

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w chirurgii bariatrycznej

Venous thromboembolism prophylaxis in bariatric surgery

Tomasz Urbanek

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne 2008; 3 (2): 87–100

Streszczenie

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej. Zwrócono uwagę na znaczenie otyłości jako czynnika ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w szczególności w grupie chorych hospitalizowanych. Brak badań z randomizacją i niewielkie grupy chorych biorących udział w nielicznych prospektywnych badaniach klinicznych istotnie utrudniają zdefiniowanie najbardziej optymalnej i skutecznej metody profilaktyki. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa w pracy przedstawiono wyniki zastosowania poszczególnych proponowanych schematów postępowania profilaktycznego, zwracając równocześnie uwagę na częste współwystępowanie czynników ryzyka ŻChZZ u chorych kwalifikowanych do operacji z zakresu chirurgii bariatrycznej. Omówiono zasadnicze problemy związane ze stosowaniem farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie okołoperacyjnym u pacjentów otyłych. Zwrócono równocześnie uwagę na wysoką skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej opartej o skojarzenie metod mechanicznych (przerzypywanie ucisk pneumatyczny) i profilaktyki farmakologicznej.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, chirurgia bariatryczna, profilaktyka.

Summary

In the paper, a systematic review concerning venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in bariatric surgery is presented. The role of obesity as an important VTE risk factor, especially in hospitalized patients, is emphasized. The lack of randomized controlled clinical trials and very small volume of the prospectively investigated group of patients are the principal difficulties in the evaluation of an optimal and safe method of venous thromboembolism prophylaxis in bariatric patients. According to the available literature, in the paper the results of the proposed prophylaxis method are presented. The frequent presence of many concomitant VTE risk factors in patients qualified for bariatric procedures is also emphasized. The authors discuss the problems related to perioperative prophylaxis administration in obese patients. The high efficacy of combined prophylaxis based on the simultaneous implementation of pharmacological and mechanical methods of prophylaxis (including intermittent pneumatic compression) is emphasized.

Key words: venous thromboembolism, bariatric surgery, prophylaxis.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Tomasz Urbanek, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: urbanek.tom@interia.pl

Wstęp

Rozpowszechnienie otyłości w krajach rozwiniętych, a także coraz doskonalsza technika chirurgiczna sprawia, że liczba operacji z zakresu chirurgii bariatrycznej sukcesywnie wzrasta. Mimo skrócenia średniego czasu trwania zabiegu, zmniejszenia liczby powikłań chirurgicznych, szybkiego uruchomienia oraz skrócenia czasu hospitalizacji zator tętnicy płucnej (ZTP) pozostaje nadal zasadniczą przyczyną zgonów w tej grupie chorych [1, 2]. Brak jednoznacznych wytycznych z chirurgii bariatrycznej, niewielka liczba prac dotyczących problemu i zasad stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie oraz trudności z określeniem skutecznej, a zarazem bezpiecznej dawki leków powszechnie stosowanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej to zasadnicze problemy utrudniające prowadzenie okołoperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej na oddziałach zajmujących się chirurgicznym leczeniem otyłości [3]. W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w chirurgii bariatrycznej.

Otyłość czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Nadwaga i otyłość to jedne z częściej wymienianych czynników wpływających na śmiertelność w populacji wynikającej z powikłań sercowo-naczyniowych [2]. O ile związek otyłości z występowaniem zespołu metabolicznego, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy udaru mózgu jest raczej, w świetle obecnej wiedzy, bezdyskusyjny, o tyle badacze nadal usiłują odpowiedzieć na pytanie, jaki mechanizm wiąże otyłość z ŻChZZ [2].

Potencjalnym czynnikiem podkreślanym w wielu publikacjach i umiejscawiającym otyłość na liście czynników ryzyka ŻChZZ jest bez wątpienia różnego stopnia unieruchomienie, wynikające z ograniczonych możliwości poruszania się pacjentów z nadmierną masą ciała [2]. Dotyczy to w szczególności przypadków, w których mamy do czynienia z występowaniem schorzeń współistniejących, takich jak choroby układu kostno-stawowego, niewydolność krążenia czy niewydolność oddechu. Jednocześnie jednak wielu badaczy uważa otyłość z ŻChZZ [4–6].

Jednym z czynników istotnie zwiększających ryzyko występowania tej choroby u pacjentów otyłych może być udowodniony w badaniach wpływ otyłości na stały wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego i po-

wodowany nim spadek prędkości przepływu w obrębie żył udowych [7]. Podobne obserwacje można znaleźć również w pracach sugerujących, że u pacjentów otyłych znacznie częściej dochodzi do rozwoju miejscowych powikłań zakrzepicy żył głębokich w postaci istotnego klinicznie zespołu pozakrzepowego [8].

Poza czynnikami czysto hemodynamicznymi ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dowodzących występowania u chorych otyłych mechanizmów mogących indukować stan nadkrzepliwości na poziomie komórkowym i tkankowym. Wzrost stężeń leptyn wytwarzanych między innymi w obrębie tkanki tłuszczowej to jedno ze zjawisk towarzyszących otyłości. W świetle doniesień piśmiennictwa obecność receptorów leptynowych w obrębie płytek krwi może wpływać na wzrost agregacji płytek [9, 10]. Według innych badań u pacjentów otyłych spodziewać się można również wzrostu stężenia fibrynogenu, czynnika tkankowego oraz czynników VII i VIII kaskady układu krzepnięcia [2]. Istotnym czynnikiem wpływającym na aktywację koagulacji u chorych otyłych może być też mechanizm aktywacji reakcji zapalnej wyrażony wzmożoną ekspresją cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), TNF czy białko C-reaktywne (CRP), w populacji chorych otyłych [2]. Wśród innych istotnych czynników mogących wpływać na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych wymienia się również dysfunkcję komórek śródbłonna (w tym spadek produkcji tlenu azotu) oraz wzrost wytwarzania wolnych rodników tlenowych [2].

Odnosząc wyniki powyższych badań do wyników doniesień klinicznych, w piśmiennictwie znaleźć można wiele publikacji potwierdzających związek występowania otyłości ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Samama w badaniu SIRIUS dotyczącym chorych ambulatoryjnych z po raz pierwszy rozpoznany epizodem ŻChZZ do istotnych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zaliczył wzrost wartości wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) powyżej 30 kg/m² (OR 2,3) [11]. Blaszyk na podstawie wykonanych 7227 badań autopsyjnych w 433 (6%) przypadkach jako przyczynę zgonu zidentyfikował ZTP. W grupie zmarłych z tego powodu otyłość występowała wielokrotnie częściej niż w przypadku pacjentów zmarłych z powodu innych przyczyn (67 vs 14%, OR 12,4) [12]. Tsai i wsp., analizując przyczyny powikłań zakrzepowych, stwierdzili istotny wzrost ryzyka względnego (RR 2,7) wystąpienia ŻChZZ u pacjentów otyłych z dużym BMI (powyżej 40 kg/m²) [4]. Abdollahi i wsp. opisali dwukrotny wzrost częstości powikłań zakrzepowych

w przypadku BMI przekraczającego 30 kg/m² (pierwszy epizod ŻChZZ) [13]. Goldhaber i wsp., analizując czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji kobiet w wieku 30–55 lat, zaobserwowali związek otyłości (BMI >29 kg/m²) z pojawieniem się ŻChZZ (RR 2,9) [6]. Melinek i wsp., poddając badaniu autopsyjnemu 10 chorych zmarłych po zabiegach z zakresu chirurgii bariatrycznej, u 8 z nich udokumentowali obecność materiału zatorowego w drzewie tętnicy płucnej [14].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w chirurgii bariatrycznej

Otyłość wydaje się być również istotnym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych chirurgicznych, w tym pacjentów kwalifikowanych do operacji chirurgii bariatrycznej. W międzynarodowym rejestrze chirurgii bariatrycznej (*International Bariatric Surgery Registry*), obejmującym dane dotyczące 35 tysięcy pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu otyłości, ZTP stanowił pierwszą przyczynę zgonów w badanej populacji [15]. Ogółem przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dotyczyły aż 2% operowanych. Za istotne czynniki ryzyka tego rodzaju powikłań uznano: BMI >60 kg/m², przewlekłe obrzęki kończyn dolnych, bezdech (ang. *obstructive sleep apnea*), wcześniejszy epizod ŻChZZ [15]. Na znaczenie innych czynników ryzyka, współwystępujących w populacji pacjentów bariatrycznych, zwracają uwagę również inni autorzy. Cotter i wsp., analizując wyniki leczenia chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii bariatrycznej, zauważyli, że u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego otyłości współwystępowało zwykle od 2 do 7 (średnio 3,4) czynników ryzyka ŻChZZ [16]. Polose i wsp. udokumentowali znacznie większy odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych wśród chorych bariatrycznych w przedziale wiekowym 50–59 lat w porównaniu z populacją chorych w wieku 18–39 lat [1]. Sapala i wsp. w populacji 5554 pacjentów poddanych operacyjnemu leczeniu otyłości zidentyfikowali 12 przypadków śmiertelnego ZTP. U 11 z 12 zmarłych występował co najmniej jeden czynnik ryzyka ŻChZZ, a u 33% współwystępowały co najmniej 4 czynniki ryzyka [17]. Gonzales i wsp. za istotne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych w chirurgii bariatrycznej uważają wiek powyżej 50 lat, palenie papierosów, konieczność reoperacji, klasyczną otwartą operację bariatryczną, nieszczelność zespolenia oraz przebyty epizod ŻChZZ [18].

