
Tabela 18	Ocena prawdopodobieństwa ZZG w skali Wellsa



## Spis wykresów

Wykres 1	Średni wiek pacjentów w grupach ( A i B ) wraz z odchyleniem standardowym.
Wykres 2	Liczba kobiet i mężczyzn w grupach A i B
Wykres 3	Liczba chorych z refluksem III i IV stopnia w grupach A i B.
Wykres 4	Całkowita liczba przypadków zakrzepicy żyłnej w grupach A i B
Wykres 5	Liczba przypadków zakrzepicy żył głębokich w grupach A i B
Wykres 6	Całkowita liczba przypadków zakrzepicy żył głębokich w zależności od wieku
Wykres 7	Liczba przypadków zakrzepicy żył powierzchownych w grupach A i B.
Wykres 8	Zmiana średniej wartości D – dimeru w grupach chorych z ZZG i bez ZZG
Wykres 9	Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „b”.
Wykres 10	Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „c”.
Wykres 11	Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „d”.
Wykres 12	Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „f”.
Wykres 13	Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „g”.
Wykres 14	Krzywa ROC dla wartości D – dimera oznaczonego w dniu 7.
Wykres 15	Średnie nasilenie bólu w grupie pacjentów z ZZG i bez ZZG
Wykres 16	Liczba przypadków zatorowości płucnej w podgrupach chorych z ZZG
Wykres 17	Ocena rozległości pooperacyjnego krwiaka w grupach A i B
Wykres 18	Liczba przypadków parestezji w grupach A i B w zależności od stopnia refluksu

# 1. WSTĘP

## 1.1 Informacje ogólne

Przewlekła choroba żylna wraz ze swoimi następstwami to jedna z najstarszych chorób rodzaju ludzkiego, której pojawienie się w toku ewolucji jest – według jednej z teorii - związane z przyjęciem przez człowieka postawy stojącej.[1] Jest ona obok żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej jedną z dwóch manifestacji patologii żyłnej.

Istotą problemu są – wrodzone lub nabyte – zaburzenia odpływu krwi w obrębie układu żył kończyn dolnych. Podwyższone ciśnienie żyłne wywołane niewydolnością zastawek doprowadza do strukturalnych i czynnościowych zmian w ścianie żyły a następnie w otaczających je tkankach, co manifestuje się m.in. żylakami, zmianami troficznymi lub owrzodzeniami żylnymi. Zastój krwi doprowadza zwłaszcza do uszkodzenia zastawek żylnych, może być również przyczyną zakrzepicy żyłnej, która nasila w konsekwencji przebieg niewydolności.

Wskutek tego proces chorobowy przyjmuje typowy mechanizm „błędnego koła”.

Przewlekła choroba żylna to jednostka nozologiczna, która w sposób istotny generuje koszty jej leczenia, wpływa na utratę zdolności do pracy i obniża jakość życia.[2,3,4,5]

Pierwszy opis dotyczący chorób żył jest prawdopodobnie zawarty w papirusie pozyskanym w 1872 roku przez Georga Ebersa i nazwanym jego nazwiskiem. Jest on datowany na ok. 1550 rok p.n.e. Znajduje się w nim m.in. opis żylaków – są to „ rozszerzenia wijące się na podobieństwo węża”. [6]Hipokrates z Kos (460-377r. p.n.e.) w swoim dziele „De vulneribus” opisał leczenie żył i owrzodzeń poprzez „nakłuwanie i

bandażowanie”. Twierdził także, że owrzodzenia pojawiają się częściej u jeżdżących konno i jako pierwszy opisał stwardnienie żyły spowodowane jej wcześniejszym punktowaniem. [7] W czasie panowania Rzymian Aulus Cornelius Celsus (ok. 25r. p.n.e. – ok.50r.n.e.) w swoim dziele „De re medicina” zalecał wrywanie żyłaków haczykiem lub ich wypalanie, jak również bandażowanie kończyn dolnych. Twórca teorii humoralnej Claudius Galen (130 – 200r. n.e.) podwiązywał żyłaki i usuwał odcinek między podwiązkami. Nadmiar „gęstej” krwi miał wydobywać się przez owrzodzenie żyłne, stąd nie zalecał bandażowania chorej kończyny aby nie wtlaczać choroby do wnętrza. Poglądy Galena przetrwały w Europie aż do XVIII wieku. W 1676 roku Richard Wiseman zaprezentował sznurowaną pończochę służącą leczeniu owrzodzeń goleni. [8] W 1856 roku Rudolf Virchow opublikował pracę dotyczące związku zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej a w 1868 John Gay opisał perforatory goleni. [9,10] W 1884 roku Madelung opisał sposób wycięcia żyłaków stosowany do dzisiaj. Od 1907 Wiliam Babcock rozpoczął usuwanie żył powierzchownych przy użyciu sondy z dwoma główkami. [11] Metoda ta jest z niewielkimi modyfikacjami jest stosowana do dziś. Prace Warwicka, Dodda i Cocketta z lat 30-tych XX wieku doprowadziły do poznania znaczenia perforatorów, co spowodowało skuteczne leczenie ich niewydolności. Duże znaczenia w rozwoju diagnostyki chorób żył miało zastosowanie w 1960 roku przez Satomurę i Kanecko miernika przepływu opartego na zjawisku dopplera. [12] W Polsce oryginalne badania dot. chorób żył prowadzili Rafał J. Czerwiakowski, Jakób Szymkiewicz, Władysław Matlakowski, Zdzisław Sławiński. Zwłaszcza koncepcja usuwania wszystkich żyłakowato zmienionych naczyń (Matlakowski 1890), czy wkład w naukę o zastawkach żylnych ( Sławiński 1901) odegrały znaczącą rolę w rozwoju chirurgii układu żylnego w Polsce. [13,14]

## **1.2 Patofizjologia przewlekłej choroby żylniej. Żylaki kończyn dolnych.**

Przewlekła choroba żylna kończyn dolnych to zespół objawów będący skutkiem czynnościowego lub strukturalnego uszkodzenia naczynia żylnego. Choroba ta nie ogranicza się wyłącznie do samych naczyń żylnych ale dotyczy także skóry, tkanki podskórnej i mięśni. Prawidłowo funkcjonujące zastawki żylnie kończyn dolnych zapobiegają cofaniu się krwi w żyłach powierzchownych i głębokich po przyjęciu postawy stojącej oraz przepływowi krwi przez naczynia przeszywające z układu głębokiego do powierzchownego w czasie skurczu mięśni.

Zniszczenie lub niewydolność zastawek powoduje wzrost ciśnienia słupa krwi w naczyniach żylnych co prowadzi do powstania przewlekłego procesu zapalnego, który może objawiać się klinicznie w postaci uczucia „ciężkości nóg”, obrzęków, żylaków, zmian troficznych czy owrzodzeń goleni.

Żylaki kończyn dolnych są jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych przewlekłej choroby żylniej. W krajach uprzemysłowionych choroba dotyka blisko co drugą osobę powyżej 40 roku życia, z przewagą kobiet ( 40-60%) w stosunku do mężczyzn (25-30%).

[15] Roczna zapadalność wynosi 2,6% dla kobiet i 1,9% dla mężczyzn.[16] Obecność żylaków rozpoznano u 10 % uczniów w wieku 10-12 lat w liceum w Bochum. [17]

Klasyfikację przewlekłej choroby żylniej obejmującą aspekty kliniczne, etiologiczne, anatomiczne i patofizjologiczne (CEAP) przedstawia tabela 1.[18]

## KLASYFIKACJA CEAP

KLASYFIKACJA KLINICZNA ( C )	KLASYFIKACJA ANATOMICZNA ( A )
<p>s – obecność objawów klinicznych  a – brak objawów klinicznych  0 – zmiany niewidoczne i niewyczuwalne  1 – teleangiektazje ( do 1 mm ), żyły siatkowate ( 1 – 3 mm )  2 – żylaki ( &gt; 3 mm ), również żyły o prostym przebiegu z refluksem  3 – obrzęk bez zmian skórnych  4 – zmiany skórne  4a – wynaczynienia krwi, wyprysk  4b – <i>atrophie blanche, lipodermatosclerosis</i>  5 – wygojone owrzodzenie żylne  6 – czynne owrzodzenie żylne</p> <p><b>KLASYFIKACJA ETIOLOGICZNA ( E )</b></p> <p>E<sub>c</sub> – zmiany o charakterze wrodzonym  E<sub>p</sub> – zmiany o charakterze pierwotnym, o nieznanym przyczynie  E<sub>s</sub> – zmiany o charakterze wtórnym lub o znanym przyczynie  E<sub>n</sub> – brak zdefiniowanej etiologii żylnej</p> <p><b>KLASYFIKACJA PATOFIZJOLOGICZNA ( P )</b></p> <p>P<sub>r</sub> – obecność refluku żylnego  P<sub>o</sub> – obecność niedrożności  P<sub>r,o</sub> – refluks i niedrożność  P<sub>n</sub> – brak zmian patofizjologicznych w żyłach</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• naczynia powierzchowne ( S )</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. teleangiektazje, żyły siatkowate</li> <li>2. żyła odpiszczelowa powyżej kolana</li> <li>3. żyła odpiszczelowa poniżej kolana</li> <li>4. żyła odstrzałkowa</li> <li>5. żyła spoza układu żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej <ul style="list-style-type: none"> <li>• naczynia głębokie ( D )</li> </ul> </li> <li>6. żyła główna dolna</li> <li>7. żyła biodrowa wspólna</li> <li>8. żyła biodrowa wewnętrzna</li> <li>9. żyła biodrowa zewnętrzna</li> <li>10. żyły miednicy ( jądrowa, jajnikowa, więzadła szerokiego i inne)</li> <li>11. żyła udowa wspólna</li> <li>12. żyła udowa głęboka</li> <li>13. żyła udowa powierzchowna</li> <li>14. żyła podkolanowa</li> <li>15. żyły podudzia ( piszczelowe przednie, piszczelowe tylne, strzałkowe )</li> <li>16. żyły mięśniowe <ul style="list-style-type: none"> <li>• naczynia przesywające ( P )</li> </ul> </li> <li>17. żyła/y przesywająca/e uda</li> <li>18. żyła/y przesywająca/e podudzia</li> </ol>

Tab. 1. Klasyfikacja CEAP.[18]

W praktyce klinicznej często wykorzystywaną jest klasyfikacja stopnia refluku wg Hacha w obrębie żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej, którą przedstawia tabela 2.

<b>Stopień refluksu</b>	<b>Obszar żyły odpiszczelowej objęty patologicznym refluksem</b>
<b>I</b>	Zmiany w okolicy ujścia obejmujące maksymalnie zastawkę ostialną i preostialną
<b>II</b>	Zmiany do wysokości zastawki zlokalizowanej na wysokość dłoni powyżej szpary stawu kolanowego
<b>III</b>	Zmiany do wysokości zastawki zlokalizowanej na wysokość dłoni poniżej szpary stawu kolanowego
<b>IV</b>	Zmiany do wysokości kostki przyśrodkowej
<b>Stopień refluksu</b>	<b>Obszar żyły odstrzałkowej objęty patologicznym refluksem</b>
<b>I</b>	Zmiany w okolicy ujścia
<b>II</b>	Zmiany do połowy goleni
<b>III</b>	Zmiany do wysokości kostki bocznej

Tab.2 Stopień refluksu w żyłach wg Hacha.

Według Światowej Organizacji Zdrowia żylaki kończyn dolnych to poszerzone, wydłużone, kręte żyły powierzchowne, położone podskórnice, często posiadające niewydolne zastawki. [19]

W praktyce klinicznej ciągle aktualny pozostaje podział na żylaki pierwotne i wtórne. Przyczyny żylaków pierwotnych nie są do końca poznane, wiadomo, że czynnikiem ryzyka jest obciążenie rodzinne. [20] Inne znane czynniki ryzyka to: wiek, płeć, ciąża, siedzący tryb życia czy otyłość.[17] Równie kluczowe znaczenie ma tutaj sposób wykonywania pracy

(siedząca, stojąca), a ryzyko rozwoju żylaków wzrasta wraz z latami przepracowanymi w ten sposób.[17,21,22] Dotychczas nie udowodniono czy: hormonoterapia, wysoki wzrost, palenie tytoniu czy zaparcia mają związek z rozwojem choroby, choć w literaturze można spotkać i te – potencjalne – czynniki ryzyka. [17]

Patogeneza żylaków pierwotnych nie została ostatecznie poznana, znaczenie w rozwoju choroby mają reakcja zapalna w ścianie żyły, zróżnicowany rozkład receptorów hormonów płciowych oraz patologia strukturalna ściany żyłnej. [23-27]

Znane jest zjawisko „pułapki leukocytarnej”, które polega na zmianie rozkładu leukocytów w żyłach po przyjęciu pozycji stojącej. Leukocyty przemieszczają się ze środkowego strumienia krwi na obwód, następnie „toczą” się po śródbłonku by wreszcie zakotwiczyć na komórce śródbłonka przy udziale cząsteczek adhezyjnych ICAM 1 i ICAM 2. Po zatrzymaniu leukocyt przemieszcza się do przestrzeni okołonaczyniowej, napędzając reakcję zapalną. [28-30]

Nacieki leukocytarne występują w okolicach żył z patologicznym refluksem. [31]

Inne znane mechanizmy mające związek z postępem choroby to tworzenie mankietów fibrynowych i zaburzenia odpływu chłonnego. [32]

Żylaki wtórne są najczęściej następstwem przebytej zakrzepicy żył głębokich (ZZG) lub powierzchownych. Zakrzepica żył głębokich poprzedza wystąpienie żylaków u 25% chorych. [33] Zejściem ZZG może być rekanalizacja naczynia lub jego trwała niedrożność.

Spontaniczne rozpuszczenie zakrzepu oraz rekanalizacja występuje u 50-80% chorych w przebiegu 6-12 miesięcy [34-36]. Ściana żyły po rekanalizacji pozostaje zgrubiała a zastawki zniszczone, co może prowadzić do zastoju krwi żyłnej, nadciśnienia żylnego, zaburzeń w mikrokrążeniu i – w konsekwencji - zmian troficznych.

Niedrożność żył głębokich w początkowej fazie zakrzepicy żyłnej prowadzi do wytworzenia się krążenia obocznego w celu odpływu krwi żyłnej i często wiąże się z wykształceniem żylaków.

Inne przyczyny wtórne powstawania żylaków obejmują:

- agenezję lub aplazję zastawek żylnych
- zespoły dysplazji naczyniowych ( zespół Klippela – Treneunaya i Parkesa – Webera )
- nowotwory żył
- choroby tkanki łącznej ( zwłaszcza zespół Ehlersa – Danlosa typu I i II )
- ucisk z zewnątrz na żyłę
- przetoki tętniczo - żyłne ( nabyte lub wrodzone )

### **1.3 Diagnostyka przewlekłej choroby żylniej i żylaków.**

Podstawowe znaczenie w procesie diagnostycznym zajmuje prawidłowo zebrany wywiad i staranne badanie przedmiotowe. Badania dodatkowe są niezbędne do ustalenia strategii leczenia. Objawy i ich czas trwania podawane przez chorego obejmują: obrzęki kończyn, ból, „uczucie ciężkości nóg”, skurcze mięśniowe nocne, zespół niespokojnych „nóg”. Należy zwrócić uwagę na przeszłość chorobową i czynniki ryzyka chorób żył jak również zidentyfikować – jeśli występują – choroby tętnic, neurologiczne, stawowe i reumatologiczne, które mogą dawać podobne objawy. Badanie przedmiotowe pozwala na określenie typu, stopnia i rozległości żylaków, lokalizacji obrzęków, zmian troficznych skóry oraz wykonanie prób żylnych.

Obecnie próby żyłne stosuje się rzadko odkąd dostępne są badania ultrasonograficzne.

Zaliczamy do nich: próbę Schwartza, próbę kaszlową, próbę Trendelenburga, Perthesa, Pratta, Lintona. W celu uzupełnienia badania klinicznego stosuje się kilka metod oceny czynnościowej.



Możliwe do wykonania są:

- badanie dopplerowskie metodą fali ciągłej
- ultrasonografia dwuwymiarowa
- badanie dopplerowskie metodą podwójnego obrazowania (duplex)
- badania rentgenowskie z podaniem środka cieniującego: flebografia, warikografia
- NMR z podaniem środka kontrastowego
- pletyzmografia
- flebodynamometria
- wolumetria
- oksymetria przezskórna
- kapilaroskopia
- termografia
- angioscopia

Wybór metody zależy od jej lokalnej dostępności, przeszkolenia badającego i jego doświadczenia oraz jej kosztu. Nie bez znaczenia jest inwazyjność metody i jej potencjalne powikłania. W powszechnym użyciu, a jednocześnie standardem w diagnostyce chorób żył pozostaje duplex doppler z kodowaniem przepływu kolorem. Jest to badanie nieinwazyjne, powtarzalne, łatwo dostępne, a jednocześnie generujące niewielki koszt.

#### **1.4 Zapobieganie żylakom kończyn i przewlekłej chorobie żyłnej.**

Zapobieganie żylakom pierwotnym i innym klinicznym objawom przewlekłej choroby żyłnej jest stosunkowo mało skuteczne, znaczenie populacyjne ma pierwotna i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich ( a przez to również profilaktyka żylaków wtórnych ).

W zapobieganiu żylakom pierwotnym główne znaczenie ma redukcja potencjalnych czynników ryzyka. W związku z tym zaleca się: normalizację masy ciała, ruch, odpoczynek z uniesieniem kończyn dolnych, uprawianie sportu (zwłaszcza wymagającego ruchu w stawie skokowym górnym), wygodną odzież i obuwie. [37-39] Wysoka temperatura nasila objawy choroby w związku z czym pacjenci powinni unikać przebywania na słońcu, gorących kąpiel, solarium itp. Korzystne wyniki przynosi gimnastyka w basenie oraz terapia Kneippa. Należy do niej chodzenie w klapkach, wykonywanie chłodnych natrysków i brodzenie w wodzie na piaszczystych plażach. [37]

W zapobieganiu żylakom wtórnym kluczową rolę przywiązuje się do profilaktyki zakrzepicy żył powierzchownych i głębokich. W profilaktyce zakrzepicy stosuje się kompresjoterapię, przerywany masaż pneumatyczny oraz leczenie farmakologiczne.

## **1.5 Leczenie żylaków i przewlekłej choroby żylniej.**

### **1.5.1. Leczenie uciskowe ( kompresjoterapia )**

Leczenie uciskowe ( kompresjoterapia ) ma podstawowe znaczenie w terapii przewlekłej niewydolności żylniej. Ucisk zmniejsza światło przekroju żyły i przywraca czynność zastawek, zmniejsza objętość refluksu żylnego, normalizuje zmiany morfologiczne w ścianie żyły. [40]. Systematyczne stosowanie ucisku poprawia jakość życia chorych. [41-44] Za względne przeciwwskazanie do stosowania terapii uciskowej uważa się miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych, uczulenie, wyprysk czy brak umiejętności stosowania. [40] Leczenie uciskowe stosuje się przy użyciu: opasek elastycznych, pończoch elastycznych lub pneumatycznych aparatów wywierających przerywany ucisk. Dobór pończochy ma charakter indywidualny i jest oparty na pomiarach kończyny oraz stopniu ucisku.

Tabela 2 przedstawia klasy ucisku wg CEN.[45]

Klasa I jest przeznaczona głównie do profilaktyki ZZG, klasa II do leczenia chorób żył powierzchownych, III do żył głębokich a IV do leczenia obrzęku limfatycznego.

W/w podział ma oczywiście charakter czysto teoretyczny a rzeczywisty dobór klasy kompresji jest indywidualny.

<b>Klasyfikacja stopnia ucisku wg <i>Comite Europeen de Normalisation</i> ( CEN, 2001)</b>		
<b>Klasa CEN</b>	<b>Ciśnienie w mmHg</b>	<b>Stopień ucisku</b>
A	10 – 14	lekki
I	15 – 21	umiarkowany
II	23 – 32	średni
III	34 – 46	mocny
IV	> 49	bardzo mocny

Tab.3 Klasyfikacja stopnia ucisku wg CEN.[45]

### **1.5.2 Leczenie farmakologiczne.**

Leczenie farmakologiczne PCŻ jest leczeniem wspomagającym dla podstawowych sposobów leczenia jakimi są: kompresjoterapia i leczenie operacyjne. Leki flebotropowe działają wielokierunkowo: zwiększają tonus żylny poprzez działanie noradrenergiczne , chronią śródbłonek żylny przed hipoksją , zmniejszają adhezję leukocytów do śródbłonka i zastawek , poprawiają przepuszczalność naczyń włosowatych i drenaż limfatyczny.[46-52] Rezultatem przyjmowania leków jest zmniejszenie dolegliwości na czele z obrzękami. [53,54] W leczeniu owrzodzeń goleni znajduje zastosowanie oczyszczona zmikronizowana frakcja diosminy i prostaglandyny podawane dożylnie[55,56]. Skuteczność działania innych leków, w tym preparatów stosowanych miejscowo podlega intensywnym badaniom.

