

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. Konsensus Polski 2017

Witold Tomkowski¹, Paweł Kuca¹, Tomasz Urbanek², Dariusz Chmielewski³,
 Zbigniew Krasiński⁴, Piotr Pruszczyk⁵, Jerzy Windyga⁶, Grzegorz Oszkinis⁴, Arkadiusz Jawień⁷,
 Janusz Burakowski¹, Małgorzata Dybowska¹, Jan Kęsik⁸, Tomasz Zubilewicz⁸

¹Intensywna Terapia Pneumonologiczno-Kardiologiczna, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Oddział Chirurgii Ortopedycznej i Traumatologii, HOSPITEN Lanzarote, Puerto del Carmen, Hiszpania

⁴Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁸Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Praca jest tłumaczeniem artykułu: Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach, and management. The Polish Consensus Statement 2017. Acta Angiol. 2017; 2: 35–71 (doi: 10.5603/AA.2017.0008). Należy cytować wersję oryginalną

Streszczenie

Konsensus Polski opracowany w 2017 roku (KP 2017) zawiera uaktualnione zalecenia dotyczące profilaktyki, diagnostyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). U pacjentów z ŻChZZ bez nowotworu jako długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe autorzy KP 2017 zalecają apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i dabigatran jako preferowane w stosunku do antagonistów witaminy K (VKA). U pacjentów z ŻChZZ i nowotworem autorzy KP 2017 zalecają heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) jako preferowane w stosunku do VKA, apiksabanu, edoksabanu, rywaroksabanu i dabigatranu. W ramach przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu zapobiegania zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) w KP 2017 zaleca się apiksaban, edoksaban, rywaroksaban, dabigatran, VKA i sulodeksyd. W ramach przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu zapobiegania zatorowi tętnicy płucnej (ZTP) w KP 2017 zaleca się apiksaban, edoksaban, rywaroksaban, dabigatran i VKA. W przypadku przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z idiopatyczną ZŻG i dużym ryzykiem powikłań krwotocznych autorzy KP 2017 zalecają, aby NIE przerywać antykoagulacji i stosować sulodeksyd. W przypadku przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z idiopatycznym ZTP i dużym ryzykiem krwawienia autorzy KP 2017 zalecają, aby NIE przerywać antykoagulacji i proponują stosowanie apiksabanu, edoksabanu, rywaroksabanu i dabigatranu w zmniejszonych dawkach dostosowanych do ryzyka krwawienia. W przypadku ŻChZZ leczonej przeciwzakrzepowo w KP 2017 opowiedziano się przeciwko wszczepianiu filtrów do żyły głównej dolnej. U pacjentów z ZŻG w KP 2017 zalecono rutynowe stosowanie pończoch uciskowych w celu zapobiegania zespołowi pozakrzepowemu. W przypadku subsegmentalnego ZTP bez proksymalnej ZŻG

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Witold Tomkowski, Intensywna Terapia Pneumonologiczno-Kardiologiczna, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa

w KP 2017 zaproponowano raczej nadzór kliniczny niż antykoagulację w przypadku małego ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz raczej antykoagulację niż nadzór kliniczny w przypadku dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ. W przypadku ZTP z hipotensją w KP 2017 zaproponowano leczenie trombolityczne oraz trombolizę systemową jako preferowaną w stosunku do trombolizy przezcewnikowej. W przypadku nawrotu ŻChZZ podczas stosowania innego leku przeciwzakrzepowego niż HDCz w KP 2017 zaproponowano HDCz, a przypadku nawrotu ŻŻG i/lub ZTP podczas stosowania HDCz w KP 2017 zaproponowano zwiększenie dawki HDCz.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, leczenie przeciwzakrzepowe

Acta Angiol 2017; 23, 2: 73–113

Konsensus Polski 2017

Zalecenia „Konsensusu Polskiego” (KP) opracowane w 2017 roku przedstawiają poglądy polskich specjalistów na profilaktykę, diagnostykę i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ).

Przygotowując KP 2017, opierano się na analizie danych z literatury oraz na treści międzynarodowych i krajowych wytycznych, szczególnie na zaleceniach *American College of Chest Physicians* (ACCP) z 2016 roku, a także na opinii polskich ekspertów [1, 2].

Każde zalecenie zamieszczone w KP 2017 zostało przedyskutowane i zaakceptowane przez reprezentatywne grono polskich specjalistów, których nazwiska wymieniono powyżej. Zalecenia KP 2017, uwzględniające polską specyfikę, różnią się w wielu szczegółach od zaleceń ACCP 2016. W KP 2017 wykorzystano najnowsze piśmiennictwo, także z lat 2016/2017, z którego nie korzystali eksperci przygotowujący zalecenia ACCP.

Należy podkreślić, że w okresie 2011–2017 ukażało się wiele prac, które znacznie poszerzyły wiedzę dotyczącą profilaktyki, diagnostyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Nowe dane bazujące na medycynie opartej na dowodach stanowią podstawę tej nowelizacji KP.

Zastrzeżenie

Dołożono wszelkich starań, aby przedstawione informacje były aktualne i dokładne na czas publikacji. Określenie najlepszego sposobu leczenia konkretnego pacjenta stanowi obowiązek lekarza prowadzącego. Autorzy, redaktorzy i wydawcy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek kwestie prawne, które mogą się pojawić w związku z cytowaniem niniejszego stanowiska.

Zalecenia KP 2017 zostaną opublikowane także na stronie internetowej **Polskiej Fundacji do Walki z Zakrzepicą „Thrombosis”** — www.thrombosis.pl (zakładka: „Konsensus Polski”, dostęp bezpłatny). Należy podkreślić, że fundacja „Thrombosis” jest inicjatorem powstania KP 2017.

Przed profilaktycznym lub terapeutycznym zastosowaniem jakichkolwiek leków przeciwzakrzepowych należy w każdym przypadku wnikliwie przeanalizować charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) przygotowaną przez producenta.

Dowody i klasy zaleceń

Zalecenia klasy A są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.

Zalecenia klasy B są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona, lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są również oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.

Zalecenia klasy C są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.

Zalecenia klasy CI są oparte na opiniach polskich ekspertów (opracowujących KP) wynikających z przeprowadzonych badań lub obserwacji dotyczących polskiej populacji.

Zalecenia KP dostosowano także do możliwości logistycznych polskich oddziałów szpitalnych, przychodni lekarskich i opieki ambulatoryjnej.

Wstęp

Zakrzepica żył głębokich (ŻŻG) i zator tętnicy płucnej (ZTP) stanowią ważne problemy zdrowotne, które mogą

mieć poważne następstwa. Ostry ZTP może być śmiertelny. W dłuższym czasie nawracający ZTP może wywołać nadciśnienie płucne. Często zbyt mało uwagi poświęca się pozakrzepowej przewlekłej chorobie żyłnej (PChŻ), która u części chorych jest konsekwencją ZZG. Przewlekła choroba żylna wiąże się z zastojem żylnym, upośledzeniem drożności żył, zmianami skórnymi i owrzodzeniami, co niekorzystnie wpływa na jakość życia i przyczynia się do zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej.

Roczna zapadalność na **żylną chorobę zakrzepowo-zatorową** (ŻChZZ) w krajach wysoko rozwiniętych wynosi około 200–300 przypadków na 100 000 populacji. W Ameryce Północnej i Europie roczna zapadalność na ZZG wynosi około 160–200/100 000 populacji, zapadalność na objawowy ZTP to 50–100/100 000, a na śmiertelny ZTP wykrywany podczas autopsji — 50/100 000. Częstość występowania owrzodzeń żylnych to co najmniej 300/100 000, a około 25% przypadków PChŻ wynika z ZZG. Łączny roczny koszt leczenia przewlekłej choroby żyłnej szacuje się na 600–900 milionów euro w Europie Zachodniej, co stanowi 1–2% całego budżetu opieki zdrowotnej w tych krajach.

Pojęcie triady Virchowa, która obejmuje czynniki sprzyjające ŻChZZ: zastój żylny, zmiany składników krwi oraz zmiany w śródbłonku, jest tak samo aktualne dziś, jak w czasie wprowadzenia go w XIX wieku. Wystąpienie ŻChZZ wymaga często współistnienia co najmniej 2 czynników. Predysponują do niej głównie: unieruchomienie, uraz, operacja, zakażenie, ciąża (szczególnie z zapłodnienia *in vitro*) oraz połów. Do innych czynników warunkujących należą: wiek powyżej 40 lat, nowotwór złośliwy, przebyta zakrzepica żylna i przebyty ZTP, odwodnienie, terapia hormonalna, żylaki, otyłość i trombofilie. Charakter czynnika ryzyka (ostry lub przewlekły) przesądza o sposobie leczenia i czasie trwania leczenia.

Szczególne ryzyko ŻChZZ dotyczy pacjentów hospitalizowanych. Problem ten występuje również u chorych już wypisanych ze szpitala. Mimo że ŻChZZ stanowi atrakcyjny cel maksymalnie skutecznej profilaktyki, osiągnięcie skuteczności jest trudne. Jak najlepsze wykorzystanie profilaktyki powinny zapewnić ponawiane działania edukacyjne w połączeniu z systemem zachęt, ostrzeżeń, a jeżeli to możliwe — również skomputeryzowanego, elektronicznego alarmowania.

Zwiększenie świadomości zagrożeń związanych z ŻChZZ wśród pacjentów stanowi zadanie i cel, którego osiągnięcie może poprawić znacząco wyniki leczenia tej choroby [3].

Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa

Chirurgia ogólna

Chory „chirurgiczny” to pacjent o zwiększonym prawdopodobieństwie rozwoju powikłań zakrzepowo-

-zatorowych. Należy jednak pamiętać, że ryzyko związane z wystąpieniem okołoperacyjnej i pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich jest zależne nie tylko od ryzyka związanego z konkretnym rodzajem wykonywanego zabiegu, lecz także od współistniejących i występujących u pacjenta innych czynników ryzyka, których znaczenie kliniczne może być znacznie większe niż zagrożenie związane z rodzajem wykonywanego zabiegu.

Na zwiększenie ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych chirurgicznych wpływają wiek, obecność choroby nowotworowej lub leczenia przeciwnowotworowego, przebyta zakrzepica żylna, żylaki, obecność trombofilii oraz otyłość. Ryzyko zakrzepicy zależy również od rodzaju i czasu trwania operacji, rodzaju znieczulenia, czasu trwania unieruchomienia, a także współistniejących innych czynników ryzyka, takich jak zapalne choroby jelit, ostre infekcje lub posocznica.

W aspekcie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego i wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej istotne znaczenie mają zatem każdorazowa **indywidualna ocena ryzyka** powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ocena ryzyka krwawienia u chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć proponowane modele oceny ryzyka ŻChZZ zarówno u chorych „chirurgicznych”, jak i nieoperowanych. Implementując je w praktyce, należy zwrócić uwagę na walidację ich trafności i skuteczności w konkretnej sytuacji klinicznej dotyczącej konkretnej grupy pacjentów.

Wśród systemów stratyfikacji ryzyka u chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii ogólnej można wymienić model oceny ryzyka zaproponowany przez Capriniego (tab. 1). Proponując go, należy pamiętać, że został zwalidowany tylko w niektórych populacjach pacjentów „chirurgicznych”. W innych specjalnościach zabiegowych, takich jak urologia, torakochirurgia czy chirurgia naczyniowa, ze względu na odmienną charakterystykę leczonych chorych nie ma dotychczas jednolitego systemu oceny ryzyka ŻChZZ. Powyższe informacje wskazują, że konieczna jest każdorazowa indywidualizowana ocena ryzyka wystąpienia zakrzepicy uwzględniająca zarówno ryzyko ŻChZZ związane z samym zabiegiem, jak i ryzyko związane z innymi, współwystępującymi osobniczymi czynnikami.

Znane kliniczne czynniki ryzyka pozwalają klasyfikować pacjentów do grup dużego, umiarkowanego lub małego ryzyka wystąpienia ŻChZZ.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań u części pacjentów „chirurgicznych” ryzyko ŻChZZ pozostaje zwiększone także po wypisaniu chorego ze szpitala. Dotyczy to przede wszystkim chorych poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym w obrębie jamy brzusznej i miednicy — szczególnie operowanych onkologicznych.

Wprowadzenie małoinwazyjnych sposobów leczenia, między innymi endoskopowych oraz laparo-

Tabela 1. Skala oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) według Capriniego

1 pkt	2 pkt	3 pkt	5 pkt
Wiek 41–60 lat	Wiek 61–74 lat	Wiek \geq 75 lat	Udar mózgu (< 1 miesiąc)
Mały zabieg operacyjny	Zabieg artroskopowy	Przebyta ŻChZZ ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym	Planowa alloplastyka stawu
BMI > 25 kg/m ²	Duży zabieg chirurgiczny (> 45 min)	Czynnik V Leiden	Złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia
Obrzęk kończyn dolnych	Zabieg laparoskopowy (> 45 min)	Mutacja G20210A genu protrombiny	Uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc)
Żyłki kończyn dolnych	Nowotwór złośliwy	Lek przeciwzakrzepowy toczniowy	
Ciąża lub okres połogu	Pozostawanie w łóżku (> 72 godziny)	Przeciwciała antykardiolipinowe	
Przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia	Unieruchomienie gipsowe	Przeciwciała anty- β_2 -GPI	
Doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza	Cewnik w żyłę centralnej	Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy	
Sepsa (< 1 miesiąc)		Małopłytkowość poheparynowa (HIT)	
Poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (< 1 miesiąc)		Inna wrodzona lub nabyta trombofilia	
Zaburzenia czynności płuc			
Świeży zawał serca			
Zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (< 1 miesiąc)			
Choroba zapalna jelit w wywiadzie			
Chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku			

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa
 Punkcja: 0 pkt — bardzo małe ryzyko; 1–2 pkt — małe ryzyko; 3–4 pkt — umiarkowane ryzyko; \geq 5 pkt — duże ryzyko

skopowych, i związany z nimi krótszy czas pozabiegowego unieruchomienia, w istotny sposób wpływają na potencjalną redukcję ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z zabiegiem, nie eliminują jednak tego zagrożenia całkowicie, szczególnie w przypadku obecności wielu współistniejących czynników ryzyka ŻChZZ.

Wśród zabiegów istotnie zwiększających prawdopodobieństwo powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z zależnym bezpośrednio od rodzaju zabiegu laparoskopowego ryzykiem ŻChZZ należy wymienić: laparoskopowe w obrębie miednicy, długotrwałe laparoskopowe oraz laparoskopowe wykonywane z przyczyn onkologicznych.

Zalecenia

Grupę małego ryzyka stanowią pacjenci bez istotnych czynników ryzyka poddawani niewielkim zabiegom chirurgicznym (1–2 pkt w skali Capriniego — tab. 1). Dane dotyczące skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych oparte na perspektywnych badaniach klinicznych z randomizacją są

ograniczone. Na podstawie stosunku ryzyka do korzyści w tej grupie chorych sugeruje się stosowanie szybkiego pozabiegowego uruchomienia oraz mechanicznych metod profilaktyki (zalecenie klasy B). W przypadku chorych, u których ryzyko ŻChZZ związanej z zabiegiem jest bardzo małe (0 pkt wg skali Capriniego), brakuje danych wynikających z badań i uzasadniających inny rodzaj postępowania profilaktycznego poza szybkim, pozabiegowym uruchomieniem (zalecenie klasy C).

W grupie umiarkowanego ryzyka (3–4 pkt w skali Capriniego — przykładowe sytuacje kliniczne w tab. 2 i 3) zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A) lub podawanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w dawce 5000 j.m. 2 lub 3 razy dziennie, rozpoczęte przed operacją (zalecenie klasy A). U chorych z aktywnym krwawieniem lub z dużym ryzykiem jego wystąpienia zalecane jest wykorzystanie mechanicznych metod profilaktyki: przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) (metoda preferowana) i/lub profilaktycznych pończoch o stopniowanym ucisku

Tabela 2. Definicje kategorii ryzyka

Kategoria ryzyka	Częstość ZŻG w odcinku dystalnym (%)	Częstość ZŻG w odcinku proksymalnym (%)	Częstość śmiertelnego ZTP (%)
Duże	40–80	10–30	> 1
Umiarkowane	10–40	1–10	0, 1–1
Małe	< 10	< 1	< 0, 1

Kategoria ryzyka wiąże się z częstością zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej (ZTP) w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Szacowanie indywidualnego ryzyka każdego pacjenta jest rozwiązaniem optymalnym

Tabela 3. Kategorie ryzyka w zależności od klinicznych czynników ryzyka u pacjentów leczonych chirurgicznie poza chirurgią ortopedyczną

Kategoria ryzyka	Chirurgia ogólna	Ginekologia	Położnictwo*
Duże	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek > 60 lat	Poważna operacja ginekologiczna, wiek > 60 lat	ZŻG/ZTP w wywiadach
	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZŻG/ZTP w wywiadzie	Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZŻG/ZTP w wywiadzie	Trombofilia
	Trombofilia	Trombofilia	
Umiarkowane	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek 40–60 lat bez innych czynników ryzyka**	Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat	Wiek > 35 lat, cesarskie cięcie, otyłość
	Niewielka operacja, wiek > 60 lat	Niewielka operacja, wiek > 60 lat	
	Niewielka operacja, wiek 40–60 lat oraz ZŻG/ZTP w wywiadzie lub leczenie estrogenami	Poważna operacja ginekologiczna, wiek < 40 lat oraz leczenie estrogenami	
Małe	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek < 40 lat, bez innych czynników ryzyka**	Niewielka operacja ginekologiczna, wiek < 40 lat, bez innych czynników ryzyka**	Wiek < 35 lat, bez innych czynników ryzyka
	Niewielka operacja, wiek 40–60 lat, bez innych czynników ryzyka**	Niewielka operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat, bez innych czynników ryzyka**	

ZŻG — zakrzepica żył głębokich; ZTP — zator tętnicy płucnej

* Ryzyko wystąpienia ZŻG u kobiet w ciąży ze stanem przedrzucawkowym i innymi czynnikami ryzyka nie jest znane, ale należy rozważyć profilaktykę

** Na zwiększenie ryzyka wpływają choroby zakaźne, obecność żylaków oraz ogólne unieruchomienie. Niewielka operacja: inna niż w obrębie jamy brzusznej oraz trwająca krócej niż 45 minut. Poważna operacja: każda w obrębie jamy brzusznej oraz wszystkie inne operacje trwające dłużej niż 45 minut

(PSU) (postępowanie zalecane przynajmniej do czasu uruchomienia pacjenta, a w przypadku chorych dłużej unieruchomionych — przynajmniej do momentu, gdy możliwe będzie zastosowanie profilaktyki farmakologicznej) (zalecenie klasy B).