W świetle doniesień piśmiennictwa, w zależności od przyjętej metody weryfikacji przypadki zakrzepicy żył

głębokich wydają się dotyczyć 1,2–1,6%, a ZTP 0,8–3,2% chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii bariatrycznej [19]. Obserwacje te potwierdzają wyniki historycznych już dziś badań, w których nie stosowano lub też wykorzystywano ograniczone i istotnie różniące się od obecnie stosowanych sposoby profilaktyki przeciwzakrzepowej. Printen i wsp. w badaniu retrospektywnym dotyczącym 564 chorych poddanych operacjom z zakresu chirurgii bariatrycznej rozpoznali 1,2% objawowych ZTP (w tym 0,7% zakończonych zgonem) oraz 1,8% przypadków zakrzepicy żył głębokich [20]. Holmes, przedstawiając wyniki metaanalizy dotyczącej 15 kohort chorych (razem 5598 chorych), określił częstość występowania jawnych klinicznie postaci zakrzepicy żył głębokich na 0,5–6%, a ZTP na 0,2–3,0% [19]. Westling i wsp. w prospektywnym badaniu dotyczącym 116 chorych kwalifikowanych do zabiegów chirurgii bariatrycznej na podstawie wykonywanych badań USG doppler stwierdzili 1,7% przypadków zakrzepicy żył głębokich [21]. Relatywnie mały odsetek powikłań zakrzepowych w tym badaniu mógł wynikać z faktu, że wszyscy pacjenci otrzymywali jakąś formę profilaktyki przeciwzakrzepowej (500 ml dekstranu przed zabiegiem u 100 chorych, enoksaparyna u 10 chorych lub enoksaparyna i dekstran u 6 chorych).

Wu i wsp. na podstawie opublikowanego w 2000 roku badania dotyczącego oceny ryzyka ŻChZZ wśród członków *American Society of Bariatric Surgery* stwierdzili, że aż 86% respondentów uważa operacje chirurgii bariatrycznej za zabiegi z grupy dużego ryzyka ŻChZZ [22].

Coraz większa wiedza dotycząca ŻChZZ oraz wprowadzenie schematów postępowania profilaktycznego w chirurgii ogólnej nie pozostały bez wpływu na postępowanie profilaktyczne u chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych. Ze względu na niewielką liczbę badań oraz niewielkie i niejednorodne, także pod względem masy ciała, grupy pacjentów dostępne doniesienia dostarczają stosunkowo ograniczonych danych dotyczących wyników podejmowanych prób stosowania różnych sposobów profilaktyki w tej grupie pacjentów.

Coraz szybsze uruchomienie, coraz krótszy czas trwania zabiegów, a także wprowadzenie profilaktyki farmakologicznej oraz metod mechanicznych, takich jak przerywany ucisk pneumatyczny oraz wyroby o stopniowanym ucisku, przyniosły istotny postęp w zakresie zmniejszenia liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych w chirurgii bariatrycznej. W analizie retrospektywnej *Agency for Health Research and Quality*

(USA 2002) pooperacyjną jawną klinicznie ŻChZZ w grupie 69 072 chorych poddanych operacjom bariatrycznym rozpoznawano w 3,4 przypadkach na 1000 (0,34%) wypisanych pacjentów. Podnos i wsp. w metaanalizie 10 badań dotyczącej bariatrycznych zabiegów laparoskopowych (3464 chorych) oraz 8 doniesień opisujących wyniki operacji otwartych (2771 chorych) zanotowali 0,41% przypadków objawowego ZTP w chirurgii laparoskopowej oraz 0,78% u chorych operowanych metodą klasyczną [23]. Podobnie mały odsetek powikłań zatorowych w przypadku chirurgii bariatrycznej podają Fernandez (ZTP 0,1%) i Smith (ZTP 0,46%) w badaniach opartych odpowiednio w grupach 2011 i 779 chorych poddanych operacjom z zakresu chirurgii bariatrycznej [24, 25]. Sapala i wsp. w badaniu retrospektywnym dotyczącym kohorty 5554 chorych, wśród których u 50% pacjentów wartość BMI przekraczała 60 kg/m², stwierdzili przypadki śmiertelnego ZTP u 0,21% operowanych.

Wprowadzenie chirurgii laparoskopowej i coraz większa liczba laparoskopowych operacji bariatrycznych nie zlikwidowały ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Mimo pozornie małoinwazyjnego charakteru operacji laparoskopowych, wpływającego korzystnie na możliwość szybkiego uruchomienia pacjenta po zabiegu, chirurgia laparoskopowa wiąże się z występowaniem istotnych czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej [26, 27]. Higa i wsp. w grupie 1040 chorych leczonych laparoskopowo z powodu otyłości odnotowali 0,2% przypadków zakrzepicy żył głębokich i 0,3% zatorowości płucnej [28]. Miller zanotował 1,2% powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie 255 pacjentów bariatrycznych operowanych laparoskopowo [29]. De Maria i wsp. donoszą o 1,1% odsetku zatorowości płucnej w grupie 281 kolejnych chorych leczonych laparoskopowo z powodu otyłości [30].

Jednym z potencjalnie istotnych czynników powikłań zakrzepowych w chirurgii laparoskopowej jest wytworzenie *pneumoperitoneum* [26]. Wzrost ciśnienia w obrębie jamy otrzewnej powoduje ucisk na żyły przestrzni zaotrzewnowej oraz istotnie wpływa na zmniejszenie odpływu krwi z żył kończyn dolnych [26, 27]. Wnioskiem wynikającym z powyższych obserwacji jest konieczność wykonywania zabiegów w jak najniższym możliwym zakresie ciśnienia wewnątrzbrzusznego – nadmiernie wysokie ciśnienie, a także długi czas utrzymywania odmy (bez okresowej eksuflacji gazu) mogą istotnie zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowych wynikających z upośledzenia odpływu krwi z kończyn [26]. W świetle doniesień piśmiennictwa z wytworzeniem odmy otrzewnowej łączyć się może również

związany ze wzrostem ciśnienia wewnątrzbrzusznego stan nadkrzepliwości [26, 27]. Nyguen i wsp., porównując otwarte zabiegi chirurgiczne z powodującymi teoretycznie znacznie mniejszy uraz operacjami laparoskopowymi otyłości, stwierdzili, że w obu typach zabiegów dochodzi do niemal porównywalnej aktywacji układu krzepnięcia [31]. Na wzrost ryzyka zakrzepowego w laparoskopowej chirurgii bariatrycznej wpływ może mieć również stosowanie, w szczególności długotrwałe, pozycji anty-Trendelenburga [26].