### 1.5.3 Skleroterapia

Skleroterapia jest metodą leczenia PCŻ zarezerwowaną dla stopni C1 i C2 i polega na wywołaniu zwłóknienia ściany a przez to zmniejszenie średnicy niewydolnego naczynia żylnego poprzez wstrzyknięcie do niego środka obliterującego. Metoda ta ma gorsze wyniki w porównaniu z klasyczną operacją przy niewydolności VSM i VSP, chyba, że poprzedza ją wcześniejsze zaopatrzenie ujścia odpiszczelowo – udowego.[57 - 61] Część środków jest widoczna w USG i jest z powodzeniem stosowana w stadiach C2-C6. W metodzie CAVS ( ang. *catheter –assisted vein sclerotherapy*) istnieje możliwość zaopatrywania całych niewydolnych pni. Powikłania aczkolwiek poważne występują rzadko. [62,63]

### 1.5.4 Leczenie endowaskularne

Intensywnie rozwijającą się formą terapii żyłaków jest leczenie endowaskularne. Metoda polega na wywołaniu zwłóknienia i zarośnięcia światła niewydolnej żyły przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RF) lub światła lasera (EVLT). Metoda ta pozwala na uniknięcie powikłań jakie niesie za sobą operacja, zwłaszcza bólu i umożliwia szybszy powrót do pracy.[64,65] Wadą jej jest wysoki koszt i ograniczona dostępność. Od chwili wprowadzenia toczy się dyskusja dotycząca skuteczności takiej terapii. Dane pochodzące z badań w Niemczech i Wielkiej Brytanii zdają się potwierdzać skuteczność tej terapii w odniesieniu do RF, wykazano również przydatność EVLT w porównaniu z klasyczną operacją strippingu. [66 - 69]

Największe korzyści w stosowaniu w/w metod to: lepszy efekt kosmetyczny, możliwość wykonania zabiegu w znieczuleniu nasiękowym , zmniejszenie odsetka neowaskularyzacji z

16,7% do 2,9% w przypadku RF oraz szybszy powrót do aktywności zawodowej – średnio o 7,7 dnia w porównaniu z klasyczną operacją [64,70].

Jest to jednak metoda stosowana w odniesieniu do wyselekcjonowanej grupy chorych, niemożliwa do zastosowania w każdym przypadku a do tego – do chwili obecnej – nie refundowana w ramach NFZ.

### **1.5.5 Leczenie chirurgiczne niewydolnych żył powierzchownych i żylaków.**

Leczenie chirurgiczne stanowi wciąż istotną rolę w terapii żylaków i owrzodzeń żyłakowych. Wskazania do operacji stanowią dolegliwości, które w istotny sposób obniżają jakość życia chorego: obrzęk, obecność owrzodzeń, krwawienia z żyłaków, nawracające zapalenie żył powierzchownych. Duże znaczenia ma – w ocenie chorego – dyskomfort estetyczny.

Leczenie chirurgiczne zmierza przede wszystkim do likwidacji przyczyny nadciśnienia w układzie żył powierzchownych, co zwykle oznacza zaopatrzenie pierwszej niewydolnej zastawki na granicy z żylnym układem głębokim. Zabieg zwykle obejmuje dwa aspekty:

1. Crossectomię i stripping żyły odpiszczelowej i/lub odstrzałkowej.
2. Miniflebektomię

Crossectomia oznacza wysokie podwiązania VSM lub VSP przy ujściu do żyły udowej lub podkolanowej, wraz z podwiązaniem wszystkich dopływów okolicy ujścia. Zabieg uzupełnia stripping tj. usunięcie żyły. Powszechnie stosowanym postępowaniem jest usunięcie niewydolnego pnia żylnego w zakresie jego niewydolności wg Hacha.

Postępowanie takie pozwala na pozostawienie wydolnej części żyły w celu wykorzystania jej w przyszłości do ewentualnych rekonstrukcji naczyniowych oraz oszczędza nerw udowo-goleniowy.

Zabieg uzupełnia się flebektomią ( miniflebektomię ) Müllera oraz przecięciem ( przzerwaniem lub podwiązaniem) niewydolnych perforatorów.

Powikłania po zabiegu żyłaków obejmują:

- krwawienie wymagające reoperacji
- uszkodzenie żyły udowej
- uszkodzenie tętnicy udowej
- uszkodzenie nerwów operowanej kończyny
- krwiaki
- zaburzenia czucia ( dotyku )
- uszkodzenie układu chłonnego
- zakażenie
- zakrzepicę żył głębokich
- żylaki nawrotowe

### **1. 6 Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych.**

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych to jedno z najpoważniejszych powikłań po operacji żyłaków. Stany zwiększające ryzyko choroby przedstawia tabela 4. [71]

## Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej

### 1. Cechy osobnicze i stany kliniczne:

- wiek >40 lat (ryzyko wzrasta z wiekiem)
- otyłość (wskaźnik masy ciała >30 kg/m<sup>2</sup>)
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym
- urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych)
- niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie
- nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ wzrasta wraz z zaawansowaniem nowotworu)
- przebyta ŻChZZ
- trombofilia wrodzona lub nabyta
- sepsa
- obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
- niewydolność serca III i IV klasy NYHA
- niewydolność oddechowa
- choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- zespół nerczycowy
- zespoły mieloproliferacyjne
- nocna napadoma hemoglobinuria
- ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza)
- ciąża i połóg
- długotrwały lot samolotem
- żyłaki kończyn dolnych

### 2. Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne:

- duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej
- obecność cewnika w dużych żyłach
- leczenie przeciwnowotworowe - chemioterapia, leczenie hormonalne i stosowanie inhibitorów angiogenezy
- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego
- stosowanie leków stymulujących erytropoezę

Tab.4 Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej.[71]

Do rozwoju zakrzepicy prowadzą zaburzenia w przynajmniej jednej z trzech grup opisanych w 1856 roku przez Rudolfa Virchowa. Triada ta obejmuje:

- zaburzenia w składzie krwi
- zaburzenia w przepływie krwi
- uszkodzenie ściany naczyniowej.

Skutkiem w/w zaburzeń jest powstanie zakrzepu w świetle żyły i potencjalne ryzyko groźnych powikłań tj.: zatoru płucnego ( a w konsekwencji nadciśnienia płucnego i niewydolności serca ), zespołu pozakrzepowego czy wtórnych żylaków.

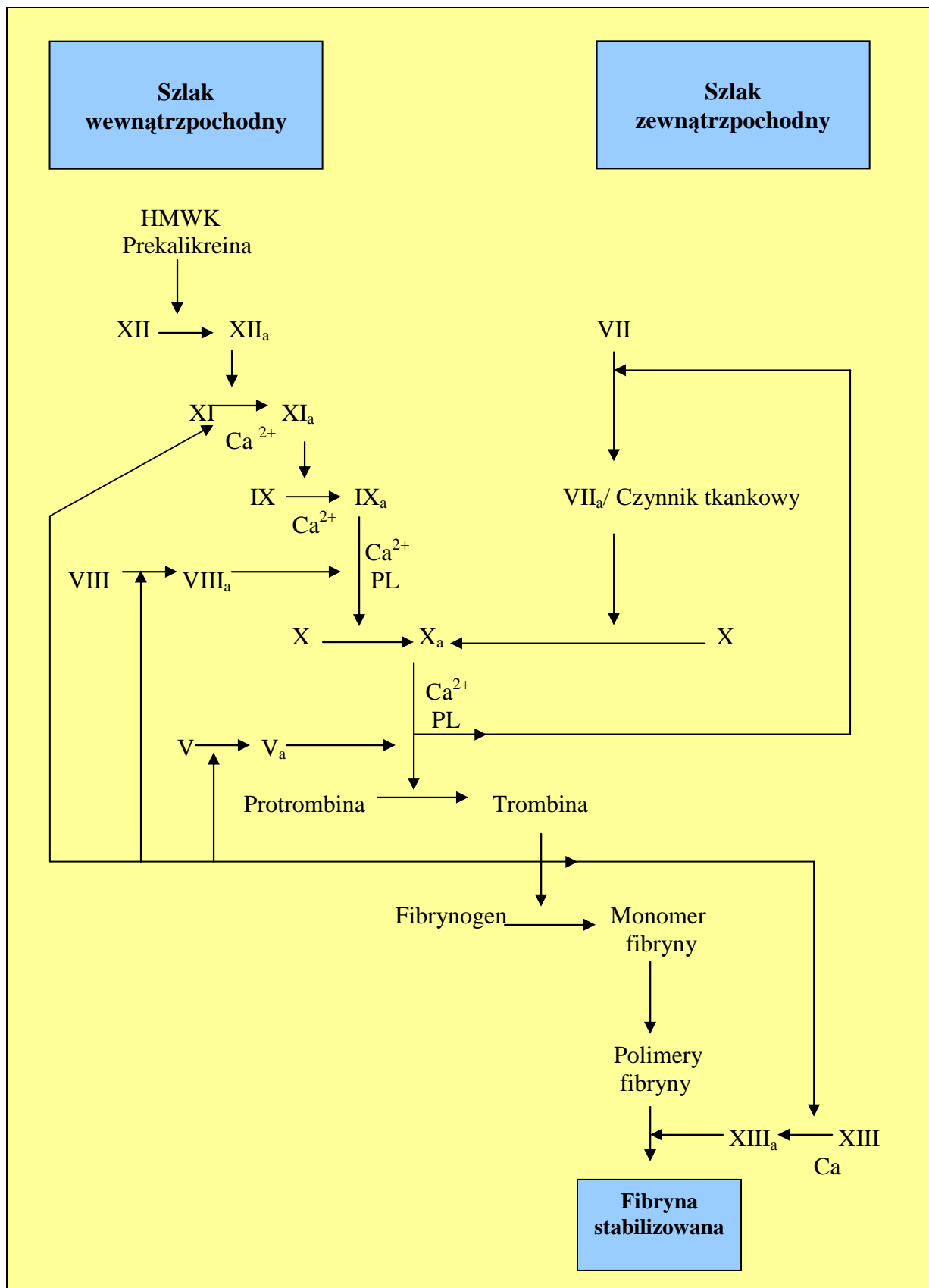
Krzepnięcie krwi jest złożonym procesem, w wyniku którego rozpuszczalne białko osocza – fibrynogen – przechodzi w nierozpuszczalną fibrynę. W procesie tym bierze udział kilkanaście różnych czynników wymienionych w tabeli poniżej.

<b>Czynniki krzepnięcia krwi</b>	
<b>Czynnik</b>	<b>Synonim</b>
I	Fibrynogen
II	Protrombina
III	Czynnik tkankowy ( TF )
IV	Jony $Ca^{2+}$
V	Proakceleryna
VI	Akceleryna ( termin nieużywany )
VII	Prokonwertyna
VIII	Globulina antyhemofilowa A
vWf	Czynnik von Willebranda
IX	Globulina antyhemofilowa B, czynnik Christmаса
X	Czynnik Stuarta
XI	Czynnik przeciwhemofilowy C
XII	Czynnik kontaktu, czynnik Hagemana
XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę
Prealikeina	Czynnik Fletchera
Kininogen	Czynnik Fitzgeralda
wielkocząsteczkowy ( HMWK )	

Tab.5 Czynniki krzepnięcia krwi.[72]

Kluczowym momentem krzepnięcia jest aktywacja trombiny, która katalizuje przejście fibrynogenu w fibrynę. Znane są dwie drogi prowadzące do aktywacji trombiny: droga wewnątrzpochodna i droga zewnątrzpochodna.





Ryc.1 Schematyczne przedstawienie kaskady krzepnięcia.[72]

W szlaku wewnątrzpochodnym czynnikiem wywołującym krzepnięcie jest kontakt aktywnego czynnika XII z ujemnie naładowaną powierzchnią, którą stanowi kolagen w uszkodzonej ścianie naczyniowej, kwaśne mukopolisacharydy czy sulfonowane glikolipidy. W kompleksie aktywującym znajduje się ponadto prekalikreina i wielkocząsteczkowy kininogen.

W szlaku zewnątrzpochodnym kompleks TF z czynnikiem VII i jonami wapnia powoduje zmianę konformacyjną czynnika VII w VII<sub>a</sub>. Tak wytworzony kompleks katalizuje - przy udziale – fosfolipidów błonowych przejście czynnika X w X<sub>a</sub> i IX w IX<sub>a</sub>.

Kaskada krzepnięcia jest schematycznie przedstawiona na rycinie 1.

Stałemu krzepnięciu wewnątrznaczyniowemu przeciwdziałają przepływ krwi, makrofagi oraz szereg białek zwanych inhibitorami krzepnięcia. Największe znaczenie odgrywają: AT III, białko C i TFPI.

Antytrombina III ( AT III ) unieczynnia trombinę oraz X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>, XII<sub>a</sub>.

Białko C jest aktywowane przez pojawienie się w osoczu trombiny. Po przyłączeniu trombomoduliny, EPCR i białka S – oraz w obecności jonów Ca<sup>2+</sup> i fosfolipidów powoduje rozkład V<sub>a</sub> i VIII<sub>a</sub>.

TFPI występuje na powierzchni śródbłoka, gdzie jest on związany z glikozaminoglikanami.

Po podaniu heparyny jest on uwalniany, a następnie – w obecności czynnika X<sub>a</sub> – inaktywuje kompleks TF – VII<sub>a</sub>.

### **1.7 Rola heparyny.**

Heparyna jest glikozaminoglikanem zbudowanym z 8 – 15 podjednostek disacharydowych zawierających naprzemiennie występujące: 2,6 – disulfoglukozaaminę – kwas iduronowy i 2,6 – disulfoglukozaaminę – kwas glukuronowy.

Jej masa cząsteczkowa wynosi średnio 10 000 – 15 000 Da.

W lecznictwie dostępne są także heparyny drobnocząsteczkowe ( LMWH ) o średniej masie 5000 Da ( enoksaparyna średnio 4500 Da, nadroparyna średnio 4300 Da, deltaparyna średnio 6000 Da [73 -75] ). Heparyna jest kofaktorem AT III, która w obecności heparyny unieczynnia trombinę 1000 szybciej.[76] Antytrombina III unieczynnia także czynnik X. Stwierdzono, że istnieje krytyczna długość łańcucha warunkująca działanie heparyny. Cząsteczki o masie < 5400 Da ( 5 – 17 jednostek monosacharydowych ) katalizują inaktywację czynnika X<sub>a</sub> ale nie czynnika II<sub>a</sub>, do inaktywacji którego łańcuch musi mieć przynajmniej 18 jednostek monosacharydowych. LMWH wywiera także efekt przeciwwzakrzepowy poprzez:

- reakcję z PF<sub>4</sub>
- uwolnienie t – PA i modulację PAI – 1
- przyspieszenie adhezji P – selektyny [77]

Heparyna ma ponadto działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, aktywuje osteoklasty ( ale słabiej niż UFH ). [ 77] Najpoważniejsze działania niepożądane po podaniu obejmują: krwawienie, reakcje alergiczne i małopłytkowość poheparynową ( HIT ).

Heparyna może wywołać dwa rodzaje małopłytkowości. Typ I HIT jest zwykle łagodną, nieimmunologiczną formą małopłytkowości, podczas gdy typ II związany jest z wytwarzaniem przeciwciał p/ kompleksowi heparyna – PF<sub>4</sub> i ma zwykle bardziej nasilony przebieg.

Inne preparaty, które mają wpływ na hamowanie krzepnięcia to: bezpośrednie inhibitory trombiny ( bivalirudyna, dabigatran ), wybiórcze inhibitory czynnika  $X_a$  ( fondaparinux, rywaroksaban ) oraz antagoniści witaminy K ( acenokumarol, warfaryna ). Leki te są dostępne w Polsce, niektóre z nich w postaci preparatów doustnych ( dabigatran, rywaroksaban, acenokumarol, warfaryna).

W warunkach fizjologicznych tworzenie zakrzepu jest równoważone przez fibrylizę, co powoduje, że oba procesy są w stanie dynamicznej równowagi.

Fibrynoliza jest procesem , w którym plazmina hydrolizuje wiązania fibrynowe powodując powstanie produktów degradacji ( FDP ). Plazmina rozkłada również czynniki V i VIII.

Aktywacja plazminy zachodzi na jednej z trzech dróg:

- wewnątrzpochodnej
- zewnątrzpochodnej
- pozaustrojowej

Aktywacja fibrynolizy szlakiem wewnątrzpochodnym jest spowodowana aktywnością prekalikreiny i czynnika  $XII_a$ . W szlaku zewnątrzpochodnym podstawowe znaczenie mają aktywatory plazminogenu typu tkankowego ( t-PA ) i typu urokinazy ( u-PA ). Tkankowy aktywator plazminogenu jest syntetyzowany głównie w komórkach śródbłonna naczyń, u-PA powstaje w wielu narządach, również w kanalikach nerkowych. Streptokinaza i stafylokinaza to dwa egzogenne białka będące również aktywatorami szlaku zewnątrzpochodnego.

W wyniku rozkładu fibryny powstają produkty degradacji ( FDP ) oznaczane jako fragmenty X, Y, D i E. Fragment D łączy się spontanicznie poprzez wiązania kowalencyjne z drugim tworząc D-dimer, będący łatwo oznaczalnym miernikiem nasilenia procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Fibrynoliza jest hamowana przez inhibitory aktywatorów plazminogenu: PAI – 1 i PAI – 2 oraz  $\alpha_2$  – makroglobulinę.

## 2. CEL PRACY

Celem pracy zrealizowanej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu była ocena wpływu długości profilaktyki pierwotnej heparynami drobnocząsteczkowymi na częstość i jakość powikłań po operacji żyłaków kończyn dolnych i rozwiązanie następujących problemów:

1. Ocena – negatywnych lub pozytywnych – skutków przedłużonej profilaktyki pierwotnej heparynami drobnocząsteczkowymi oraz ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych po zastosowaniu przedłużonej profilaktyki pierwotnej.
2. Wpływ przedłużonej farmakoterapii heparynami drobnocząsteczkowymi na zdrowie pacjentów – monitorowanie działań niepożądanych.
3. Wyselekcjonowanie grupy pacjentów o zwiększonym ryzyku zakrzepicy żył głębokich powstałej po operacji usunięcia żyłaków kończyn dolnych przy pomocy badania klinicznego i oznaczenia stężenia D – dimerów.
4. Ocena czułości i swoistości oznaczania stężenia D – dimerów i badania klinicznego pacjentów po operacji usunięcia niewydolnej żyły odpiszczelowej i żyłaków kończyn dolnych w diagnostyce pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich.

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1 Materiał

Badanie przeprowadzono w grupie 123 chorych z przewlekłą chorobą żylną w stopniach C2 - C6 wg klasyfikacji CEAP hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii ZOZ MSWiA w Poznaniu. Badanie było prospektywne i randomizowane.

Bezwzględny warunkiem uczestnictwa w badaniu przez chorego było udzielenie pisemnej zgody, po uprzednim zapoznaniu się z formularzem informacji dla pacjenta. Badanie zostało sfinansowane ze środków własnych bez udziału zewnętrznego sponsora. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu ( Uchwała nr 1163/08 ) oraz Dyrektora ZOZ MSWiA im. L. Bierkowskiego w Poznaniu.

Rozpoznanie przewlekłej choroby żyłnej postawiono w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe. Pacjentów hospitalizowano w celu operacji usunięcia niewydolnej żyły odpiszczelowej i żyłaków kończyny dolnej. Każdorazowo diagnostykę PCŻ uzupełniono o badanie duplex doppler w celu właściwej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego.

Po przyjęciu do szpitala pacjenci mieli oznaczane parametry niezbędne dla przeprowadzenia operacji ( EKG, morfologia, elektrolity, glukoza na czczo, APTT ) oraz D-dimery . W kolejnym dniu przeprowadzano zabieg operacyjny oraz badano D – dimery. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu byli operowani przez głównego badacza. W każdym przypadku operowana była jedna kończyna dolna. W I – szej dobie po operacji pacjenci byli wypisywani do domu.

W dniach 2-28 pacjenci przebywali w domu zgłaszając się w 7 i 28 dniu do Kliniki w celu badań kontrolnych.

**Kryteria włączenia do badania:**

1. Przewlekła choroba żylna manifestująca się klinicznie niewydolnością żyły odpiszczelowej (refluks III lub IV stopnia) i żylakami.
2. Brak ultrasonograficznych cech świeżej lub przewlekłej zakrzepicy żył głębokich lub powierzchownych.
3. Wyjściowa wartość D-dimeru w normie.
4. Niewydolność VSM III lub IV wg Hacha.
5. Obecność 1 lub 2 niewydolnych perforatorów.
6. Wiek powyżej 18 lat.
7. Zaprzestanie stosowania leków flebotropowych na okres badania.
8. Dobry stan ogólny chorego.
9. Podpisanie świadomej zgody, po uprzednim starannym wyjaśnieniu istoty badania.

**Kryteria wykluczenia z badania:**

1. Obecność chorób powodujących konieczność przewlekłego przyjmowania doustnych środków antykoagulacyjnych lub heparyny (niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej)
2. Przyjmowanie leków flebotropowych w trakcie prowadzenia obserwacji.
3. Niewydolność I lub II wg Hacha

4. Niewydolność żyły odstrzałkowej
5. Żyłaki nawrotowe po wcześniejszym usunięciu VSM
6. Czynna lub przebyta choroba nowotworowa
7. Obrzęk limfatyczny.
8. Ciąża, okres karmienia piersią.
9. Obecność 2 lub więcej czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej, z wyłączeniem żyłaków.
10. Obecność klinicznych objawów zakażenia skóry.
11. Wywiad obciążonym przebytymi zakrzepicami, skazą krwotoczną, małopłytkowością indukowaną przez heparynę.
12. ABI < 0,8
13. Brak współpracy ze strony chorego.