Duże ryzyko ŻChZZ (≥ 5 pkt w skali Capriniego) występuje między innymi u pacjentów > 40. roku życia, poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym z dodatkowymi czynnikami ryzyka, w tym chorobą nowotworową (szczegółowe informacje dotyczące ryzyka znajdują się w tab. 3). W grupie pacjentów obciążonych dużym ryzykiem ŻChZZ zaleca się stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta — początek profilaktyki przed zabiegiem) (zalecenie klasy A) lub podawanie HNF (5000 j.m., pierwsza dawka 2 godziny przed operacją, następnie 3 razy dziennie) (zalecenie klasy A). Preferowane jest leczenie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz dziennie,

a prawdopodobieństwo wystąpienia małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) jest mniejsze niż u chorych, którym podaje się heparynę niefrakcjonowaną. Alternatywnym sposobem jest stosowanie fondapariny (początek profilaktyki przeciwzakrzepowej po zabiegu) (zalecenie klasy B).

W celu zwiększenia skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem ŻChZZ sugeruje się dołączenie do profilaktyki farmakologicznej mechanicznych metod profilaktyki PUP i PSU (optymalnie PUP) (zalecenie klasy C). Stosowanie mechanicznych metod profilaktyki (preferowane PUP) jest również uzasadnione u pacjentów z aktywnym krwawieniem lub przeciwwskazaniami do stosowania profilaktyki farmakologicznej — przynajmniej do czasu, gdy stosowanie leków przeciwzakrzepowych będzie możliwe (zalecenie klasy C).

Ze względu na zwiększone ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym — także po wypisaniu chorego ze szpitala — autorzy KP 2017 zalecają przedłużanie do 28 dni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów po rozległych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, w tym po dużych zabiegach onkologicznych w tym obszarze (zalecenie klasy B).

U chorych poddawanych zabiegom małoinwazyjnym, w tym laparoskopowym, obowiązuje indywidualna ocena ryzyka ŻChZZ oraz wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej odpowiadającej ryzyku. W przypadku chorych obarczonych małym ryzykiem ŻChZZ poddawanych krótkim zabiegom laparoskopowym autorzy KP 2017 nie rekomendują rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, rekomendując wykorzystanie mechanicznych metod profilaktyki, takich jak szybkie uruchomienie, stosowanie wyrobów uciskowych lub PUP (preferowane) (zalecenie klasy C).

Długotrwała operacja laparoskopowa z wykorzystaniem odmy brzusznej (*pneumoperitoneum*) powoduje zmniejszenie odpływu żylnego z kończyn dolnych. Ze względu na brak dotyczących takich zabiegów odpowiedniej jakości badań u chorych poddawanych długotrwałym zabiegom laparoskopowym oraz zabiegom laparoskopowym ze wskazań onkologicznych lub rozległym zabiegom laparoskopowym w obrębie jamy brzusznej, a w szczególności w obrębie miednicy, sugeruje się stosowanie schematów profilaktyki farmakologicznej stosowanych w przypadku tego rodzaju operacji wykonywanych metodą otwartą (zalecenie klasy C). Za istotne z punktu widzenia ryzyka ŻChZZ uzupełnienie postępowania profilaktycznego w tej grupie pacjentów autorzy KP 2017 uznają okresowe odbarczenie *pneumoperitoneum* oraz rozważenie wykorzystania metod mechanicznych profilaktyki, szczególnie w postaci przerywanego ucisku pneumatycznego (zalecenie klasy C).

Chirurgia naczyniowa

Mimo śródoperacyjnego podawania heparyny niefrakcjonowanej oraz stosowania innych leków przeciwzakrzepowych w okresie okołoperacyjnym pacjenci poddawani operacjom naczyniowym są narażeni na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nieliczne i obejmujące niewielkie grupy chorych badania nie pozwoliły jednoznacznie zdefiniować algorytmu postępowania profilaktycznego w tej grupie pacjentów. Wśród istotnych problemów związanych z określeniem zasad profilaktyki w chirurgii naczyniowej można wymienić zróżnicowany zakres zabiegów (w tym zabiegi wewnątrznaczyniowe) i częste stosowanie leczenia przeciwplatekowego wpływającego na zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych.

Wydaje się, że częstość występowania ŻChZZ jest większa w przypadku rozległych zabiegów rekonstrukcyjnych, a zwłaszcza u chorych poddanych otwartym zabiegom rekonstrukcyjnym w odcinkach aortalnym i aortalno-biodrowym. Do szczególnych czynników ryzyka wpływających na częstość występowania powikłań ŻChZZ u chorych naczyniowych należy zaliczyć zaawansowany wiek, nasilone (w tym krytyczne) niedokrwienie kończyn, długotrwały zabieg operacyjny, miejscowy uraz związany z rozległą rekonstrukcją naczyniową, ewentualne uszkodzenie naczyń żylnych oraz przewlekłe unieruchomienie chorego związane z amputacją kończyny dolnej. Ze względu na okołoperacyjne unieruchomienie znaczenie mają również pozostałe czynniki ryzyka ŻChZZ w zakresie właściwym dla chorych poddawanych innym zabiegom ogólnochirurgicznym.

Zalecenia

U chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii naczyniowej rekomenduje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i powikłań krwotocznych (zalecenie klasy A). Nie zaleca się stosowania rutynowej farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich chorych poddawanych diagnostycznym i terapeutycznym zabiegom naczyniowym (zalecenie klasy C). Sugeruje się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz lub HNF u wszystkich pacjentów poddawanych rekonstrukcji naczyniowej, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, a ryzyko powikłań krwotocznych nie jest nadmiernie podwyższone (zalecenie klasy C). U pozostałych pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ decyzję o ewentualnym wdrożeniu profilaktyki należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę okołoperacyjne leczenie przeciwzakrzepowe, okres unieruchomienia, postęp rehabilitacji pooperacyjnej, rozległość zabiegu i możliwości wystąpienia ewentualnych powikłań krwotocznych (zalecenie klasy C1).

Chirurgia urologiczna

Objawowe przypadki ŻChZZ dotyczą 1–5% chorych po rozległych zabiegach urologicznych. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w przypadku rozległych otwartych zabiegów urologicznych odpowiada ryzyku notowanemu w przypadku rozległych zabiegów z zakresu chirurgii ogólnej. Poza chorobą nowotworową, będącą częstym wskazaniem do leczenia zabiegowego, wśród istotnych czynników ryzyka u chorych operowanych ze wskazań urologicznych zwracają uwagę takie czynniki, jak: zaawansowany wiek operowanych chorych, rozległe operacje w obrębie miednicy uzupełnione często również rozległą resekcją układu chłonnego w przestrzeni zaotrzewnowej, pozycja litotomijska, leczenie hormonal-

ne (np. antyandrogenowe). W związku z wiekiem lecznej populacji należy również zwrócić uwagę na częste schorzenia współistniejące i inne czynniki ryzyka ŻChZZ.

Coraz większa liczba zabiegów urologicznych jest przeprowadzana metodami małoinwazyjnymi (techniki laparoskopowe i endoskopowe). Także w tych przypadkach obserwuje się jednak przypadki powikłań zakrzepowych — w przypadku urologicznych zabiegów laparoskopowych ryzyko ŻChZZ jest szacowane na 0,13–4,8% operowanych, w przypadku zabiegów endoskopowych częstość występowania jawnych klinicznie przypadków ŻG jest oceniana na 0,1–0,75%, a ZTP — na 0,1–0,84%. Ryzyko to istotnie zwiększa się w przypadku wystąpienia choroby nowotworowej. Specyfika zabiegów urologicznych, w tym duży odsetek zabiegów endoskopowych, oraz potencjalne ryzyko krwawienia w przypadku procedur wykonywanych w obrębie układu moczowego, uzasadniają ich uwzględnienie oraz indywidualne podejście do każdego chorego operowanego ze wskazań onkologicznych.

Zalecenia

U chorych poddawanych onkologicznym zabiegom urologicznym rekomenduje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i ryzyka powikłań krwotocznych (zalecenie klasy A). U chorych poddawanych rozległym, otwartym zabiegom urologicznym zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej polegającej na podawaniu małych dawek heparyny niefrakcjonowanej (zalecenie klasa A) lub profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej — jak w przypadku tych obarczonych dużym ryzykiem (zalecenie klasy C). U pozostałych chorych urologicznych poddawanych innym niż rozległe, otwarte zabiegi urologiczne procedurom chirurgicznym, u których występuje duże i umiarkowane ryzyko ŻChZZ i nie ma dużego ryzyka powikłań krwotocznych, sugeruje się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem HNF lub HDCz (dawkowanie leków zgodnie zaleceniami producenta) (zalecenie klasy C). Ze względu na specyfikę populacji i rodzaj wykonywanych zabiegów optymalny moment rozpoczęcia farmakologicznej profilaktyki farmakologicznej powinien zależeć od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka stosowania profilaktyki farmakologicznej. W przypadku istotnego ryzyka krwawienia w okresie okołozabiegowym sugeruje się wykorzystanie w profilaktyce przeciwzakrzepowej metod mechanicznych (preferowane PUP) oraz wdrożenie profilaktyki farmakologicznej, gdy zmniejszenie ryzyka krwawienia pozwala na jej rozpoczęcie (zalecenie klasy C).

Wykorzystane metod mechanicznych (optymalnie PUP) sugeruje się również jako uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej, zwiększające jej skuteczność u cho-

rych poddawanych zabiegom urologicznym, u których występuje duże i bardzo duże ryzyko ŻChZZ (zalecenie klasy C).

U chorych poddawanych zabiegom przezskórnym oraz endoskopowym związanym z małym ryzykiem powikłań zakrzepowych rekomenduje się stosowanie wczesnego uruchomienia oraz profilaktyki metodami mechanicznymi (zalecenie klasy C). W przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ w tej grupie pacjentów należy rozważyć wdrożenie profilaktyki farmakologicznej HNF lub HDCz (zalecenie klasy C1). W przypadku chorych obarczonych dużym ryzykiem ŻChZZ i jednocześnie dużym prawdopodobieństwem krwawienia poddawanych zabiegom endoskopowym sugeruje się wdrożenie na pierwszym etapie metod mechanicznych (optymalnie PUP) oraz rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej po uzyskaniu satysfakcjonującej hemostazy.

Chirurgia plastyczna

Problem występowania ŻChZZ po zabiegach z zakresu chirurgii plastycznej wymaga dalszych badań. Różnorodny zakres zabiegów, wiek chorych i odmienne czynniki ryzyka ŻChZZ oraz częstość ich występowania, a także zróżnicowane ryzyko krwawienia w poszczególnych grupach pacjentów sprawiają, że nie ma prób klinicznych, których wyniki pozwoliłyby jednoznacznie ustalić schemat profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Ze względu na brak odpowiednio zaprojektowanych i przeprowadzonych w tej grupie chorych badań klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej zasady zapobiegania ŻChZZ w chirurgii plastycznej powinny się opierać na postępowaniu ustalonym w przypadku chorych ogólnochirurgicznych i stratyfikacji ryzyka opartej na indywidualnej ocenie ryzyka zakrzepicy oraz krwawienia u każdego chorego z tej grupy.

Zalecenia

U chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii plastycznej rekomenduje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i powikłań krwotocznych (zalecenie klasy A). U chorych obarczonych małym ryzykiem ŻChZZ sugeruje się jak najszybsze uruchomienie i stosowanie mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej, w tym PSU i/lub PUP (zalecenie klasy C1). U chorych obarczonych umiarkowanym i dużym ryzykiem ŻChZZ sugeruje się stosowanie profilaktyki farmakologicznej z wykorzystaniem małych dawek heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej, jeśli ich zastosowanie w konkretnym przypadku klinicznym nie wiąże się z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych (zalecenie klasy C1). W celu zwiększenia skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku chorych dużego ryzyka

oraz w przypadku przeciwwskazań do stosowania profilaktyki farmakologicznej (m.in. duże ryzyko krwawienia) rekomenduje się stosowanie profilaktyki z zastosowaniem metod mechanicznych (PSU, PUP, optymalnie przerywany ucisk pneumatyczny) (zalecenie klasy C1). U chorych z dużym ryzykiem ŻChZZ i krwawienia, u których stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej uzasadnia obawy dotyczące nasilenia miejscowego krwawienia, sugeruje się indywidualne podejmowanie decyzji o czasie rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej — do czasu uzyskania satysfakcjonującej hemostazy umożliwiającej rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej rekomenduje się w tych przypadkach stosowanie metod mechanicznych (optymalnie PUP) (zalecenie klasy C1).

Neurochirurgia

W przypadku niezastosowania profilaktyki u chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym częstość występowania bezobjawowej ŻŻG wykrywanej w scyntygrafii z użyciem znakowanego fibrynogenu wynosi około 22%, a proksymalną zakrzepicę stwierdza się u 5% chorych. W badaniach oceniających ryzyko ŻChZZ w populacji chorych poddanych kraniotomii z powodu złośliwego procesu nowotworowego u chorych, u których nie stosowano profilaktyki przeciwzakrzepowej, stwierdzano co najmniej 10-procentowe ryzyko ŻChZZ — jest ono szczególnie duże u pacjentów z glejakiem (21–32% przy częstości objawowej pooperacyjnej ŻŻG 3–25%). Wśród czynników mających związek ze wzrostem ryzyka wystąpienia ŻChZZ w przypadku zabiegów neurochirurgicznych, poza obecnością guza nowotworowego, należy wymienić między innymi rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu, nieradykalne wycięcie guza, długotrwały zabieg operacyjny, porażenie kończyn i przedłużające się pooperacyjne unieruchomienie. Specyfika populacji chorych neurochirurgicznych, poza oceną ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, wymaga uwzględnienia również ryzyka powikłań krwotocznych towarzyszących zabiegom neurochirurgicznym oraz wpływu profilaktyki farmakologicznej na ich występowanie.

Zalecenia

U chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym rekomenduje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i powikłań krwotocznych (zalecenie klasy A). Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia powikłań krwotocznych zaleca się stosowanie w okresie okołoperacyjnym u chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym mechanicznych metod profilaktyki (optymalnie PUP) (zalecenie klasy C). U chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym z dużym ryzykiem ŻChZZ, u których nie stwierdza się dużego prawdopodobieństwa powikłań krwotocznych, sugeru-

je się uzupełnienie mechanicznych metod profilaktyki o prewencyjną farmakologię — małe dawki HNF lub HDCz w okresie pooperacyjnym (zalecenie klasy C). Czas rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej należy ocenić indywidualnie w odniesieniu do aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych i uzyskanej hemostazy (zalecenie klasy C).

Torako-chirurgia

Zabiegi z zakresu torako-chirurgii wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie pooperacyjnym. Jest ono szczególnie duże u chorych operowanych z przyczyn onkologicznych i istotnie zwiększa się w przypadku rozległych operacji z powodu nowotworów płuc. Dostępne są ograniczone w zakresie metodologicznym doniesienia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii klatki piersiowej, a rekomendacje dla tej grupy pacjentów opierają się przede wszystkim na ekstrapolacji zaleceń dotyczących chorych chirurgicznych (z uwzględnieniem aktualnego ryzyka krwawienia odnoszącego się do procedur torako-chirurgicznych). Nie ma również odpowiedniej jakości prac dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom torakoskopowym.

Zalecenia

U chorych poddawanych zabiegom torako-chirurgicznym rekomenduje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz powikłań krwotocznych (zalecenie klasy A). W przypadku chorych kwalifikowanych do zabiegów torako-chirurgicznych, u których występuje duże ryzyko ŻChZZ, a zabiegi nie wiążą się z dużym prawdopodobieństwem powikłań krwotocznych, sugeruje się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z HDCz lub HNF (zalecenie klasy C). W przypadku chorych obarczonych dużym ryzykiem ŻChZZ sugeruje się uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej o profilaktykę z wykorzystaniem metod mechanicznych (optymalnie z zastosowaniem PUP) (zalecenie klasy C). W przypadku chorych poddawanych zabiegom torako-chirurgicznym związanym z dużym ryzykiem ŻChZZ, przy istotnym prawdopodobieństwie powikłań krwotocznych, sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej (optymalnie z wykorzystaniem PUP), przynajmniej do czasu, gdy ryzyko krwawienia zmniejszy się i będzie można zastosować profilaktykę farmakologiczną (zalecenie klasy C). W przypadku zabiegów wykonywanych drogą torakoskopową sugeruje się indywidualną ocenę korzyści i ryzyka stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej na podstawie aktualnego ry-

zyka ŻChZZ i krwawienia związanego z zabiegiem. W przypadku tej grupy chorych sugeruje się szybkie uruchomienie pacjenta i stosowanie mechanicznych metod profilaktyki, a u chorych z podwyższonym ryzykiem ŻChZZ stosowanie także profilaktyki farmakologicznej, jeśli z wykonywanym zabiegiem nie jest związane duże ryzyko krwawienia.