W świetle opublikowanych w 2007 roku wytycznych *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons* (SAGES) dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej istotne znaczenie w zakresie wzrostu ryzyka ŻChZZ ma również czas trwania operacji laparoskopowej – dłuższe i bardziej złożone operacje laparoskopowe wiążą się z dużym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [27]. Według powyższych rekomendacji za istotny czynnik ryzyka w przypadku operacji laparoskopowych uważa się czas trwania zabiegu przekraczający godzinę. Jednocześnie autorzy rekomendacji SAGES zwracają uwagę na wiele czynników ryzyka występujących często u operowanych chorych, takich jak schorzenia współistniejące, zaawansowany wiek, przebyta zakrzepica żylna [27]. Ocena aktualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wymaga więc każdorazowo indywidualnej analizy zarówno pod kątem planowanego zabiegu, jak i ryzyka, które niesie w przypadku konkretnego pacjenta.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w chirurgii bariatrycznej – przegląd piśmiennictwa

Jednym z zasadniczych problemów związanych ze stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej jest niezwykle uboga wiedza, jaką mamy na temat skuteczności możliwych do zastosowania schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej w populacji chorych otyłych. Brak wystarczającej liczby badań o wysokiej jakości, a także wątpliwości dotyczące właściwych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (ang. *low molecular weight heparin* – LMWH) u chorych otyłych znacznie utrudniają określenie optymalnego sposobu profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów. Z drugiej strony, coraz szybsze uruchomienie, coraz doskonalsza technika chirurgiczna oraz skrócenie czasu hospitalizacji nie chronią całkowicie przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej

Stosowanie wyrobów o stopniowanym ucisku jest postępowaniem powszechnie przyjętym w wielu ośrodkach chirurgicznych, wpływającym korzystnie na zmniejszenie liczby powikłań zakrzepowych. Zgodnie ze stanem współczesnej wiedzy nie powinno ono jednak zastępować profilaktyki farmakologicznej, o ile taka jest konieczna. W doniesieniach dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej podkreśla się również znaczenie innego sposobu aktywnej profilaktyki mechanicznej, jaką jest przerywany ucisk pneumatyczny (ang. *intermittent pneumatic compression* – IPC) [32, 33]. W świetle doniesień piśmiennictwa stosowanie IPC ułatwia odpływ żylny z kończyn dolnych, wpływając jednocześnie korzystnie na wzrost aktywności fibrynolitycznej, a tym samym na ograniczenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Gleysteen i wsp. nie obserwowali jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ, stosując IPC jako jedyny (poza wczesnym uruchomieniem) sposób profilaktyki u 83 chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych [33]. Gonzales i wsp. udokumentowali jeden przypadek (0,26%) zakrzepicy żył głębokich w grupie 380 chorych leczonych laparoskopowo z powodu otyłości. U wszystkich chorych stosowano IPC, a profilaktykę farmakologiczną jedynie u nielicznych pacjentów z wcześniejszym epizodem zakrzepicy lub nadkrzepliwością. Wszystkie bez wyjątku osoby zakwalifikowane do badania udało się uruchomić bezpośrednio po zabiegu, a epizod zakrzepowy wystąpił w podgrupie pacjentów z wcześniejszym wywiadem w kierunku ŻChZZ [34]. Nguyen i wsp. zanotowali dwa przypadki ŻChZZ w grupie 34 chorych leczonych klasycznie z powodu otyłości oraz brak tego rodzaju powikłań w grupie 36 pacjentów leczonych laparoskopowo. W obu grupach stosowano jedynie mechaniczne metody profilaktyki w postaci wyrobów o stopniowanym ucisku oraz przerywanej kompresji pneumatycznej [31].

W świetle wytycznych SAGES dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii laparoskopowej szczególnie korzystne działanie profilaktyczne IPC dotyczy chorych chirurgicznych poddawanych zabiegom laparoskopowym. Powyższe wytyczne rekomendują także stosowanie IPC (w połączeniu z profilaktyką farmakologiczną) u wszystkich chorych kwalifikowanych do laparoskopowego leczenia otyłości, także tych bez dodatkowych czynników ryzyka [28]. Uwzględniając przynajmniej porównywalne ryzy-

ko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku zabiegów otwartych, stosowanie IPC powinno być integralnym sposobem postępowania profilaktycznego, także w przypadku operacji wykonywanych metodą klasyczną, podobnie jak w grupie pacjentów dużego i bardzo dużego ryzyka ŻChZZ, w skojarzeniu z profilaktyką farmakologiczną.

Heparyna niefrakcjonowana

W świetle wyników rejestru dotyczącego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej w USA opublikowanego przez Wu i wsp. rutynową profilaktykę przeciwzakrzepową u pacjentów kwalifikowanych do operacji bariatrycznych stosowało w 2000 roku aż 95% ankietowanych chirurgów [22]. Połowa z nich za farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową pierwszego rzutu uważała stosowanie małej dawki heparyny niefrakcjonowanej (ang. *unfractionated heparin* – UFH), a 38% ankietowanych rutynowo zalecało postępowanie skojarzone, zakładające podawanie małych dawek UFH oraz stosowanie IPC. Ponad 80% osób uważało zabiegi chirurgii bariatrycznej za operacje związane z dużym ryzykiem ŻChZZ [23].

Ze względu na stosunkowo duży odsetek powikłań krwotocznych w dostępnym piśmiennictwie dożylnie podawanie UFH we wlewie ciągłym, oparte na pomiarze aktywności anty-Xa lub APTT, nie znajduje zbyt wielu zwolenników. Shepherd i wsp., stosując ciągły wlew UFH w grupie 700 chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych, zanotowali mały odsetek objawowych powikłań zatorowych (0,4%) przy 2,3% odsetku powikłań krwotocznych. Badanie oparto na pomiarze aktywności anty-Xa oraz podawaniu dawki początkowej heparyny według formuły uwzględniającej wzrost i masę ciała pacjenta [35]. W opublikowanej w 2004 roku pracy dotyczącej dożylnego podawania UFH pod kontrolą aktywności anty-Xa (w zakresie 0,15–0,2 U/ml) ci sami autorzy nie obserwowali przypadków ŻChZZ przy wysokim, sięgającym 10,5%, odsetku *dużych* powikłań krwotocznych [36]. Quebbemann i wsp., prowadząc ciągły wlew UFH w dawce 400 U/godzinę (9600 U/dobę – początek przed zabiegiem) w grupie 822 chorych kwalifikowanych do zabiegów bariatrycznych stwierdzili 0,1% przypadków ŻChZZ [37]. Jednocześnie jednak 1,3% pacjentów wymagało przetoczeń masy erythrocytarnej z powodu powikłań krwotocznych, a u 5% innych zaistniała konieczność zatrzymania wlewu heparyny z powodu istotnego spadku wartości hematokrytu.

Uwzględniając zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku dożylnego, okołoperacyjnego podawania heparyny oraz brak jednoznacznej korelacji aktywności anty-Xa z rzeczywistym ryzykiem powikłań krwotocznych u poszczególnych chorych, inni badacze zwracają uwagę na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo podawania podskórnego heparyny, zwłaszcza w schematach uwzględniających skojarzenie profilaktyki farmakologicznej z metodami mechanicznymi. Prystowsky i wsp., stosując heparynę we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 2×5000 j. co 12 godzin jednocześnie z IPC, zanotowali 1% jawnych klinicznie przypadków zakrzepicy żył głębokich. W badanej grupie 106 operowanych 75% pacjentów poddano operacji laparoskopowej, pozostałych operowano metodą klasyczną. Dodatkowo u 6 chorych z dodatnim wywiadem w kierunku ŻChZZ przed zabiegiem wszczepiono czasowy usuwalny filtr do żyły głównej dolnej [38]. Cotter i wsp., stosując podobny schemat postępowania w postaci podskórnego podawania UFH w dawce 2×5000 j./dobę oraz przerywany ucisk pneumatyczny w grupie 107 chorych (w tym 94,4% poddanych operacji klasycznej i 5,6% laparoskopowej), obserwowali 0,94% przypadków jawnej klinicznie zakrzepicy żył głębokich podczas hospitalizacji [16]. W analizowanej populacji stwierdzono współwystępowanie licznych czynników ryzyka (od 2 do 7 u poszczególnych chorych). Dotychczas nie zostały opublikowane prace podające odsetek ŻChZZ w przypadku stosowania UFH podskórnie w dawce 2×5000 j. (zalecanej przez *American College of Chest Physicians* – ACCP – dla grupy pacjentów ryzyka umiarkowanego) jako jedynej metody profilaktyki w chirurgii bariatrycznej.