Pacjentów randomizowano do dwóch grup:

**Grupa A** – pacjenci otrzymują w dniu poprzedzającym operację 40 mg enoksaparyny sc oraz 40 mg enoksaparyny sc w dniu operacji po upływie 24 godzin od poprzedniej dawki.

**Grupa B** – pacjenci otrzymują w dniu poprzedzającym operację 40 mg enoksaparyny sc oraz 40 mg enoksaparyny sc w dniu operacji po upływie 24 godzin od poprzedniej dawki.

Następnie enoksaparyna jest podawana w dawce 40 mg/dobę sc do 7. dnia po operacji.

Pacjenci podają lek osobiście po uprzednim przeszkoleniu w sposobie aplikacji.



Sposób randomizacji polegał na wyborze przez chorego jednej ze 124 zaślepionych kopert, wśród których znajdowały się w równej ilości koperty z przydziałem do jednej z grup: A lub B. W obecności chorego główny badacz następnie otwierał kopertę i informował go o przydziale do odpowiedniej grupy. Wybrane koperty były odkładane do puli kopert zużytych i nie brały udziału w dalszej randomizacji w miarę postępu badania.

### **3. 2 Metodyka badania**

W badaniu wzięło udział:

- grupa A – 63 chorych
- grupa B – 60 chorych

W każdej grupie po przyjęciu do szpitala zostały przeprowadzone następujące badania:

- badanie podmiotowe ( z uwzględnieniem czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej )
- badanie przedmiotowe ( w tym: pomiary obwodów kończyny – na poziomach pokazanych na rycinie 3. )
- badania dodatkowe: badanie duplex doppler, oznaczenie skali bólu, oznaczenie D – dimera w krwi )

W celu zobiektywizowania pomiarów wywiad i badanie przedmiotowe oraz badanie dopplerowskie było zawsze wykonywane przez tą samą osobę ( głównego badacza ).

Badanie dopplerowskie wykonano aparatem LOGIQ P5/A5. Badania były wykonywane przy zastosowaniu obrazowania w skali szarości ( prezentacja – B, rejestracja fazowości oddechowej, próba uciskowa).

Wykonano również badanie duplex-Doppler oraz Power Doppler. Do badania użyto głowicy liniowej o częstotliwości 12 MHz i głowicy konweksowej o częstotliwości 5 MHz.

W ocenie pooperacyjnej zakrzepicy oceniano następujące poziomy:

1. – nad kostką przyśrodkową ( żyły piszczelowe tylne, piszczelowe przednie i strzałkowe, żyła odpiszczelowa – część pozostawiona po strippingu )
2. – w najgrubszej części goleni ( żyła odstrzałkowa, żyła odpiszczelowa – część pozostawiona po strippingu )
3. – w szparze stawu kolanowego ( żyła odstrzałkowa ,podkolanowa )
4. – w połowie długości uda ( żyła udowa)
5. – w pachwinie ( żyła udowa)
6. – jama brzuszna ( żyła biodrowa )

Badanie obejmowało również ocenę perforatorów i było zgodne ze standardem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego [78]. Badanie każdorazowo obejmowało obie kończyny dolne w celu wykluczenia ZZG w kończynie „nieoperowanej”.

Następnie przeprowadzono zabieg operacyjny wg poniższego protokołu:

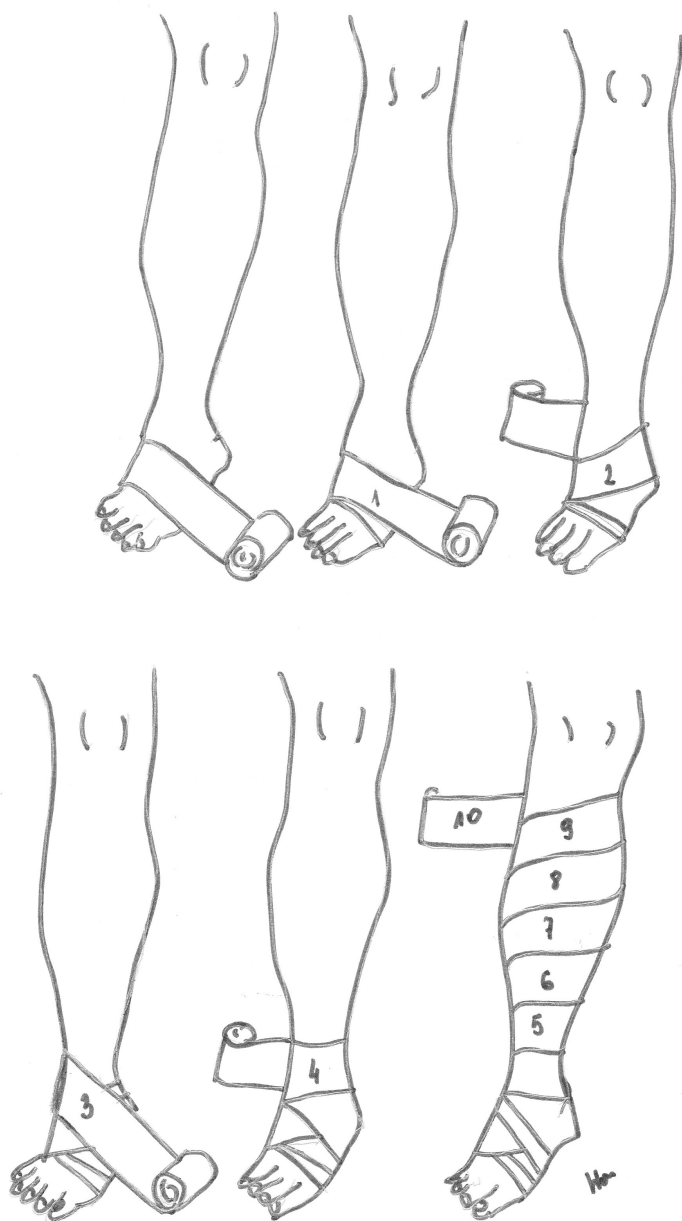
1. Przedoperacyjne oznaczenie żyłaków i niewydolnych perforatorów przy pomocy niezmywalnego pisaka oraz przy użyciu techniki dopplerowskiej.
2. Znieczulenie przewodowe lub ogólne. Zastosowanie aseptyki i antyseptyki w przygotowaniu pola operacyjnego i operatorów. Ułożenie chorego na grzbiecie.
3. Odślonięcie i wyizolowanie ujścia odpiszczelowo – udowego w okolicy zgięcia pachwinowego. Przecięcie i podwiązanie wszystkich dopływów opuszki, przecięcie i podkucie proksymalnego końca żyły odpiszczelowej szwem wchłanianym.

4. Wprowadzenie sondy do dystalnego końca żyły odpiszczelowej, wypreparowanie końca żyły, podwiązanie proksymalnego końca żyły odpiszczelowej i stripping żyły odpiszczelowej w kierunku obwodowym z inwaginacją.
5. Podwiązanie kikuta obwodowego żyły odpiszczelowej.
6. Usunięcie żyłaków z cięć 1-2 mm przy pomocy haczyka ( flebektomia Müllera ).
7. Odszukanie i przecięcie niewydolnych perforatorów.
8. Staranne wyciśnięcie skrzepów krwi z kanału po żyły odpiszczelowej, założenie szwów monofilamentych 4-0 na większe cięcia oraz warstwowe zamknięcie rany w pachwinie. Opatrunki.
9. Bandażowanie przy użyciu dwóch opasek elastycznych na operowaną kończynę.

Zabieg operacyjny był przeprowadzony przez tą samą osobę ( głównego badacza ).

W okresie okołoperacyjnym pacjent dodatkowo otrzymuje przeciwbólowo ketoprofen 100 mg iv ( do dawki max. 300 mg/dobę).

W pierwszej dobie po operacji chory miał powtórzone badanie przedmiotowe oraz oznaczenie bólu wg skali , oznaczenie D – dimera w krwi .Pacjentowi zademonstrowano także sposób kompresjoterapii wg schematu przedstawionego na rycinie 2.



Ryc. 2 Sposób kompresjoterapii stosowany w badaniu.[ryc. własna]

W 7. i 28. dobie po operacji chory miał powtórzone badanie przedmiotowe oraz pomiary obwodów kończyny, skali bólu, oznaczenie D – dimera w krwi a także badanie dopplerowskie.

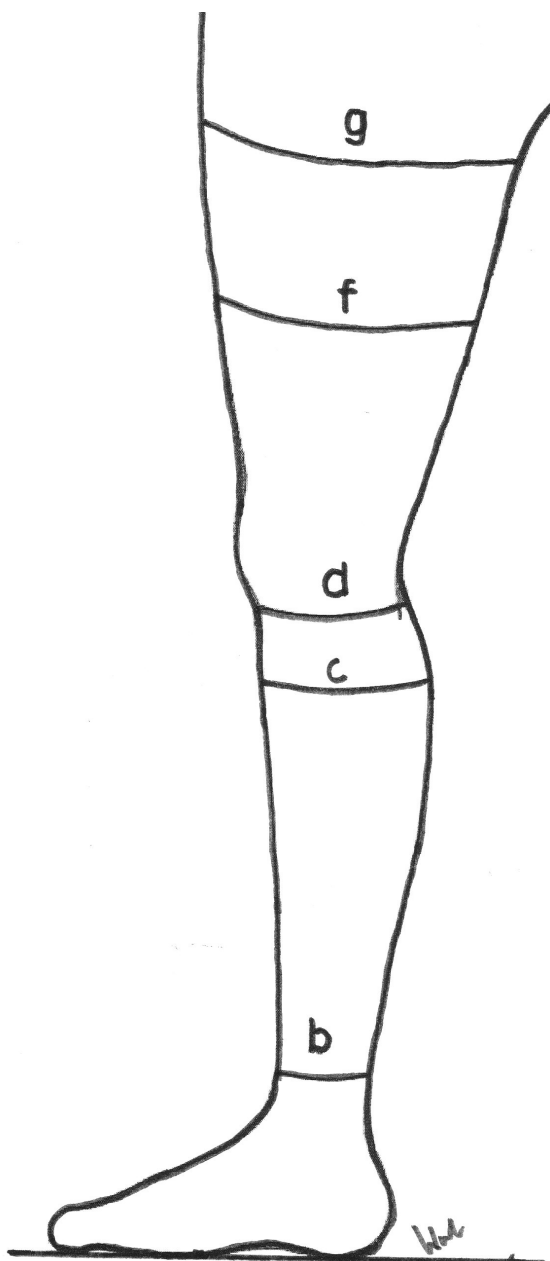
Stężenie D-dimerów w surowicy krwi oznaczono metodą immunoturbidymetryczną stosując test Tina-quant firmy Roche Diagnostics na analizatorze Hitachi 902.

Metoda polega na reakcji przeciwciał monoklonalnych anti-D ( $F(ab')_2$ ) które zlokalizowane są na podłożu lateksowym z D – dimerami zawartymi w osoczu. Po dodaniu do zawiesiny cząstek lateksowych opłaszczonych przeciwciałami surowicy z D – dimerami następuje aglutynacja objawiająca się zmętnieniem. Następnie mierzy się absorbancję fali o długości 540 nm w badanym roztworze. Aglutynaty powstałe wskutek reakcji immunologicznej mają większą średnicę niż długość fali, stąd wzrost absorpcji fali proporcjonalny do wzrostu stężenia D – dimerów w badanej surowicy. Cząstki lateksu z przeciwciałami, które nie są połączone z antygenem mają mniejszą średnicę niż długość fali przechodzącej przez roztwór i nie wpływają na wynik oznaczenia. Za wartość referencyjną przyjęto stężenie D – dimerów 0 – 500  $\mu\text{g/ml}$ . Oznaczenie D – dimerów dokonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ MSWiA w Poznaniu.

Obrzęk przed- i pooperacyjny był oceniany poprzez pomiary obwodów kończyny w stałych punktach przedstawionych na rycinie 3.

Punkty te były zlokalizowane na wysokości:

- punkt b – 1 cm powyżej kostki
- punkt c – najszerszy obwód goleni
- punkt d – na wysokości guzowatości piszczeli
- punkt f – w połowie długości uda
- punkt g – 5 cm poniżej krocza



Rycina 3. Schematyczne przedstawienie punktów na kończynie, na wysokości których dokonywano pomiaru obwodów.[ryc. własna]

Pooperacyjną wielkość krwaka oceniano wizualnie w 5 – cio stopniowej skali obejmującej następujące poziomy:

1. – brak krwaka
2. – krwiak w pachwinie
3. – krwiak w pachwinie i udzie
4. – krwiak w pachwinie, udzie i okolicy kolanowej
5. – krwiak w pachwinie, udzie, okolicy kolanowej i goleni

Ocena przekrwienia była zawsze wykonywana przez głównego badacza w tych samych warunkach.

Intensywność bólu każdorazowo oceniano na stumilimetrowej, analogowej skali wizualnej ( 100 mm VAS ) przez pacjenta w obecności głównego badacza.

### **3.2.1. Analiza statystyczna.**

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testów statystycznych MedCalc ver. 11.0.1.0 i GraphPad Prism 5. Dla wartości wyrażonych w skali interwałowej obliczono średnią i odchylenie standardowe. W celu sprawdzenia zgodności z rozkładem normalnym wykorzystano testy Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka, a równość wariancji badano testami Fishera i Levene`a. Po spełnieniu powyższych warunków stosowano test t – Studenta. W przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym dla skali interwałowej

( w modelu zmiennych niepowiązanych ) i skali porządkowej stosowano test U Manna – Whitneya. W tym przypadku również obliczono mediany. W przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym w modelu zmiennych powiązanych stosowano test Wilcoxon.

Porównywanie danych wyrażonych w skali nominalnej było możliwe po zastosowaniu testu  $\chi^2$  z poprawką Yates'a oraz – w przypadku – małych liczebności oczekiwanych – testu dokładnego Fishera. Dla niektórych parametrów obliczono również: czułość, swoistość, PPV, NPV, LR a także wykreślono krzywe ROC.

Testowanie istotności statystycznej przeprowadzono na poziomie ufności  $p = 0,05$ .



## 4. WYNIKI BADAŃ

### 4.1 Informacje ogólne

Badanie było randomizowane i miało charakter pojedynczej ślepej próby. Do badania włączono 123 pacjentów, którzy losowo zostali podzieleni na dwie grupy.

Jedenastu pacjentów, sześciu z grupy A oraz pięciu z grupy B nie stawiło się na wizytę w 28. dniu badania, w związku z czym zostali wykluczeni z obserwacji. U jednego z pacjentów z grupy B w czasie przyjmowania heparyny drobnocząsteczkowej doszło do spadku poziomu płytek, w związku z czym zdecydowano o zaprzestaniu stosowania leku. Pacjent nie miał żadnych objawów skazy płytkowej a poziom płytek szybko powrócił do normy. Chorego wykluczono z analizy statystycznej a przypadek ten omówiono oddzielnie w rozdziale 5.

W związku z powyższym w pełni ukończyło badania odpowiednio:

- Grupa A – 56 pacjentów
- Grupa B – 55 pacjentów

W pierwszej kolejności analizie statystycznej podlegały cechy określające jednorodność badanych grup (tj. A i B): wiek, wzajemny stosunek płci w grupach, wyjściowa wartość D-dimera, BMI, czas trwania choroby, wyjściowa wartość bólu, wzajemny stosunek stopnia refluksu w obu badanych grupach.

Następnie analizie poddano częstość występowania powikłań, w tym zakrzepicy żył głębokich i powierzchownych, zatorowości płucnej, nasilenia dolegliwości bólowych i rozległości krwiaka, uszkodzenie naczyń udowych i chłonnych w pachwinie, uszkodzenie nerwów operowanej kończyny. Ocenie podlegały również relacje D-dimera w okresie okołoperacyjnym oraz czułość i swoistość pomiaru jego i obwodów kończyny w diagnostyce pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej. W przypadku oceny parametrów wyrażonych w skali

interwałowej ale nie mających zgodności z rozkładem normalnym obliczono i przedstawiono również medianę oraz wartości minimum (min.) i maksimum ( max.).

## 4.2 Charakterystyka ogólna

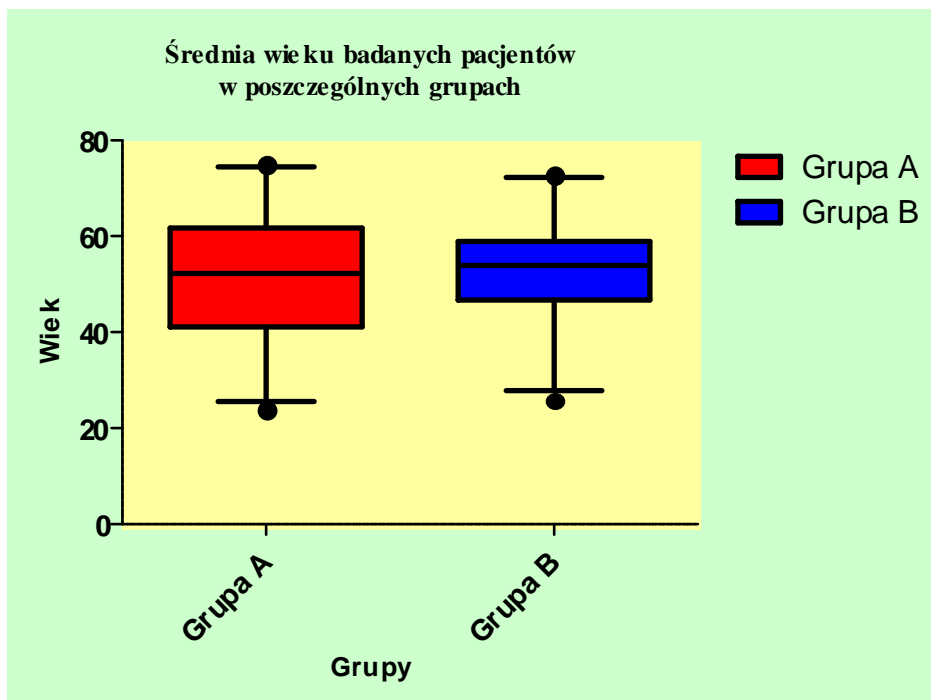
### 4.2.1. Wiek pacjentów.

Średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu wyniósł  $51,98 \pm 11,46$  lat.

Średnia wieku pacjentów w poszczególnych grupach wyniosła:

- Grupa A  $51,32 \pm 1,71$  lat
- Grupa B  $52,65 \pm 1,35$  lat

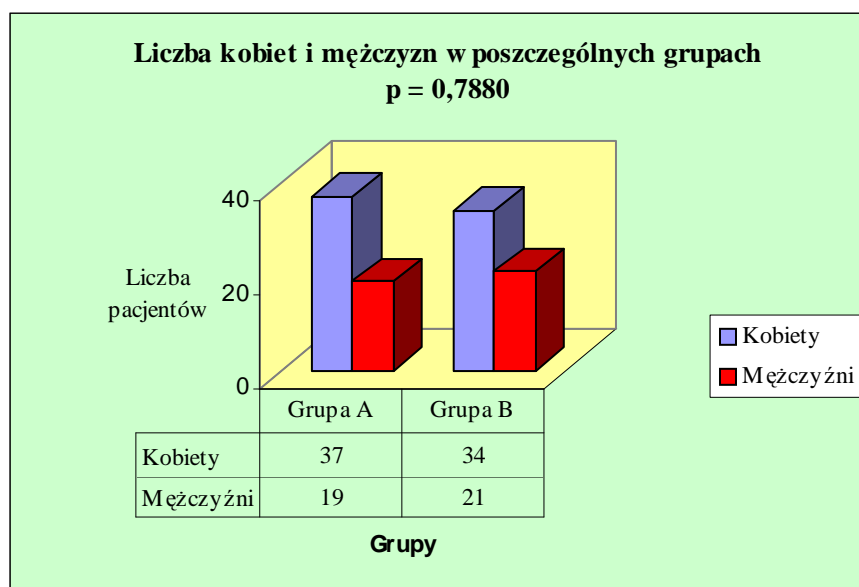
Wynik testu t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych  $p = 0,543$  co świadczy o braku statystycznej różnicy w wieku między badanymi grupami. Do przeprowadzenia testu upoważnił wynik testu Kołgomorowa – Smirnowa oraz Shapiro - Wilka pozwalający przyjąć wcześniejszą hipotezę o zgodności z rozkładem normalnym oraz wynik testu Levene`a i testu Fishera potwierdzający wcześniejszą hipotezę o równości wariancji. W tabeli 7. przedstawiono schematycznie średni wiek pacjentów w obu grupach wraz z odchyleniem standardowym.



Wykres1. Średni wiek pacjentów w obu grupach (A i B) wraz z odchyleniem standardowym.

#### 4.2.2 Płeć badanych pacjentów.

W badaniu wzięło udział 71 kobiet, co stanowi 64% ogółu pacjentów i 40 mężczyzn ( 36% ogółu pacjentów ). W celu dokładnej analizy rozkładu płci w grupach A i B wykonano test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa,  $p = 0,788$ . Wynik testu schematycznie przedstawia wykres 2.