Ginekologia

Powikłania zakrzepowo-zatorowe po operacjach ginekologicznych występują z mniej więcej taką samą częstością, jak po operacjach z zakresu chirurgii ogólnej [4, 5]. U chorych w wieku 40 lat lub starszych poddawanych poważnym zabiegom ginekologicznym (np. trwającym ponad 30 minut) ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym jest istotne. Zwiększa się w przypadku dodatkowych czynników ryzyka, takich jak otyłość, przebyta ŻChZZ, nowotwór złośliwy, chemioterapia lub unieruchomienie. Wydaje się jednak, że ŻChZZ występuje znacznie rzadziej, jeżeli przyczyną operacji nie jest nowotwór złośliwy lub zabieg jest ograniczony do pochwy. Zator tętnicy płucnej jest najczęstszą przyczyną pogorszenia stanu klinicznego oraz zgonów po operacjach ginekologicznych. W przypadku rozległych operacji ginekologicznych bez profilaktyki przeciwzakrzepowej ryzyko ŻChZZ wynosi 15–40%.

Czynniki ryzyka ŻChZZ są podobne jak w chirurgii ogólnej. Dodatkowo wiążą się ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Doustne środki antykoncepcyjne zwiększają ryzyko ŻChZZ. Ryzyko bezwzględne jest jednak małe, ponieważ zwiększa się z 5 przypadków na 100 000 osobolat do zaledwie 15–30/100 000 osobolat. To ostatnie jest mniejsze niż ryzyko związane z ciążą, które ocenia się na 100/100 000 ciąż. We wczesnych badaniach obserwowano wzrost ryzyka ŻChZZ w okresie pooperacyjnym z 0, 5% wśród kobiet nieprzyjmujących doustnych środków antykoncepcyjnych do 1% wśród kobiet stosujących takie preparaty. Ten bezwzględny wzrost ryzyka u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne trzeba zestawić z ryzykiem związanym z odstawieniem tych preparatów 4–6 tygodni przed operacją. Każdy przypadek należy oceniać z uwzględnieniem dodatkowych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie doustnej antykoncepcji co najmniej 4 tygodnie przed rozległą operacją. Jeżeli zostanie podjęta decyzja, aby nie przerywać doustnej antykoncepcji, u pacjentki należy stosować taką profilaktykę, jak w grupie umiarkowanego ryzyka. Inne preparaty zawierające estrogeny powinno się traktować jako związane z takim samym ryzykiem, jak doustne środki antykoncepcyjne, przynajmniej do czasu przeprowadzenia odpowiednich badań. W przypadku operacji w trybie pilnym należy stosować taką profilaktykę, jak w grupie umiarkowane-

go ryzyka. Nie trzeba przerywać doustnej antykoncepcji w przypadku niewielkich zabiegów, które nie wiążą się z unieruchomieniem pacjentki. Nie ma również potrzeby przerywania podawania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen, nawet jeżeli przewiduje się unieruchomienie chorej.

Oceniając pacjentki przed planową operacją lub zabiegiem wykonywanym w trybie nagłym, należy traktować hormonalną terapię zastępczą (HTZ) jako czynnik ryzyka ŻChZZ. Przed operacją rutynowe przerywanie HTZ nie jest konieczne, jeżeli stosuje się odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, na przykład z HNF lub HDCz. Wydaje się, że przezskórna HTZ wywiera mniejszy wpływ na krzepnięcie i wiąże się z mniejszym ryzykiem ŻChZZ niż HTZ doustna.

Zalecenia

U pacjentek z grupy małego ryzyka stosuje się PSU oraz wczesne uruchomienie i odpowiednie nawodnienie (zalecenie klasy B). U kobiet z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka wykorzystuje się HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), HNF (5000 j.m. co 8 lub 12 godzin) lub PUP (zalecenia klasy A). Preferowane jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze. Metodą z wyboru u pacjentek z dużym ryzykiem krwawienia jest przerywany ucisk pneumatyczny.

U pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka zaleca się HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A), HNF (5000 j.m. co 8 godzin) (zalecenie klasy A) lub PUP. Farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową stosuje się podczas całego pobytu w szpitalu, a w szczególnych sytuacjach nawet do 4 tygodni po wypisie ze szpitala (zalecenie klasy B). Optymalną profilaktykę zapewnia połączenie HDCz lub HNF z PUP lub PSU (zalecenie klasy B).

U kobiet z HIT lub alergią na HDCz w wywiadzie stosuje się fondaparynuks.

Położnictwo

Ciąża jest czynnikiem ryzyka ŻChZZ: częstość występowania tej choroby jest wówczas pięć-, dziesięciokrotnie większa niż u kobiet, które nie są w ciąży w porównywalnej grupie wiekowej. Czterdzieści procent incydentów ŻChZZ występuje w pierwszym trymestrze ciąży, szczególnie w przypadku zapłodnienia *in vitro*. Okresem największego ryzyka jest połóg. Zator tętnicy płucnej pozostaje główną bezpośrednią przyczyną zgonów kobiet w okresie ciąży i w porożu. Dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ są w tym czasie: wiek powyżej 35 lat, trombofilia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zabieg cesarskiego cięcia, zabiegi chirurgiczne wykonywane czasie ciąży oraz otyłość.

Zaleca się, aby we wczesnym okresie ciąży u wszystkich kobiet przeprowadzać ocenę ryzyka ŻChZZ. Należy podkreślić, że sama niepowikłana ciąża stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia ŻChZZ [6–11].

W tabeli 4 przedstawiono zalecane strategie postępowania w różnych sytuacjach klinicznych w położnictwie.

Zalecenia

Kobietom z grupy dużego ryzyka ŻChZZ, także pacjentkom po wcześniej przebytej potwierdzonej ŻChZZ, należy proponować przed zejściem w ciążę poradnictwo służące uzgodnieniu planu postępowania. Ryzyko zakrzepowe zwiększa się od początku ciąży.

U kobiet po przebytej ŻChZZ lub z udokumentowanym wywiadem rodzinnym w kierunku ŻChZZ należy przed ciążą przeprowadzić przesiewowe badania w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii (zalecenie klasy C). U wszystkich trzeba oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub w jej początkowym okresie ciąży. Ocenę taką trzeba powtórzyć, jeżeli kobieta zostaje przyjęta do szpitala z powodu powikłań wymagających leżenia w łóżku, takich jak niepowściągliwe wymioty ciężarnych, stan przedrzucawkowy, plamienia lub krwawienia z dróg rodnych (zalecenie klasy C).

Autorzy przeglądów systematycznych i badań retrospektywnych doszli do wniosku, że ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leczeniem z wyboru w przypadku pacjentek w ciąży są obecnie HDCz, a nie HNF (zalecenie klasy B). W porównaniu z HNF HDCz wiążą się z mniejszym ryzykiem HIT i zaniku kostnego w ciąży. W przypadku wystąpienia zespołu HIT w ciąży lekiem z wyboru jest w Polsce fondaparynuks. Może on być również również stosowany w przypadku reakcji alergicznych na HDCz.

Łączne ryzyko nawrotu ZZG w ciąży oceniono na 2–3% — jest ono większe u pacjentek z trombofilią lub z przebytą idiopatyczną zakrzepicą (6%). U kobiet, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ pojawił się w związku z czynnikiem ryzyka o charakterze okresowym, który już nie występuje, u których ponadto nie rozpoznano trombofilii, ani nie ma dodatkowych czynników ryzyka, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz tylko w okresie poporodowym (zalecenie klasy C). Dodatkowo można rozważyć stosowanie PSU w czasie ciąży (zalecenie klasy C).

U pacjentek, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ wiązał się z przebytą ciążą lub stosowaniem leków hormonalnych zawierających estrogeny (w tym dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne), lub u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak na przykład otyłość, profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz należy rozpoczynać

jak najwcześniej w czasie ciąży i kontynuować przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).

U kobiet z trombofilią ryzyko ŻChZZ w ciąży jest zwiększone i zależy od rodzaju trombofilii. U pacjentek z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz podczas całej ciąży oraz przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy B).

U kobiet, u których stosuje się długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ, oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny, ryzyko ŻChZZ w czasie ciąży jest bardzo duże (30%). Ze względu na prawdopodobieństwo embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży, pacjentkom otrzymującym leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) należy zalecać ich zmianę na HDCz, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona. W obu sytuacjach dawka HDCz powinna być zbliżona do tej stosowanej w terapii ŻChZZ (zalecenie klasy B).

W tabeli 5 przedstawiono wytyczne dotyczące dawek HDCz w ciąży zgodne z zaleceniami *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (Wielka Brytania).

Uwaga: Warto pamiętać, że w Polsce (w odróżnieniu od Wielkiej Brytanii) dostępne są trzy substancje z grupy heparyn drobnocząsteczkowych: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna.

Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) i inhibitory czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) są przeciwwskazane zarówno w okresie ciąży, jak i w okresie karmienia piersią.

Kobiety po przebytej ŻChZZ z trombofilią, taką jak niedobór białka C, mutacja Leiden czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny lub niedobór białka S, u których ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, powinny otrzymywać HDCz (np. enoksaparynę w dawce 40 mg/d., dalteparynę w dawce 5000 mg/d. — w przypadku kobiet o prawidłowej masie ciała) od wczesnego okresu ciąży (zalecenie klasy C).

Kobiety z rozpozną trombofilią, które nie przebyły incydentu zakrzepicy żyłnej, także mogą wymagać profilaktyki przeciwzakrzepowej (zależnie od rodzaju trombofilii, wywiadu rodzinnego oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka: takich jak np. unieruchomienie, niepowściągliwe wymioty oraz otyłość). U takich pacjentek należy stosować po porodzie profilaktykę przeciwzakrzepową. Przed porodem trzeba zaś omówić ryzyko zakrzepicy oraz rozważyć stosowanie PSU (zalecenie klasy C). W przypadku niedoboru antytrombiny profilaktykę zaleca się od początku ciąży (zalecenie klasy C).

U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami, które nie przebyły incydentu ŻChZZ, należy w ramach profilaktyki przeciwzakrze-

Tabela 4. Zalecane strategie postępowania w różnych sytuacjach klinicznych

Sytuacja kliniczna	Zalecane postępowanie
Pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ (niezwiązany z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka	Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka HDCz ± PSU — przedyskutowanie z pacjentką kwestii stosowania HDCz takich jak otyłość przed porodem Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU
Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu	Przed porodem: — profilaktyczna dawka HDCz ± PSU — bardzo wiarygodne dane przemawiają za bardziej intensywnym leczeniem za pomocą HDCz w przypadku niedoboru antytrombiny Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy)
Co najmniej jeden przebyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka	Przed porodem: — profilaktyczna dawka HDCz + PSU Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + PSU
Co najmniej jeden przebyty ŻChZZ u pacjentki poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)	Przed porodem: — zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę HDCz przed 6. tygodniem ciąży + PSU Po porodzie: — powrót do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania HDCz do czasu uzyskania INR w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + PSU
Trombofilia, ale bez przebytej ŻChZZ	— wskazania do stosowania HDCz przed porodem są silniejsze u kobiet z niedoborem antytrombiny niż u pacjentek z innymi trombofiliami, w przypadku objawów klinicznych u członków rodziny w porównaniu z bezobjawowymi członkami rodziny oraz w przypadku współistnienia dodatkowych czynników ryzyka Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU
Po cesarskim cięciu	Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cięcie w trybie nagłym wykonywane po rozpoczęciu porodu, wiek > 35 lat, duży BMI itd., należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*
Po porodzie drogami i siłami natury	Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują co najmniej 2 dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak wiek > 35 lat, duży BMI itd., należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową ± PSU co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*

ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HDCz — heparyny drobnocząsteczkowe; PSU — pończochy o stopniowanym ucisku; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

*Jeżeli występują liczne czynniki ryzyka, należy rozważyć przedłużoną profilaktykę po wypisie ze szpitala

Tabela 5. Zalecenia dotyczące profilaktycznych i terapeutycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) przed porodem (RCOG)

Profilaktyka	Enoksaparyna	Dałteparyna
Prawidłowa masa ciała	40 mg/d.	5000 j./d.
Masa ciała < 50 kg	20 mg/d.	2500 j./d.
Masa ciała > 90 kg	40 mg co 12 godzin	5000 j. co 12 godzin
Dawka terapeutyczna	1 mg/kg co 12 godzin	90 j./kg co 12 godzin

RCOG — *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (Wielka Brytania)

powej podawać HDCz oraz małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/d.) od rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Pacjentkom grozi również wystąpienie ŻChZZ, dlatego należy kontynuować profilaktyczne podawanie HDCz także po porodzie. U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę należy kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).

W czasie porodu u pacjentek, które otrzymywały HDCz przed porodem, a chcą być znieczulone zewnątrzoponowo, nakłucie należy wykonać co najmniej 12 godzin po podaniu profilaktycznej dawki HDCz oraz 24 godziny po podaniu dawki terapeutycznej. Heparyny drobnocząsteczkowej nie można natomiast podawać przez co najmniej 4 godziny od wprowadzenia lub usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego, a cewnika nie wolno usuwać w ciągu 10–12 godzin od ostatniego wstrzyknięcia HDCz. W przypadku porodu przez planowe cesarskie cięcie pacjentka powinna otrzymać profilaktyczną dawkę HDCz w przeddzień porodu. W dniu porodu profilaktyczną dawkę HDCz podaje się po 3 godzinach od cięcia cesarskiego lub po 4 godzinach od usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego (zalecenie klasy C).

Rozważając profilaktykę w połogu, należy wziąć pod uwagę, oprócz przebytej ŻChZZ i trombofilii, także inne czynniki ryzyka — wiek powyżej 35 lat, otyłość, cesarskie cięcie (zwłaszcza wykonywane jako zabieg w trybie nagłym po rozpoczęciu porodu), duże żylaki, stan przedrzucawkowy oraz unieruchomienie (zalecenie klasy C).

Profilaktykę przeciwzakrzepową w okresie poporodowym zaleca się u kobiet po przebytej ŻChZZ, z rozpoznaną trombofiliją lub z innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Pierwszą dobową dawkę HDCz w tym okresie (40 mg enoksaparyny, 5000 j. dalteparyny) należy podać po 3–4 godzinach od porodu. U pacjentek po przebytej ŻChZZ lub z trombofiliją profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się kontynuować przez co najmniej 6 tygodni po porodzie. U innych kobiet profilaktyka trwa do wypisu ze szpitala. Należy też rozważyć potrzebę profilaktyki, jeżeli czas pobytu w szpitalu przekracza 5 dni (zalecenie klasy B).

Jeżeli pacjentka nie chce wykonywać później samodzielnych wstrzyknięć HDCz i karmi piersią w pierwszym lub drugim dniu po porodzie, można rozpocząć podawanie VKA. Podawanie HDCz można przerwać, jeżeli przez 2 kolejne dni międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) mieści się w docelowym przedziale, to jest między 2 a 3.

U pacjentek z grupy dużego ryzyka można stosować skojarzoną profilaktykę za pomocą HDCz i PSU, a tę ostatnią metodę wybiera się w przypadku przeciwwskazań do podawania HDCz.

Jeżeli leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, należy stosować PSU przez co najmniej 6 tygodni po porodzie, a metodę tę można łączyć z podawaniem kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg dziennie (zalecenie klasy C).

U kobiet, u których w czasie ciąży lub połogu wystąpi ŻChZZ, należy wykonać badania w kierunku trombofilii.

U wszystkich kobiet wskazane jest też poradnictwo dotyczące zwiększonego ryzyka ŻChZZ w związku ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny.

W czasie stosowania HDCz, HNF lub VKA nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią. Nowe leki przeciwzakrzepowe oraz fondaparynuks są przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (zalecenia klasy C).

Chirurgia ortopedyczna i traumatologia narządu ruchu

Uszkodzenia urazowe

Szczegółowe zasady profilaktyki ŻChZZ w ortopedii i traumatologii narządu ruchu zostały opracowane przez polskie środowisko ortopedyczne z inicjatywy konsultanta krajowego ds. ortopedii i traumatologii narządu ruchu i Prezesa Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego oraz opublikowane w miesięczniku „Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja” (2014; 16: 227–239) — aktualizacja z dnia 18.02.2014 [12].

Protezooplastyka stawu biodrowego

Jeżeli profilaktyka nie jest stosowana, ryzyko wystąpienia ZZG u pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany dużego stawu oraz pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej wynosi około 50%. Częstość są również ZZG w odcinku proksymalnym oraz ZTP. Częstość występowania objawowych incydentów wynosi 2–5%. Z badań dotyczących jawnej klinicznie ZZG i ZTP wynika, że zwiększone ryzyko w okresie pooperacyjnym utrzymuje się przez mniej więcej 3 miesiące. Niedawne badania, w których oceniano umieralność, potwierdziły jej zwiększenie w ciągu 2–3 miesięcy po planowej wymianie stawu biodrowego (THR, *total hip replacement*), a największą częstość zgonów obserwowano w najwcześniejszym okresie po operacji.

Współcześnie THR wykonuje się, stale skracając czas pobytu w szpitalu (3–6 dni), a więc pacjenci są wypisywani w okresie zwiększonego ryzyka. Większość incydentów klinicznych występuje więc już po

wypisaniu ze szpitala, a to daje fałszywe wrażenie, że problem jest mniejszy.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują podawanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), apiksabanu, dabigatranu, fondaparynuksu (może być stosowany u pacjentów z HIT), rywaroksabanu oraz stosowanie PUP lub technologii impulsów stóp (FIT, *foot impulse technology*) z PSU. Stosowanie PUP lub FIT z PSU jest postępowaniem alternatywnym, odpowiadającym podawaniu HDCz, u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia okołoperacyjnego. Metody mechaniczne można stosować tak długo, jak długo toleruje je pacjent; przez dalszą część pięcioletniego okresu ryzyka można zastosować profilaktykę farmakologiczną. Stosowanie VKA wiąże się ze zwiększoną liczbą poważnych powikłań krwotocznych i nie jest zalecane przez KP (zalecenie klasy C1).