Zgodnie z wytycznymi ACCP schematem postępowania profilaktycznego bardziej adekwatnym dla grupy dużego ryzyka ŻChZZ u chorych chirurgicznych jest stosowanie UFH podskórnie w dawce $3 \times$ dobę (3×5000 j.) [39]. Brak jednak doniesień mówiących o skuteczności tego rodzaju profilaktyki w monoterapii w chirurgii bariatrycznej. Dostępne są jednak prace potwierdzające skuteczność UFH w trzech wstrzyknięciach podskórnych na dobę w skojarzeniu ze wspomnianą wcześniej profilaktyką mechaniczną IPC. Miller i Rovito przeanalizowali wyniki postępowania profilaktycznego opartego o stosowanie IPC oraz okołoperacyjne podawanie podskórnych dawek UFH w trzech podskórnych wstrzyknięciach na dobę (co 8 godzin) [29]. U pacjentów z BMI nieprzekraczającym 50 kg/m^2 heparynę podawano podskórnie w dawkach

3×5000 j., rozpoczynając 2 godziny przed zabiegiem i kontynuując podawanie heparyny do momentu wypisania ze szpitala. W przypadku chorych z $\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$ stosowano większą dawkę heparyny – 3×7500 j. Autorzy w grupie 255 chorych poddanych laparoskopowemu leczeniu otyłości zanotowali 1,2% epizodów jawnej klinicznie ŻChZZ w ciągu 30 dni po operacji (z czego zaledwie jeden przypadek w czasie hospitalizacji i stosowania profilaktyki farmakologicznej UFH 0,4%). Odsetek powikłań krwotocznych w ciągu 30 dni po zabiegu wyniósł 2,4%. Różnicując dawki heparyny w zależności od BMI pacjenta, badacze ci zwrócili uwagę na fakt, że standardowa dawka 3×5000 j., stosowana w chirurgii ogólnej u pacjentów dużego ryzyka, może okazać się zbyt mała w chirurgii bariatrycznej (zwłaszcza w przypadku chorych z $\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$). Z drugiej strony, zauważyć należy jednak, że efekt dostosowywania dawek profilaktycznych UFH do masy ciała ze względu na brak bezpośredniej korelacji podanej podskórnie dawki z aktywnością anty-Xa i ryzykiem powikłań krwotocznych oraz trudną do dokładnego określenia u chorych otyłych przestrzeń dystrybucji może okazać się nie do końca bezpieczny. W przypadku istotnego zagrożenia powikłaniami krwotocznymi oraz obaw przed zwiększeniem standardowej dawki profilaktycznej UFH w chirurgii bariatrycznej niezwykle istotne wydaje się więc skojarzenie metod mechanicznych (IPC) z profilaktyką farmakologiczną. Analizując piśmiennictwo dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej, Rocha i wsp. umieścili powyższy schemat postępowania złożony z profilaktyki mechanicznej (IPC + wyroby o stopniowanym ucisku) oraz jednoczesnego stosowania UFH w trzech wstrzyknięciach dobowych (3×5000 – 7500 j. s.c.) wśród zalecanych w chirurgii bariatrycznej alternatywnych schematów stosowania profilaktyki ŻChZZ (poziom rekomendacji – B) [20].

Heparyny drobnocząsteczkowe

Rozpowszechnienie, łatwość stosowania i bezpieczeństwo stosowania LMWH udowodnione w chirurgii ogólnej znalazły swoje odzwierciedlenie również w pracach dotyczących chirurgii bariatrycznej. Zasadniczym problemem u chorych otyłych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego jest jednak problem właściwego wyboru dawki leku. Tradycyjnie przyjęte dawki LMWH zalecane pacjentom chirurgicznym dużego i bardzo dużego ryzyka ŻChZZ u chorych kwalifikowanych do zabiegów bariatrycznych mogą okazać się

zbyt małe [40]. Samama i wsp., badając skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych ortopedycznych, u których stosowano 40 mg enoksaparyny raz dziennie, stwierdzili znacznie większy odsetek ŻChZZ w podgrupie pacjentów z BMI powyżej 32 kg/m² (w porównaniu z chorymi z BMI <30 kg/m² 32 vs 17%) [41]. Podobne obserwacje dowodzące niższej aktywności przeciwzakrzepowej LMWH u pacjentów o zwiększonej masie ciała znajdują się również w innych doniesieniach, w tym badaniach wykonanych w grupach zdrowych ochotników. Hoppenstead i wsp. zwrócili uwagę na odrębności farmakokinetyki LMWH w populacji pacjentów otyłych, sugerując jednocześnie, że standardowo stosowane dawki profilaktyczne są najprawdopodobniej niewystarczające w tej grupie [42]. Frederiksen i wsp., badając skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej dawką 40 mg enoksaparyny podawaną raz dziennie, stwierdzili występowanie negatywnej korelacji między otyłością a maksymalną aktywnością anty-Xa [43]. Tego typu spostrzeżenia dotyczące stosowania profilaktycznych dawek tinzaparyny i negatywnego związku między masą ciała a aktywnością anty-Xa u chorych otyłych poddanych zabiegom z zakresu chirurgii ogólnej można znaleźć także w pracy Leizorovicz i wsp. [44]. Kucher i wsp., analizując wyniki badania PREVENT oceniającego skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą dalteparyny w dawce 5000 j. u chorych internistycznych, odnotowali 2,8% epizodów ŻChZZ u pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m² oraz 4,3% powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z BMI >30 kg/m² (RR 0,64) [45].

Uwzględniając możliwość stosowania LMWH w populacji chorych otyłych, należy zwrócić uwagę na powyższe odmienności w zakresie farmakokinetyki LMWH w tej grupie pacjentów. Heparyny drobnocząsteczkowe należą do leków z grupy hydrofilnych, dlatego też ich przestrzeń dystrybucji zależy w dużej mierze od pojemności przestrzeni śródnaczyniowej, która nie wzrasta proporcjonalnie do masy ciała u pacjentów otyłych [46]. Fakt ten stanowi zasadniczy argument dla badaczy sugerujących stosowanie i nieprzekraczanie tzw. maksymalnych dawek terapeutycznych u chorych otyłych w przypadku stosowania leczniczych dawek LMWH (na przykład u pacjentów leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich) [40]. Ostatnio ukazało się jednak wiele prac podważających ten pogląd i sugerujących możliwości bezpiecznego leczenia ŻChZZ u chorych otyłych dawkami LMWH przeliczonymi na masę ciała pacjenta bez konieczności ograniczania dawki do tzw. *dawki maksymalnej* (dotyczy enoksapa-

ryny w zakresie do 144 kg – BMI 48 kg/m², dalteparyny w zakresie do 190 kg – BMI 58 kg/m² oraz tinzaparyny – 165 kg – BMI 61 kg/m²) [40]. Potwierdzeniem powyższych obserwacji dowodzących odrębności farmakokinetyki omawianych leków w populacji chorych otyłych są również doniesienia na temat bezpiecznego stosowania LMWH w dawkach leczniczych adekwatnych do masy ciała u chorych otyłych w kardiologii. Mimo dawek przekraczających niejednokrotnie dawki maksymalne, przyrost aktywności anty-Xa nie ma charakteru wzrostu linearnego i nie koreluje jednocześnie z występowaniem powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów [47, 48]. Według niektórych autorów wobec nierzadko trudnego do przewidzenia efektu stosowania dużych, dostosowanych do masy ciała dawek leczniczych LMWH, populacja chorych otyłych znajduje się także wśród grup pacjentów wymagających w uzasadnionych sytuacjach monitorowania aktywności anty-Xa w surowicy [48, 49].

Omawiając różnice dotyczące aktywności antykoagulacyjnej LMWH (w tym dawek profilaktycznych) u chorych otyłych, zwrócić należy uwagę na różnice wynikające z zachowania poszczególnych preparatów. Jedną z najlepiej przebadanych LMWH w tej grupie osób jest enoksaparyna. Biorąc pod uwagę wykonane badania, występowanie otyłości nie wpływa na stopień całkowitej absorpcji leku z tkanki podskórnej [50]. Istotną rolę odgrywa jednak związane z otyłością przesunięcie w czasie maksimum aktywności anty-Xa oraz wyższy klirens nerkowy LMWH, co może istotnie wpływać na ostateczną skuteczność postępowania profilaktycznego w przypadku stosowania standardowych dawek profilaktycznych tego leku [50]. Ze względu na wzrost klirensu nerkowego LMWH podanie standardowej ich dawki profilaktycznej 12 godzin przed operacją może nie zapewnić skutecznego okotooperacyjnego i całodobowego działania profilaktycznego podobnie jak u pacjentów o prawidłowej masie ciała. Obserwacje dotyczące zwiększonego klirensu nerkowego LMWH u pacjentów otyłych dotyczą także dalteparyny i tinzaparyny [46, 51]. Z drugiej strony, jak wspomniano wcześniej, przestrzeń dystrybucji LMWH u chorych otyłych jest adekwatna do objętości śródnaczyniowej (w tym objętości osocza) i jedynie w ograniczony sposób wzrasta wraz z przyrostem masy ciała [52, 53].