Wykres 2. Liczba kobiet i mężczyzn w grupach A i B .

#### 4.2.3 Średni czas trwania choroby

Średni czas trwania choroby w badanej populacji wyniósł  $9,83 \pm 4,22$  lat. Badane grupy porównano przy użyciu testu U Manna – Whitneya , gdyż grupy nie miały rozkładu normalnego badanego przy użyciu testu Kołmogorowa – Smirnowa oraz Shapiro - Wilka.

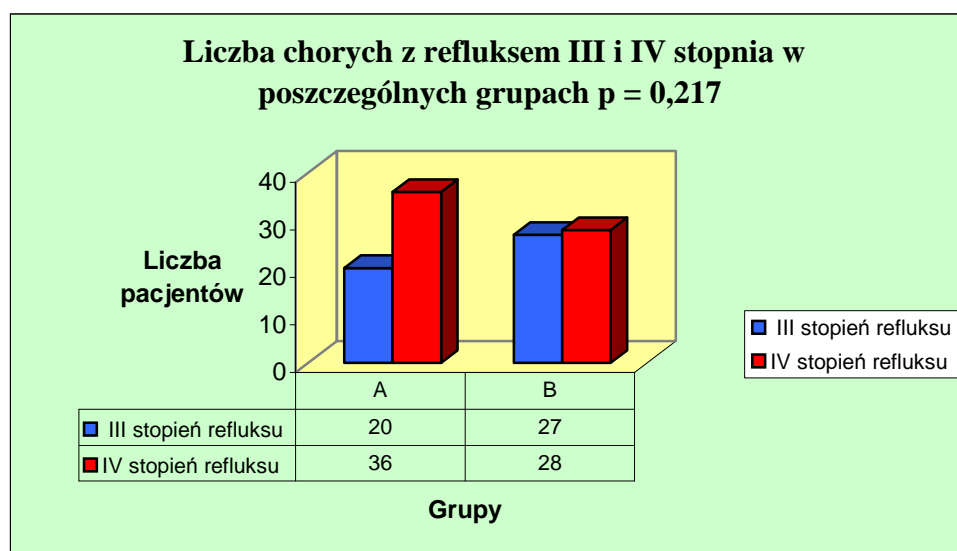
Wyniki przedstawiono w tabeli 6 .

Grupa	Średni czas trwania choroby ( w latach )	Odchylenie standardowe ( w latach )	Wynik analizy
<b>A</b>	<b>9,89</b> Mediana – 9,5 ( min. 2,0 – max. 25,0 )	<b>± 4,80</b>	<b>p = 0,6986</b>
<b>B</b>	<b>9,76</b> Mediana – 10,0 ( min. 2,0 – max. 20,0 )	<b>± 3,59</b>	

Tab. 6 Średni czas trwania choroby w obu grupach (A i B) wraz z odchyleniem standardowym.

#### 4.2.4 Stopień refluksu wg Hacha w żyłe odpiszczelowej w badanych grupach

Do badania zostali włączeni wyłącznie chorzy z III lub IV stopniem refluksu wg Hacha. W celu oceny rozkładu stopnia refluksu grupach A i B wykonano test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa, który nie wykazał statystycznie istotnej różnicy w tej cesze między grupami. Jego wynik przedstawia wykres 3.



Wykres 3. Liczba chorych z refluksem III i IV stopnia w grupach A i B.

#### 4.2.5. Wyjściowa wartość D – dimera.

W badaniu uczestniczyli chorzy, u których wyjściowa wartość D – dimera mieściła się w granicach wartości referencyjnych Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ MSWiA w Poznaniu. W celu analizy wykonano test t – Studenta, po wcześniejszym sprawdzeniu zgodności z rozkładem normalnym w teście Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka oraz równości wariancji w teście Levene`a i teście Fishera. Porównując obie grupy stwierdzono, że nie ma istotnej statystycznie różnicy w wyjściowej wartości D – dimera między grupami A i B.

Dokładny wynik analizy przedstawia tabela 7.

Grupa	Średnia wartość D – dimera ( w µg/ml )	Odchylenie standardowe ( w µg/ml )	Wynik analizy
A	0,266	± 0,121	p = 0,763
B	0,273	± 0,130	

Tabela 7. Wyjściowa wartość D – dimera w grupach A i B wraz z odchyleniem standardowym.

#### 4.2.6. Wartość BMI w badanych grupach.

Średnia wartość BMI w badanych grupach nie różniła się statystycznie. Wynik testu U Manna – Whitneya  $p = 0,8456$ . Test ten wykonano w związku z brakiem zgodności z rozkładem normalnym badanym w teście Kołmogorowa – Smirnowa oraz Shapiro – Wilka.

Grupa	Średnia BMI	Odchylenie standardowe	Wynik analizy
A	24,66 Mediana – 25,1 ( min. 19,2 – max. 25.1 )	± 2,01	p = 0,8456
B	24,72 Mediana - 24,6 ( min. 20,5 – max. 28,4 )	± 1,84	

Tabela 8. Średnia wartość BMI grupach A i B wraz z odchyleniem standardowym.

#### 4.2.7. Wyjściowy poziom bólu w badanych grupach.

Wyjściowy poziom bólu spowodowany chorobą w obu badanych grupach nie różnił się w sposób istotny statystycznie ( $p = 0,4837$ ) w teście U – Mann Whitneya.

Do przeprowadzenia testu upoważniły wyniki testów Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka świadczące o braku zgodności z rozkładem normalnym.

<b>Grupa</b>	<b>Wyjściowy poziom bólu w badanych grupach ( w mm )</b>	<b>Odchylenie standardowe ( w mm )</b>	<b>Wynik analizy</b>
<b>A</b>	<b>3,34</b> Mediana – 0,00 ( min. 0,00 – max. 33,00 )	<b>± 7,94</b>	<b>p = 0,484</b>
<b>B</b>	<b>5,84</b> Mediana – 0,00 ( min. 0,00 – max.53,00 )	<b>± 12,45</b>	

Tabela 9. Wyjściowy poziom bólu w badanych grupach (gr. A i B) wraz z odchyleniem standardowym.

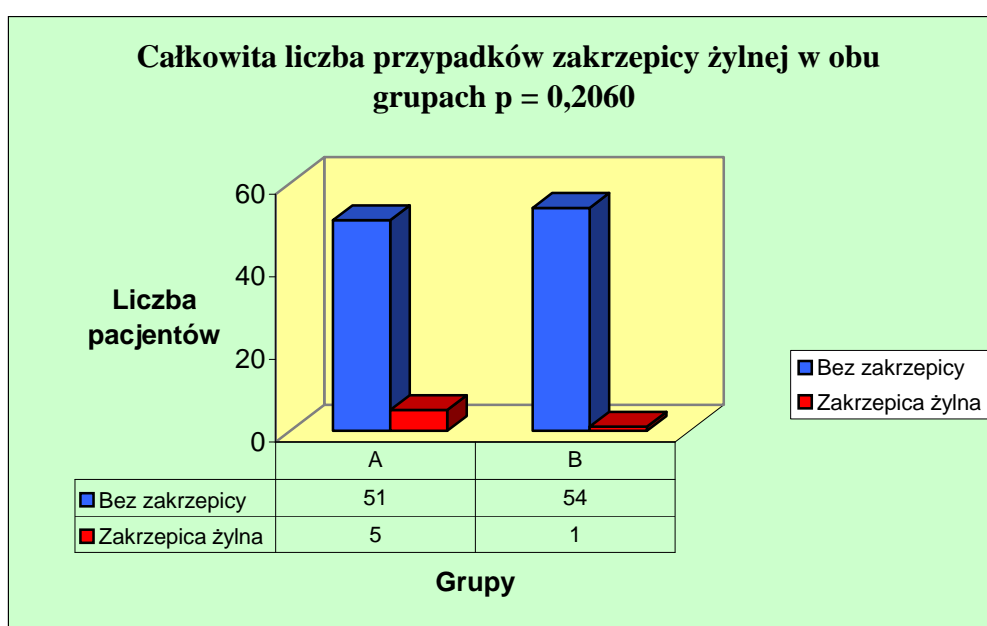
#### 4.3 Zmiany oznaczanych parametrów w czasie trwania badania

Zmiany oznaczanych parametrów do których dochodziło w poszczególnych grupach w trakcie badania zostały omówione oraz zilustrowane na rycinach i przedstawione w tabelach.

W trakcie postępu badania zrezygnowano z oceny dopplerowskiej, pomiaru obwodów w dobie 1 ( pooperacyjnej ) z powodu dużego bólu oraz konieczności pozostawiania przez chorych w pozycji leżącej, związanej z uprzednim znieczuleniem przewodowym. Na ocenę obwodu mógłby mieć również fakt, że pierwsze bandażowanie przeprowadzał operator.

#### 4. 3. 1 Występowanie zakrzepicy żylniej w obu grupach.

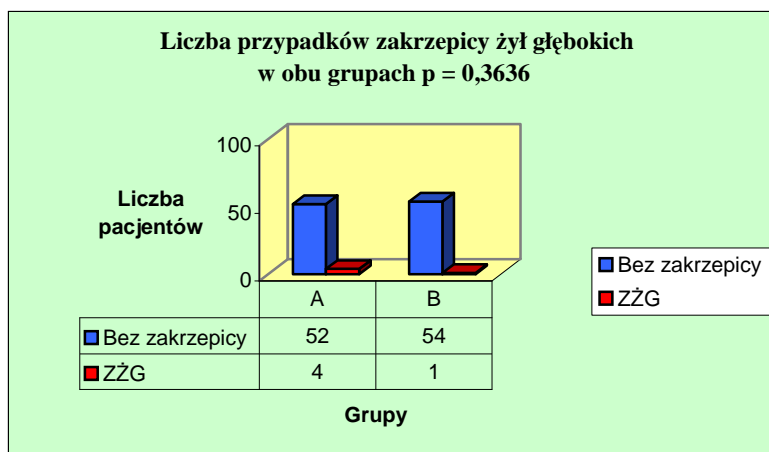
Pooperacyjna zakrzepica żylna ( sumaryczna wartość ZZG i zakrzepicy żył powierzchownych ) wystąpiła w 6 przypadkach, co stanowi 5,4% przypadków. W badaniu wszystkie przypadki zakrzepicy stwierdzono w czasie wizyty w dniu 7. Wykres 4 ilustruje różnicę statystyczną pomiędzy grupami w ocenie parametru jakim jest pooperacyjna zakrzepica żylna. Do oceny użyto testu dokładnego Fishera ze względu na małe liczebności oczekiwane.



Wykres 4. Całkowita liczba przypadków zakrzepicy żylniej w grupach A i B.

##### 4. 3. 1. 1 Występowanie zakrzepicy żył głębokich w obu grupach ( A i B ).

Ważnym elementem oceny statystycznej była ocena, czy w obu grupach jest statystyczna różnica w występowaniu pooperacyjnej ZZG. W teście dokładnym Fishera wykazano, że takiej różnicy pomiędzy grupami nie ma. Wyniki analizy przedstawiono graficznie na wykresie 5.



Wykres 5. Liczba przypadków zakrzepicy żył głębokich w grupach A i B.

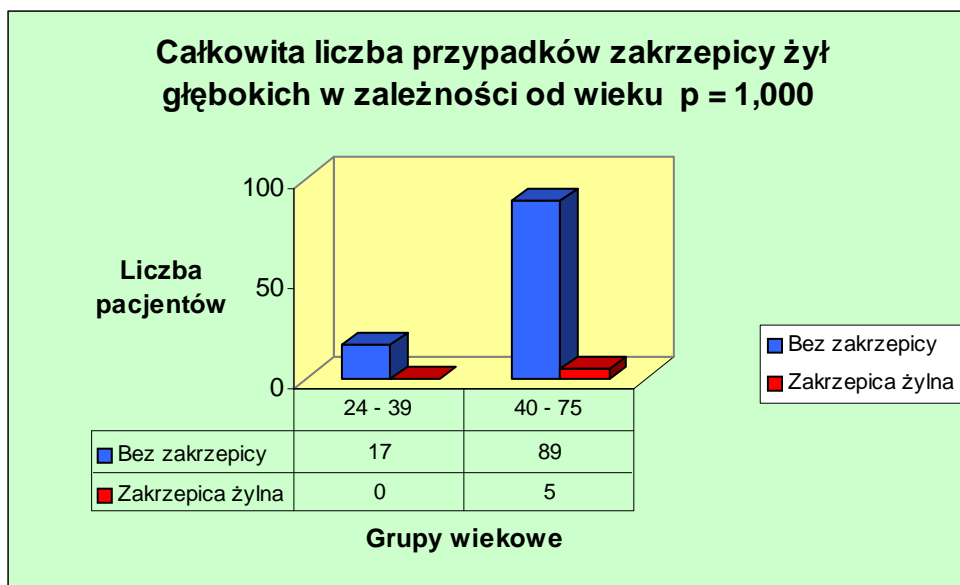
#### 4.3.1.1a Występowanie zakrzepicy żył głębokich w obu grupach ( A i B ) w zależności od wieku i masy ciała.

W celu zwrócenia uwagi na niektóre czynniki ryzyka dokonano analizy częstości występowania pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich w zależności od wieku oraz od BMI. Na wykresie 6. przedstawiono wynik analizy w zależności od wieku (  $p = 1,000$  ), który uzyskano po zastosowaniu testu dokładnego Fishera a w tabeli 10 w zależności od BMI. Wynik analizy (  $p = 0,842$  ) uzyskano po zastosowaniu testu t – Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Do zastosowania w/w testu upoważnił wynik testów Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka ( testowanie zgodności z rozkładem normalnym ) oraz testów Fishera i Levene`a ( testowanie równości wariancji ).

<b>Średnia wartość BMI w grupie pacjentów z ZŻG i bez ZŻG wraz z odchyleniem standardowym p = 0,842</b>	
<b>Grupa</b>	<b>BMI</b>
<b>ZŻG ( grupa C )</b>	<b>24, 86 ± 2,46</b>
<b>Bez ZŻG ( grupa D )</b>	<b>24,68 ± 1,90</b>

Tab. 10 Średnia wartość BMI w grupie pacjentów z ZŻG i bez ZŻG wraz z odchyleniem Standardowym.



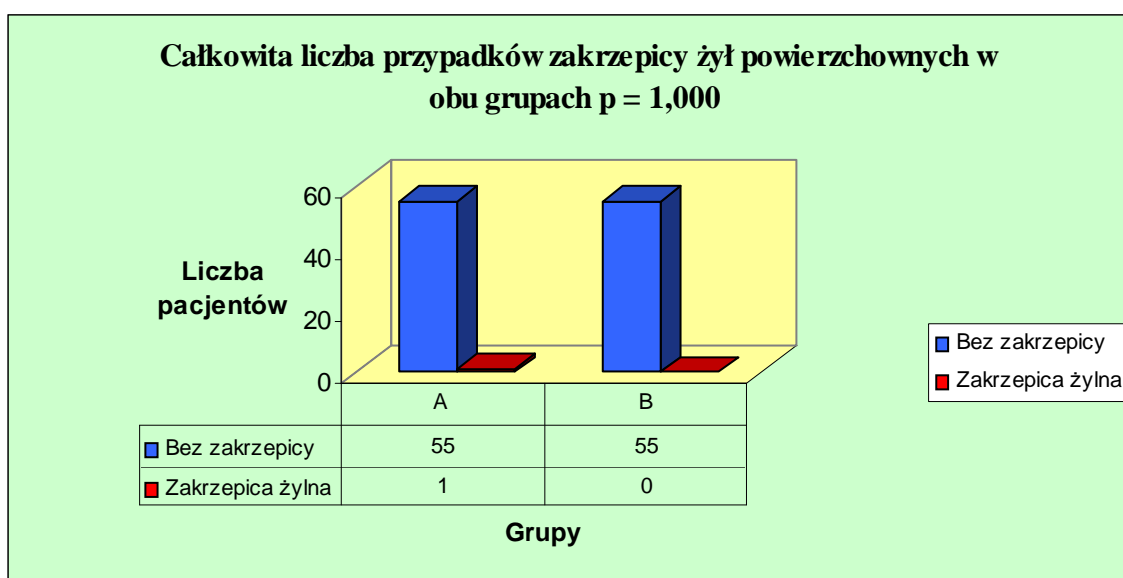


Wykres 6. Całkowita liczba przypadków zakrzepicy żył głębokich w zależności od wieku

Nie wykazano, ażeby masa ciała lub wiek miały wpływ na częstość występowania pooperacyjnej ZZG.

#### 4. 3. 1. 2 Występowanie zakrzepicy żył powierzchownych w obu grupach

W badaniu zanotowano tylko jeden przypadek zakrzepicy żył powierzchownych. W celu oceny statystycznej zastosowano test dokładny Fishera. Wynik testu przedstawia wykres 7.



Wykres 7. Liczba przypadków zakrzepicy żył powierzchownych w grupach A i B.

#### 4. 3. 1. 3 Przydatność oznaczania D - dimera oraz badania klinicznego w wykrywaniu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich.

W celu oceny przydatności oznaczania D – dimera i badania klinicznego w wykrywaniu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich badaną populację podzielono na dwie grupy: pacjentów , u których wystąpiła pooperacyjna zakrzepica żylna (grupa C ) i pacjentów, u których choroba nie wystąpiła ( grupa D ) . W celu uniknięcia zafałszowania wyników końcowych z analizy statystycznej wyłączono 1. pacjenta z grupy D. U opisanego pacjenta wystąpiła zakrzepica żył powierzchownych. Tablica 11 przedstawia częstość D – dimera w dniu 7. w odniesieniu do zakrzepicy żył głębokich stwierdzonej w badaniu dopplerowskim a tablica 12. czułość, swoistość , PPV, NPV, LR w odniesieniu do D – dimera w wykrywaniu pooperacyjnej ZŻG.

<b>Tablica częstości dla D – dimera w odniesieniu do wyniku badania dopplerowskiego, który potwierdza lub wyklucza ZŻG.</b>			
		<b>ZŻG w badaniu dopplerowskim</b>	
		<b>Obecna</b>	<b>Nieobecna</b>
<b>Wartość D – dimerów</b>	<b><math>\geq 500 \mu\text{g/ml}</math> ( dodatnia)</b>	<b>5</b>	<b>30</b>
	<b><math>&lt; 500 \mu\text{g/ml}</math> (ujemna)</b>	<b>0</b>	<b>73</b>

Tab. 11 Tablica częstości dla D – dimera.

<b>Czułość, swoistość , PPV, NPV, LR w odniesieniu do D – dimera w wykrywaniu pooperacyjnej ZŻG w grupach chorych z i bez zakrzepicy żył głębokich na podstawie tablicy częstości.</b>			
<b>Czułość</b>	<b>100 %</b>	<b>PPV</b>	<b>14%</b>
<b>Specyficzność</b>	<b>71 %</b>	<b>NPV</b>	<b>100%</b>
<b>LR 3,45</b>			

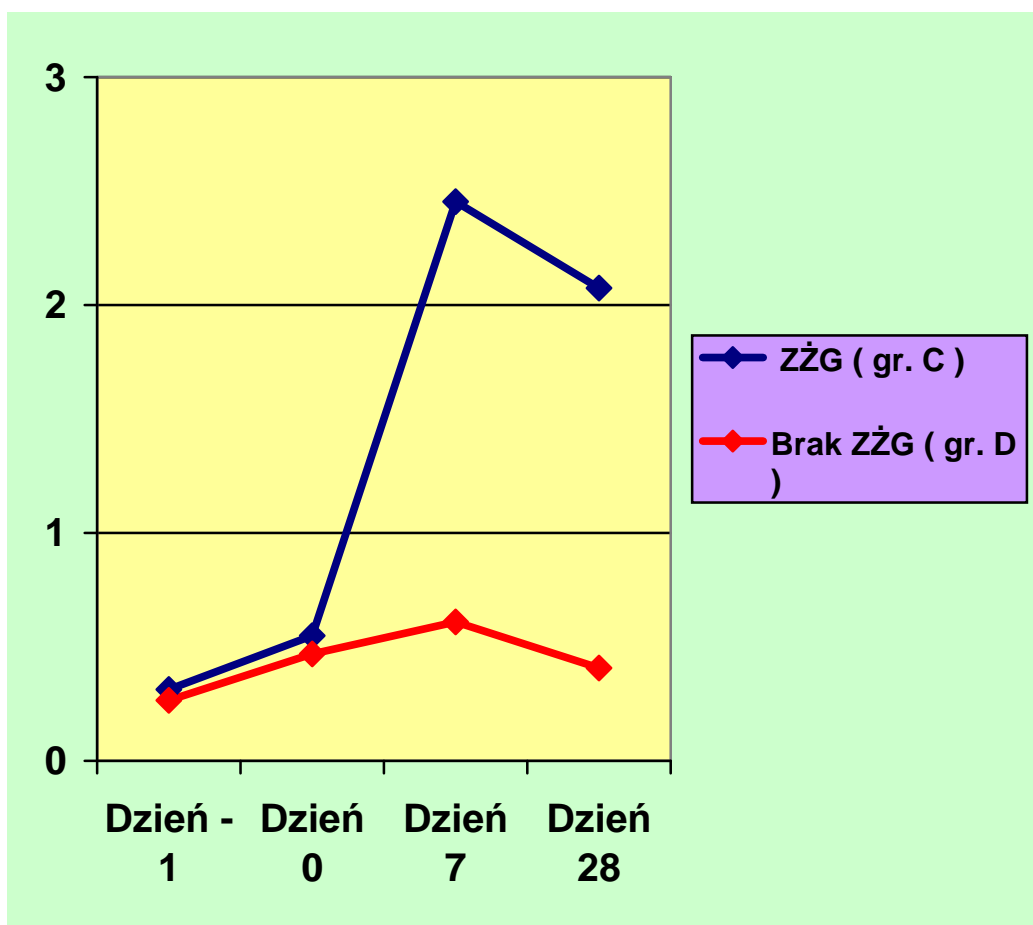
Tab. 12 Czułość, swoistość , PPV, NPV, LR w odniesieniu do D – dimera w wykrywaniu pooperacyjnej ZŻG.