Profilaktykę HDCz można rozpoczynać przed operacją lub po niej, zależnie od przyjętego schematu postępowania (zalecenie klasy A). Podawanie fondaparynuksu (zalecenie klasy A) należy zainicjować najwcześniej po 6–8 godzinach od operacji. Stosowanie apiksabanu (zalecenie klasy A) należy rozpoczynać 12–24 godzin po zabiegu operacyjnym, dabigatranu (zalecenie klasy A) — 1–4 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego, rywaroksabanu (zalecenie klasy A) — 6–10 godzin po zabiegu. Profilaktykę należy stosować przez 35 dni po zabiegu operacyjnym (zalecenie klasy B) zarówno w przypadku podawania HDCz, jak i apiksabanu (wg charakterystyki produktu leczniczego [ChPL] 32–38 dni), dabigatranu (wg ChPL 28–35 dni) oraz rywaroksabanu (zalecenie klasy A w odniesieniu do wszystkich wymienionych leków), a także fondaparynuksu (wg ChPL 35 dni),

Zaleca się nieprzerwanie profilaktyki antyagregacyjnej z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego w dawkach mniejszych niż 325 mg/dobę u osób z dużym ryzykiem tętnicznych epizodów zatorowo-zakrzepowych (zalecenie klasy C).

Planowa wymiana stawu kolanowego

U pacjentów poddawanych operacji wymiany stawu biodrowego (THR, *total hip replacement*) obserwuje się dużą częstość występowania ZZG w odcinku proksymalnym (18–36%) w przeciwieństwie do pacjentów poddawanych operacji wymiany stawu kolanowego (TKR, *total knee replacement*), u których zakrzepica występuje w bardziej dystalnych naczyniach.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują podawanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zale-

ceniami producenta), apiksabanu, dabigatranu, fondaparynuksu (może być stosowany u pacjentów z HIT), rywaroksabanu oraz stosowanie PUP lub FIT z PSU. Stosowanie PUP lub FIT z PSU jest postępowaniem alternatywnym, odpowiadającym podawaniu HDCz, u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia okołoperacyjnego. Metody mechaniczne można stosować tak długo, jak długo toleruje je pacjent; przez dalszą część dwutygodniowego okresu ryzyka można zastosować profilaktykę farmakologiczną. Stosowanie VKA wiąże się ze zwiększoną liczbą poważnych powikłań krwotocznych i nie jest zalecane przez KP (zalecenie klasy C1).

Profilaktykę za pomocą HDCz można rozpoczynać przed operacją lub po niej, zależnie od przyjętego schematu postępowania (zalecenie klasy A). Podawanie fondaparynuksu (zalecenie klasy A) należy rozpoczynać najwcześniej po 6–8 godzinach od operacji. Stosowanie apiksabanu (zalecenie klasy A) należy rozpoczynać 12–24 godzin po zabiegu operacyjnym, dabigatranu (zalecenie klasy A) — 1–4 godzin od zakończenia zabiegu operacyjnego, rywaroksabanu (zalecenie klasy A) — 6–10 godzin po zabiegu. Profilaktyka powinna być stosowana przez 14 dni po zabiegu operacyjnym (zalecenie klasy B) zarówno w przypadku HDCz, jak i apiksabanu (wg ChPL 10–14 dni), dabigatranu (wg ChPL 10 dni) oraz rywaroksabanu (wg ChPL 14 dni) (zalecenie klasy A w odniesieniu do wszystkich wymienionych leków), a także fondaparynuksu (zalecenie klasy A)

Zaleca się nieprzerwanie profilaktyki przeciwplatekowej z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego w dawkach mniejszych niż 325 mg/dobę u osób z dużym ryzykiem tętnicznych epizodów zatorowo-zakrzepowych (zalecenie klasy C).

Złamania bliższego odcinka kości udowej

Pacjenci operowani z powodu złamania szyjki kości udowej charakteryzują się największą częstością występowania ZZG (46–60%) oraz śmiertelnego ZTP (2,5–7,5%). Okres zwiększonego ryzyka ŻChZZ utrzymuje się przez 2–3 miesiące po operacji pomimo częstego stosowania krótkoterminowej profilaktyki, a łączne ryzyko zgonu w ciągu 90 dni wynosi 13%. Po złamaniu szyjki kości udowej ryzyko jest większe niż standaryzowana umieralność w populacji ogólnej, a większość zgonów jest spowodowana incydentami naczyniowymi, mimo że u większości pacjentów stosuje się jakąś formę krótkoterminowej profilaktyki.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), małych dawek HNF albo fondaparynuksu

(zalecenie klasy B). W przypadku przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej należy stosować PUP lub FIT z PSU (zalecenie klasy B). Jeżeli prawdopodobne jest opóźnienie leczenia chirurgicznego, należy jak najszybciej po rozpoznaniu złamania rozpocząć profilaktykę za pomocą HDCz lub PUP albo FIT z PSU (zalecenie klasy C).

Zaleca się nieprzerwanie profilaktyki antyagregacyjnej z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego w dawkach mniejszych niż 325 mg/dobę u osób z dużym ryzykiem tętnicznych epizodów zatorowo-zakrzepowych (zalecenie klasy C).

W przypadku leczenia złamań okołoprotezowych stawu kolanowego zaleca się stosowanie profilaktyki farmakologicznej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny lub fondaparynuksu. Rekomenduje się wdrożenie profilaktyki zaraz po przyjęciu do szpitala i kontynuowanie profilaktyki farmakologicznej przez co najmniej 35 dni, a w przypadkach długotrwałego unieruchomienia po zabiegu operacyjnym lub braku postępów usprawniania ruchowego — wydłużenie czasu jej stosowania. W przypadku konieczności stosowania profilaktyki farmakologicznej dłużej niż 3 miesiące zaleca się zmianę heparyn drobnocząsteczkowych lub fondaparynuksu na VKA.

Artroskopia stawów kończyn dolnych oraz inne zabiegi małoinwazyjne (endoskopowe) w obrębie kończyny dolnej

Artroskopia stawu kolanowego jest bardzo często przeprowadzanym zabiegiem o różnym zakresie: od prostej procedury diagnostycznej do rozległej naprawy uszkodzonych tkanek miękkich. Zwykle stosuje się opaskę uciskową.

Jeżeli profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest stosowana, łączna częstość występowania ŻŻG wykrywanej za pomocą rutynowej flebografii lub ultrasonografii kompresyjnej u pacjentów poddawanych zabiegom artroskopowym wynosi około 7%, a częstość występowania ŻŻG w odcinku proksymalnym — 1,4%. Ryzyko związane z diagnostyczną artroskopią jest niewielkie, ale zwiększa się, jeżeli opaska uciskowa pozostaje na kończynie dłużej niż godzinę, lub jest wykonywana artroskopia terapeutyczna [13–18].

Po artroskopii przeprowadzanej bez profilaktyki przeciwzakrzepowej może wystąpić objawowa ŻChZZ, ale zdarza się to bardzo rzadko [14].

Zalecenia

U każdego chorego poddawanego zabiegowi artroskopii należy ocenić indywidualne ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wystąpienia powikłań krwotocznych. Nie zaleca się rutynowego

stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych, u których indywidualne ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest małe.

W przypadku zabiegów z zakresu chirurgii artroskopowej (np. rekonstrukcja więzadeł) zaleca się podawanie HDCz pacjentom ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ŻChZZ: rozpoczynane przed operacją lub po niej (zalecenie klasy B) i kontynuowanie przez 8–10 dni, a w przypadku przeciwwskazań do HDCz — stosowanie PUP (zalecenie klasy C).

Złamania kończyn dolnych

U unieruchomionych pacjentów z urazem kończyny dolnej częstość występowania ŻŻG wynosi 10–35%, zależnie od rodzaju oraz ciężkości urazu, a ryzyko jawnego klinicznie ZTP wynosi 0,4–2,1% [16]. Częstość występowania objawowych incydentów nie jest znana.

Przeprowadzenie badań i sformułowanie zaleceń dla tej grupy sprawia trudność, ponieważ jest ona niejednorodna [14].

Zalecenia

Konsensus Polski nie zaleca rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z urazami w obrębie kończyn dolnych leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C).

Konsensus Polski 2017 rekomenduje stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej tylko u chorych z umiarkowanym i dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Heparynę drobnocząsteczkową należy podać tym pacjentom w przypadku urazów w obrębie kończyn dolnych, jeśli leczeni są za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C1). Zaleca się stosowanie profilaktycznych dawek HDCz przez czas trwania unieruchomienia i 5–7 dni po nim (zalecenie klasy C1)

Mnogie obrażenia urazowe

Częstość występowania ŻŻG u pacjentów, którzy doznali poważnego urazu, przekracza 50%, a ZTP jest trzecią pod względem częstości występowania przyczyną zgonów wśród pacjentów, którzy przeżyją więcej niż dzień. Ryzyko to jest szczególnie duże u osób z urazami rdzenia kręgowego, złamaniami kości miednicy, a także u chorych wymagających leczenia chirurgicznego.

Zalecenia

W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się podawanie HDCz od chwili wystąpienia urazu, jeśli ryzyko krwawienia nie jest zbyt duże (zalecenie klasy A), a w przypadku przeciwwskazań do HDCz — stosowanie PUP (zalece-

nie klasy B). Profilaktykę należy kontynuować do czasu pełnego uruchomienia chorego.

Planowe operacje kręgosłupa

Jeżeli profilaktyka nie jest stosowana, częstość występowania ZZG wykrywanej za pomocą rutynowo wykonywanej flebografii wynosi 18%. W przeglądzie badań dotyczących powikłań u pacjentów poddawanych operacyjnemu usztywnieniu kręgosłupa stwierdzono, że częstość występowania objawowej ZZG wynosi 3,7%, a ZTP — 2,2%.

Zalecenia

W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się rozważenie stosowania profilaktycznych metod mechanicznych: PUP (zalecenie klasy B) lub HDCz (zalecenie klasy B). Początek profilaktyki: przed operacją (w przypadku PUP) lub po operacji (w przypadku HDCz), już w czasie hospitalizacji (zalecenie klasy C).

Urazy rdzenia kręgowego

Jeżeli profilaktyka nie jest stosowana, częstość występowania niemej klinicznej ZZG to 35–90%. W tej grupie pacjentów ZTP jest trzecią pod względem częstości występowania przyczyną zgonów.

Zalecenia

UW przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się rozważenie stosowania profilaktycznych metod mechanicznych: PUP i PSU w połączeniu z HDCz (zalecenie klasy B). Początek profilaktyki: PUP i PSU przy przyjęciu do szpitala, HDCz po zmniejszeniu się ryzyka krwawienia do dopuszczalnego (zalecenie klasy C). Czas trwania HDCz i PUP — 3 miesiące, PSU — dożywotnio (zalecenie klasy C).

Oparzenia

Ryzyko u pacjentów z oparzeniami jest bardzo zróżnicowane: od niewielkiego do dużego. W populacji tej reprezentowane są wszystkie grupy wiekowe. U części pacjentów występują także uszkodzenia innych narządów lub choroby współistniejące, które wymagają podejścia wielodyscyplinarnego i intensywnej opieki. Jeżeli profilaktyka nie jest stosowana, częstość występowania ZZG w rutynowej przesiewowej ocenie za pomocą ultrasonografii kompresyjnej wynosi 6–27%. Objawowa ŻChZZ występuje u 2,4–7% pacjentów.

Ze względu na brak danych z badań naukowych profilaktyka musi być indywidualizowana, podobnie jak u pacjentów z urazami mnogimi. Zalecenia dotyczące pacjentów z oparzeniami są więc ekstrapolowane z chorych z urazami mnogimi.

Zalecenia

UW przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się rozważenie stosowania HDCz (zalecenie klasy C). Początek profilaktyki: kiedy tylko będzie bezpieczna, czas trwania: dopóki ryzyko u pacjenta jest zwiększone (zalecenie klasy C).

Pacjenci leczenia zachowawczo — neurologia

Ostry udar krwotoczny

Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym jest bardzo ważnym elementem opieki nad każdym pacjentem z udarem mózgu. Chorzy z krwotokiem śródmózgowym nie stanowią wyjątku. Dotychczas nie zweryfikowano w jednoznaczny sposób skuteczności PSU u pacjentów z udarem krwotocznym mózgu. Heparyna niefrakcjonowana i HDCz zmniejszają częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwiększając jednocześnie częstość powikłań krwotocznych. Stosowanie HNF i HDCz w tej grupie chorych może wiązać się z nasileniem krwawienia śródmózgowego.

Zalecenia

Autorzy rekomendują stosowanie profilaktyki z użyciem metod mechanicznych, PSU i PUP, od początku udaru krwotocznego (zalecenie klasy B).

Podawanie podskórne HDCz lub małych dawek HNF może nasilić krwawienie śródmózgowe. Dopuszczalne jest jednak stosowanie małych dawek HNF i HDCz po 2–4 dniach od początku udaru krwotocznego u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, jeśli przyczyna udaru krwotocznego, a także obraz kliniczny i/lub badania obrazowe nie wykazują narastania cech krwawienia (zalecenia klasy C).

Ostry udar niedokrwienny

Częstość występowania ŻChZZ u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu zmniejszają: wczesne uruchomienie pacjenta, stosowanie PSU i PUP oraz profilaktyka farmakologiczna z użyciem HDCz lub małych dawek HNF. Stosowanie małych dawek HNF i HDCz oceniono w kilku badaniach klinicznych. Profilaktykę mechaniczną oraz farmakologiczną należy kontynuować w czasie hospitalizacji lub do czasu, gdy chory będzie mógł się poruszać.

Zalecenia

Autorzy rekomendują jak najwcześniejszą rehabilitację usprawniającą chorych, której celem jest ich wczesne pełne uruchomienie (zalecenie klasy C).

Zalecane jest podskórne stosowanie HDCz zgodnie z zaleceniami producentów (zalecenie klasy B) lub HNF

w dawce 2 razy dziennie 5000 jm. podskórnie/dobę (zalecenie klasy B).

Zaleca się stosowanie PSU oraz PUP jako uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej lub jako metodę z wyboru u chorych, u których leki przeciwkrzepliwne są przeciwwskazane (zalecenie klasy B).

Ostre choroby internistyczne

Ostre choroby internistyczne: zastoinowa niewydolność serca, choroby układu oddechowego (ostra niewydolność oddechowa, zaostrzenie przewlekłej niewydolności oddechowej), infekcje, choroby zapalne, zawał serca, choroby reumatologiczne i nowotwory wiążą się z dużym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ. Poza obciążeniami związanymi z przyczyną hospitalizacji na łączne indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjenta wpływają czynniki osobnicze, takie jak: podeszły wiek, otyłość, ograniczona zdolność poruszania się, przebyty w przeszłości epizod ŻChZZ, nabyta lub wrodzona trombofilia, stosowanie leków hormonalnych (doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej). W ocenie indywidualnego ryzyka rozwoju ŻChZZ autorzy KP 2017 rekomendują skalę padewską zamieszczoną w Załączniku.

W obejmujących dużą liczbę chorych randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych częstość występowania ŻŻG w grupach kontrolnych wynosiła 10–15%.

Bezobjawowa proksymalna ŻŻG wiąże się z większą śmiertelnością niż izolowana ŻŻG zlokalizowana w obrębie podudzia.

Wyniki badań autopsyjnych dowodzą, że około 75% zgonów z powodu ZTP wśród pacjentów hospitalizowanych dotyczy chorych leczonych z przyczyn internistycznych.

Łączna umieralność wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej wynosi około 10%, a około 1% zgonów pacjentów szpitalnych jest wynikiem ZTP.

Ocenia się, że przy braku odpowiedniej profilaktyki ŻChZZ śmiertelny ZTP może wystąpić u 1 na 20 hospitalizowanych pacjentów internistycznych i jest on główną przyczyną nagłych zgonów pacjentów w szpitalu.

Do czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych zalicza się: aktywną chorobę nowotworową, przebyty epizod ŻChZZ, ograniczoną zdolność poruszania się, potwierdzoną trombofiliją, niedawny krócej niż przed miesiącem) uraz i/lub zabieg operacyjny, wiek ≥ 70 . roku życia, niewydolność serca i/lub oddychania, niedawny ostry zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, ostrą infekcję, obecność choroby reumatycznej, otyłość

(wskaznik masy ciała [BMI, *body mass index*] ≥ 30) oraz stosowanie terapii hormonalnej.

Wśród czynników zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych wymieniane są: czynne owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, krwawienie w ciągu 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację, małopłytkowość $< 50\ 000/\mu\text{l}$, wiek ≥ 85 lat, niewydolność wątroby (INR $> 1,5$), niewydolność nerek [wskaznik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) $< 30\ \text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$], aktywny proces nowotworowy, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, choroba reumatyczna.

W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania *Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban* (APEX), w którym bezpośredni, doustny inhibitor aktywnego czynnika X — betriksaban okazał się skuteczny w przedłużonej (≤ 6 tygodni) profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów internistycznych: nie zwiększył istotnie częstości powikłań krwotocznych. Prawdopodobnie wkrótce lek ten zostanie zarejestrowany w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych [19, 20]. Zwiększone ryzyko rozwoju ŻChZZ po wypisaniu ze szpitala było determinowane wiekiem (> 75 lat), zwiększonym stężeniem D-dimeru (> 2 razy powyżej opunktu odcięcia) i unieruchomieniem, które towarzyszyło chorobom internistycznym, wymienionym na początku rozdziału.

Zalecenia

W przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej autorzy KP 2017 zalecają, aby u każdego chorego ocenić indywidualne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych (zalecenie klasy C).

Zastosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem HDCz, małych dawek HNF podawanych w iniekcjach podskórnych 2 lub 3 razy dziennie albo fondaparynuksu autorzy Konsensusu zalecają u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (zalecenie klasy A). Rekomenduje się dawkowanie leków zgodnie z zapisami ChPL.

Jeśli ryzyko powikłań krwotocznych zostanie ocenione jako duże, lub gdy chory ma objawy krwawienia, sugeruje się stosowanie metod mechanicznych z użyciem PSU lub PUP (zalecenie klasy C). Jeśli zagrożenie powikłaniami krwotocznymi zmniejszy się przy utrzymującym się zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych, autorzy zalecają zastąpienie profilaktyki opartej na metodach mechanicznych farmakoterapią (zalecenie klasy B).