Brak korelacji między przestrzenią dystrybucji leku a masą ciała, a także brak linearnej zależności między dawką LMWH i aktywnością anty-Xa w populacji chorych otyłych niezwykle utrudniają dobranie adekwatnej profilaktycznej dawki LMWH, zwłaszcza u pa-

cjentów ze skrajnymi postaciami otyłości [54]. Hamad i wsp., stosując dawkę 0,3 ml nadroparyny w grupie pacjentów o średniej masie ciała 71 kg oraz dawkę 0,6 ml w grupie osób ważących średnio 134 kg, zanotowali nieliniarny wzrost aktywności anty-Xa w surowicy. Mimo dwukrotnie większej dawki LMWH (0,6 ml) u chorych otyłych, 4 godziny po iniekcji podskórnej poziom aktywności anty-Xa w tej grupie pacjentów był jedynie 1,4 razy większy [55].

Złożoność zjawisk dotyczących metabolizmu LMWH w populacji chorych otyłych przy nadal ograniczonej jakości i liczbie doniesień klinicznych wymaga pilnego przeprowadzenia kolejnych badań odnoszących się w szczególności do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych dawek w tej populacji. Podobnego potwierdzenia klinicznego wymaga sugerowane w dokumencie 7. konferencji ekspertów ACCP (2004 rok) zwiększenie dawki profilaktycznej LMWH o 25% u pacjentów bardzo otyłych [40].

Mimo braku wystarczającej liczby i jakości badań z randomizacją dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej, już dziś dostępne są interesujące perspektywne doniesienia o proponowanych schematach profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku chirurgicznego leczenia otyłości. Mogą one jednocześnie stanowić istotne wskazówki dla chirurgów wykonujących operacje bariatryczne.

Scholten i wsp. porównali dwa schematy profilaktyki zakładające stosowanie metod mechanicznych (wyrobów o stopniowanym ucisku oraz IPC) wraz z profilaktyką farmakologiczną w postaci enoksaparyny w dawkach 2×30 lub 2×40 mg/dobę (początek 2 godziny przed operacją) [56]. Profilaktykę farmakologiczną w grupie 488 chorych zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia otyłości kontynuowano do wypisu ze szpitala, a u 98,5% zabiegi operacyjne wykonano w sposób klasyczny. Autorzy pracy zanotowali istotne różnice dotyczące częstości występowania ŻChZZ w zależności od dawki LMWH. W grupie 95 chorych, u których podawano enoksaparynę w dawce 2×30 mg, zanotowano 5,4% powikłań zakrzepowo-zatorowych. W grupie 393 pacjentów, u których stosowano LMWH w dawce 2×40 mg, stwierdzono jedynie 0,6% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ. Powikłania krwotoczne obserwowano odpowiednio w 1,1 i 0,3% przypadków w poszczególnych grupach.

O zbyt zaniżonej, subterapeutycznej aktywności anty-Xa w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach 2×30 mg/dobę u chorych ze skrajną otyłością donoszą także Hamad i wsp. [57]. Potwierdzeniem

tych obserwacji jest także opublikowane ostatnio doniesienie Rovana i wsp. [58]. W pracy tej oznaczeniu poddano aktywność anty-Xa u chorych, u których przeprowadzono laparoskopowo operacje bariatryczne z zastosowaniem profilaktyki farmakologicznej w postaci enoksaparyny w dawkach 2×30 lub 2×40 mg/dobę. Badania poziomu aktywności anty-Xa wykonywano 4 godziny po podaniu pierwszej i trzeciej dawki LMWH. W oznaczeniach przeprowadzonych 4 godziny po przyjęciu pierwszej dawki profilaktycznej enoksaparyny żaden z chorych z grupy, w której podawano dawkę 2×30 mg/dobę, nie miał właściwego, zalecanego poziomu aktywności anty-Xa w surowicy. W grupie pacjentów, u których stosowano enoksaparynę 2×40 mg, po pierwszej dawce u 31% badanych zanotowano właściwy poziom aktywności anty-Xa. Po podaniu trzeciej dawki profilaktycznej oczekiwaną aktywność anty-Xa wykazano jedynie u 9% pacjentów z grupy przyjmującej enoksaparynę 2×30 mg i 42% z grupy, w której stosowano enoksaparynę w dawce 40 mg $2 \times$ dobę. Obserwacje te potwierdzają konieczność uwzględnienia wzrostu masy ciała w przypadku stosowania profilaktycznych dawek LMWH u pacjentów ze znacznym stopniem otyłości. Ze względu na specyfikę leczonej populacji chorych w przypadku chirurgii bariatrycznej uzasadnione wydaje się być również skojarzenie profilaktyki farmakologicznej z metodami mechanicznymi.

Oceny skuteczności klinicznej enoksaparyny w chirurgii bariatrycznej podjęli się także autorzy rejestru PROBE [59]. Badanie objęło 668 chorych z pięciu ośrodków chirurgii bariatrycznej, w których stosowano zróżnicowane schematy profilaktyki z zastosowaniem tego leku. W 84,9% przypadków wykonano otwarty zabieg chirurgiczny, a dodatkowe, współwystępujące czynniki ryzyka stwierdzono u 71,2% badanych. Najwyższy (2,4%) odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych zanotowano w grupie, w której profilaktykę farmakologiczną w postaci enoksaparyny 1×30 mg stosowano jedynie po wypisaniu chorego do domu. W pozostałych grupach pacjentów, w których podawano enoksaparynę w dawce 40 mg co 12 lub 24 godziny w okresie pooperacyjnym lub też w dawce 30 mg raz dziennie przed zabiegiem, obserwowano nieliczne epizody ŻChZZ. W grupie 180 chorych otrzymujących po zabiegu enoksaparynę 2×40 mg/dobę zanotowano jeden przypadek powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podobne obserwacje (jeden przypadek ŻChZZ) dotyczyły również grupy 264 pacjentów, u których w okresie pooperacyjnym stosowano enoksaparynę w dawce 1×40 mg/do-

bę. Duże powikłania krwotoczne odnotowano w sumie u 0,9% chorych stosujących aktywną profilaktykę farmakologiczną. Autorzy, formułując wnioski wynikające z pracy, zwracają uwagę na fakt, że profilaktyczne stosowanie LMWH w chirurgii bariatrycznej jest postępowaniem bezpiecznym. Podkreślają także, że aż 6 z 7 epizodów powikłań zakrzepowo-zatorowych wystąpiło po odstawieniu profilaktyki farmakologicznej, co w uzasadnionych sytuacjach usprawiedliwia rozważenie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej (szczególnie w przypadku występowania innych czynników ryzyka). Brasilero i wsp., stosując przez 15 dni po operacji bariatrycznej enoksaparynę w dawce 1×40 mg (pierwsza dawka na stole operacyjnym po wprowadzeniu do znieczulenia, kolejna po 24 godzinach), stwierdzili zaledwie jeden przypadek dystalnej zakrzepicy żył głębokich (0,79%) w grupie 126 chorych leczonych operacyjnie z powodu otyłości. W badaniu tym w 55% przypadków operacje wykonano metodą laparoskopową, a średni BMI wyniósł 43 kg/m^2 [34–60]. Z pracy wykluczono jednak chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przebytego wcześniej epizodu ŻChZZ [60].

Potwierdzenie możliwości skutecznego stosowania LMWH w chirurgii bariatrycznej znajduje się również w kolejnych pracach. Kothari i wsp. zaproponowali schemat postępowania profilaktycznego obejmujący przedoperacyjne podanie enoksaparyny w dawce 40 mg s.c. oraz następnej dawki profilaktycznej 40 mg wieczorem w dniu zabiegu [61]. W kolejnych dniach stosowano enoksaparynę w dawce 2×40 mg/dobę w odstępach 12-godzinnych. Wyniki porównano z wynikami grupy chorych, u których przed zabiegiem operacyjnym (zabieg laparoskopowy) stosowano podskórnie 5000 j. UFH, a kolejną jej dawkę podawano dopiero rano w pierwszej dobie po operacji (kontynuując profilaktykę przy dobowej dawce 3×5000 j. UFH do wypisu). W obu grupach liczących po 238 chorych zastosowano również przerywany ucisk pneumatyczny. W okresie pooperacyjnym zanotowano jedynie jeden przypadek ZTP w grupie, w której stosowano UFH. Analizując ryzyko powikłań krwotocznych, autorzy opisali konieczność pooperacyjnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u 14 (5,9%) chorych leczonych enoksaparyną oraz u 3 (1,3%) osób, którym podawano UFH. Przyczyną różnic w częstości powikłań krwotocznych mogło być ograniczenie podawania UFH do jednej dawki przedoperacyjnej w dniu zabiegu chorym w grupie przyjmującej UFH. Czterech (1,7%) chorych stosujących profilaktykę za pomocą LMWH wymagało reoperacji z powodu pooperacyjnych powikłań krwotocznych.