4.3.1.3.a Zmiana średniej wartości D – dimera w grupach chorych z ZŻG i bez ZŻG w poszczególnych dniach w okresie okołoperacyjnym.

W ocenie pooperacyjnej przydatności oznaczania D – dimera w wykrywaniu ZŻG użyto testu t – Studenta oraz testu U Manna – Whitneya. Wynik analizy przedstawia tabela 13. oraz ilustruje wykres 13.

<b>Zmiana średniej wartości D – dimera w grupach chorych z ZŻG i bez ZŻG w poszczególnych dniach w okresie okołoperacyjnym wraz z odchyleniem standardowym ( wartość D – dimera w µg/ml )</b>				
<b>Grupa</b>	<b>Dzień - 1</b>	<b>Dzień 0</b>	<b>Dzień 7</b>	<b>Dzień 28</b>
<b>ZŻG (grupa C )</b>	<b>0,313 ± 0,151</b>	<b>0,549 ± 0,639</b> Mediana 0,460 min. 0,000 – max. 1,625	<b>2,453± 1,412</b> Mediana 2,116 min. 1,034 - max. 4,155	<b>2,075 ± 1,825</b> Mediana 1,340 min. 0,447 – max. 1,340
<b>Bez ZŻG (grupa D)</b>	<b>0,266 ± 0,124</b>	<b>0,469 ± 0,437</b> Mediana 0,404 min. 0,043 – max. 4,336	<b>0,610 ± 0,655</b> Mediana 0, 408 min. 0,047 – max. 5, 859	<b>0,447 ± 0,407</b> Mediana 0,366 min. 0,025 – max. 3,258
<b>Wynik analizy</b>	<b>P = 0,397</b>	<b>P = 0,971</b>	<b>P = 0,0007</b>	<b>P = 0,0016</b>
<b>Zastosowany test statystyczny</b>	<b>t – Studenta dla zmiennych niepowiązanych</b>	<b>U Manna - Whitneya</b>	<b>U Manna - Whitneya</b>	<b>U Manna - Whitneya</b>

Tab. 13 Zmiana średniej wartości D – dimera w grupach chorych z ZŻG i bez ZŻG.



Wykres 8. Zmiana średniej wartości D – dimeru w grupach chorych z ZZG i bez ZZG

#### 4.3.1.3.b Zmiany średnich mierzonych obwodów operowanej kończyny w dniach -1. i

+7.w grupach z ZZG i bez ZZG.

Obok oceny poziomu D – dimerów w wykrywaniu lub prognozowaniu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich analizie poddano również zmiany obwodów operowanej kończyny w dniach -1 . i +7. w grupach C i D. W tabeli 14 porównano średnią zmianę obwodu mierzonego na określonej wysokości przy użyciu testu t – Studenta dla zmiennych powiązanych ( w przypadku zgodności z rozkładem normalnym ) lub testu Wilcoxona ( gdy takiej zgodności nie było). Do testowania zgodności użyto testów Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka.

<b>Porównanie średniej wartości obwodów operowanej kończyny w dniach -1 i +7 w grupie chorych z zakrzepicą żył głębokich ( w cm ) ( grupa C )</b>					
<b>Wysokość pomiaru</b>	<b>Dzień - 1</b>	<b>Dzień +7</b>	<b>Średnia zmiana obwodu</b>	<b>Wynik analizy</b>	<b>Rodzaj testu statystycznego</b>
<b>b</b>	<b>23,1</b>	<b>23,2</b>	<b>+ 0,1</b>	<b>P = 0,374</b>	<b>t – Studenta dla zmiennych powiązanych</b>
<b>c</b>	<b>36,8</b>	<b>38,7</b>	<b>+ 1,9</b>	<b>P = 0,0005</b>	
<b>d</b>	<b>34,9</b>	<b>36,4</b>	<b>+ 1,5</b>	<b>P = 0,0179</b>	
<b>f</b>	<b>49,0</b>	<b>50,0</b>	<b>+ 1,0</b>	<b>P = 0,0890</b>	
<b>g</b>	<b>59,0</b>	<b>59,4</b>	<b>+ 0,4</b>	<b>P = 0,178</b>	
<b>Porównanie średniej wartości obwodów operowanej kończyny w dniach -1 i +7 w grupie chorych bez zakrzepicy żył głębokich ( w cm ) ( grupa D )</b>					
<b>Wysokość pomiaru</b>	<b>Dzień - 1</b>	<b>Dzień + 7</b>	<b>Średnia zmiana obwodu</b>	<b>Wynik analizy</b>	<b>Rodzaj testu statystycznego</b>
<b>b</b>	<b>24,0</b>	<b>24,2</b>	<b>+ 0,2</b>	<b>P = 0,0143</b>	<b>Wilcoxon</b>
<b>c</b>	<b>37,7</b>	<b>38,4</b>	<b>+ 0,7</b>	<b>P = 0,0001</b>	
<b>d</b>	<b>36,0</b>	<b>36,3</b>	<b>+ 0,3</b>	<b>P &lt; 0,0001</b>	
<b>f</b>	<b>51,8</b>	<b>51,5</b>	<b>- 0,3</b>	<b>P = 0,2361</b>	
<b>g</b>	<b>62,0</b>	<b>61,0</b>	<b>- 1,0</b>	<b>P = 0,9729</b>	

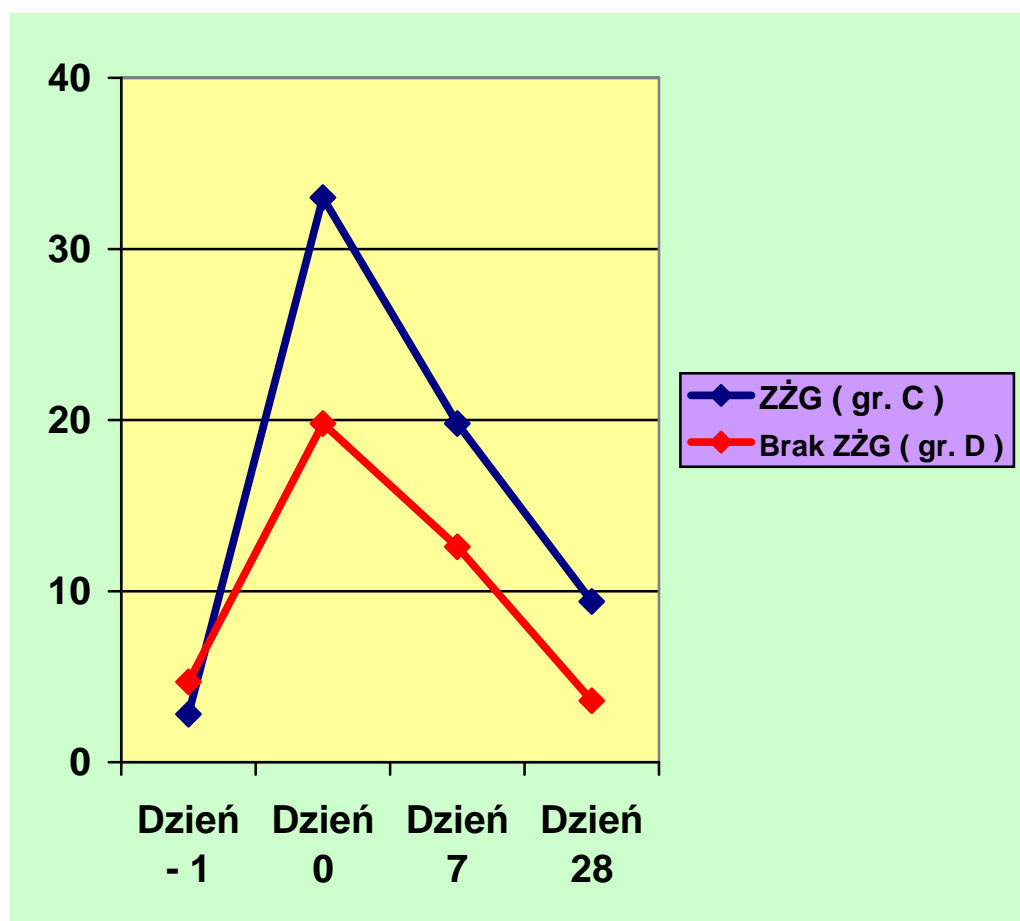
Tab. 14 Porównanie średniej wartości obwodów operowanej kończyny w dniach -1 i +7 w grupach z i bez ZZG

#### 4.3.1.3.c Nasilenie bólu w grupach C i D w okresie okołoperacyjnym.

Ocenie podlegało również nasilenie bólu w grupach z ZZG i bez ZZG w okresie okołoperacyjnym. W tabeli 15. i wykresie 15. przedstawiono zmiany tego parametru przy zastosowaniu testu U Manna – Whitneya, co spowodowane było brakiem zgodności z rozkładem normalnym badanym testami Kołmogorowa – Smirnowa i Shapiro – Wilka.

Średnie nasilenie bólu w grupie pacjentów z ZŻG i bez ZŻG wraz z odchyleniem standardowym ( w mm )				
Dzień	ZŻG ( grupa C )	Brak ZŻG ( grupa D )	P	Zastosowany test
- 1	<b>2,8 ± 4,8</b> Mediana 0,0 min. 0,0 – max. 11,0	<b>4,7 ± 10,7</b> Mediana 0,0 min. 0,0 – max. 53,0	<b>0,646</b>	<b>U – Manna Whitneya</b>
0	<b>33,0 ± 24,6</b> Mediana 44,0 min. 5,0 – max. 55,0	<b>19,8 ± 19,8</b> Mediana 17,0 min. 0,0 – max. 75,0	<b>0,160</b>	<b>U – Manna Whitneya</b>
7	<b>19,8 ± 21,8</b> Mediana 8,0 min. 0,0 – max. 49,0	<b>12,6 ± 14,6</b> Mediana 7,0 min. 0,0 – max. 54,0	<b>0,426</b>	<b>U – Manna Whitneya</b>
28	<b>9,4 ± 14,5</b> Mediana 0,0 min. 0,0 – max. 33,0	<b>3,6 ± 8,9</b> Mediana 0,0 min. 0,0 – max. 46,0	<b>0,405</b>	<b>U – Manna Whitneya</b>

Tab. 15 Średnie nasilenie bólu w grupie pacjentów z ZŻG i bez ZŻG



Wykres 15. Średnie nasilenie bólu w grupie pacjentów z ZŻG i bez ZŻG

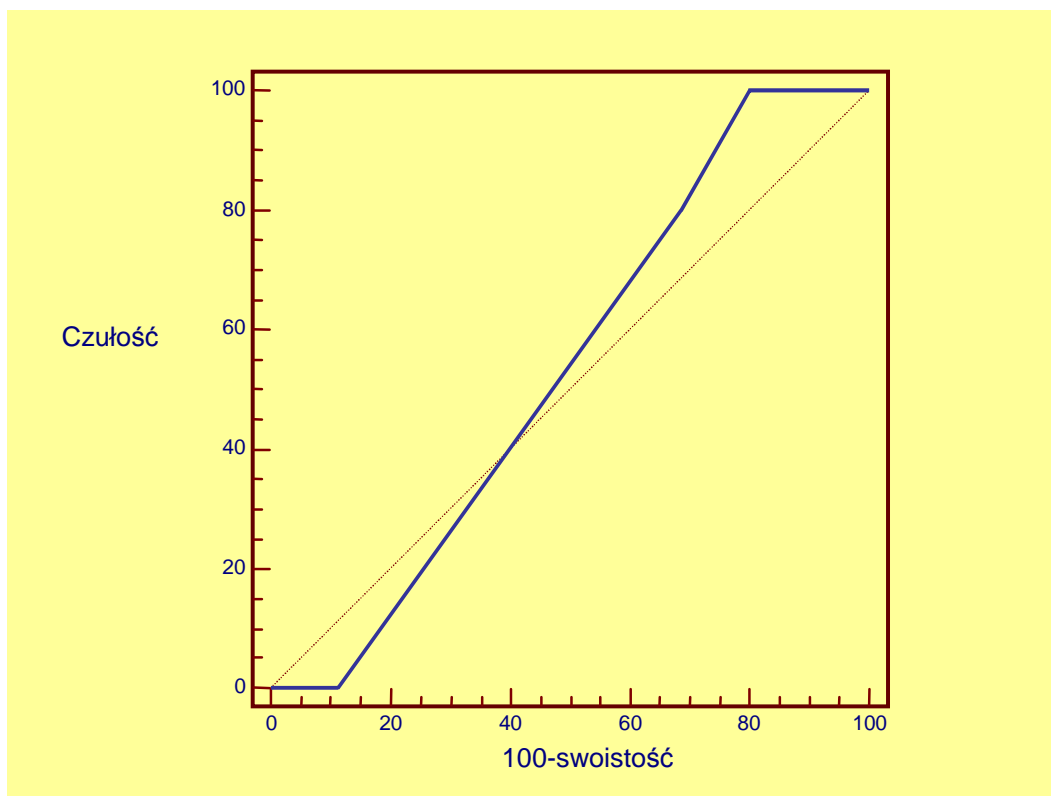
#### 4.3.1.3.d Wyniki analizy krzywej ROC.

Na podstawie uzyskanych wyników wartości D – dimera i zmiany obwodów mierzonych w poszczególnych punktach operowanej kończyny wyznaczono – przy użyciu – krzywej ROC optymalne wartości odcięcia dla badanych parametrów w diagnostyce pooperacyjnej ZŻG. Wyniki przedstawiono w tabeli 16. oraz na rycinach 9. – 14.

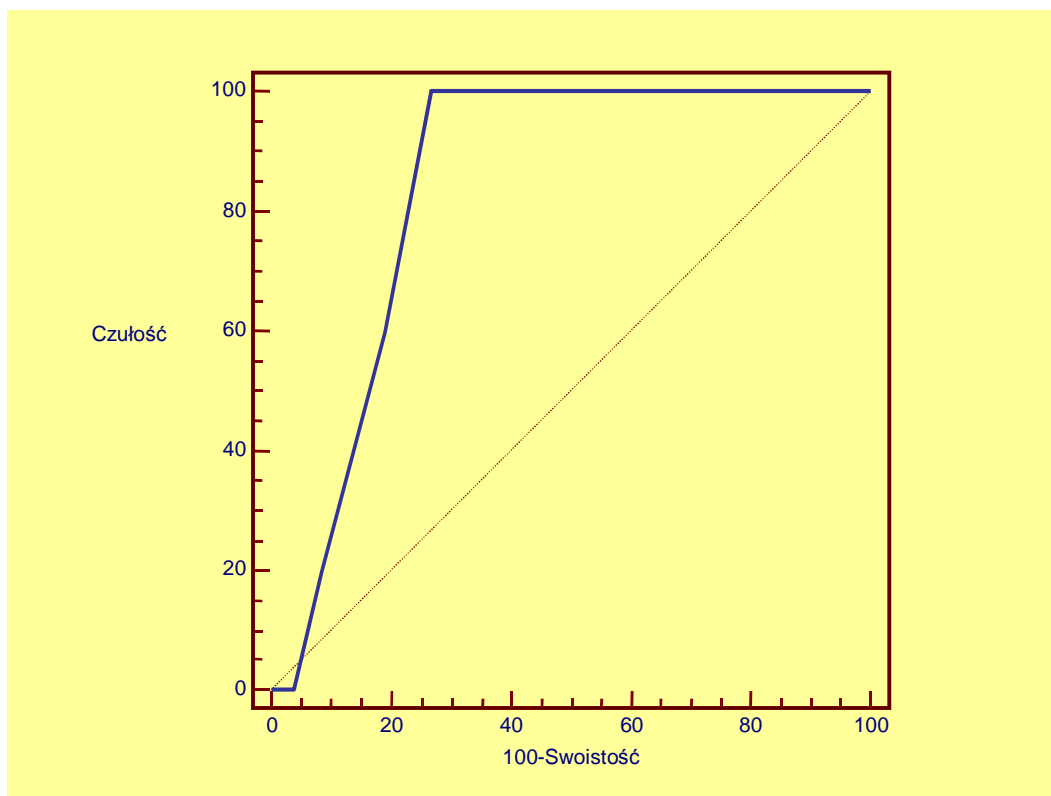
Wynik analizy krzywej ROC						
Badany parametr	AUC	95% przedział ufności	Najwyższa czułość ( w % )	Najwyższa swoistość ( w % )	Wynik	P
<b>D – dimer</b>	<b>0,950</b>	<b>0,892 - 0,983</b>	<b>100</b>	<b>89,52</b>	<b>&gt;1,003</b>	<b>0,0001</b>
<b>Rb</b>	<b>0,531</b>	<b>0,434 - 0,627</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>&gt; -1</b>	<b>0,8158</b>
<b>Rc</b>	<b>0,841</b>	<b>0,759 - 0,904</b>	<b>100</b>	<b>73,33</b>	<b>&lt;= -1,5</b>	<b>0,0001</b>
<b>Rd</b>	<b>0,728</b>	<b>0,634 - 0,808</b>	<b>80</b>	<b>71,43</b>	<b>&lt;= -1,5</b>	<b>0,0190</b>
<b>Rf</b>	<b>0,656</b>	<b>0,560 - 0,744</b>	<b>40</b>	<b>82,86</b>	<b>&lt;= -2</b>	<b>0,1632</b>
<b>Rg</b>	<b>0,619</b>	<b>0,522 - 0,710</b>	<b>100</b>	<b>25,71</b>	<b>&lt;= 0</b>	<b>0,3148</b>

**Skróty zastosowane w tabeli:**  
**Rb** – różnica obwodu na wysokości „b” w dniach –1 i +7  
**Rc** – różnica obwodu na wysokości „c” w dniach –1 i +7  
**Rd** – różnica obwodu na wysokości „d” w dniach –1 i +7  
**Rf** – różnica obwodu na wysokości „f” w dniach –1 i +7  
**Rg** – różnica obwodu na wysokości „g” w dniach –1 i +7  
**AUC** – ang. Area Under Curve – pole pod krzywą

Tab. 16 Wynik analizy krzywej ROC

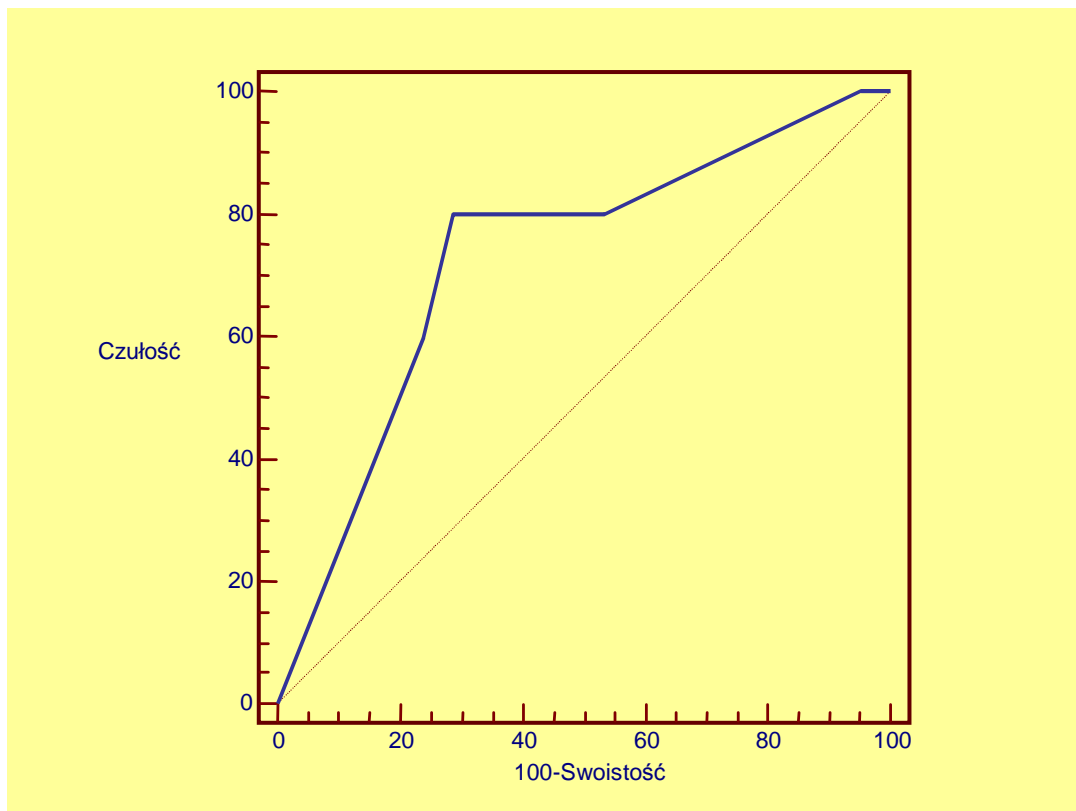


Wykres 9. Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „b”.