Obecnie nie zaleca się rutynowego przedłużania profilaktyki przeciwzakrzepowej (po wypisaniu chorego ze szpitala).

Intensywna opieka

Częstość występowania ZZG u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki jest duża i wynosi 25–32%. U większości z chorych, u których doszło do wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, poza unieruchomieniem występuje kilka innych czynników ryzyka ŻChZZ.

Pacjenci oddziałów intensywnej opieki z uwagi na liczne czynniki i ciężki stan ogólny są grupą chorych o zwiększonym ryzyku występowania zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. W tej grupie częściej występują zwiększające ryzyko krwawienia: małopłytkowość, choroba wrzodowa, niewydolność wielonarządowa (w tym niewydolność nerek czy wątroby).

Wybór metody profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien uwzględniać wszystkie schorzenia chorego, które mogą dodatkowo ograniczać lub uniemożliwiać stosowanie określonych metod profilaktyki (np. obecność zaawansowanych zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych stanowi przeciwwskazanie do stosowania metod mechanicznych, a stan po amputacji kończyny uniemożliwia ich stosowanie).

Dlatego ostateczna decyzja o wyborze metody profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna zostać podjęta indywidualnie u każdego chorego, po uwzględnieniu przeciwwskazań bądź ograniczeń ich stosowania.

Zalecenia

Zaleca się podawanie HDCz lub małych dawek HNF, chyba że występują przeciwwskazania ograniczające stosowanie tych metod (zalecenia klasy A). Zaleca się dawkowanie leków zgodnie z zapisami ChPL.

Preferowane jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze.

Należy rozważyć zwiększenie dawki nadroparyny u pacjentów z masą ciała > 70 kg leczonych sztuczną wentylacją z powodu niewydolności oddychania w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania profilaktyki farmakologicznej zaleca się stosowanie metod mechanicznych PSU i/lub PUP/FIT (zalecenia klasy C).

Jeżeli nie ma przeciwwskazań, proponuje się łączenie profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej (zalecenie klasy C).

Nie zaleca się wykonywania rutynowych przesiewowych badań ultrasonograficznych (USG) żył kończyn dolnych w kierunku bezobjawowej ZZG (zalecenia klasy C).

Rozpoznawanie zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej

Rozpoznawanie zakrzepicy żył głębokich

Objawy kliniczne ZZG obejmują obrzęk, zaczerwienienie, bóle kończyny, nadmierne wypełnienie żył powierzchownych, bóle łydki w trakcie grzbietowego zgięcia stopy, bolesność wzdłuż przebiegu żyły oraz nadmierne ucieplenie chorej kończyny [21]. Specyficzność wymienionych objawów jest niewystarczająca, dlatego oparcie rozpoznania tylko na objawach klinicznych jest błędem. Należy podkreślić, że ZZG zostaje potwierdzona tylko u 20% chorych, u których wystąpiły objawy kliniczne zakrzepicy żył głębokich.

Rozpoznanie ZZG opiera się na:

- ocenie prawdopodobieństwa klinicznego — rekomendowana jest skala Wellsa [21] (zamieszczona w Załączniku),
- oznaczeniu stężenia D-dimeru,
- wykonaniu testu diagnostycznego.

Uzyskany wynik prawdopodobieństwa klinicznego podejrzenia ZZG dzieli pacjentów na 3 kategorie: dużego, umiarkowanego i małego prawdopodobieństwa zakrzepicy żył głębokich.

Taka ocena nie jest jednak jednoznaczna z rozpoznaniem klinicznym. U chorych z małym i umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym należy oznaczyć stężenie D-dimeru — jeśli jest ono poniżej wartości odcięcia, rozpoznanie ZZG można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć. Dzięki temu schematowi u około 30% pacjentów można nie wykonywać diagnostycznych badań obrazowych. Stosując przedstawioną strategię, można bezpiecznie wykluczyć ZZG, ponieważ potwierdza się ją tylko u 1% z nich w ciągu 3 miesięcy po wykonaniu tej procedury.

U pacjentów, u których podejrzenie ZZG oceniono jako „wysoce prawdopodobne”, konieczne jest jak najszybsze wykonanie testu diagnostycznego — badania ultrasonograficznego układu żył głębokich. U tych chorych w procesie decyzyjnym nie należy oznaczać stężenia D-dimeru.

Należy wykonać badanie ultrasonograficzne całego układu żył głębokich: zarówno w odcinku proksymalnym, jak i dystalnym. Zwiększa ono o 15% liczbę prawidłowo rozpoznanych przypadków objawowej ZZG.

Limitowane (ograniczone do kilku punktów) badanie ultrasonograficzne układu żył głębokich ma mniejszą czułość diagnostyczną.

U pacjentów z podejrzeniem ZZG, u których współistnieje nowotwór złośliwy, oraz u chorych hospitalizowanych należy jak najszybciej wykonać badanie ultrasonograficzne (nie należy w procesie decyzyjnym oznaczać stężenia D-dimeru), ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia ZZG jest w tych grupach duże.

U pacjentów w wieku ponad 50 lat granice odcięcia stężenia D-dimeru przesunięto zgodnie z definicją: $\text{wiek} \times 10 \mu\text{g/l}$ (standardowo granica odcięcia to $500 \mu\text{g/l}$). Czułość i swoistość nowej definicji granicy odcięcia stężenia D-dimeru ocenia się w badaniach klinicznych.

U pacjentów, u których prawdopodobieństwo ZZG jest duże, oraz u chorych z umiarkowanym lub małym ryzykiem ZZG, ale stężeniem D-dimeru powyżej wartości odcięcia należy wykonać test diagnostyczny — kompresyjne badanie ultrasonograficzne.

U chorych obarczonych dużym ryzykiem klinicznym i stężeniem D-dimeru powyżej wartości odcięcia badanie ultrasonograficzne układu żył głębokich należy powtórzyć, jeśli pierwsze dało wynik negatywny [21].

Flebografia metodą tomografii komputerowej (TK) oraz obrazowanie skrzepliny metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mają obecnie mniejsze znaczenie.

Zalecenia

Rekomenduje się przyjęcie za podstawę rozpoznania ZZG schematu diagnostycznego opartego na ocenie prawdopodobieństwa klinicznego ZZG, wykorzystującego stężenie D-dimeru oraz kompresyjne badanie ultrasonograficzne układu żył głębokich (zalecenie klasy A).

Rozpoznanie zatorowości płucnej

Rozpoznanie ZTP można podzielić na 3 etapy. Pierwszym jest ocena hemodynamiczna chorego [21, 22]. Polega na stwierdzeniu, czy chory znajduje się we wstrząsie lub hipotonii, która nie może być wytłumaczona inną przyczyną. Stwierdzenie istotnych zaburzeń hemodynamicznych u pacjenta, u którego podejrzewa się zatorowość płucną, determinuje dalszy schemat postępowania, który uwzględnia:

- hospitalizację w warunkach oddziału intensywnej terapii,
- monitorowanie czynności życiowych,
- natychmiastowe podanie heparyny dożylnie,
- pilne wykonanie badań obrazowych krążenia płucnego oraz
- systemową trombolizę po potwierdzeniu podejrzenia zatorowości płucnej.

Drugi etap postępowania diagnostycznego, czyli ocena kliniczna, dotyczy chorych, u których nie stwierdza się opisanych zaburzeń hemodynamicznych. Ocena ta obejmuje:

- analizę objawów podmiotowych i odchyłeń stwierdzanych w badaniu przedmiotowym,
- wyniki podstawowych badań dodatkowych (RTG, EKG, gazometria, stężenie D-dimeru),
- analizę występowania czynników ryzyka ŻChZZ oraz

- określenie klinicznego prawdopodobieństwa zatorowości płucnej na podstawie uznanych skal klinicznych (rekomendowane są skale Wellsa oraz genewska — zamieszczone w Załączniku).

U każdego chorego z ZTP należy ocenić rokowanie za pomocą wskaźnika ciężkości zatorowości płucnej (PESI, *pulmonary embolism severity index* — w Załączniku), lub można wykorzystać skalę sPESI (*simplified PESI*).

Objawy podmiotowe i przedmiotowe zatorowości płucnej są niespecyficzne. Wywiad i badanie przedmiotowe na ogół nie pozwalają postawić rozpoznania zatorowości płucnej, ale wystarczają, by podejrzewać, że występuje.

Najczęstszymi objawami zatorowości płucnej są duszność, bóle w klatce piersiowej i przyspieszenie oddychania (*tachypnoe*) — stwierdza się je u ponad 50% chorych. Nieco rzadziej występują kaszel, omdlenia i krwiotłucie (zwykle u 20–30% pacjentów). Do najczęstszych odchyłeń w badaniu przedmiotowym należą tachykardia, zlokalizowane rżenia i gorączka. Objawy zakrzepicy żyłnej stwierdza się tylko u około 1/3 chorych na zatorowość płucną.

Omdlenia są objawem złym prognostycznie, zwykle odzwierciedlają ograniczoną rezerwę krążeniową chorego. Bóle w klatce piersiowej mogą mieć dwojaki charakter. W części przypadków są typowymi bólami opłucnowymi, nasilającymi się przy kaszlu lub głębokim oddychaniu, będącymi objawem podrażnienia opłucnej w przebiegu obwodowego zatoru płucnego: zwykle towarzyszą im zawały płuca i płyn w opłucnej. Drugą grupę bólów stanowią dolegliwości stenokardialne, wynikające z niedotlenieniem prawej komory serca: mogą one być związane z zatorami centralnymi o gorszym rokowaniu. Krwiotłucie występuje zwykle u chorych z zawałami płuca i nie stanowi przeciwwskazania do wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego. Jeżeli krwiotłucie nie ustępuje lub się nasila, jest to wskazaniem do wykonania bronchoskopii.

W niektórych przypadkach zatorowość płucna przebiega bezobjawowo i zostaje wykryta przypadkowo, podczas badań diagnostycznych z innych powodów.

Podstawowe badania diagnostyczne u pacjentów z zatorowością płucną zwykle wykazują nieprawidłowości.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej mogą zostać uwidocznione zagęszczenia miąższowe, płyn w opłucnej, uniesienie przepony po jednej stronie lub poszerzenie pnia tętnicy pośredniej.

W badaniu elektrokardiograficznym mogą zostać stwierdzone zaburzenia rytmu serca (najczęściej nadkomorowe, w tym migotanie przedsionków), zmiany osi elektrycznej serca i przewodzenia w prawej odnodze pęczka Hisa (dekstrogram, zespół SI-QIII, niepełny blok prawej

odnogi pęczka Hisa), a także ujemne załamki T w odpro-
wadzeniach V2–V3, V4–6 (*pseudo-infarction pattern*).

W badaniu gazometrycznym krwi tętniczej naj-
częściej występują hipoksemia, hipokapnia i alkalozja
oddechowa.

Zasadniczą kwestią jest uwzględnianie w codziennej
praktyce zatorowości płucnej w diagnostyce różnico-
wej. Żadna z wymienionych metod diagnostycznych
nie jest dostatecznie czuła ani swoista dla tej choroby.
Testy te mają jednak istotne znaczenie diagnostyczne
w ocenie zbiorczej oraz pozwalają na wykluczenie in-
nych innych chorób, o obrazie klinicznym podobnym
do zatorowości płucnej.

Ważnym elementem oceny klinicznej jest badanie
stężenia D-dimeru — produktu degradacji pod wpły-
wem plazminy stabilizowanej fibryny. Jego stężenie
wzrasta we wszystkich procesach związanych z two-
rzeniem skrzeplin. Stężenie D-dimeru poniżej wartości
odcinka może pomóc w wykluczeniu zatoru tętnicy
płucnej, jeśli zostanie zastosowany odpowiednio czuły
test. Należy jednak pamiętać, że podwyższone stężenie
D-dimeru nie pozwala ani potwierdzić zatoru tętnicy
płucnej, ani go wykluczyć. W praktyce D-dimer ozna-
cza się tylko u osób z niedużym klinicznym podejrzeniem
zatorowości, wykorzystując tylko testy, które były pod-
dane badaniom z oceną odległą. Prawidłowe stężenie
D-dimeru ma wartość predykcyjną ujemną w diag-
nostyce i pozwala bezpiecznie wykluczyć zatorowość
płucną u 30–40% pacjentów z jej niedużym klinicznym
podejrzeniem. Należy rozważyć zasadność oznaczania
stężenia D-dimeru u chorych na raka, hospitalizowa-
nych, w zaawansowanym wieku, w ciąży.

Trzeci etap postępowania diagnostycznego dotyczy
oceny obrazowej krążenia płucnego i ma zastosowanie:
— w przypadku chorych niestabilnych hemodynamicz-
nie jako badanie wykonywane w trybie pilnym oraz
— chorych stabilnych hemodynamicznie, u których na
podstawie oceny klinicznej nie udało się wykluczyć
zatorowości płucnej.

Podstawową metodą obrazowania krążenia płuc-
nego jest obecnie angiografia tętnicy płucnej wyko-
nana w technice TK najczęściej wielorządowej. Ma
to związek z rozpowszechnieniem aparatów TK,
szybkim skanowaniem i doskonałą rozdzielczością
uzyskiwanych obrazów. Wyparła ona prawie całkowi-
cie klasyczną arteriografię tętnicy płucnej traktowaną
do niedawna jako „złoty standard” diagnostyczny.
Arteriografia płucna to inwazyjna metoda, nie jest
powszechnie dostępna, a jej wykonanie wiąże się
z ryzykiem powikłań krwotocznych, nie daje innych
rozpoznań. Rzadko w diagnostyce zatorowości płucnej
wykorzystuje się scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną
płuc. Praktycznie się nie wykonuje scyntyografii wen-
tylacyjnej. Jej wartość ogranicza fakt, że większość

badania jest niediagnostyczna (u chorych na POChP
nawet w 90% badań). Brak zgodności w interpretacji
dotyczy nawet 25–30% badań o małym i umiarkowa-
nym prawdopodobieństwie.

Zalecenia

Na podstawie oceny klinicznej, EKG, RTG klatki
piersiowej i gazometrii krwi tętniczej można tylko
podejrzewać ZTP. Prawdopodobne przypuszczenie
powinno skłonić do podania heparyny (jeśli nie ma prze-
ciwwskazań), a następnie do przeprowadzenia badań
jednoznacznie potwierdzających lub wykluczających tę
chorobę (zalecenie klasy C).

Stan hemodynamiczny chorego determinuje pilność
badań obrazowych. U chorych stabilnych hemodyna-
micznie należy ocenić prawdopodobieństwo kliniczne
ZTP, wykorzystując walidowane skale prawdopodo-
bieństwa klinicznego (zalecenie klasy A).

Zator tętnicy płucnej może zostać potwierdzony
na podstawie angiografii płucnej wykonanej metodą
TK, scyntygrafii płuc dużego prawdopodobieństwa lub
arteriografii płucnej. Obecnie „złotym standardem”
diagnostycznym jest angiografia płucna wykonana me-
todą TK (zalecenie klasy A).

Oznaczenie stężenia D-dimeru i perfuzyjna scyn-
tygrafia płuc służą przede wszystkim do wykluczenia
ZTP w populacji pozaszpitalnej i u chorych z małym
prawdopodobieństwem klinicznym zatoru (zalecenie
klasy A).

Przydatność perfuzyjnej scyntygrafii płuc jest ogra-
niczona do przypadków z prawidłowym RTG klatki
piersiowej u chorych bez współistniejących chorób
płuc (zalecenie klasy C)

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej

Cele leczenia ostrej ŻŻG obejmują zapobieganie
zgonom i inwalidztwu, a także nadciśnieniu płucnemu
i chorobie żył obwodowych. Dalszym celem jest za-
pobieganie nawrotom ŻChZZ oraz rozwojowi prze-
wlekłej choroby żyłnej z powodu utrzymującego się
upośledzenia drożności żył i/lub dysfunkcji zastawek
żylnych. Ostre szerzenie się ŻŻG i postępujący obrzęk
kończyny dolnej mogą spowodować wzrost ciśnienia
w obrębie przedziałów międzypięściowych, prowa-
dząc niekiedy do bolesnego siniczego obrzęku kończyn,
zgorzeli żyłnej i utraty kończyny.

U pacjentów z ŻŻG i ZTP początkowe leczenie
polega na stosowaniu HNF, HDCz, fondaparynuksu,
rywaroksabanu lub apiksabanu. Jeśli planuje się dłu-
gotrwale leczenie VKA, dabigatranem lub edoksabanem,
konieczne jest początkowe parenteralne podawanie
heparyn [21–24].

Leczenie przeciwzakrzepowe ostrej fazy ZZG i ZTP

Dożylnie podawanie HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo ≥ 1250 jm./godz.) musi być poprzedzone podaniem bolusa HNF (≥ 5000 jm.). Opisane postępowanie wymaga hospitalizacji i obecnie rzadko się je stosuje. Jeżeli jednak podaje się HNF w początkowym leczeniu ZZG, szybkie uzyskanie (w ciągu 24 godzin) i utrzymanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) w przedziale terapeutycznym (wydłużenie 1,5–2,5 raza w stosunku do wartości kontrolnej) zmniejsza częstość występowania nawrotów zakrzepicy żyłnej [21, 22].

Wyniki randomizowanych prób klinicznych i praktyka kliniczna sprawiły, że HDCz podawane podskórnie zastąpiły HNF w leczeniu ZZG. Heparyny drobnocząsteczkowe są również skuteczne u pacjentów z ZTP. Leczenie przeciwzakrzepowe należy więc zwykle rozpoczynać od podawania HDCz — wyjątkiem są chorzy niestabilni hemodynamicznie [21, 22].