Korzyści ze zwiększenia standardowej (typowej dla chorych chirurgicznych) dawki profilaktycznej LMWH u chorych otyłych wykazali również inni badacze. Kalfarentzos i wsp. w grupie 60 kolejnych chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych porównali skuteczność i bezpieczeństwo nadroparyny w dawkach 5700 j. – 0,6 ml (30 chorych) i 9500 j. – 1,0 ml (30 chorych) podawanych przed zabiegiem operacyjnym, a następnie raz dziennie co 24 godziny. W obu grupach nie zanotowano powikłań zakrzepowo-zatorowych. W grupie stosującej większe dawki nadroparyny (1 ml) stwierdzono jednak istotnie większy odsetek powikłań krwotocznych (6 vs 0%). We wnioskach autorzy sugerują, że w badanej populacji dawka 0,6 ml jest tak samo skuteczna jak podawanie zwiększonej do 1,0 ml dawki nadroparyny, a dalsze zwiększanie dawki skutkować może przede wszystkim wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych [62].

Ciekawe obserwacje dotyczące modyfikacji dawki LMWH w zależności od BMI pacjenta znaleźć można w pracy Barkgren-Okonek i wsp. opisujących wyniki stosowania protokołu profilaktyki opartego o przedoperacyjne (2 godziny przed zabiegiem) stosowanie podskórne UFH, a następnie pooperacyjne przyjmowanie enoksaparyny [63]. Pierwszą dawkę pooperacyjną LMWH podawano 12 godzin po operacji, a w kolejnych dniach (do 10 dni po zabiegu) enoksaparynę stosowano w dwóch wstrzyknięciach dobowych. Dawki pooperacyjne enoksaparyny różnicowano w zależności od BMI pacjenta. W przypadku wartości przekraczającej wartość 50 kg/m^2 lek ten podawano w dawce 2×60 mg/dobę. U pacjentów o mniejszych wartościach BMI enoksaparynę zalecano w dawce 2×40 mg/dobę. W badanej grupie obejmującej 68 operowanych laparoskopowo chorych zanotowano jeden przypadek jawnej klinicznie ŻChZZ oraz dwa przypadki dużych powikłań krwotocznych (oba w grupie enoksaparyny 2×40 mg). Odsetek chorych wykazujących oczekiwany poziom aktywności anty-Xa w 4 godziny po trzeciej dawce enoksaparyny był porównywalny w obu grupach (69 vs 72%), co wskazuje na znaczenie doboru dawki profilaktycznej LMWH w chirurgii bariatrycznej uwzględniającego stopień otyłości i BMI pacjenta. Mimo wynikającego z aktualnego BMI wzrostu całkowitej dawki dobowej u chorych z krańcowymi przypadkami otyłości, w grupie tej nie obserwowano wzrostu liczby powikłań krwotocznych.

Propozycje okołooperacyjnego stosowania UFH we wstrzyknięciach podskórnych z następową profilaktyką za pomocą LMWH podają również inni bada-

cze. Escalante Tattesfield i wsp. chorym kwalifikowanym do laparoskopowego leczenia otyłości podawali w dniu zabiegu UFH w dawce 3×5000 j. (pierwsza dawka przed zabiegiem) [64]. W kolejnych dniach chory otrzymywali enoksaparynę w dwóch wstrzyknięciach na dobę. Profilaktykę farmakologiczną uzupełniano dodatkowo o IPC do czasu uruchomienia pacjenta. Autorzy, wykorzystując badanie USG kolor doppler, zdiagnozowali jedynie jeden przypadek asymptomatycznej zakrzepicy żył głębokich (0,2%).

Przedłużona profilaktyka pooperacyjna

Obok dawkowania leków w profilaktyce farmakologicznej niezwykle istotnym zagadnieniem wydaje się być czas stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych po zabiegach chirurgii bariatrycznej. Autorzy dostępnych prac podkreślają, że znaczna część powikłań zatorowych dotyczących obserwowanych chorych pojawiła się po odstawieniu profilaktyki farmakologicznej i wypisaniu do domu [30, 61]. Miller i Rovito we wspomnianym wcześniej badaniu dotyczącym stosowania podskórnych dawek UFH 3 razy na dobę w połączeniu z IPC zanotowali trzy przypadki zatorowości płucnej, z czego jeden w czasie leczenia szpitalnego (pozostałe wystąpiły po odstawieniu heparyny) [29]. W rejestrze PROBE większość ze stwierdzonych epizodów ŻChZZ wystąpiło po odstawieniu profilaktyki farmakologicznej. Należy jednak wspomnieć, że profilaktykę poszpitalną zalecono w tym badaniu jedynie 12% chorych po operacjach bariatrycznych [59].

Brak obecnie badań z randomizacją dotyczących optymalnego czasu trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej. Dopóki tego rodzaju dane nie będą dostępne, dopóty powinny znaleźć zastosowanie zasady obowiązujące chorych chirurgicznych zakładające stosowanie przedłużonej farmakologicznej pooperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z istotnymi współistniejącymi czynnikami ryzyka oraz u chorych, u których z różnych przyczyn należy spodziewać się trudności z właściwym uruchomieniem pooperacyjnym [39]. Tego rodzaju podejście wymaga jednak każdorazowo indywidualizacji postępowania i oceny aktualnego, występującego u pacjenta w okresie pooperacyjnym ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ostatnio opublikowano zachęcające doniesienia dotyczące pierwszych dostępnych wyników przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej. Shaaban, podając 120 chorym enoksapary-

nę w dawce 40 mg raz dziennie przez 1–2 tygodni po wypisaniu ze szpitala, nie obserwował późnych pooperacyjnych powikłań zakrzepowo-zatorowych [65]. Ojo i wsp. donoszą o możliwości bezpiecznego stosowania enoksaparyny (w dawce 2×40 lub 2×60 mg s.c.) przez 2 tygodnie po wypisaniu ze szpitala w populacji chorych dużego ryzyka [66]. Badaniu poddano grupę 127 pacjentów, u których przeprowadzono otwarte operacje bariatryczne przy współistnieniu zwiększonego ryzyka ŻChZZ (BMI >50 kg/m², wcześniejszy epizod ŻChZZ, bezdech – *obstructive sleep apnea*, przewlekły zastój żylny). Brasileiro i wsp. sugerują mały odsetek (0,79%) powikłań zakrzepowych w przypadku przedłużenia pooperacyjnego stosowania enoksaparyny (1×40 mg) do 15 dni po chirurgii bariatrycznej [60].

Mimo wyników powyższych prac, optymalny czas trwania i sposób profilaktyki przedłużonej, a także ostateczne zdefiniowanie grupy chorych odnoszących największe korzyści z tego typu postępowania wymagają dalszych badań. Obecny stan wiedzy uzasadnia konieczność każdorazowej indywidualnej oceny poziomu ryzyka związanego z przebyciem zabiegiem operacyjnym oraz współwystępowaniem istotnych czynników ryzyka ŻChZZ.

Filtry

Postęp technologiczny, możliwość przezskórnej implantacji filtrów, w tym filtrów opcjonalnie usuwalnych, zachęciły wielu badaczy do włączenia tego sposobu postępowania do arsenału dostępnych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ze względu na potencjalne powikłania związane z implantacją ciała obcego (filtr) do żyły głównej dolnej, nadal brak konsensusu dotyczącego ostatecznego zdefiniowania jednoznacznych wskazań do profilaktycznej implantacji filtra w układzie żylnym u chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych.

W większości ośrodków postępowanie to pozostaje zarezerwowane dla ograniczonej grupy chorych z licznymi istotnymi czynnikami ryzyka powikłań zatorowych. Kelling i wsp., stosując w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej metody mechaniczne (IPC) oraz enoksaparynę (40 mg raz dziennie u pacjentów z BMI 40–60 kg/m² oraz 2×30 mg w przypadku BMI >60 kg/m²), za wskazania do jednoczesnego wraz ze standardowo stosowaną profilaktyką farmakologiczną i mechaniczną wszczęcia filtra uważają przebyty epizod ŻChZZ, nadkrzepliwość lub występowanie przewlekłego zastój żylny [67]. Po-

dobne, selektywne podejście do implantacji filtra do żyły głównej dolnej w chirurgii bariatrycznej prezentują także inne doniesienia, ograniczając wskazania do implantacji do małej grupy bardzo obciążonych chorych (przy kontynuacji standardowego postępowania profilaktycznego w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym) [70, 71].