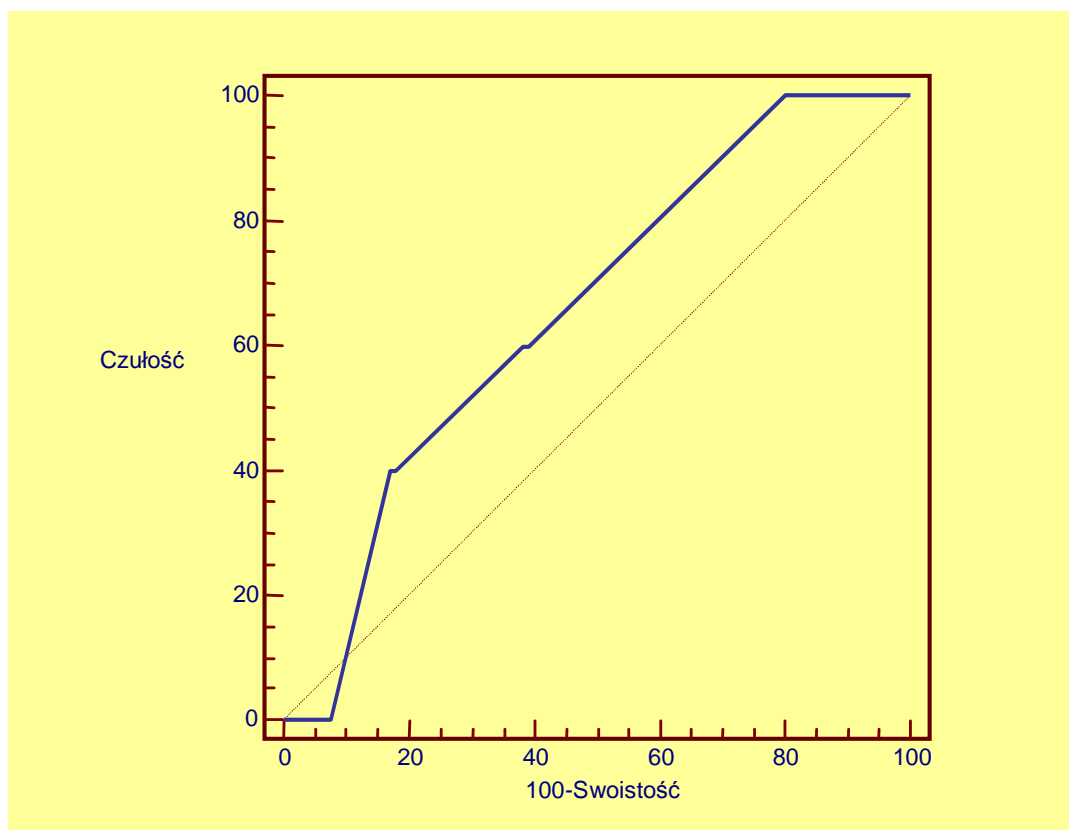


Wykres 10. Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „c”.

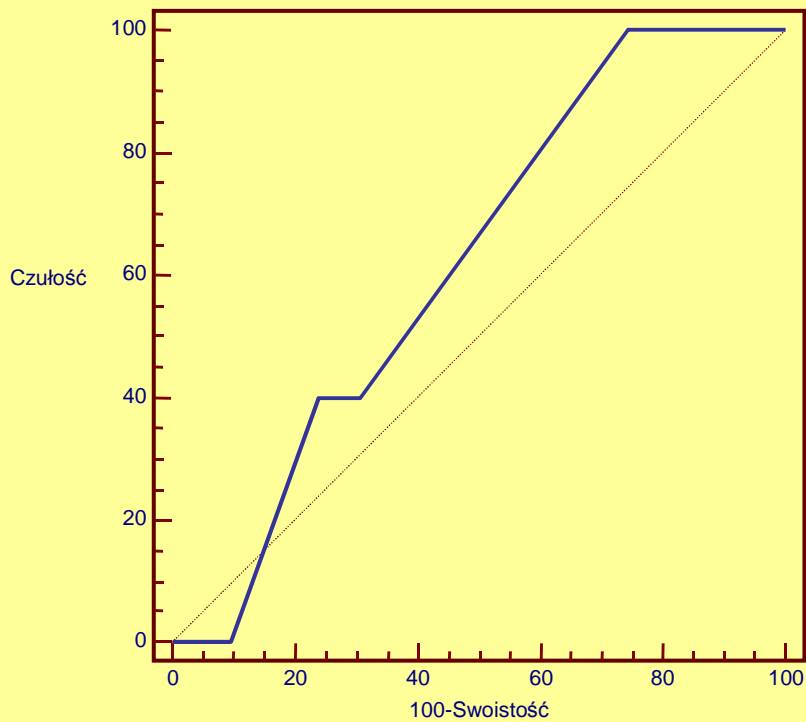




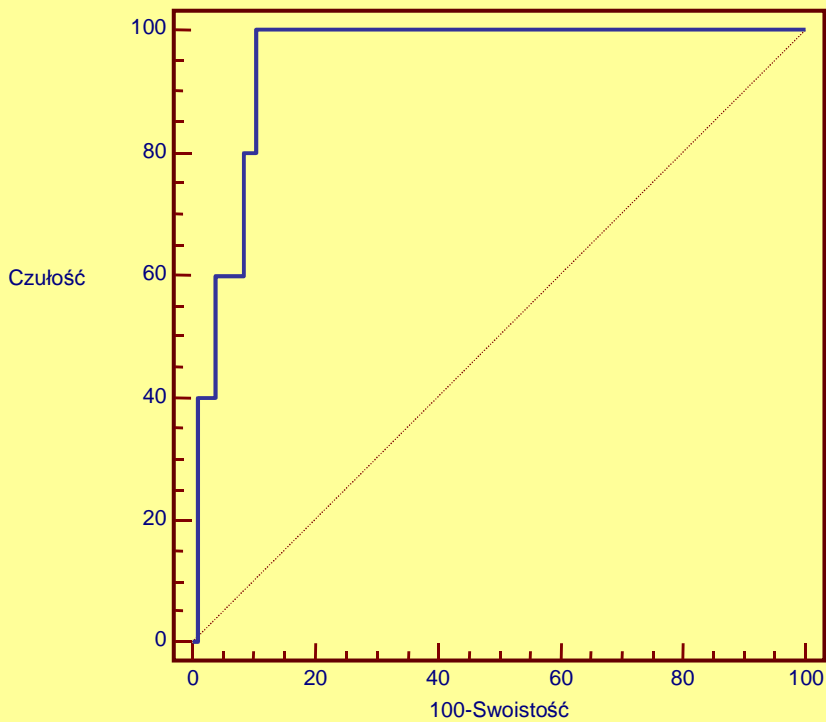
Wykres 11. Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „d”.



Wykres 12. Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „f”.



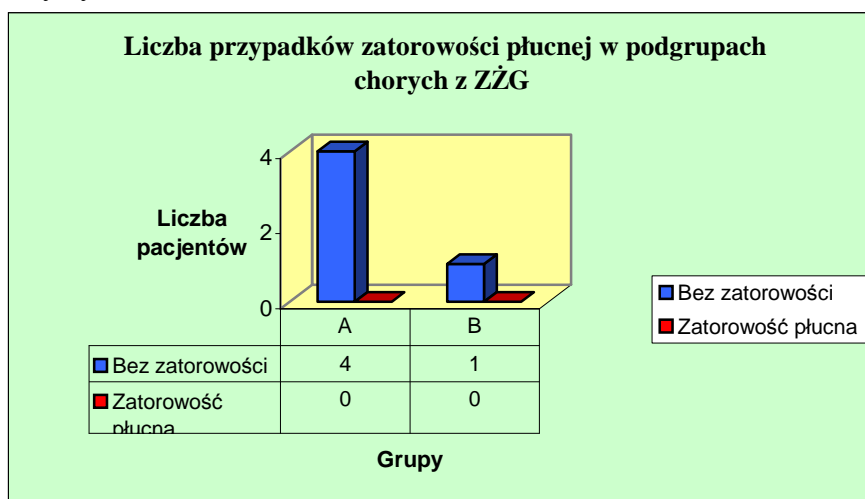
Wykres 13. Krzywa ROC dla różnicy obwodów mierzonych w dniach -1. i 7. na wysokości „g”.



Wykres 14. Krzywa ROC dla wartości D – dimera oznaczonego w dniu 7.

### 4.3.2 Występowanie klinicznych objawów zatorowości płucnej w obu podgrupach chorych z ZZG.

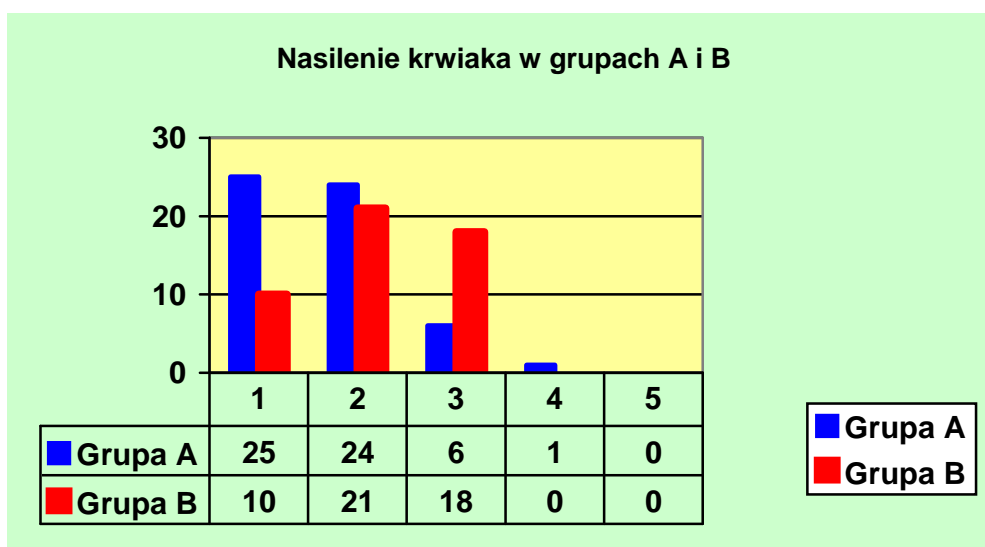
W badaniu nie zanotowano żadnych przypadków zatorowości płucnej, co ilustruje wykres 10. Brak zmian badanego parametru uniemożliwił jego statystyczną analizę.



Wykres 16. Liczba przypadków zatorowości płucnej w podgrupach chorych z ZZG

### 4.3.3 Ocena rozległości pooperacyjnego krwiaka.

W celu oceny różnic w nasileniu pooperacyjnego krwiaka zastosowano test U Manna – Whitneya. Wynik schematycznie przedstawia wykres 11.,  $p = 0,0008$ .



Wykres 17. Ocena rozległości pooperacyjnego krwiaka w grupach A i B.

#### 4.3.4 Uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz chłonnych

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono pooperacyjnego uszkodzenia w obrębie naczyń udowych i chłonnych okolicy pachwinowej. Podobnie jak w innych przypadkach, gdy badany parametr nie ulegał zmianie analiza statystyczna jest niemożliwa.

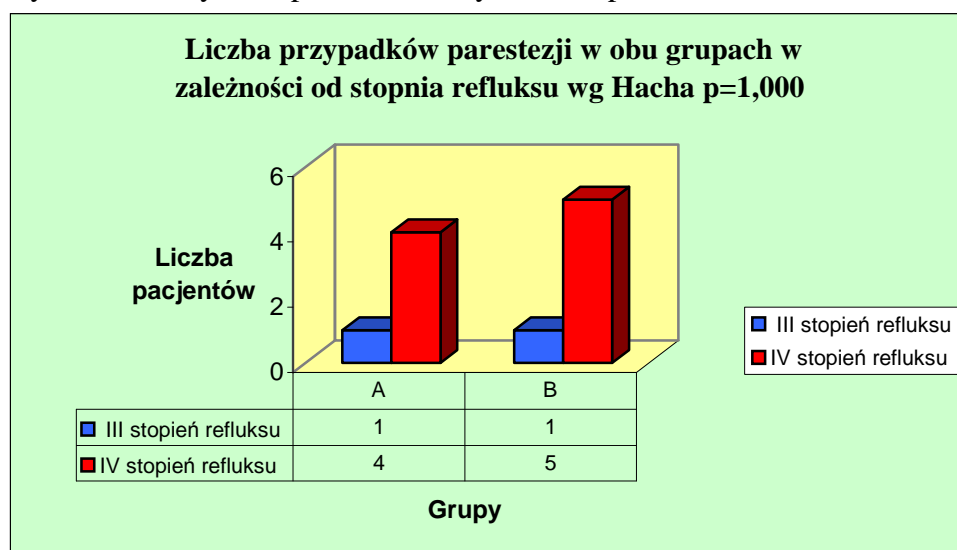
Rodzaj powikłania	Liczba powikłań	
	Grupa A	Grupa B
Uszkodzenie tętnicy udowej	0	0
Uszkodzenie żyły udowej	0	0
Rozerwanie ujścia odpiszczelowo – udowego	0	0
Uszkodzenie naczyń chłonnych	0	0

Tabela17. Uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz chłonnych w grupach A i B.

#### 4.3.5 Uszkodzenie nerwów

W celu analizy różnic w grupach A i B w występowaniu pooperacyjnych parestezji w zależności od stopnia refluksu w obu grupach zastosowano test dokładny Fishera.

Wynik schematycznie przedstawia wykres 12.,  $p = 1,000$ .



Wykres 18. Liczba przypadków parestezji w grupach A i B w zależności od stopnia refluksu.

## 5. DYSKUSJA

Żyłki kończyn dolnych są jedną z najczęstszych jednostek nozologicznych w krajach wysokoprzemysłowych. W 2007 roku hospitalizowano w placówkach państwowej służby zdrowia w Polsce z tego powodu 45438 osób ( 32525 kobiet i 12913 mężczyzn ), co daje chorobowość rzędu 11,9/10 000 mieszkańców. Średni czas hospitalizacji wynosił 3,9 dnia. [79] Pomimo rozwoju metod endowaskularnych tj. ablacja niewydolnych pni żylnych falami radiowymi o wysokiej częstotliwości czy energią lasera klasyczna operacja sposobem Babcocka – Müllera pozostaje dominującą formą leczenia. Sam zabieg jest stosunkowo prostą procedurą i często jest wykonywany przez szkolącego się chirurga. Nie jest on jednak pozbawiony powikłań, które w części przypadków mogą mieć potencjalnie dramatyczny przebieg lub powodują poważne odległe konsekwencje.

W pracy przedstawiono wpływ dwóch schematów profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi na powikłania zakrzepowe. Ze względów statystycznych analizie poddano również inne typy powikłań okołoperacyjnych, na występowanie których jednak heparyna nie wpływa. W celu większej przejrzystości opracowania każdy typ potencjalnego powikłania omówiono oddzielnie.

### 5.1 Zakrzepica żył głębokich i powierzchownych

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że zastosowanie przedłużonej profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi nie wpływa w sposób istotny statystycznie na częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (  $p = 0,3636$  ). Trzeba jednak zwrócić uwagę na fakt, że bezwzględna liczba przypadków zakrzepicy w obu grupach była różna ( grupa A 4 - przypadki , grupa B - 1 przypadek ).

Częstość zakrzepicy żył powierzchownych po operacji żyłaków również w obu grupach nie różniła się statystycznie ( $p = 1,0$ ), choć i w tym przypadku wystąpiła ona częściej w grupie A (1 vs 0). W omawianym przypadku zakrzepica żył powierzchownych w grupie A wystąpiła w odcinku żyły odpiszczelowej pozostawionym po strippingu niewydolnej części pnia ( $\text{III}^\circ$  refluksu wg Hacha), a więc nie niosła za sobą ryzyka zatorowości płucnej. Zbiorcze zestawienie przypadków zakrzepicy w obu grupach także nie potwierdza hipotezy badawczej o skuteczności profilaktyki heparynowej w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej po operacji żyłaków ( $p = 0,2060$ ).

W badanych subpopulacjach chorych z zakrzepicą (grupa A 4 chorych, grupa B 1 chory) nie stwierdzono zatorowości płucnej. W tym miejscu należy nadmienić, że choć „gołym okiem” widać, że obie podgrupy chorych z pooperacyjną zakrzepicą nie różnią się statystycznie w kontekście wystąpienia zatorowości płucnej to analiza statystyczna umożliwiająca matematyczne przedstawienie tej tezy jest niemożliwa, gdyż badany parametr (tj. wystąpienie zatorowości) nie ulega zmianie, w związku z czym w teście dokładnym Fishera obie oczekiwane wartości przyjmują „0”, co uniemożliwia kontynuowanie analizy.

W dostępnej literaturze medycznej liczba publikacji dotyczących powikłań pooperacyjnych jest skąpa, co może wynikać z niechęci do ich publicznego omawiania zwłaszcza jeśli dotyczą jednocześnie autora powikłań i publikacji. Z drugiej strony coraz większy nacisk kładzie się na zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jest to wyraz nie tylko troski o zdrowie chorego, ale także skutek procesów sądowych o odszkodowania wynikające z narażenia operowanej osoby na powikłania zakrzepowe – zatorowe wskutek pominięcia stosownej profilaktyki. [80]

W ankiecie wypełnianej przez 289 członków Towarzystwa Chirurgii Naczyń Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej jedynie 29 procent uznało żyłaki kończyn za ważny czynnik ryzyka ZZG a tylko 12 procent stosuje heparynę drobnocząsteczkową rutynowo podczas gdy

71 procent podaje ją tylko chorym z innymi czynnikami ryzyka, w innej publikacji dotyczącej również chirurgów z Wielkiej Brytanii profilaktyką przeciwzakrzepową prowadziło rutynowo jedynie 27 procent z nich, ( z czego 80% przy użyciu LWMH ).[81,82]

Choć ryzyko powstania zakrzepicy żyłnej jest w klasycznej chirurgii żyłaków oceniane jako niskie, to profilaktyczne zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej wydaje się uzasadnione i również zalecane przez polskie wytyczne. [71, 83,84] Ponieważ w niniejszej pracy nie wykazano przewagi statystycznej przedłużonej profilaktyki nie wydaje się koniecznym stosowanie schematu tygodniowego podawania leku. W trakcie podawania leku nie należy zapominać o jego potencjalnych skutkach ubocznych.

Zgodnie z Polskimi Wytycznymi Profilaktyki i Leczenia ŻCHZZ pacjenci poddawani operacji naczyniowej ( chyba należy dodać „małej”, gdyż w standardach jest także określenie „ duża operacja naczyniowa” a trudno do takiej zaliczyć usunięcie żyłaków) powinni być traktowani w profilaktyce jak chorzy poddawani zabiegom z zakresu chirurgii ogólnej. W takim przypadku pierwsze podanie LMWH powinno mieć miejsce 2 godziny przed operacją, chyba, że planuje się znieczulenie przewodowe, gdzie ten okres wydłuża się do 10 –12 godzin. W niniejszej pracy znieczulenie ogólne było zjawiskiem incydentalnym, w związku z czym pierwsza dawka LMWH była podawana w dniu poprzedzającym operację. W związku z powyższym wszyscy chorzy byli – przez głównego badacza – zakwalifikowani jako „ obciążeni dużym ryzykiem” ZZG. Taka kwalifikacja wynikała z faktu potencjalnego unieruchomienia w okresie pooperacyjnym, operacji w obrębie ujścia odpiszczelowo – udowego oraz obecności innych, niezależnych czynników ryzyka (np. wiek, masa ciała itd. ). W niniejszej pracy wszystkie przypadki ZZG wystąpiły w grupie chorych > 40 roku życia. Nie wykazano statystycznego wpływu masy ciała ( otyłości ) na występowanie pooperacyjnej ZZG.

### **5.1.1 Przydatność oznaczania D-dimera oraz badania klinicznego w wykrywaniu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich.**

Zakrzepica żył głębokich jest obecnie częściej rozpoznawana, co jest spowodowane rozpowszechnieniem wiedzy o niej i powszechną dostępnością do wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia tej jednostki nozologicznej. Z kolei z punktu widzenia chorego lepiej rozpoznać i leczyć ZŻG nawet gdy jej nie ma niż ją przeoczyć. W praktyce klinicznej w celu rozpoznania ZŻG przeprowadza się badania kliniczne oraz wykonuje się badania dodatkowe: oznaczenie poziomu D-dimerów i badanie dopplerowskie, rzadko – ze względu na inwazyjność i dostępność – flebografię. Czułość i swoistość badania klinicznego – jest jak wiemy dla zakrzepicy żył głębokich – dalece niezadawalająca. Za ten stan rzeczy odpowiada często bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg choroby, a jeżeli objawy już występują to mają one niską czułość i swoistość w odniesieniu do rozpoznania choroby jaką jest ZŻG. W ocenie prawdopodobieństwa występowania choroby pomocna jest skala Wellsa, którą przedstawia tabela 18.[85]

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenie przeciwkrzepliwe powinno być wdrożone u chorych z dużym lub pośrednim ryzykiem ZŻG nawet wtedy gdy nie można jej potwierdzić w badaniach dodatkowych i siła tego zalecenia jest największa – 1A. Takie postępowanie jest również zalecane dla pacjentów z małym prawdopodobieństwem choroby, choć w tym przypadku siła zaleceń jest mniejsza – 2B.