Heparyny drobnocząsteczkowe charakteryzują się stałą zależnością efektu od dawki oraz przewidywalną dostępnością biologiczną po podaniu podskórnym. Nie wymagają monitorowania laboratoryjnego (z wyjątkiem badania liczby płytek). Potrzeba monitorowania aktywności anty-Xa jest ograniczona do indywidualnego dawkowania poszczególnych preparatów w przypadku niewydolności nerek lub otyłości olbrzymiej (szczegółowe informacje o poszczególnych lekach dostępne w farmakopeach). Leki te można podawać raz na dobę. Dlatego HDCz preferuje się u pacjentów z niepowikłaną ZZG leczonych w trybie ambulatoryjnym.

Inny sposób leczenia ZZG i ZTP w ostrej fazie to podawanie fondaparinyksu raz na dobę.

Wstępne leczenie przeciwzakrzepowe heparynami jest konieczne, jeśli planuje się długotrwałe stosowanie dabigatranu i edoksabanu [21, 22, 25]. Apiksaban (wstępna dawka 2×10 mg zalecana przez pierwsze 7 dni) i rywaroksaban (wstępna wyższa dawka rywaroksabanu – 2×15 mg — zleca się przez 21 dni) można stosować w monoterapii w ostrym okresie leczenia ZZG i ZTP [23, 24].

W przypadku planowanego długotrwałego stosowania VKA dawkę leku należy modyfikować w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (w fazie ostrej jednocześnie z heparynami): docelowy INR to 2,5 [21, 22].

Wartości INR większe niż 4 wiążą się ze zwiększeniem częstości występowania powikłań krwotocznych. Podawanie VKA należy rozpoczynać w pierwszym dniu leczenia heparynami, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy lub operacji, ze współistniejącym nowotworem złośliwym, a także w przypadku chorób

współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.

Heparynę niefrakcjonowaną lub HDCz należy podawać przez co najmniej 5 dni, a ich stosowanie przerwać, kiedy u chorego zostanie osiągnięta stabilna wartość INR w przedziale terapeutycznym (2–3).

Uważa się, że w polskich warunkach wszyscy chorzy z ostrym epizodem ZTP (nawet z małym ryzykiem ocenionym wg skal PESI lub sPESI) podczas wstępnej fazy terapii powinni być hospitalizowani. Nie ma bowiem w Polsce systemowej opieki nad takimi pacjentami.

Zalecenia

U pacjentów z ZZG i ZTP początkowe leczenie polega na stosowaniu HNF, HDCz, fondaparinyksu (zalecenie klasy A), rywaroksabanu lub apiksabanu (zalecenie klasy B).

Jeśli planuje się przewlekłe leczenie VKA, konieczne jest początkowe parenteralne podawanie heparyn (zalecenie klasy A). Edoksaban i dabigatran mogą być zastosowane po trwającym 5 dni leczeniu HDCz.

Leczenie przeciwzakrzepowe należy zwykle rozpoczynać od podawania HDCz (zalecenie klasy A).

W przypadku planowanego długotrwałego stosowania VKA, dawkę leku należy modyfikować w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (w fazie ostrej jednocześnie z heparynami): docelowy INR to 2,5 (zalecenie klasy A).

Uważa się, że w polskich warunkach wszyscy chorzy z ostrym epizodem ZTP (nawet z małym ryzykiem) podczas wstępnej fazy terapii powinni być hospitalizowani (zalecenie klasy C1).

Długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe ostrego epizodu ZZG lub ZTP i przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa

Pierwsze 3 miesiące terapii przeciwzakrzepowej określa się mianem długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego. Okres następujący po pierwszych 3 miesiącach zwany jest przedłużoną profilaktyką przeciwzakrzepową (terapia, której koniec nie został jednoznacznie zdefiniowany), jeśli leki przeciwkrzepliwie są nadal stosowane [1].

U wszystkich pacjentów z ZZG odcinka proksymalnego i u pacjentów z ZTP rekomenduje się leczenie przeciwzakrzepowe trwające nie krócej niż 3 miesiące [1, 21, 22].

W ciągu pierwszych 3 miesięcy zalecane jest stosowanie doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu) albo bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa (dabigatran) [1]. Leczenie VKA w ciągu pierwszych 3 miesięcy jest podobnie efektywne jak stosowanie doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa, ale zaobserwowano i potwierdzono w badaniach klinicznych zwiększoną

częstością powikłań krwotocznych w trakcie stosowania VKA. Dlatego terapia VKA powinna być leczeniem drugiego wyboru [1]. Długotrwałe stosowanie HDCz jest zalecane, jeśli ZZG lub ZTP wystąpiły w przebiegu nowotworu złośliwego [1].

U pacjentów z chorobą wieńcową współistniejącą z ŻChZZ preferuje się doustne inhibitory czynnika Xa lub VKA, ponieważ w czasie długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego ŻChZZ obserwowano częściej ostre zespoły wieńcowe (OZW) podczas stosowania dabigatranu niż w grupie leczonej VKA [1]. Zagadnienie to nie jest jednak w pełni wyjaśnione i budzi nadal kontrowersje. Zwiększenia częstości OZW nie obserwowano podczas stosowania inhibitorów czynnika Xa.

U chorych z ŻChZZ i nowotworem złośliwym można zastosować bezpośrednio doustne inhibitory czynnika Xa lub IIa oraz VKA, jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii HDCz [1].

W przypadkach, w których stosuje się przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową (okres po pierwszych 3 miesiącach terapii), można kontynuować podawanie wybranego wcześniej leku. Zmiana leku jest wskazana w przypadku wstąpienia działań niepożądanych lub jeśli konieczne jest zwiększenie bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań krwotocznych) przy zachowaniu odpowiedniego poziomu efektywności. W przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej stosuje się: doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa [apiksaban ($2 \times 2,5$ mg), edoksaban, rywaroksaban (informacje dotyczące zredukowanej dawki 10 mg są zawarte w „Uzupełnieniu”)] i inhibitory czynnika IIa (dabigatran), VKA [1] oraz sulodeksyd u chorych po ZZG (2×500 LSU [*lipasemic units*]) [26].

Zmniejszenie liczby nawrotów ŻChZZ podczas stosowania doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej wynosi ponad 80% w porównaniu z placebo. Sulodeksyd redukuje nawroty ŻChZZ o 55%, a kwas acetylosalicylowy — o około 30% [1, 24–30].

Warto zaznaczyć, że przewlekłe stosowanie sulodeksydu nie jest związane ze wzrostem częstości powikłań krwotocznych ani poważnych, ani klinicznie znaczących (*clinically relevant bleedings*) w nomenklaturze ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) [31]. Jest to zatem lek o akceptowalnej efektywności i bardzo bezpieczny [26]. Oba te czynniki są istotne w ocenie jakości terapii przeciwzakrzepowej [26].

Należy podkreślić, że kwas acetylosalicylowy nie stanowi alternatywy dla leków przeciwzakrzepowych stosowanych w przedłużonej profilaktyce przeciw-

zakrzepowej. Natomiast w przypadku przerwania terapii przeciwkrzepliwiej (z różnych powodów, m.in. w wyniku decyzji pacjenta) przynosi korzyści w postaci zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ [29, 30].

Zastosowanie sulodeksydu w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej wiąże się z redukcją relatywnego ryzyka (RRR) o około 55% (wyjątkiem są chorzy z ciężką trombofilią) oraz bardzo małą częstością powikłań krwotocznych zarówno poważnych, jak i klinicznie znaczących mniej poważnych powikłań krwotocznych. Kliniczna korzyść netto dotycząca leków stosowanych w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, biorąca pod uwagę epizody nawrotów ŻChZZ i znaczące klinicznie powikłania krwotoczne, jest największa, jeśli stosuje się apiksaban lub sulodeksyd.

U pacjentów z pierwszym epizodem proksymalnej ŻŻG lub ostrym epizodem ZTP spowodowanym przez wykonany zabieg chirurgiczny rekomendowane jest leczenie przeciwzakrzepowe trwające 3 miesiące [1]. Nie zaleca się ani skrócenia czasu leczenia, ani jego wydłużenia [1].

U pacjentów, u których epizod ŻChZZ spowodowany był przez zabieg chirurgiczny, prawdopodobieństwo nawrotu ŻŻG lub ZTP wynosi 3% w ciągu 5 lat [1].

U wszystkich chorych z proksymalną ŻŻG i ZTP, które zostały spowodowane przez przemijające czynniki ryzyka (inne niż zabieg chirurgiczny, np. terapia estrogenami, ciąża, opatrunek gipsowy, lot samolotem trwający > 8 godz.), rekomendowane jest długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe trwające 3 miesiące. Nie zaleca się ani krótszego, ani dłuższego czasu leczenia [1], nawet jeśli ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych jest umiarkowane lub małe.

U chorych, u których występują przemijające (wymienione wyżej) czynniki ryzyka, niezwiązane z zabiegiem chirurgicznym, prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ wynosi około 15% w ciągu 5 lat.

Izolowana, objawowa ŻŻG odcinka dystalnego idiopatyczna oraz spowodowana przez zabieg chirurgiczny lub inne przemijające czynniki ryzyka wymagają trzymiesięcznej terapii przeciwzakrzepowej. Nie zaleca się ani krótszego, ani dłuższego czasu leczenia [1].

Uwaga: U wszystkich chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ po pierwszych 3 miesiącach leczenia należy ponownie ocenić ryzyko nawrotu ŻŻG lub ZTP oraz powikłań krwotocznych.

Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ ocenia się, analizując:

- płeć (mężczyźni są obarczeni 1,75 raza większym ryzykiem nawrotu niż kobiety),

- wiek (większe u młodszych pacjentów),
- obecność rezydualnych skrzeplin,
- stężenie D-dimeru, a u osób, które przerwały terapię przeciwkrzepliwą, po miesiącu od jej przerwania (zwiększenie stężenia D-dimeru po miesiącu od przerwania terapii przeciwkrzepliwą zwiększa prawdopodobieństwo nawrotu dwukrotnie) [1, 32–35].

Profil bezpieczeństwa i ryzyka należy oceniać okresowo co 3–6 miesięcy.

Niesprowokowany pierwszy epizod ZŻG odcinka proksymalnego lub ZTP (idiopatyczna postać ŻChZZ) wiąże się dużym ryzykiem nawrotu choroby po zakończeniu terapii przeciwkrzepliwą (6–10% w 1. roku, 20% w 2. roku i 30% po 5 latach) [1]. U pacjentów z dystalną postacią ZŻG ryzyko nawrotu jest o 50% mniejsze, natomiast u chorych z drugim epizodem idiopatycznej ZŻG lub niesprowokowanego ZTP o 50% większe niż to związane z pierwszym epizodem ŻChZZ [1, 32–35].

Decyzja dotycząca przerwania terapii przeciwzakrzepowej powinna się opierać na analizie prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych. Czynniki ryzyka poważnych krwawień według zaleceń ACCP 2016 są następujące: wiek ponad 65 lat, wiek ponad 75 lat, powikłanie krwotoczne w wywiadzie, nowotwór złośliwy, obecność przerzutów nowotworu złośliwego, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, trombocytopenia, udar mózgu w wywiadzie, cukrzyca, niedokrwistość, terapia przeciwplatekowa, zła kontrola leczenia przeciwzakrzepowego, współistniejące poważne choroby z zaburzeniami funkcjonowania, niedawno wykonany zabieg chirurgiczny, częste urazy w wywiadzie, choroba alkoholowa, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), znacznie ograniczona zdolność poruszania się [1]. Autorzy KP 2017 dodali do tej grupy czynników źle kontrolowane ciśnienie systemowe.

Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych podzielono na 3 kategorie:

- małe — nie stwierdza się czynników wymienionych powyżej, roczne ryzyko poważnych krwawień wynosi 0,8%,
- umiarkowane — stwierdza się jeden z wymienionych powyżej czynników, roczne ryzyko poważnych krwawień wynosi 1,6%,
- duże — stwierdza się 2 czynniki lub więcej, roczne ryzyko poważnych krwawień to co najmniej 6,5%.

Idiopatycka (niesprowokowana) pierwotna postać proksymalnej ZŻG lub ZTP wymaga trzymiesięcznego, obowiązkowego leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia powikłań

krwotocznych oceniono jako małe lub umiarkowane, wskazana jest przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem inhibitorów czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban), inhibitorów czynnika IIa (dabigatran), VKA [1] lub sulodeksydu (tylko przypadki ZŻG) [26].

W przypadku chorych z pierwszym epizodem proksymalnej, idiopatycznej ZŻG, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, eksperci opracowujący zalecenia ACCP 2016 nie rekomendują przedłużania leczenia przeciwzakrzepowego [1].

Eksperti opracowujący KP 2017, znając wyniki badania *Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis* (SURVET) [26], rekomendują natomiast stosowanie sulodeksydu w tej grupie chorych w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa tego leku i akceptowalną efektywność [26].

W przypadku chorych z pierwszym epizodem idiopatycznego ZTP, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, eksperci opracowujący najnowsze zalecenia ACCP nie rekomendują stosowania przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej [1].

Polscy eksperci opracowujący KP 2017 rekomendują jednak przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem doustnych inhibitorów czynnika Xa lub IIa (bardziej bezpieczne niż VKA) w zredukowanych dawkach (informacje dotyczące dawki rywaroksabanu 10 mg przedstawione są w „Uzupełnieniu”) dostosowanych do dużego ryzyka krwawień.

Dane naukowe dotyczące zastosowania sulodeksydu u chorych z ZTP nie wystarczają, by rekomendować go w tym wskazaniu.

U chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ (ZŻG i ZTP), u których leczenie przeciwzakrzepowe zostało przerwane, wskazane jest zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (jeśli nie występują przeciwwskazania do takiej terapii) w dawce 100 mg/dobę [1, 29, 30]. Należy podkreślić, że efektywność kwasu w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej jest znacznie mniejsza niż inhibitorów czynnika Xa, IIa i sulodeksydu.

Nawroty ZŻG i ZTP u chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ wymagają (po wstępnym leczeniu i długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej) wdrożenia przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. W opisanej sytuacji można stosować wszystkie wymienione leki [1, 26].

U chorych obarczonych dużym ryzykiem krwawienia i nawrotem ZŻG (po ostrej fazie terapii i okresie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego) rekomendowana jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa z sulodeksydem [26].

Zalecenia dla chorych z ŻChZZ bez współistniejącej choroby nowotworowej

U wszystkich pacjentów z ŻŻG odcinka proksymalnego i u pacjentów z ZTP rekomendowane jest trwające nie krócej niż 3 miesiące leczenie przeciwzakrzepowe (zalecenie klasy A).

W ciągu pierwszych 3 miesięcy preferuje się stosowanie doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (apiksaban, edoksaban lub rywaroksaban) albo bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa (dabigatran) (zalecenie klasy B) oraz VKA (podobna efektywność terapii, ale mniejsze bezpieczeństwo w porównaniu z doustnymi inhibitorami czynników Xa i IIa).

W przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej zaleca się stosowanie: doustnych, bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (apiksaban [2 × 2, 5 mg], edoksaban, rywaroksaban [informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dawki 10 mg rywaroksabanu przedstawione są w „Uzupełnieniu”]) i IIa (dabigatran), VKA oraz sulodeksyd (2 × 500 LSU) — nieco mniejsza efektywność niż doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa, ale bardzo duże bezpieczeństwo przedłużonej terapii, (zalecenie klasy B).

U pacjentów z pierwszym epizodem proksymalnej ŻŻG lub ostrym epizodem ZTP spowodowanym przez wykonany zabieg chirurgiczny rekomendowane jest leczenie przeciwzakrzepowe trwające 3 miesiące. Nie zaleca się ani krótszego, ani dłuższego czasu terapii (zalecenie klasy A).

U wszystkich chorych z proksymalną ŻŻG i ZTP, które były spowodowane przez przemijające czynniki ryzyka (inne niż zabieg chirurgiczny), rekomendowane jest długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe trwające 3 miesiące. Nie zaleca się ani krótszego, ani dłuższego czasu terapii (zalecenie klasy B).

Izolowana, objawowa ŻŻG odcinka dystalnego idiopatyczna oraz spowodowana przez zabieg chirurgiczny lub inne przemijające czynniki ryzyka wymaga trzymiesięcznej terapii przeciwzakrzepowej. Nie zaleca się ani krótszego, ani dłuższego czasu terapii (zalecenie klasy B).

Idiopatyczna (niesprowokowana) pierwotna postać proksymalnej ŻŻG lub ZTP wymaga trzymiesięcznego, obowiązkowego leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych oceniono jako małe lub umiarkowane, wskazana jest przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem inhibitorów czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban), inhibitorów czynnika IIa (dabigatran), VKA lub sulodeksydu (tylko przypadki ŻŻG — należy pamiętać o nieco mniejszej efektywności sulodeksydu, ale brać również pod uwagę bardzo duże bezpieczeństwo terapii), (zalecenie klasy B).

U chorych z pierwszym epizodem proksymalnej, idiopatycznej ŻŻG, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, eksperci KP 2017 rekomendują stosowanie sulodeksydu w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa tego leku i akceptowalną efektywność (zalecenie klasy B).

U chorych z pierwszym epizodem idiopatycznego ZTP, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, polscy eksperci opracowujący KP 2017 rekomendują przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem doustnych inhibitorów czynnika Xa (informacje dotyczące zredukowanej dawki rywaroksabanu 10 mg przedstawione są w „Uzupełnieniu”) lub IIa w zredukowanych dawkach dostosowanych do dużego ryzyka krwawień. W wyborze leku należy rozważyć również dostępności antidotum (zalecenie klasy C1).

U chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ (ŻŻG i ZTP), u których leczenie przeciwzakrzepowe zostało przerwane, wskazane jest rozważnie zastosowania kwasu acetylosalicylowego (jeśli nie występują przeciwwskazania do takiej terapii) w dawce 100 mg/dobę (zalecenie klasy B).

Nawroty ŻŻG i ZTP u chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ wymagają (po wstępnym leczeniu i przewlekłej terapii przeciwkrzepliwej) wdrożenia przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. W opisanej sytuacji można stosować wszystkie wymienione leki (zalecenie klasy A).