Mimo zachęcających wyników, oparte na niewielkich i niejednorodnych grupach chorych badania nie uzasadniają w chwili obecnej rutynowego stosowania tej metody profilaktyki w chirurgii bariatrycznej.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w chirurgii bariatrycznej – w poszukiwaniu wytycznych

Dokument wytycznych ACCP z 2004 roku stratyfikuje populację pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu w zależności od aktualnego poziomu ryzyka ŻChZZ, rekomendując jednocześnie adekwatne do stopnia ryzyka postępowanie profilaktyczne [39]. Uwzględniając częste współwystępowanie innych czynników ryzyka ŻChZZ, czas trwania zabiegu oraz związane z nadmierną masą ciała unieruchomienie pooperacyjne, większość z pacjentów kwalifikowanych do zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej znajdzie się w grupie dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. U nielicznych, zwłaszcza młodych chorych, bez dodatkowych czynników ryzyka, w przypadku krótkotrwałego, niepowikłanego zabiegu operacyjnego rozważyć można kwalifikację do niższej grupy ryzyka (ryzyko umiarkowane). Pogląd ten, ze względu na specyfikę leczonej populacji i charakterystykę zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej (zarówno laparoskopowych, jak i klasycznych), nie znajduje jednak zbyt wielu zwolenników. Większość z ankietowanych chirurgów *American Society of Bariatric Surgery* zalicza operacje z zakresu chirurgii bariatrycznej do grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ [22]. Uraz, spowodowany zabiegiem operacyjnym, czas trwania klasycznej otwartej operacji, otyłość, schorzenia współistniejące oraz potencjalny wpływ nadmiernej masy ciała na postęp prawidłowego pooperacyjnego uruchomienia to zasadnicze czynniki uzasadniające tego typu stanowisko. W przypadku zabiegów laparoskopowych, zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa, pozornie mniejszy uraz okołoperacyjny wydaje się nie kompensować w pełni negatywnego działania związanego z wytworzeniem odmy otrzewnowej, ułożeniem chorego w czasie zabiegu operacyjnego, okołoperacyjnym unieruchomieniem i upośledzeniem od-

plywu krwi z kończyn dolnych [26, 27, 31]. Należy również zauważyć, że czas trwania niektórych bariatrycznych operacji laparoskopowych nie zawsze jest rekordowo krótki, a chorzy kwalifikowani bardzo często obciążeni są schorzeniami współistniejącymi [26]. Wytyczne SAGES dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii laparoskopowej wskazują na konieczność prowadzenia aktywnej profilaktyki ŻChZZ uwzględniającej przerywany ucisk pneumatyczny i heparynę lub przerywany ucisk pneumatyczny i LMWH, także w przypadku pacjenta, u którego nie występują inne czynniki ryzyka, a planowana jest laparoskopowa operacja bariatryczna [27]. Zalecając aktywną, skojarzoną (mechaniczną i farmakologiczną) profilaktykę przeciwzakrzepową w przypadku chorych kwalifikowanych do laparoskopowych operacji bariatrycznych, autorzy wytycznych SAGES umiejscawiają te osoby w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka ŻChZZ [27]. Poszukując optymalnego sposobu farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, uwzględnić należy jednak specyfikę populacji, jaką jest grupa chorych otyłych.

Wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej określone przez 7. konferencję ekspertów ACCP (2004 rok) zakładają stosowanie w grupie chorych chirurgicznych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka większych (powyżej 3400 j. anty-Xa) dawek LMWH lub UFH (w dawce 3 × 5000 j. podskórną) oraz metod mechanicznych profilaktyki przeciwzakrzepowej [39]. Ponieważ większość badań z randomizacją bądź badań prospektywnych dotyczących stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH u chorych chirurgicznych obejmowała pacjentów o masie nieprzekraczającej 100 kg, skuteczność profilaktyki farmakologicznej u chorych otyłych w dawkach uważanych powszechnie za standardowe (w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii ogólnej) nie została ostatecznie potwierdzona [39, 40]. Na podstawie dostępnego obecnie piśmiennictwa i danych na temat farmakokinetyki LMWH (wzrost klirensu nerkowego LMWH, opóźniony szczyt maksymalnej aktywności anty-Xa oraz przestrzeń dystrybucji zależna od przestrzeni śródnaczyniowej wzrastającej w sposób nieadekwatny do masy ciała i BMI u otyłych) wydaje się, że dawki profilaktyczne LMWH u chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych powinny być jednak większe niż standardowe stałe dawki zarejestrowane w profilaktyce w chirurgii ogólnej. Takie sugestie znaleźć można także w dokumencie ACCP (2004) [40]. Brak odpowiedniej jakości badań nie pozwala obecnie na ostateczne sprecyzowanie właściwych i bezpiecznych dla danego przedziału masy ciała zakresów dawek

profilaktycznych LMWH. W związku z różnicami dotyczącymi farmakokinetyki i aktywności antykoagulacyjnej poszczególnych preparatów LMWH, ewentualne wytyczne uwzględniać powinny nie tylko masę ciała pacjenta, ale także właściwości poszczególnych LMWH i opierać się przede wszystkim na weryfikacji ich skuteczności w warunkach klinicznych. Opublikowane dotychczas i przedstawione powyżej doniesienia dotyczące stosowania UFH lub też zdefiniowanych dawek LMWH w tym wskazaniu (najczęściej razem z metodami profilaktyki farmakologicznej) nie mają nadal siły zaleceń pozwalających stworzyć bezpieczne rekomendacje dla całej populacji chorych bariatrycznych. Mogą one jednak stanowić cenne wskazówki dla chirurgów zajmujących się operacyjnym leczeniem otyłości.

Biorąc pod uwagę problemy z określeniem właściwej dawki heparyny/LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii otyłości, warto pamiętać o możliwości wykorzystania innych metod postępowania profilaktycznego w tej grupie pacjentów (stosowanych w okresie okotooperacyjnym i pooperacyjnym jednocześnie z profilaktyką farmakologiczną). Istnieje wiele doniesień potwierdzających skuteczność przerywanego ucisku pneumatycznego w grupie pacjentów kwalifikowanych do operacji bariatrycznych [33, 34, 61]. Metoda ta, w skojarzeniu z profilaktyką farmakologiczną, jest stosowana obecnie rutynowo w wielu zagranicznych ośrodkach zajmujących się operacyjnym leczeniem otyłości. Mimo coraz większej dostępności na rynku, wykorzystanie tego rodzaju profilaktyki jako istotnej metody uzupełniającej profilaktykę farmakologiczną wydaje się być jednak w Polsce ciągle marginalizowane.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie powinna pomijać również stosowania wyrobów o stopniowanym ucisku. Dostępne na rynku produkty ze względu na towarzyszącą otyłości deformację kończyn nie zawsze mogą być jednak zastosowane. W przypadku braku możliwości dobrania pończoch uciskowych warto jednak skorzystać z podkolanówek lub bandaży elastycznych (o ile możliwe – jednocześnie z przerywanym uciskiem pneumatycznym). Ekstrapolacja wyników dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii ogólnej oraz doniesienia dotyczące stosowania mechanicznych metod profilaktyki w chirurgii bariatrycznej uzasadniają dotychczas profilaktyki metodami mechanicznymi do przyjętego w ośrodku schematu postępowania farmakologicznego [39]. Wobec braku szczegółowych wytycznych skuteczność wypracowanego protokołu zakładającego stosowanie zarówno mechanicznych, jak i farmakolo-

gicznych metod profilaktyki, powinna ulec prospektywnej weryfikacji w każdym z ośrodków chirurgii bariatrycznej (w odniesieniu do czasu i rodzaju wykonywanych zabiegów, współistniejących czynników ryzyka i sposobu pooperacyjnego uruchomienia).