Wszyscy chorzy, u których wystąpiła pooperacyjna ZŻG w niniejszym badaniu mieli wdrożone leczenie zgodnie z Polskimi Wytycznymi Profilaktyki i Leczenia ŻCHZZ.



<b>Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa</b>	
<b>Cecha kliniczna</b>	<b>Liczba punktów</b>
<b>Nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 – ciu miesięcy )</b>	<b>1</b>
<b>Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym</b>	<b>1</b>
<b>Niedawne unieruchomienie w łóżku przez &gt; 3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni</b>	<b>1</b>
<b>Bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Obrzęk całej kończyny dolnej<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Obwód goleni większy &gt; 3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną ( pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Obrzęk ciastowaty ( większy na objawowej kończynie )<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego („nieżyłakowe”)<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG</b>	<b>2</b>
<b>Interpretacja</b>	
<b>Prawdopodobieństwo kliniczne</b>	
<b>Małe</b>	<b>&lt;= 0</b>
<b>Pośrednie</b>	<b>1 -2</b>
<b>Duże</b>	<b>&gt;= 3</b>
<b><sup>a</sup> Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę , w której objawy są bardziej nasilone.</b>	

Tab. 18. Ocena prawdopodobieństwa ZŻG w skali Wellsa[85]

Ambulatoryjne wykonanie badań dodatkowych ( zwłaszcza badania dopplerowskiego) u chorych z podejrzeniem zakrzepicy żył głębokich jest często kłopotliwe ze względu na ograniczoną do niego dostępność i związane z tym koszty. Pomocne byłoby więc wyznaczenie innego sposobu diagnostycznego, któryby ze stosunkowo dużą czułością i swoistością pozwolił na diagnozowanie zakrzepicy żył głębokich po operacji usunięcia

żyłaków i nie był oparty na w przeważającej mierze na badaniu dopplerowskim. W niniejszej pracy skupiono się na dokładnym badaniu obwodów kończyny, określeniu dolegliwości bólowych i oznaczeniu wartości D – dimeru. Procedury te są możliwe do przeprowadzenia w każdym typie gabinetu oraz w większości laboratoriów. Wyniki badań konfrontowano z wynikiem badania dopplerowskiego jako cechującego się dużą czułością i swoistością w diagnostyce ZZG.

Czułość badania klinicznego w diagnostyce ZZG cechuje się dużym rozrzutem w literaturze i wynosi 35 - 97% a swoistość 8 – 88%, dla dolegliwości bólowych jest to odpowiednio 75 - 91% i 3 – 87%.[86-888] Należy pamiętać, że aż 50 % chorych z ZZG może nie mieć żadnych objawów choroby. [89]

W odniesieniu do D – dimerów czułość w diagnostyce ZZG wynosi 99,%, specyficzność ( tylko! ) 45,8% - są to dane z ulotki producenta testu wykorzystywanego w niniejszej pracy. [90] Pozytywna wartość predykcyjna tego testu wynosi 42%, a negatywna 99,4%.

Z doniesień w literaturze wiemy, że stripping i flebektomia to procedury, które mogą aktywować jednocześnie krzepnięcie i fibrylizę. W pracy Böhler i wsp. obserwowano zmianę kompleksu trombina – antytrombina (TAT), fragmentu 1 i 2 protrombiny i D – dimerów po strippingu żyły odpiszczelowej i w grupie kontrolnej.[91] W badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost wszystkich trzech parametrów w grupie pacjentów leczonych strippingiem z powodu niewydolności żyły odpiszczelowej w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie taka relacja nie miała miejsca.

Również w pracy z 2006 Hinterhuber i wsp. obserwowali znamienne statystycznie wzrost kompleksu trombina – antytrombina , TPP, D – dimerów, kompleksu plazmina –  $\alpha$ 2 antyplazmina inhibitora aktywatora plazminogenu, w porównaniu do wartości wyjściowej w grupie chorych poddanych strippingowi żyły odpiszczelowej.[92] Nie zaobserwowano

istotnej statystycznie różnicy w poziomie tkankowego aktywatora plazminogenu, fragmentu F1+2 protrombiny oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI – 1).

W związku z powyższym należy oczekiwać wzrostu poziomu m. in. D – dimerów po strippingu żyły odpiszczelowej z powodu jej niewydolności. Wzrost taki nie musi być ściśle związany z wystąpieniem ZŻG, ale skoro już sama operacja powoduje wzrost poziomu D – dimerów korzystne byłoby wyznaczenie punktu odcięcia, który wiązałby się z dużym prawdopodobieństwem ZŻG.

Podobna sytuacja ma miejsce po alloprotezooplastyce stawu biodrowego i kolanowego. W pracy Rafee i wsp. stwierdzono podwyższony poziom D – dimerów w grupie wszystkich chorych po wymianie stawu biodrowego lub kolanowego.[93] Większe wartości osiągnięto w grupie chorych po wymianie stawu kolanowego, co autorzy wiążą z użyciem opaski powodującej czasowe niedokrwienie operowanej kończyny. Autorzy próbowali stwierdzić jaki jest „prawidłowy” poziom D- dimerów po takich operacjach a jaki jest związany z występowaniem ZŻG i takiej korelacji nie znaleźli. Konkludują, że pooperacyjny poziom D – dimerów nie jest skuteczną formą odróżniania pacjentów z ZŻG i bez niej. W niniejszej pracy czułość D – dimerów w diagnostyce ZŻG wyniosła 100% a specyficzność, a więc zdolność do wykrywania rzeczywiście zdrowych aż 71%. Powyższe wyniki odnoszą się oczywiście do doby 7., kiedy to stwierdzono wszystkie przypadki ZŻG w badaniu. Należy zwrócić uwagę, na fakt, że w obu grupach ( tj. z i bez ZŻG ) obserwowano podwyższenie wartości D – dimerów w dobie 7. ale średnie wartości w grupie pacjentów z ZŻG były o wiele wyższe(por. tab.13).

W niniejszej pracy PPV w odniesieniu do D – dimerów wyniosła tylko 14% ale proporcja pacjentów z ujemnym wynikiem testu, którzy nie mają choroby ( NPV ) aż 100%.

W oparciu o tablicę częstości (Tab.11.) możemy również wnioskować o przydatności oznaczenia D – dimerów dla określenia pooperacyjnej ZZG – a więc wyznaczyć iloraz wiarygodności (ang. LR ), który wynosi 3,45. Taki wynik świadczy o tym, że pacjent z ZZG ma 3,4 razy większą szansę na ponadnormatywny wynik D – dimerów, niż pacjent, który zakrzepicy żył głębokich nie ma.

W niniejszej pracy oceniano również obrzęk i dolegliwości bólowe w okresie okołoperacyjnym w celu ustalenia ich przydatności w diagnostyce ZZG. Obrzęk był oceniany przed zabiegiem operacyjnym oraz w dniach 7. i 28. , zaś ból również bezpośrednio po zabiegu. W związku z nasileniem dolegliwości bólowych w czasie oceny obrzęku w dobie pooperacyjnej odstępiono od tegoż. W analizie statystycznej w grupie w której nie wystąpiła pooperacyjna zakrzepica żył głębokich wyłączono pacjenta z zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych.

Tabela 14 przedstawia wyniki oceny obrzęku w grupie pacjentów z i bez ZZG w dobie –1. i dobie 7. a tabela 15 wartości bólu wyrażone na skali w –1., 0. , 7. i 28. dobie po operacji. Szczegółowo analizowano wzajemne relacje obrzęku i dolegliwości bólowych w dniach – 1. i 7., gdyż właśnie w 7. dobie stwierdzono wszystkie przypadki zakrzepicy żył głębokich.

W grupie chorych z pooperacyjną zakrzepicą żylną zwraca uwagę przyrost obrzęku w każdym z mierzonych poziomów, przy czym największy znajduje się w najszerszym punkcie goleni i wynosi prawie 2 cm ( 1,9 cm). Razem z pomiarem wykonanym na wysokości guzowatości piszczeli różnią się statystycznie w porównaniu z wynikami wyjściowymi.

Warto zwrócić uwagę również na wynik pomiaru w punkcie „ f” . Różnica obwodu w dniach – 1 i +7 dla tego pomiaru ma – co prawda – wartość  $p = 0,0890$  ale ponieważ  $p$  zawiera się w przedziale 0,05 – 0,1 można przyjąć, że przy zwiększeniu liczebności grupy  $p$  będzie istotne statystycznie. Jest to tylko hipoteza ale dość prawdopodobna.

W grupie chorych, u których nie wystąpiła pooperacyjna zakrzepica żylna istotna statystycznie różnica obrzęku dotyczyła wyłącznie goleni – i był to zawsze wzrost obwodu. Natomiast na udzie średnie obwody operowanej kończyny nie ulegają statystycznie istotnej zmianie, choć wartość bezwzględna ulega zmniejszeniu, nawet do 1 cm, co może okazać się cenną wskazówką, świadcząca o skuteczności pooperacyjnej kompresjoterapii. Brak takiej skuteczności może z kolei rodzić podejrzenie ZŻG, czego dowodem jest wzrost wszystkich średnich wartości obwodów w grupie z pooperacyjną ZŻG.

Otrzymane wyniki nie pozwalają na stwierdzenie, że dokładny pomiar obwodów kończyny przed i po zabiegu pozwala wyselekcjonować grupę pacjentów z zakrzepicą żył głębokich. Należy pamiętać, że również zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych może powodować obrzęk i wzrost poziomu D – dimerów.

W celu oceny użyteczności pomiaru obwodów operowanej kończyny i oznaczania D – dimerów oraz dla wybrania optymalnej dla danego badania wartości odcięcia wykreślono krzywe ROC. Ich dokładne wyniki są zestawione w Tabeli 16. oraz na wykresach 9. – 14. Analiza krzywych ROC pokazuje, że najwyższą czułość i swoistość ma wartość D – dimeru 1,003µg/ml (czułość 100 %, swoistość prawie 90 %) oraz pomiar obwodu w punkcie „c” ( czułość 100%, swoistość 73%), w którym uzyskujemy pomiar  $\geq 1,5$ cm. Istotny statystycznie jest również pomiar w punkcie „d”, choć już o niższej czułości i swoistości ( odpowiednio 80% i 71% ).Pomiary wykonywane na innych poziomach nic nie wnoszą do ewentualnego rozpoznania lub chociażby podejrzenia ZŻG (por.tab.16).

W tabeli 15. i wykresie 15. przedstawiono różnicę w nasileniu dolegliwości bólowych w grupie chorych z pooperacyjną ZŻG i bez ZŻG w okresie okołoperacyjnym. Pomimo bezwzględnych różnic w nasileniu dolegliwości w obserwowanych subpopulacjach ( gr. C i D ) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie, co czyni w/w parametr bezużyteczny w diagnostyce pooperacyjnej ZŻG.

## 5.2 Rozległość krwiaka

W niniejszej pracy rozległość krwiaka była każdorazowo oceniana przez głównego badacza w 5-cio stopniowej skali wizualnej. Skala ta miała charakter porządkowy, wyniki zaś były uporządkowane wzrastająco. Porównując obie grupy stwierdzono istotną statystycznie różnicę w występowaniu krwiaków w obu grupach, przy czym większe nasilenie krwiaka wystąpiło w grupie B. Określono również, że istnieje trend w proporcjach nasilenia krwiaka w zależności od grupy, przy czym wyniki w obu grupach różniły się statystycznie. Można przyjąć, że wraz z wzrostem długości profilaktyki wzrasta rozległość krwiaka na operowanej kończynie.

Ponieważ technika operacyjna w każdym przypadku była identyczna można przypuszczać, że nasilenie krwiaków w grupie B jest związane z długością profilaktyki. W ulotce dla pacjenta jak również w charakterystyce produktu leczniczego jakim jest enoksaparyna znajduje się ustęp dotyczący specjalnych środków bezpieczeństwa, wśród których znajduje się zwiększone ryzyko krwawienia. [73] Ryzyko to może być związane z wystąpieniem małopłytkowości indukowanej heparyną (zwykle między 5-21 dniem) lub wydłużeniem APTT czy czasu krzepnięcia. Jednakże APTT i czas krzepnięcia nie jest skorelowane ściśle z siłą działania przeciwkrzepliwego i nie nadaje się do monitorowania aktywności leku. W przypadku heparyny niefrakcjonowanej stosuje się APTT, które jednak jest niewrażliwe na niskie stężenia heparyn. W odniesieniu do monitorowania aktywności heparyny drobnocząsteczkowej korzystny byłby pomiar aktywności czynnika  $X_a$  ale jego wysoki koszt i ograniczona dostępność czynią go nieużytecznym, zwłaszcza w dobie ciągłej redukcji kosztów leczenia.

Stąd konieczność starannego badania chorych, u których stosuje się heparynę drobnocząsteczkową, zwłaszcza przez lekarza, który rozpoczyna leczenie heparyną i ma porównanie ze stanem wyjściowym.

Szczególnym niebezpieczeństwem związanym ze stosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej jest trombocytopenia indukowana heparyną. Znane są dwa mechanizmy prowadzące do tego powikłania: immunologiczny i nieimmunologiczny, mające dominujący udział odpowiednio w typie I HIT i typie II HIT. Typ I to łagodna forma trombocytopenii, zwykle nie przekraczająca  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ , ustępująca bez leczenia, poza – rzecz jasna – zaprzestaniem podaży heparyny. Typ II związany jest natomiast z reakcją tworzenia przeciwciał i dotyczy ok. 1-5 % chorych, choć same przeciwciała wytwarza znacznie więcej chorych (8%) [94-96]. Powikłanie to występuje częściej po heparynie niefrakcjonowanej niż drobnocząsteczkowej, [97,98] Girolami opisał ryzyko na 0,8% [99] Warkenitin na 2,7%. [96] Występowanie krwawień związanych z HIT jest na szczęście rzadkie zwiększa się natomiast tendencja do powikłań zakrzepowych w żyłach i tętnicach.[100] W badaniach Warkentina tendencja do ZZG po zabiegach ortopedycznych zwiększała się z 17,8% (pomimo profilaktyki) do 88,9% w HIT. [96]

W niniejszej pracy poziom płytek krwi był monitorowany u każdego chorego przed zabiegiem operacyjnym oraz w grupie B przynajmniej 1 raz w okresie przyjmowania LWMH. Takie postępowanie jest zgodne z Polskimi wytycznymi profilaktyki i leczenia ŻChZZ z 2009, które sugerują wykonywanie oznaczenia płytek krwi co 2-gi dzień jeśli leczenie heparyną drobnocząsteczkową trwa  $> 4$  dni. Zalecenia te mają jednak słabą siłę – 2C i są jedynie sugestią. [71] Za ewentualne kryteria HIT przyjęto:

1. Spadek liczby płytek  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  lub  $> 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej.
2. Wykluczenie innych przyczyn trombocytopenii.
3. Wzrost poziomu płytek po zaprzestaniu stosowania heparyny.

W niniejszej pracy spadek liczby płytek krwi nasuwający podejrzenie HIT wystąpił u jednego chorego z grupy B. Nie występowały inne objawy kliniczne HIT. Chory ten został wyłączony z obserwacji i miał powtórzony dwukrotnie oznaczenie płytek, który było w granicach normy. Pacjent został poinformowany o w/w incydencie na wypadek przyszłego stosowania heparyny.

Pomimo, że klasa zaleceń dotyczących monitorowania leczenia heparyną jest stosunkowo słaba 2 C nie można jej lekceważyć, jak to ma miejsce w powszechnej praktyce. Należy pamiętać, że wykładniki laboratoryjne HIT mogą być niezauważone – np. spadek liczby płytek o  $> 50\%$  może mieścić się ciągle w normie a wykładniki kliniczne choroby mogą być skąpe.

Należy pamiętać, że HIT występuje również po uprzednim podaniu UFH w reakcji krzyżowej przeciwko LWMH. Taka reakcja występuje w ciągu kilku godzin lub do 3 dni po uprzednim „uczuleniu” na heparynę i ma największą siłę w okresie do 3 miesięcy, gdyż tyle krążą przeciwciała p/ kompleksowi PF<sub>4</sub> – heparyna.[94,101]

W niniejszej pracy nie stwierdzono przewagi w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej przy stosowaniu tygodniowego schematu profilaktyki nad dwudniowym a większy trend do tworzenia krwaka w grupie B oraz konieczność monitorowania poziomu płytek skłaniają do twierdzenia, że wystarczające jest okołoperacyjne podanie heparyny. Takie rozwiązanie jest korzystniejsze dla chorego i lekarza.



### 5.3 Uszkodzenie tętnicy, żyły udowej i naczyń chłonnych w okolicy udowej.

Uszkodzenie naczyń udowych jest stosunkowo rzadkim powikłaniem operacji usunięcia żyłaków kończyn dolnych. Jak w przypadku każdej innej operacji podstawowe znaczenie ma prawidłowa interpretacja anatomiczna ujścia odpiszczelowo – udowego. Należy pamiętać o wielu wariantach tego ujścia, zwłaszcza o zmiennej liczbie dopływów. Problemem może być stan, gdy żyła odpiszczelowa uchodzi samodzielnie poniżej jej dopływów, które tworzą osobny pień ( 0,004% przypadków) oraz przełożenie naczyń udowych w pachwinie ( 0,02% ) przypadków.[102] Ważną wskazówką anatomiczną wydaje się tętnica łonowa zewnętrzna dolna krzyżująca żyłę odpiszczelową od przodu.

Wśród możliwych przyczyn powstawania powikłań wyróżniono nieprawidłowe manewry w czasie operacji ( np. wprowadzanie sondy od obwodu i wyprowadzenie jej przez żyłę głęboką – sytuacja ma miejsce gdy sonda „przechodzi” przez niewydolny perforator lub nisko zlokalizowane ujście żyły odpiszczelowej), uszkodzenie żyły udowej przez sondę, oderwanie żyły odpiszczelowej, wprowadzenie sondy do tętnicy udowej i następnie obwodowy stripping. Ostatnia sytuacja ma miejsce u młodych, szczupłych kobiet i jest szczególnie niebezpieczna. [102].Następstwa powikłań potęguje dodatkowo zakładanie, często „na ślepo” zacisków naczyniowych.

Rozpoznanie powikłań zwykle następuje szybko ( z powodu krwawienia) i wymaga pilnej reoperacji. W niektórych przypadkach dopiero nasilony obrzęk lub chłonnokotok pozwalają przypuszczać, że doszło do uszkodzenia naczyń. Opisano również dwa przypadki uszkodzenia tętnicy udowej gdy rozpoznanie ustalono po 2 i 8 miesiącach. [102]

W niniejszej pracy nie zaobserwowano żadnego rodzaju uszkodzenia naczyń w obrębie pachwiny w każdej z grup. Ryzyko uszkodzenia nie jest w żaden sposób związane z długością profilaktyki heparynowej, nie są dostępne prace wykazujące taki związek.

Uszkodzenie naczyń chłonnych i następny po nim chłonnokotok występują rzadko po operacjach pierwotnych żyłaków związanych z preparowaniem ujścia odpiszczelowo - udowego a ryzyko chłonnokotoku lub nawet obrzęku limfatycznego wzrasta wraz z ilością rewizji okolicy pachwinowej.[83] Leczenie chłonnokotoku i obrzęku limfatycznego jest niezmiernie trudne i długotrwałe dla lekarza a dla pacjenta wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażenia okolicy pachwinowej.

Na uwagę zasługuje fakt iż niemożliwa jest w tym przypadku analiza statystyczna, gdyż badana cecha (tj. uszkodzenie naczynia) nie ulega zmianie w obu grupach.

#### **5.4 Uszkodzenie nerwów.**

Uszkodzenie nerwów skórnych – a w konsekwencji – pooperacyjne parestezje to dość często zgłaszany problem po operacji usunięcia żyłaków kończyn dolnych mający niebagatelny wpływ na jakość życia. W niniejszej pracy problem ten zgłaszało po zabiegu 11 osób co stanowi 10% operowanych chorych, przy czym znaczna większość z nich ( tj. 9 chorych) miała IV<sup>o</sup> refluksu, co stanowi 14% chorych operowanych z IV stopniem refluksu. Spośród chorych operowanych z III stopniem refluksu tylko 2 ( 4% ) zgłaszało parestezje po zabiegu.

W obu grupach nie było istotnej statystycznie różnicy w częstości tego typu powikłania, choć trudno się spodziewać, żeby heparyna miała jakikolwiek wpływ na w/w powikłanie. Zgłaszane dolegliwości miały najczęściej łagodny i przemijający charakter niewymagający zastosowania leków lub form fizykoterapii. We wszystkich przypadkach objawy

przypominały „przeczulicę” goleni i były nasilone w dniu 7 po zabiegu a znacznie osłabione lub nieobecne w dniu 28.

W obu badanych grupach nie obserwowano poważnych powikłań neurologicznych tj.

opadanie stopy lub utrwalone zaburzenia czucia.

W literaturze dostępne są publikacje dotyczące liczby powikłań neurologicznych po usunięciu żyłaków kończyn, najczęściej związane z zaburzeniami czucia w zakresie unerwienia nerwu udowo – goleniowego, co ściśle koreluje z długością strippingu oraz jego sposobem. Holme podaje ryzyko parestezji na 7% dla strippingu w przypadku III ° refluksu oraz 39% dla IV°.