U chorych obarczonych dużym ryzykiem krwawienia i nawrotem ŻŻG (po ostrej fazie terapii i okresie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego) rekomendowana jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa z sulodeksydem (zalecenie klasy B).

U chorych obarczonych dużym ryzykiem krwawienia i nawrotem ZTP (po ostrej fazie terapii i okresie długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego) rekomendowana jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa z zastosowaniem doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa w zredukowanych dawkach. W wyborze leku należy rozważyć dostępność antidotum (zalecenie klasy C1).

Izolowana ŻŻG odcinka dystalnego

Postępowanie z przypadkowo wykrytą izolowaną ŻŻG odcinka dystalnego pozostaje przedmiotem kontrowersji. Należy podkreślić, że jedynie 15% nieleczonych przypadków izolowanej ŻŻG odcinka dystalnego propaguje do żyły podkolanowej, i może powodować ZTP. Czynniki ryzyka sugerujące możliwość propagacji izolowanej, dystalnej zakrzepicy do żyły podkolanowej, przemawiające za wdrożeniem leczenia przeciwkrzepliwego, są następujące:

- stężenie D-dimeru powyżej wartości odcięcia,
- zakrzepica żylna o długości powyżej 5 cm, wymiar poprzeczny powyżej 7 mm,
- położenie zakrzepicy nieco poniżej żyły podkoleinowej,
- idiopatyczny charakter zakrzepicy,
- współistnienie nowotworu złośliwego,
- przebyty epizod ZZG,
- wystąpienie epizodu ZZG podczas pobytu w szpitalu.

Uważa się, że żyły śródmięśniowe mają mniejszą zdolność propagacji niż żyły piszczelowe i strzałkowa.

Jeśli ZZG odcinka dystalnego przebiega bezobjawowo i nie stwierdza się czynników, które powodują jej szerzenie się, wielu specjalistów sugeruje wykonywanie serii (trwającej 2 tygodnie) badań ultrasonograficznych żył głębokich zamiast leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie u chorych obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych [1].

W polskich warunkach seryjne wykonywanie badań ultrasonograficznych wiąże się z dużymi kosztami oraz trudnościami organizacyjnymi. Autorzy KP rekomendują w naszym kraju wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli nie można zapewnić wykonania seryjnych badań ultrasonograficznych układu żył głębokich oraz jeśli ryzyko krwawienia jest umiarkowane lub małe.

W przypadkach, w których ryzyko krwawienia jest duże, rekomendowane jest seryjne wykonywanie badań ultrasonograficznych [1].

U chorych z izolowaną, bezobjawową ZZG odcinka dystalnego, u których zdecydowano o wykonaniu seryjnych badań ultrasonograficznych żył głębokich, wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego jest konieczne w przypadkach stwierdzenia propagacji skrzepliny w układzie dystalnym i/lub proksymalnym [1].

U chorych, u których badanie ultrasonograficzne potwierdziło podejrzenie objawowej ZZG odcinka dystalnego, należy rozpocząć trzymiesięczne leczenie przeciwzakrzepowe [1] zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w KP 2017.

Zalecenia

Jeśli ZZG odcinka dystalnego przebiega bezobjawowo i nie stwierdza się czynników, które powodują jej szerzenie, zaleca się wykonywanie serii dwutygodniowych badań ultrasonograficznych żył głębokich zamiast leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie u chorych obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych (zalecenie klasy C).

Zaleca się wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli nie można zapewnić wykonania seryjnych badań ultrasonograficznych układu żył głębokich, kiedy ZZG odcinka dystalnego przebiega bezobjawowo i ryzyko krwawienia jest umiarkowane lub małe (zalecenie klasy C1).

U chorych z izolowaną, bezobjawową ZZG odcinka dystalnego, u których zdecydowano o wykonaniu seryjnych badań ultrasonograficznych żył głębokich, wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego jest konieczne w przypadkach stwierdzenia propagacji skrzepliny w układzie dystalnym i/lub proksymalnym (zalecenie klasy B).

U chorych, u których wynik badania ultrasonograficznego potwierdził podejrzenie objawowej ZZG odcinka dystalnego, należy rozpocząć trzymiesięczne leczenie przeciwzakrzepowe (zalecenie klasy A).

Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z izolowanymi skrzeplinami zlokalizowanymi w tętnicach płucnych subsegmentalnych

Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z ZTP zlokalizowanym tylko w naczyniach subsegmentalnych jest przedmiotem kontrowersji. Zatory subsegmentalne wykrywane są u około 10% chorych, z podejrzeniem ZTP skierowanych na angiografię tętnicy płucnej metodą TK. Część takich zmian może stanowić fałszywie dodatnie potwierdzenie ZTP, a kolejna pochodzić z odcinka dystalnego, którego ZZG ma mniejszą tendencję do progresji [1].

U chorych, u których w angiografii tętnicy płucnej wykonanej metodą TK wykazano obecność izolowanego materiału zatorowego w tętnicach subsegmentalnych i nie wykazano skrzeplin w układzie żył głębokich (odcinek proksymalny) ani nie wykazano ZZG kończyn górnych (w przypadkach z implantowanymi cewnikami), nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego. W takich przypadkach rekomendowane są seryjne badania ultrasonograficzne układu żył głębokich [1].

Należy jednak podkreślić, że obecnie stosowane w diagnostyce ZZG metody są zbyt mało czułe (w ok. 60–80%), szczególnie w przypadku pacjentów z bezobjawową zakrzepicą żylną. Dlatego powtarzane badania ultrasonograficzne jako badania kontrolne wystąpienia ZZG odcinka proksymalnego u bezobjawowych pacjentów, oceniane są przez autorów konsensusu, jako nie w pełni efektywna metoda skringowa [36].

Wykrycie izolowanej skrzepliny zlokalizowanej w tętnicy subsegmentalnej stanowi przesłankę do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego w ciągu 3 miesięcy, jeśli:

- pacjent przebywa w szpitalu z powodu innej patologii,
- chory jest unieruchomiony,
- współistnieje nowotwór złośliwy,
- stwierdza się małą rezerwę płucno-sercową,
- występują objawy kliniczne ZTP, które nie mogą być związane z inną patologią [1, 37].

Zalecenia

U chorych, u których w angiografii tętnicy płucnej wykonanej metodą TK wykazano obecność izolowanego materiału zatorowego w tętnicach subsegmentalnych i nie wykazano skrzeplin w układzie żył głębokich (odcinek proksymalny) ani ZZG kończyn górnych (w przypadkach z implantowanymi cewnikami), nie zaleca się rutynowo leczenia przeciwzakrzepowego (zalecenie klasy C). Jednak decyzje powinny być podejmowane indywidualnie i uwzględniać obecność czynników ryzyka ŻChZZ i krwawień W takich przypadkach zaleca się seryjne badania ultrasonograficzne układu żył głębokich (zalecenie klasy C).

Leczenie ŻChZZ u chorych na nowotwór złośliwy

Polskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia ŻChZZ u chorych na nowotwory zostały opublikowane w 2016 roku [38] w czasopiśmie „Onkologia w praktyce klinicznej” (2016; 12: 67–91). Autorzy KP 2017 w pełni zgadzają się z ich treścią i rekomendują zawarte w nich zalecenia.

Przygotowany w KP 2017 rozdział poświęcony temu zagadnieniu stanowi jedynie uzupełnienie treści zaleceń opublikowanych w 2016 roku.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa związana z rakiem występuje u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym, lub jest wynikiem leczenia onkologicznego. Leczenie ŻChZZ u chorych na nowotwór pozostaje jednym z najtrudniejszych wyzwań klinicznych, ponieważ odbywa się często w tym samym czasie co leczenie raka. Terapia onkologiczna wymaga często inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, zwiększa ryzyko zakażeń i może powodować trombocytopenię, a w konsekwencji zwiększać prawdopodobieństwo krwawień. Poza tym leczenie ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe musi uwzględniać większą częstość nawrotów zakrzepicy i duże ryzyko powikłań krwotocznych w tej grupie chorych.

Zalecenia ACCP 2016 rekomendują u chorych z aktywną chorobą nowotworową i współistniejącą ŻChZZ stosowanie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej trwającej dłużej niż 3 miesiące niezależnie od ryzyka krwawienia. Podstawowymi lekami stosowanymi w okresie ostrym terapii, długotrwałym leczeniu i przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej są heparyny drobnocząsteczkowe [39–42].

W przypadku wielu chorych z chorobą nowotworową, przewidzenie okresu, w którym pacjent pozostanie w sytuacji klinicznej istotnie zwiększonego ryzyka rozwoju ŻChZZ, nie jest możliwe. W przypadku każdego chorego wymagającego długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego, konieczna jest okresowa ocena ryzyka powikłań

krwotocznych oraz nawrotu ŻChZZ (bilansu korzyści terapii i prawdopodobieństwa powikłań leczenia).

Zgodnie z wynikami opublikowanej analizy Cochrane [43] na podstawie oceny wyników 7 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją porównujących leczenie heparyną drobnocząsteczkową z długoterminowym leczeniem doustnymi VKA stwierdzono istotną statystycznie, niemal 50-procentową redukcję ryzyka nawrotów ŻChZZ w grupie leczonej heparyną drobnocząsteczkową (HR = 0,47, 95% CI: 0,32–0,71), przy porównywalnym ryzyku poważnych i istotnych klinicznie powikłań krwotocznych z obu grupach pacjentów.

W leczeniu ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową sugeruje się wydłużenie czasu leczenia wstępnego pełną dawką leczniczą HDCz do co najmniej miesiąca, a następnie ewentualną redukcję dawki leku do 70–80% wyjściowej pełnej dawki leczniczej albo dalsze podawanie pełnej dawki leczniczej w ciągu przynajmniej pierwszych 3 miesięcy leczenia. Nieznany jest nadal optymalny czas leczenia heparyną drobnocząsteczkową ZZG związanej z chorobą nowotworową. Ostatnio opublikowano wyniki badania *Dalteparin Sodium for the Long-Term Management of Venous Thromboembolism in Cancer Patients* (DALTECAN), którego celem było określenie bezpieczeństwa leczenia ŻChZZ (u chorych na nowotwory złośliwe) dalteparyną w okresie między 6. a 12. miesiącem. W grupie 334 chorych włączonych do badania u 49,1% rozpoznano ZZG, 38,9% miało zatorowość płucną, a u 12,0% pacjentów stwierdzono obie choroby. Całkowita częstość poważnych krwawień wyniosła 10,2%. Wystąpiły one u 3,6% chorych w 1. miesiącu leczenia oraz z częstością 1,1% i 0,7% na miesiąc odpowiednio w 2.–6. i 7.–12. miesiącu. Nawrót ŻChZZ odnotowano u 11,1% (37/334) chorych: wystąpiły u 5,7% w 1. miesiącu, 3,4% w 2.–6. miesiącu i 4,1% w 7.–12. miesiącu. W trakcie badania zmarło 116 chorych, w tym 4 z powodu nawrotu ŻChZZ i 2 z powodu krwawienia. Częstość występowania poważnych krwawień była mniejsza po 6 miesiącach leczenia dalteparyną. Ryzyko powikłań krwotocznych w postaci poważnych krwawień oraz nawrotu ŻChZZ było największe w pierwszym miesiącu leczenia i zmniejszało się w ciągu kolejnych 11 miesięcy [44].

W przypadku nawrotu ŻChZZ u chorego na raka, otrzymującego leczenie przeciwzakrzepowe, ocenie należy poddać rodzaj i jakość stosowanej dotychczas terapii oraz inne potencjalne czynniki nawrotu choroby. W przypadku rozpoznania nawrotu ŻChZZ sugeruje się rozważenie jednego z proponowanych niżej sposobów leczenia po wcześniejszej indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści prowadzonej terapii:

- przejście na HDCz w pełnej dawce leczniczej u chorych stosujących VKA,
- zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej o 20–30% w przypadku leczenia długoterminowego HDCz,
- rozważenie implantacji filtra do żyły głównej dolnej w przypadku nawrotu ŻChZZ w postaci zatorowości płucnej przy prawidłowo prowadzonym leczeniu przeciwzakrzepowym (i kontynuacji terapii) [1].

Zalecenia

W ostrym okresie ZZG u chorych na nowotwór rekomenduje się stosowanie HDCz jako leku preferowanego (zalecenie klasy A).

Heparyna niefrakcjonowana lub fondaparynuks mogą być traktowane jako leki alternatywne w terapii ostrej fazy u pacjentów onkologicznych (zalecenie klasy A).

Nie zaleca się obecnie stosowania doustnych, bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa w leczeniu wstępnym (w ostrej fazie terapii) zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową (zalecenie klasy C).

W przypadku incydentalnej ZZG u pacjenta z nowotworem złośliwym zaleca się takie samo leczenie, jak w przypadku objawowej ŻChZZ (zalecenie klasy C).

W długoterminowej i przedłużonej terapii ŻChZZ u chorych onkologicznych rekomenduje się stosowanie HDCz przez co najmniej 3–6 miesięcy (zalecenie klasy A).

W leczeniu długoterminowym zaleca się terapeutyczną dawkę HDCz przez co najmniej miesiąc od początku terapii, a następnie stosowanie terapeutycznej lub zredukowanej dawki leczniczej przez 3–6 miesięcy (zalecenie klasy B).

W przypadku braku możliwości stosowania lub przeciwwskazań do stosowania długoterminowego leczenia HDCz u chorych z ŻChZZ związaną z chorobą nowotworową jako postępowanie alternatywne sugeruje się stosowanie doustnych antagonistów witaminy K (zalecenie klasy B) lub bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa (z wyłączeniem chorych leczonych chemioterapią) (zalecenie klasy C).

U wszystkich chorych leczonych przeciwzakrzepowo z powodu ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową zaleca się okresową (co 2–3 miesiące) ocenę ryzyka krwawienia oraz potencjalnego bilansu korzyści i ryzyka kontynuacji terapii przeciwkrzepliwej z uwzględnieniem preferencji chorych (zalecenie klasy C).

U chorych z ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej sugeruje się kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego do momentu, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień przewyższa potencjalne korzyści z takiej terapii (zalecenie klasy C).

Leczenie ŻChZZ u chorych z niewydolnością nerek

U chorych z niewydolnością nerek przebiegającą ze znacznym upośledzeniem GFR (< 30 ml/min) można stosunkowo bezpiecznie stosować pełne dawki lecznicze HNF (pod kontrolą APTT).

Należy podkreślić, że w przypadku konieczności pełnej antykoagulacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w większości sytuacji należy jako lek przeciwzakrzepowy wybierać HNF, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z HDCz, a także dobrze znaną skuteczność siarczanu protaminy stosowanego jako antidotum u pacjentów otrzymujących HNF.

Zasady leczenia z zastosowaniem HNF i VKA w przypadkach ZZG i stabilnego hemodynamicznie ZTP są takie same jak w przypadku chorych z prawidłową funkcją nerek (zalecenie klasy A).

U chorych z niewydolnością nerek i szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated GFR*) 30–40 ml/min (oznaczenie e-GFR należy powtarzać co 1–2 miesiące w okresach stabilnych i co kilka dni w okresach zaostrzeń) dopuszczalne jest długotrwałe leczenie z zastosowaniem HDCz w zredukowanych, dostosowanych do aktualnej aktywności anty-Xa dawkach — optymalnie z powtarzaną, systematyczną kontrolą aktywności anty-Xa (zalecenie klasy C). Nie rekomenduje się stosowania bezpośrednich, doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min.

Prewencja zespołu pozakrzepowego z zastosowaniem wyrobów kompresyjnych

Zalecenia

Rekomenduje się stosowanie wyrobów kompresyjnych u wszystkich chorych, u których epizod ZZG współistnieje z zespołem pozakrzepowym i/lub przewlekłą chorobą żylną (zalecenie klasy C).

Stosowanie wyrobów kompresyjnych u chorych z ostrą ZZG, u których nie występują objawy zespołu pozakrzepowego ani/lub przewlekłej choroby żylniej, budzi kontrowersje wynikające z rozbieżnych wyników badań [45–48].

Autorzy KP 2017 rekomendują jednak stosowanie wyrobów kompresyjnych u chorych z ostrym epizodem ZZG, u których nie stwierdza się objawów zespołu pozakrzepowego, jako metodę jego profilaktyki (zalecenie klasy C1). Zalecenie to wynika z kompleksowej analizy danych naukowych zgromadzonych w literaturze światowej, a nie wyników jednej pracy, w której nie wykazano korzyści wynikających ze stosowania wyrobów uciskowych u chorych z ZZG bez objawów zespołu pozakrzepowego [47].

Postępowanie w przypadkach nawrotu ŻChZZ w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego

U pacjentów, u których nawrót ŻChZZ nastąpił w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego VKA (kontrola INR 2–3) lub inhibitorami czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) albo inhibitorami czynnika IIa (dabigatran) lub sulodeksydem stosowanym w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, konieczna jest zmiana dotychczas podawanych leków na HDCz, które należy podać w dawkach terapeutycznych.

Zalecany przez ACCP 2016 czas stosowania terapeutycznych dawek HDCz w omawianym wskazaniu to miesiąc [1]. Taka decyzja terapeutyczna musi być poprzedzona dokładną analizą spełnienia kryteriów nawrotu ŻChZZ (nowe ubytki wypełnienia w angiografii tętnicy płucnej wykonanej metodą CT lub perfuzyjnej scyntygrafii płuc, zwiększenie grubości wcześniej obrazowanej skrzepliny o 4 mm, pojawienie się w skrzepliny w nowym naczyniu żylnym, stwierdzenie proksymalnej propagacji zakrzepicy) oraz analizą prowadzonej terapii przeciwzakrzepowej (współpraca chorego, utrzymywanie INR w przedziale 2–3, systematyczne przestrzeganie zapisanego schematu dawkowania). W sytuacji nawrotu zakrzepicy w trakcie prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego należy brać pod uwagę możliwość współistnienia ukrytego, bezobjawowego, dotychczas niewykrytego nowotworu złośliwego.