Wnioski

Optymalny sposób profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej pozostaje nieznanym. Uwzględniając ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów poddawanych chirurgicznemu leczeniu otyłości oraz częste współwystępowanie licznych czynników ryzyka w populacji chorych bariatrycznej (zarówno laparoskopowej, jak i klasycznej), uzasadnionym postępowaniem w tej grupie osób wydaje się skojarzenie metod mechanicznych (w tym przerywanego ucisku pneumatycznego) i farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ze względu na zdecydowany brak odpowiedniej jakości badań, optymalne dawkowanie leków antykoagulacyjnych (w tym LMWH) w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii bariatrycznej wymaga pilnego przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Poulou BK, Griffin MR, Zhu Y i wsp. National analysis of adverse patient safety events in bariatric surgery. *Am Surg* 2005; 71: 406-13.
2. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH i wsp. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 223-33.
3. Virij A, Murr MM. Caring for patients after bariatric surgery. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1403-8.
4. Tsai A, Cushman M, Rosamond W i wsp. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
5. Abdollahi M, Cushman R, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis in the interactions with coagulation factors levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
6. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ i wsp. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
7. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
8. Ageno W, Piantanida E, Dentali F i wsp. Body mass index is associated with the development of postthrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2003; 89: 305-9.
9. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-9.
10. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1533-40.

11. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
12. Blaszyk H, Wolan PC, Witkiewicz AK, Björnsson J. Death from pulmonary thromboembolism in severe obesity: lack of association with established genetic and clinical risk factors. *Virch Arch* 1999; 434: 529-32.
13. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
14. Melinek J, Livingston E, Cortina G i wsp. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Patol Lab Med* 2002; 126: 1091-5.
15. Masson EE. Voluntary or Obligatory? *IBSR Newsletter* 2003; 18 /on line September 2005.
16. Cotter SA, Cantrell W, Fisher B i wsp. Efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 1316-20.
17. Sapala JA, Wodo MH, Schuhknecht MP i wsp. Fata pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity; a 24 year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003; 13: 819-25.
18. Gonzales R, Haines K, Nelson LG i wsp. Predictive factors of thromboembolic events in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 30-5.
19. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER i wsp. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16: 1645-55.
20. Printen KJ, Miller EV, Mason EE, Barnes RW. Venous thromboembolism in the morbidly obese. *Surg Gynaecol Obstet* 1978; 147: 63-4.
21. Westling A, Bergqvist D, Boström A i wsp. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg* 2002; 26: 470-3.
22. Wu EC, Barba CA. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Obes Surg* 2000; 10: 7-14.
23. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE i wsp. Complications after laparoscopic gastric by-pass: a review of 3264 cases. *Arch Surg* 2003; 138: 957-61.
24. Fernandez AZ, Demaria E, Tichansky DS i wsp. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2004; 239: 698-702.
25. Smith SC, Edwards CB, Goodman GN i wsp. Open vs laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass: comparison of operative morbidity and mortality. *Obes Surg* 2004; 14: 73-6.
26. Catheline JM, Capelluto E, Gailard JL i wsp. Thromboembolism prophylaxis and incidence of thromboembolic complications after laparoscopic surgery. *J Surg Investig* 2000; 2: 41-7.
27. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Guidelines Committee. Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1007-9.
28. Higa KD, Bone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1040 patients – what have we learned? *Obes Surg* 2000; 10: 509-13.
29. Miller MT, Rovito PF. An approach to venous thromboembolism prophylaxis in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 731-7.
30. De Maria E, Sugerman H, Kellum J i wsp. Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat severe obesity. *Ann Surg* 2002; 235: 640-7.
31. Nguyen NT, Owings JT, Gosselin R i wsp. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg* 2001; 136: 909-16.
32. Wille-Jorgensen P, Ott P. Predictive failure of low dose prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 126-30.
33. Gleysteen JJ, Bandyk DF, Hussey CV, Naftel DC. Perioperative coagulation changes with gastric bypass: association with venous thrombosis. *Obes Surg* 1993; 3: 7-14.
34. Gonzales QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ i wsp. Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2004; 18: 1082-6.
35. Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 1221-4.
36. Shepherd F, Rosborough TK, Schwartz ML. Unfractionated heparin infusion for thromboprophylaxis in highest risk gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 601-5.
37. Quebbemann B, Akhondzadeh M, Dallal R. Continuous intravenous thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1221-4.
38. Prystowsky JB, Morasch MD, Eskandari MK i wsp. Prospective analysis of the incidence of deep venous thrombosis in bariatric surgery patients. *Surgery* 2005; 138: 759-63.
39. Geerts WH, Pinco GF, Heit JA i wsp. Prevention of venous thromboembolism. 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 223-400.
40. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188-203.
41. Samama MM, Verhille C, Parchy P. Relation between weight, obesity and frequency of deep venous thrombosis after enoxaparin in orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 1995; 73: 977.
42. Hoppenstead DA, Argenti DP, Emir E i wsp. Differential pharmacokinetics of enoxaparin in normal volunteers of ideal body weight 80-100% and greater than or equal to 130% of ideal body weight. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1063.
43. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgen L. Enoxaparin effect depends on body weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg* 2003; 90: 547-8.
44. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM i wsp. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl. 10): 89-98.
45. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitikus PT i wsp. Efficacy and safety of fixed low dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese and elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 341-5.
46. Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 683-7.

47. Spindler SA, Inverso SM, Cohen M i wsp.; ESSENCE and TIMI 11B Investigators. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146: 33-41.
48. Bazinet A, Almanic K, Brunet C i wsp. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116: 41-50.
49. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 218-34.
50. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N i wsp. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 308-19.
51. Yee JY, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 293-7.
52. Johnson PN, Smith KM. Low-molecular-weight heparin use in special populations. *Orthopedics* 2004; 27: 1245-8.
53. Andrassy K, Eschenfelder V. Are the pharmacokinetic parameters of low molecular weight heparin predictive of their clinical efficacy? *Thromb Res* 1996; 81 (2 Suppl.): 29-38.
54. Forestieri P, Quarto G, De Ceterina M i wsp. Prophylaxis of thromboembolism in bariatric surgery with parnaparin. *Obes Surg* 2007; 17: 1558-62.
55. Heizmann M, Baerlocher GM, Steinman F i wsp. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res* 2002; 106: 179-81.
56. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 19-24.
57. Hamad GC, Ikramuddin S, Posner M i wsp. Recommended dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis is subtherapeutic in the morbidly obese. *Obes Surg* 2002; 12: 478.
58. Rovin BO, Kuhl, Lee MD i wsp. Anti-Xa levels of the two prophylaxis dosing regimens of low molecular weight heparin during laparoscopic bariatric surgery. *Sci Sess Postgrad Course SAGES. Las Vegas 2007, Abstract P114.*
59. Hamad GG, Smith H, Choban P. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the Prophylaxis against VTE Outcomes in Bariatric Surgery patients receiving Enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg* 2005; 15: 1368-74.
60. Brasileiro AL, Miranda F Jr, Ettinger JE i wsp. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg* 2008; 18: 52-7.
61. Kothari SN, Lambert PJ, Mathiason MA. A comparison of thromboembolic and bleeding events following laparoscopic gastric in patients treated with prophylactic regimens of unfractionated heparin or enoxaparin. *Am J Surg* 2007; 194: 709-11.
62. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S i wsp. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11: 670-6.
63. Barkgren-Okonek M, Hart RW, Pantano JA i wsp. Stratified enoxaparin dosing achieves prophylactic anti-factor Xa concentration in gastric bypass surgery patients. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1: 226.
64. Escalante Tattersfield T, Fajnwaks P, Tucker O i wsp. Role of color doppler sonography in the diagnosis of deep vein thrombosis in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Sci Sess Postgrad Course SAGES. Las Vegas 2007 Abstract P060.*
65. Shaaban H. Patient acceptability and complications of extended thromboprophylaxis post bariatric surgery. *12th World Congress of the International Federation for Surgery of Obesity (IFSO). Porto 2007, Abstract 40.*
66. Ojo P, Asiyanbola B, Valin E, Reinhold R. Post Discharge Prophylactic anticoagulation in gastric bypass patient – how safe? *Obes Surg* 2008; Apr 3 Epub ahead of print.
67. Keeling WB, Haines K, Stone PA i wsp. Current indications for preoperative inferior vena cava filter insertion in patients undergoing surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 1009-12.
68. Trigilio-Black CM, Ringley CD, McBride CL i wsp. Inferior vena cava filter placement for pulmonary embolism risk reduction in super morbidly obese undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 461-4.
69. Schuster R, Hagedorn JC, Curet MJ i wsp. Retrievable inferior vena cava filters may be safely applied in gastric bypass surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 2277-9.