[103].Nie bez znaczenia jest – nie tylko zakres – ale również sposób usunięcia żyły odpiszczelowej. Inwaginacja żyły i stripping obwodowy rzadziej powodują parestezje oraz dolegliwości bólowe w porównaniu z metodą Babcocka.[102] Zastosowanie przedłużonej profilaktyki heparynowej nie wpływa na zmianę częstości występowania pooperacyjnych parestezji i trudno się takiego spodziewać.

## 6. WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników badań można sformułować następujące wnioski:

1. Nie ma statystycznie istotnej różnicy w ilości i jakości powikłań zakrzepowych związanej z długością trwania profilaktyki heparynowej. Zastosowanie przedłużonej profilaktyki wiąże się z większą tendencją ( trendem ) do tworzenia bardziej nasilonego krwiaka w obrębie operowanej kończyny.
2. W trakcie badania nie obserwowano istotnych działań niepożądanych heparyny.
3. Zwiększenie obwodu operowanej kończyny w każdym punkcie pomiarowym a w najszerszym punkcie goleni  $> 1,5$  cm w porównaniu z pomiarem przedoperacyjnym oraz stężenie D – dimerów  $> 1,003\mu\text{g/ml}$  pozwalają na wysoko prawdopodobne rozpoznanie ZZG.
4. W niniejszej pracy czułość D – dimerów w diagnostyce ZZG wyniosła 100% a specyficzność, a więc zdolność do wykrywania rzeczywiście zdrowych aż 71%. Powyższe wyniki odnoszą się do doby 7. po operacji, w której zdiagnozowano wszystkie przypadki zakrzepicy.

## **7. STRESZCZENIE/SUMMARY**

### *Wpływ długości profilaktyki pierwotnej heparynami drobnocząsteczkowymi na częstość i jakość powikłań po operacji żylaków kończyn dolnych*

#### **7.1 Streszczenie**

##### **7.1.1 Wstęp**

Przewlekła choroba żylna to zespół objawów spowodowanych czynnościowym i strukturalnym uszkodzeniem naczynia żylnego. Choroba ta powoduje uszkodzenie naczyń i zastawek żylnych oraz skóry, tkanki podskórnej i mięśni i dotyczy prawie co drugiej osoby powyżej 40 roku życia. Jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych tej choroby są żylaki kończyn dolnych. Diagnostyka zaawansowania przewlekłej choroby żylnnej jest przeważnie oparta na badaniu dopplerowskim. Istnieje wiele metod zapobiegania i leczenia żylaków kończyn dolnych. W Polsce dominującą metodą leczenia pozostaje leczenie operacyjne. Operacja zwykle polega na usunięciu niewydolnej żyły powierzchownej, zniszczeniu niewydolnych żył przeszywających i usunięciu żylaków. Jak każdy zabieg nie jest to procedura pozbawiona powikłań. Jednym z nich, aczkolwiek niedocenianym jest zakrzepica żył głębokich. Spośród kilku sposobów zapobiegania zakrzepicy żył głębokich stosowanie w okresie okołoperacyjnym heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej jest najpopularniejsze. Jednakże od kilku lat toczy się dyskusja dotycząca celowości takiego postępowania jak również długości stosowania dawki profilaktycznej.

##### **7.1.2 Cel pracy**

Celem pracy była ocena wpływu długości profilaktyki pierwotnej heparynami drobnocząsteczkowymi na powstawanie powikłań oraz ich liczbę po operacji usunięcia żylaków kończyn dolnych.

### **7.1.3 Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono w grupie 123 chorych leczonych operacyjnie z powodu żyłaków kończyn dolnych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pacjentów podzielono losowo na dwie grupy: A – heparyna drobnocząsteczkowa była podawana przez dwa dni, B – heparyna drobnocząsteczkowa była podawana przez siedem dni. Po wypisaniu z Kliniki pacjenci byli badani w dniach 7. i 28. W celu oceny występowania powikłań zakrzepowych wykonywano badanie dopplerowskie, oznaczano D – dimery oraz przeprowadzono szczegółowe badanie lekarskie. Ocenie podlegało również występowanie innych powikłań oraz przydatność oznaczania D – dimerów i badania lekarskiego w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich.

### **7.1.4 Wyniki**

Przedłużona profilaktyka pierwotna nie powoduje statystycznie istotnego zmniejszenia występowania powikłań zakrzepowych. Obie badane grupy nie różniły się również w występowaniu zatorowości płucnej, uszkodzeniu naczyń krwionośnych i chłonnych oraz nerwów. W grupie A stwierdzono statystycznie mniejsze nasilenie pooperacyjnego krwaka. Stwierdzono, że wartość D – dimera  $> 1,003 \mu\text{g/ml}$  oraz wzrost obwodu w najszerszym punkcie goleni  $> 1,5 \text{ cm}$  w porównaniu z pomiarem przedoperacyjnym ma statystycznie istotne znaczenie w diagnostyce pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich.

### **7.1.5 Wnioski**

Przedłużona profilaktyka pierwotna przy użyciu heparyn drobnocząsteczkowych nie wpływa na zmianę ilości oraz jakości powikłań zakrzepowo – zatorowych po operacji

usunięcia żyłaków kończyn dolnych. Jeśli już zakrzepica wystąpi to pomiar wartości D – dimera i szczegółowe badanie lekarskie może być cenną wskazówką w diagnostyce tejże. Wydłużenie czasu trwania profilaktyki pierwotnej powoduje zwiększenie pooperacyjnego krwaka i w połączeniu z pierwszym wnioskiem wydaje się nieuzasadnione.

## **7.2 Summary**

*The influence of duration of LMWH primary prophylaxis on amount and quality of complications after varicose vein operation.*

### **7.2.1 Introduction**

Chronic venous disease is a group of symptoms caused by functional and structural defect of venous vessel. This disease causes damage of venous vessels, venous valves, skin, subcutaneous tissue and muscles. It also influences nearly every second person above forty years of age. One of the most common manifestation of this disease are varicose veins. The diagnosis of chronic venous disease is mostly based on Doppler ultrasound examination. There are many ways of prevention and treatment of varicose veins but in Poland the leading one is still surgical treatment. The operation depends on removing of insufficient superficial vein, removing of insufficient perforating veins and removing of varicose veins. As in every medical procedure there are possible some complications. One of them is deep vein thrombosis. Among a few methods of prevention deep vein thrombosis a prophylaxis with LMWH is most popular. However since a few years there is a debate about the purpose of such proceeding and about the duration of administration the prophylaxis dose of LMWH.

### **7.2.2 The aim of the study**

The aim of the study was to estimate the influence of LMWH primary prophylaxis on formation of complications and their amount after varicose veins operation.

### **7.2.3 Materials and methods**

The study was conducted in the group of 123 patients operated in Department of General, Vascular Surgery and Angiology Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań. The patients had a varicose vein operation and were randomly divided into two groups: A – 56 patients were receiving LMWH during two days of perioperative period, B – 55 patients were receiving LMWH during seven days of perioperative period. Physical examination were performed before operation, on first day after operation and also on 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> day with duplex Doppler examination, D-dimer concentration and evaluation of possible complications. There were also an evaluation of usefulness of D-dimer concentration and clinical examination in diagnosis of post – operative deep vein thrombosis performed.

### **7.2.4 Results**

There was no significant difference in post operative deep vein thrombosis complications in both group. There was also no significant difference in pulmonary embolism after operation, major vessel or nerves injury. The hematoma in group A was significantly smaller than in group B. The value of D-dimer  $> 1,003$  mcg/ml and swelling  $> 1,5$  cm on shin ( in comparative to preoperative period ) plays a significant role in diagnosis of deep vein thrombosis.



### **7.2.5 Conclusions**

The extended primary prophylaxis with LMWH doesn't affect on amount or quality of thrombotic complications after varicose vein operation. If the deep vein thrombosis occurs the evaluation of the D – dimer and careful clinical examination can be useful method of its diagnosis. The elongation of LMWH primary prophylaxis causes an increasing of postoperative hematoma and according to first conclusion should not be used.

## 8. LITERATURA

1. Linton RR: The post - trombotic ulceration of the lower extremity: Its etiology and surgical treatment. *Am J Surg* 107:415, 1953.
2. Lafuma A, Fagnani F, Peltier PF, et al. Venous disease in France: an unrecognized public health problem. *J Mal Vasc* 1994;19:185-9.
3. De Castro-Silva. M. Chronic venous insufficiency of the lower limbs and its socioeconomic significance. *Int Angiol* 1991;10:152-7.
4. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al.. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *Int Angiol* 1999;18:83-102.
5. Allaert FA, Cazaubon M, Causse C, et al. Venous disease and ergonomics of female employment. *Int Angiol* 2005;24:265-71.
6. Majno G.: *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*; Cambridge, MA: *Harvard Univ Pr*; 1975.
7. Hippocrates: *The Genuine Works of Hippocrates*, vol. 2. Adams EF, trans. New York, Wm Wood & Co, 1886.
8. Wiseman R. : *Several Chirurgical Treatises*. London, Wiltohoe and Knapton, 1676.
9. Virchow R. : *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology*. London, Churchill 1860.
10. Gay J. : *On varicose disease of the lower extremities and its allied disorders*. Lettsomian lectures of 1867. London, Churchill, 1868.
11. Babcock W. : *A new operation for the extirpation of the varicose veins of the leg*. *New York M. J.* 1907, 86, 153.

12. Satomura S., Kanecko Z. : Ultrasonic blood rheograph. Proceedings of the Third International Conference on Medical Electronics. London, The Institute of Electrical Engineers, 1960,254-8.
13. Matlakowski W. : Wycięcie żyły podskórnej odgoleniowej przy żylakach i wrzodach goleni. *Nowiny Lek.*, 1891, III, 10.
14. Sławiński Z. : Anatomia patologiczna i patogeneza żylaków. *Pam. Tow. Lek. Warsz.*, 1901, XLVII, 25, 253,437.
15. Grzela T, Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej. *Przew Lek*; 2004,8: 29-32.
16. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988;4:96-101.
17. Epidemiologia, koszty i jakość życia W: Ramelet AA, Monti M (red.) *Flebologia* Przewodnik. Via Medica , Gdańsk 2003; 53 – 60.
18. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J., I wsp. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40: 1248-1252.
19. Prerovsky I. : Diseases of the veins. World Health Organisation , internal communication. MHO – PA 10964.
20. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, et al.Importance of the familiar factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:318-326.
21. Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Żylaki i teleangiektazje. *Via Medica*, Gdańsk 2004, 1-12.
22. Franks PJ. Przewlekłe owrzodzenia goleni: znaczenie badań epidemiologicznych. *Przegląd Flebologiczny* 2007;15:91.

23. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, et al. Inflammation in venous disease.  
*Int Angiology* 2008;27:361-9.
24. Krasiński Z, Oszkinis G, Kotwicka M et al. Ocena komórek mięśniowych gładkich z receptorami dla hormonów płciowych w żyłach prawidłowych i w żylakach. *Przegląd Flebologiczny* 2005;13:61-6
25. Kowalewski R, Sobolewski K, Małkowski A et al. Czynniki wzrostu fibroblastów w ścianie żyłaków kończyn. *Przegląd Flebologiczny* 2007;15:151-5
26. Krasiński Z, Dzieciuchowicz Ł, Kotwicka M, et al. Sex hormone receptors in varicose veins of women with premenstrual syndrome. *Phlebologie* 2008;37:68-72
27. Urbanek T, Skop B, Wiaderkiewicz R et al. Smooth muscle cell apoptosis in primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28:600-11
28. Pitsch F. Przewlekła choroba żylna – jak powstaje? *Choroby żył* 2007;12:7-10
29. Korthuis RJ, Anderson DC, Granger DN. Role of neutrofilendothelial cell adhesion in inflammatory disorders. *J Crit Care.* 1994;9:47-71
30. Bergan JJ, Pascarella L, Schmidt-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg.* 2008;47:183-92
31. Bergan JJ. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355:488-98
32. Jawień A. Mikrokrażenie W: Noszczyk W (red.) Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, 40-52.
33. Noszczyk W. Żyłki kończyn dolnych W: Noszczyk W (red.) Chirurgia tętnic i żył obwodowych, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, 595 – 606.

34. Killewich LA, Bedford GR, Beach K et al. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.
35. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, et al. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg* 1992;15:377-82; discussion 83-4.
36. O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. Natural history of proximal deep vein thrombosis assessed by duplex ultrasound. *Int Angiol* 1997;16:45-9.21
37. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, et al. Chronic venous disease. *Minerva Cardioangiol.* 2007;55:459-76
38. Ramelet AA. Leczenie przewlekłej choroby żyłnej w poszczególnych stopniach jej zaawansowania według klasyfikacji CEAP. *Choroby żył* 2004;9:3-7
39. Ciocon JO, Galindo-Ciocon D, Galindo DJ. Raised leg exercises for leg edema in the elderly. *Angiology* 1995;46:19-25
40. Leczenie uciskowe. W: Ramelet AA, Monti M (red.) *Flebologia Przewodnik. Via Medica*, Gdańsk 2003; 263 – 272.
41. Vayssairat M, Ziani E, Houot B. Placebo controlled efficacy of class 1 elastic stockings in chronic venous insufficiency of the lower limbs. *J Mal Vasc* 2000;25:256 - 62.
42. Benigni JP, Sadoun S, Allaert FA, et al. Efficacy of Class1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. A comparative study. *Int Angiol* 2003;22:383-92.
43. Charles H. Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? *J Wound Care* 2004;13:209-13.

44. Loftus S. A longitudinal, quality of life study comparing four layer bandaging and superficial venous surgery for the treatment of venous leg ulcers. *J Tissue Viability* 2001;11:14-9.
45. CEN. Comité Européen de Normalisation. In: European Prestandard. Medical compression hosiery. European Committee for Standardization. Brussels; 2001:1-40.
46. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997;48:45-9.
47. Juteau N, Bakri F, Pomies JP, et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *Int. Angiol* 1995; 14: 8-13
48. Struckmann JR, Nicolaides AN. Flavonoids. A review of the pharmacology and therapeutic efficacy of Daflon 500mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology* 1994;45:419-28.
49. Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg. *Z Kardiol* 1991;80Suppl 7:95-101.
50. Gargouil YM, Perdrix L, Chapelain B, Gaborieau R. Effect of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility. *Int Angiol* 1989;8:19-22.
51. Janssens D, Delaive E, Houbion A, et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000;130:1513-24.
52. Takase S, Pascarella L, Lerond L, et al. Venous hypertension, inflammation and valvular remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:484-93

53. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Phlebology* Vol 16 No.4;2009 :321-330.
54. Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic effect of venotonics in chronic venous insufficiency. *Clin Drug Invest* 1999;18:413-32
55. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198-208.
56. Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers - a double-blind, placebo-controlled trial. *Vasa Suppl* 1989;28:39-43
57. Rigby KA, Palfreyman SJ, Beverley C, et al. Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004980.
58. Noppeney T, Noppeney J, Scheidt A, et al. Indications and technique for sclerotherapy of varicose veins. *Zentralbl Chir* 2001;126:546-50.
59. Einarsson E, Eklof B, Neglen P. Sclerotherapy or surgery as treatment for varicose veins: A prospective randomized study. *Phlebology* 1993;8:22-6.
60. Hobbs JT. Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins. A random trial. *Arch Surg* 1974;109:793-6.
61. Hobbs JT. Consensus conference on sclerotherapy of varicose veins of the lower extremity. *Phlebology* 1997;12:2-16.
62. Guex JJ. Foam sclerotherapy: an overview of use for primary venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2005;18:25-9.
63. Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, et al. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 2006;43:162-4.

64. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 67-73.
65. Rautio TT, Perala JM, Wiik HT et al. Endovenous obliteration with radiofrequency-resistive heating for greater saphenous vein insufficiency: a feasibility study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:569-75.
66. Stotter L, Schaaf I, Bockelbrink A et al. Radiofrequency obliteration, invagination or cryostripping: Which is the best tolerated treatment by the patients? *Phlebologie* 2005;34:19-24.
67. Hinchliffe RJ, Ubhi J, Beech A, et al. A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:212-8.
68. de Medeiros CA, Luccas GC. Comparison of endovenous treatment with a 810 nm laser versus conventional stripping of the great saphenous vein in patients with primary varicose veins. *Dermatol Surg* 2005;31:1685-94.
69. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, et al. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with ligation and stripping in patients with varicose veins: short term results. *J Vasc Surg* 2007;46:308 – 15
70. Soracco JE, D'Ambola JO. New wavelength for the endovascular treatment of lower limb venous insufficiency. *Int Angiology* 2009;28:281-8
71. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.  
Aktualizacja 2009 Opracowała Grupa Robocza w składzie: prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska (Przewodnicząca), prof. Roman Jaeschke MD MSc, prof. dr hab. med. Witold Tomkowski, prof. dr hab. med. Ewa Mayzner-Zawadzka, dr hab. med. Rafał



Niżankowski, prof. dr hab. med. Anita Olejek, prof. dr hab. med. Tomasz Pasiński,  
prof. dr hab. med. Adam Torbicki, prof. dr hab. med. Anetta Undas, prof. dr hab. med.  
Arkadiusz Jawień, dr med. Piotr Gajewski, dr med. Jan Sznajd, dr med. Jan Brożek  
*Wydanie Specjalne MP 2009/04.*

72. Łopaciuk S. Zaburzenia krzepnięcia krwi. W: Interna T.II , Januszewicz W, Kokot F  
(red). Wydawnictwa Lekarskie PZWL. Warszawa 2002; 853-857.
73. Charakterystyka produktu leczniczego – Clexane 100 mg/ml –  
[www.sanofi-aventis.com.pl](http://www.sanofi-aventis.com.pl)
74. Charakterystyka produktu leczniczego – Fraxiparine – [www.gsk.com.pl](http://www.gsk.com.pl)
75. Charakterystyka produktu leczniczego – Fragmin – [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)
76. Maj S. Leki wpływające na mechanizmy krzepnięcia krwi i hemostazy .  
W: Kostowski W.( red.) Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo  
Lekarskie PZWL. Warszawa 1998; 594 – 598.
77. Romaniuk T, Ciecierski M, Jawień A Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych  
w leczeniu zakrzepicy żył głębokich *Nowa Medycyna – zeszyt 112 (4/2001).*
78. Kaszyński H. Badanie USG tętnic i żył kończyn dolnych. W: Jakubowski W (red.).  
Standardy Badań Ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego.  
Poligrafia S.A. Warszawa – Zamość 2003; 171 – 173.
79. [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl)

80. Scurr JR, Scurr JH. Is failure to provide venous thromboprophylaxis negligent?  
*Phlebology* 2007;22:186–91
81. Campbell WB, Ridler BM. Varicose vein surgery and deep vein thrombosis.  
*Br J Surg* 1995; Nov; 82(11):1494-7.
82. Lees TA, Beard JD, Ridler BM, Szymanska T. A survey of current management of varicose veins by members of the Vascular Surgical Society. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:407–17
83. Critchley G, Handa A, Maw A, et al. Complications of varicose vein surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:105–10
84. Hagmüller GW. Komplikationen bei der Chirurgie der Varikose. *Langenbecks Arch Chir Suppl* (Kongressbericht) 1992: 470-4
85. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management 1997;350: 1795-1798
86. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The Diagnosis of Deep Venous Thrombosis: Fallibility of Clinical Symptoms and Signs *Arch Surg*. 1976;111(1):34-36.
87. Haeger K, Sjukhuset A. Problems of Acute Deep Venous Thrombosis: I. the Interpretation of Signs and Symptoms *Angiology* 1969 20: 219-223.
88. Hull R, Hirsh J, Sackett DL et al. Cost effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis *N Eng J Med* 304:1561 - 1567,1981.
89. Mc Lachlin JA, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Arch Surg* 85:738-744,1962.
90. D – dimmer, Tina –quant. 2007-09, V 12 English.

91. Böhler K et al. Systemic Activation of Coagulation and Fibrinolysis during Varicose Vein Stripping *Dermatol Surg* 1997;23:46-50.
92. Hinterhuber G, Bohler K, Kittler H et al. Extended Monitoring of Hemostatic Activation After varicose Vein Surgery Under General Anesthesia. *Dermatol Surg* 2006; 32: 632-639.
93. Rafee A, Herlikar D. D-dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis following total hip and knee replacement: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:123-126
94. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002, 16:77-80.
95. Baglin TP: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome (HIT): diagnosis and treatment. *Platelets* 1997, 8:72-82.
96. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995, 332:1330-1335.
97. Lindhoff-Last E, Eichler P, Stein M, et al. A prospective study on the incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients after vascular surgery. *Thromb Res* 2000, 97:387-393.
98. Locke CFS, Dooley J, Gerber J. Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin in non - surgical patients are low and similar. *Thrombosis J* 2005, 3:4.
99. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003, 101:2955-2959.
100. Jang I-K, Hursting HJ. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005, 111:2671-2683.

101. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia.  
*N Engl J Med* 2001, 334:1286-1292
102. Rudström H, Björck M, Bergqvist D . Iatrogenic vascular injuries in varicose vein surgery: a systematic review, *World Journal of Surg* 2007; 31:228-33
103. Holme JB, Skajaa K, Holme K. Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 145-8.