Wystąpienie nawrotu ŻChZZ u pacjentów otrzymujących stale HDCz jako formę długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego lub przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej wymaga zmiany postępowania. Należy zastosować dawki terapeutyczne HDCz, jeśli chory otrzymywał mniejsze, a następnie zwiększyć stosowane dotychczas stale dawki HDCz o 25–30%. U chorych z nawrotem ŻChZZ otrzymujących terapeutyczne dawki HDCz dawki należy zwiększyć o 25% i podawać je 2 razy na dobę (jeśli chory otrzymywał je w jednym wstrzyknięciu) lub zastosować HNF we wlewie ciągłym. Zwiększone dawki terapeutyczne HDCz należy podawać przez miesiąc, a następnie je zredukować [1]. W wybranych przypadkach wskazane jest oznaczenia aktywności anty-Xa.

Zalecenia

W terapii nawrotu ŻChZZ, który wystąpił podczas prawidłowego leczenia przeciwkrzepliwego, konieczna jest zmiana dotychczas stosowanych leków na HDCz. Heparyny drobnocząsteczkowe należy zastosować w dawkach terapeutycznych. Należy je podawać przez przynajmniej miesiąc (zalecenie klasy B).

Wystąpienie nawrotu ŻChZZ u pacjentów otrzymujących stale HDCz jako formę długotrwałego leczenia

przeciwzakrzepowego lub przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej wymaga zmiany postępowania. Należy zastosować dawki terapeutyczne HDCz, jeśli chory otrzymywał mniejsze, a następnie zwiększyć stosowane dotychczas stale dawki HDCz o 25–30%

U chorych z nawrotem ŻChZZ otrzymujących terapeutyczne dawki HDCz, należy je zwiększyć o 25% i podać 2 razy na dobę (jeśli chory otrzymywał je w jednym wstrzyknięciu) lub zastosować HNF we wlewie ciągłym. Zwiększone dawki terapeutyczne HDCz należy podawać przez miesiąc, po czym je zredukować (zalecenie klasy B). Do oceny skuteczności stosowania HDCz przydatne może okazać się oznaczenie aktywności anty-Xa.

Tromboliza i leczenie interwencyjne zatorowości płucnej

O ile wskazania do trombolizy w ZTP są dość dobrze zdefiniowane, to leczenie interwencyjne ZTP budzi kontrowersje. Dowody naukowe oceniające bezpieczeństwo i efektywność różnych interwencji są nieliczne, a wyniki prac niejednoznaczne [1, 21, 22, 49–52].

Zalecenia

Pacjenci z ostrym ZTP, u których w przebiegu zatorowości płucnej wystąpił znaczny spadek ciśnienia (skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg przez 15 min) lub wstrząs, powinni otrzymać systemowe leczenie trombolityczne, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych nie jest duże (zalecenie klasy A).

We wstępnej fazie terapii ZTP przebiegającego bez spadków ciśnienia i bez wstrząsu leczenie trombolityczne nie jest zalecane (zalecenie klasy A).

U pacjentów z ostrym ZTP, u których pogorszyły się parametry życiowe bez objawów wstrząsu czy spadku ciśnienia systemowego (zwiększenie częstości akcji serca i oddechów, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, spadek saturacji, zimny pot, zblednięcie skóry, spadek diurezy minutowej, pogłębienie dysfunkcji prawej komory monitorowane echokardiograficznie, zwiększające się stężenie biomarkerów), po wstępnym zastosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć wdrożenie systemowego leczenia trombolitycznego (zalecenie klasy C).

Zastosowanie trombolizy przezcewnikowej jako wstępnej terapii u pacjentów z ostrym ZTP pozostaje przedmiotem kontrowersji i nie jest obecnie rekomendowane (zalecenie klasy C1).

Polegające na poprawie przepływu w tętnicy płucnej leczenie interwencyjne ostrego ZTP (przezcewnikowa tromboliza lub usuwanie skrzeplin z tętnicy płucnej za pomocą cewników bez trombolizy) z zastosowaniem

różnych technologii jest zarezerwowane dla przypadków ostrego ZTP przebiegającego z hipotensją oraz, gdy ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, a tromboliza systemowa była nieskuteczna (zalecenie klasy C).

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ZZNP) jest rzadkim następstwem zatorowości płucnej, spowodowanym przewlekłą niedrożnością tętnic płucnych zorganizowanymi skrzeplinami [1, 51]. Częstość występowania ZZNP po ZTP można oszacować na około 3–4%. Nierozpoznane ZZNP nie tylko pogarsza jakość życia, ale może prowadzić do zgonu. Głównymi czynnikami ryzyka są: nawrotowa idiopatyczna zatorowość płucna, duża liczba skrzeplin w tętnicach, przeciążenie prawej komory w ostrym okresie zatorowości, a także opóźnienie rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej powyżej 2 tygodni od objawów zatorowości. Dusznosc wysiłkowa to początkowy objaw ZZNP, natomiast prawokomorowa niewydolność serca pojawia się dopiero w zaawansowanych postaciach choroby. Obecnie nie zaleca się rutynowego wykonywania badań w kierunku ZZNP żadnego pacjenta po epizodzie ostrego ZTP. Należy podejrzewać ZZNP u chorych po ZTP, u których pomimo co najmniej trzymiesięcznej skutecznej terapii przeciwzakrzepowej utrzymują się dusznosc wysiłkowa lub ograniczenie wydolności fizycznej w porównaniu z okresem sprzed ostrego epizodu zatorowości. Echokardiografia jest zalecana jako badanie przesiewowe, a pacjentów ze stwierdzonym przeciążeniem prawej komory serca należy kierować do ośrodków referencyjnych zajmujących się diagnostyką i leczeniem ZZNP. Ostateczne rozpoznanie ZZNP opiera się na wyniku arteriografii tętnic płucnych i cewnikowania jam prawego serca.

Zalecenia

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań w kierunku ZZNP u żadnego pacjenta po epizodzie ostrego ZTP. Ocena echokardiograficzna przeciążania prawej komory jest zalecana u chorych po ZTP, u których pomimo trzymiesięcznej terapii przeciwzakrzepowej utrzymuje się zmniejszenie wydolności fizycznej. Leczeniem z wyboru jest trombendarterektomia tętnic płucnych (zalecenie klasy B).

W przypadku przeciwwskazań do operacji lub dystalnej lokalizacji skrzeplin choroby mogą być leczeni balonowymi plastikami tętnic płucnych (zalecenie klasy C) i/lub farmakologicznie riociguatem, który jest agonistą rozpuszczalnej cykloazy guanylowej (zalecenie klasy B). Niezależnie od zastosowanej terapii choroby z ZZNP wymagają dożywotniej terapii przeciwzakrzepowej (zalecenie klasy B).

Leczenie trombolityczne ZZG odcinka proksymalnego kończyn dolnych i górnych

Trombolizę przezcewnikową można rozważać w przypadku ZZG w odcinku proksymalnym, a zwłaszcza zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym u młodych pacjentów obciążonych małym ryzykiem krwawienia, ponieważ u nich ryzyko przewlekłej choroby żyłnej jest większe niż w przypadku bardziej dystalnej ZZG [1]. Należy unikać systemowej trombolizy. Podobne zasady dotyczą wyboru terapii u młodych pacjentów z zakrzepicą żyły pachowej lub żył głębokich kończyn górnych położonych bardziej proksymalnie od niej [1].

Decyzję o trombolizie przezcewnikowej wspierają następujące czynniki:

- objawy trwające krócej niż 14 dni,
- dobry stan ogólny pacjenta,
- małe ryzyko krwawień,
- oczekiwane przeżycie — ponad rok,
- doświadczony i przeszkolony zespół wykonujący procedurę [1].

U chorych z ostrą ZZG odcinka proksymalnego kończyn górnych lub dolnych, leczenie przeciwzakrzepowe nadal jest uznawane za podstawową formę terapii i stawia się je nad trombolizą przezcewnikową [1]. Należy podkreślić, że zarówno intensywność terapii przeciwzakrzepowej, jak i czas jej trwania muszą być zgodne z zasadami ogólnymi i niezależne od faktu, czy pacjent był leczony trombolitycznie [1].

Zalecenia

W przypadku ZZG w odcinku proksymalnym (zwłaszcza zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym i ZZG kończyn górnych — od żyły pachowej i proksymalnie od niej) u młodych pacjentów obciążonych małym ryzykiem krwawienia sugeruje się rozważenie trombolizy przezcewnikowej (zalecenie klasy C).

Chirurgiczna trombektomia

Chirurgiczną trombektomię żylną należy rozważać u pacjentów z objawową ZZG w odcinku biodrowo-udowym, którzy nie są kandydatami do trombolizy przezcewnikowej (zalecenie klasy C).

Mechaniczne zabiegi przezcewnikowe

Przezskórna trombektomia mechaniczną wykorzystuje się obecnie do rozpuszczania, fragmentacji i aspiracji zakrzepów oraz zatorów u pacjentów z ostrą masywną ZZG lub ZTP. Metoda ta najlepiej nadaje się do leczenia świeżych skrzeplin (powstałych przed mniej niż 10–14 dniami). Jej skuteczność w trwającej dłużej chorobie zakrzepowo-zatorowej jest mniej przewidywalna. Nie ma jednoznacznych danych na temat wpływu mechanicznych interwencji przezcewnikowych na ścianę naczynia, zastawki żyłne oraz naczynia płucne

w krótko- i długoterminowej obserwacji. Uzyskanie wiarygodnych danych naukowych opartych na medycznie faktów jest konieczne, aby można było jednoznacznie określić rolę tej metody. Technika ta wymaga dalszej oceny w krótko- i długoterminowych badaniach, również w randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych, zanim będzie można sformułować jakiegokolwiek zalecenia.

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej

Implantacja filtrów do żyły głównej dolnej nadal budzi kontrowersje. Większość specjalistów uważa jednak, że wskazania do implantacji stałych, czasowych i usuwalnych filtrów są ograniczone [53–60].

Zalecenia

Wszczepienie usuwalnych filtrów do żyły głównej dolnej jest wskazane u pacjentów z ZTP i ZZG w odcinku proksymalnym, u których występują przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego lub u których doszło do powikłań uniemożliwiających kontynuowanie terapii przeciwzakrzepowej (zalecenie klasy B).

U pacjentów z ostrą ZZG odcinka proksymalnego lub ZTP leczonych przeciwzakrzepowo nie rekomenduje się implantacji filtrów (zalecenie klasy A).

Jeśli doszło do nawrotu ŻChZZ w przebiegu nowotworu złośliwego u chorych otrzymujących zwiększone dawki HDCz (większe od terapeutycznych o 25%), u których nie występują odwracalne czynniki ryzyka nawrotu ŻChZZ i nie można zwiększać stosowanej dawki HDCz, należy rozważyć wszczepienie filtra do żyły głównej dolnej (zalecenie klasy C).

Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego

Najpoważniejszym powikłaniem związanym ze stosowaniem heparyn, VKA, inhibitorów czynnika Xa i IIa oraz innych leków przeciwzakrzepowych są krwawienia. Ocenia się, że u około 5% pacjentów otrzymujących lecznicze dawki heparyn oraz u 2–3% osób długotrwale przyjmujących VKA występują groźne krwawienia wewnętrzne, takie jak krwotok z przewodu pokarmowego, krwiak zaotrzewnowy czy krwawienie śródczaszkowe, które wymagają natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego postępowania przeciwkrwotocznego w warunkach szpitalnych.

Krwawienia występują najczęściej u osób w podeszłym wieku, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi (np. nowotworem złośliwym, niewydolnością nerek, chorobą wrzodową), przyjmujących leki upośledzające hemostazę (np. NLPZ blokujące funkcję płytek krwi), u których leczenie przeciwkrzepliwe nie jest właściwie monitorowane. Przyczyną krwawienia może być także inwazyjny zabieg diagnostyczny lub operacja chirurgiczna, jeżeli dawek leku przeciwkrzepliwego nie

dostosowano do sytuacji klinicznej. Częstość powikłań krwotocznych zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu leczenia przeciwkrzepliwego.

U pacjentów przyjmujących VKA, u których INR utrzymuje się w zakresie 2,0–3,0, ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień jest o ponad 50% mniejsze niż u pacjentów z INR z INR większym niż 3.

Szybka (praktycznie natychmiastowa) neutralizacja działania przeciwzakrzepowego VKA jest możliwa po podaniu koncentratu kompleksu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*). Także świeżo mrożone osocze, które zawiera czynniki zespołu protrombiny (II, VII, IX i X), normalizuje wartości INR u pacjentów leczonych VKA. Należy jednak podkreślić, że efektywności świeżo mrożonego osocza jest mniejsza niż PCC.

Co istotne, dożylnie lub doustnie podanie witaminy K przyczynia się do obniżenia INR, a nawet normalizacji wartości INR, ale dopiero po upływie kilku–kilkunastu godzin.

Zastosowanie fondaparinyksu, HNF czy HDCz w leczeniu wstępnym ŻChZZ niesie ze sobą takie samo ryzyko (1,1–1,3%) wystąpienia poważnych krwawień.

Inne działania niepożądane heparyn, takie jak łagodny hipoadsteronizm, przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] i aminotransferaza alaninowa [ALAT]) w surowicy, odczyny alergiczne i przejściowe łysienie, nie stanowią wskazania do odstawienia heparyn lub wdrożenia dodatkowego leczenia. W przypadku stosowania HNF lub HDCz w dawce dobowej, odpowiednio 20 000 j.m. lub 20 000 j. anty-Xa, przez ponad 3 miesiące, pojawia się ryzyko wystąpienia osteoporozy. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że jej prawdopodobieństwo jest mniejsze przy stosowaniu HDCz niż w przypadku stosowania HNF. Zagadnienia związane z małopłytkowością wywołaną heparyną (HIT) omówiono w odrębnym rozdziale.

Ze stosowaniem VKA bardzo rzadko wiążą się działania niepożądane, takie jak: skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancja zimna, priapizm, zwapnienie chrząstek tchawicy czy zespół purpurowych stóp.

Niegroźnym, ale nieco częściej występującym i trudnym do zaakceptowania przez pacjentów przyjmujących VKA powikłaniem jest nadmierne wypadanie włosów. Rzadko występujące, ale bardzo niebezpieczne powikłanie obserwowane podczas stosowania VKA to martwica skóry. Dochodzi do niej najczęściej w 3.–10. dobie podawania VKA i stanowi wypadkową tworzenia się zakrzepów w drobnych żyłach i kapilarach podskórnej tkanki tłuszczowej pośladków, ud, genitaliów, klatki piersiowej, twarzy i kończyn górnych. U podstaw tej patologii leży paradoksalny stan nadkrzepliwości, wynikający z szybko postępującego zmniejszenia aktywności białka C — zależnego od witaminy K natu-

ralnego inhibitora krzepnięcia, którego biologiczny czas półtrwania wynosi zaledwie około 6 godzin. Do wystąpienia martwicy skóry usposabiają wrodzone niedobory białka C lub S.

Stosowanie doustnych inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu, edoksabanu, rywaroksabanu) oraz inhibitorów czynnika IIa (dabigatranu) wiąże się ze znacznie większym bezpieczeństwem w porównaniu z VKA (znacznie rzadsze występowanie powikłań krwotocznych). Dotyczy to szczególnie krwawień śródczaszkowych.

Jedynie zarejestrowane w praktyce klinicznej antidotum jest dostępne dla dabigatranu. Antidotum stanowi humanizowane przeciwciało — idarucizumab, który w przypadku pojawienia się wskazań, należy podać w dawce 5 g *i.v.* [61]. Wówczas szybko następuje odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego dabigatranu.

Trwają prace nad antidotum neutralizującym natychmiast działanie przeciwzakrzepowe inhibitorów czynnika Xa oraz HDCz. Wkrótce zostaną ukończone zaawansowane badania oceniające efektywność i bezpieczeństwo andeksanetu α , który jest rekombinowaną proteiną neutralizującą działanie przeciwzakrzepowe wszystkich inhibitorów Xa oraz HDCz [62, 63].

Postępowanie w krwawieniach lub innych powikłaniach spowodowanych zastosowaniem HNF lub HDCz

Zalecenia

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia należy natychmiast zaprzestać stosowania HNF/HDCz (zalecenie klasy A). Zatrzymanie dożylnego wlewu HNF prowadzi do eliminacji leku z krwioobiegu w ciągu kilkunastu minut. Jeśli trzeba natychmiast odwrócić przeciwzakrzepowy wpływ HNF, podaje się dożylnie środek zubożniający heparynę — siarczan protaminy (zalecenie klasy B). Maksymalna dawka protaminy nie może przekroczyć 50 mg, a tempo iniekcji nie powinno być szybsze niż 5 mg/min. Szybkie podanie siarczanu protaminy może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego i zwolnienie czynności akcji serca. Ponieważ czas eliminacji HDCz z organizmu po jej podskórnym wstrzyknięciu jest znacznie dłuższy niż czas eliminacji HNF podanej dożylnie, siarczan protaminy słabiej neutralizuje HDCz niż HNF.

Heparyny drobnocząsteczkowe są eliminowane z organizmu przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek, których eGFR jest niższy niż 30 ml/min i którzy wymagają leczniczych dawek heparyn, preferuje się podawanie HNF pod kontrolą pomiarów APTT (zalecenie klasy C). Jeśli jednak stosuje się HDCz, konieczna jest redukcja dawek

HDCz pod kontrolą aktywności anty-Xa (zalecenie klasy C).

U osób długotrwale leczonych dużymi dawkami heparyn należy rozważyć zastosowanie preparatów wapnia i alfacalcydolu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia osteoporozy (zalecenie klasy C). Jeśli heparyna stosowana była dłużej niż przez rok, wskazane jest przeprowadzanie badań gęstości kości co 12 miesięcy aż do zakończenia podawania heparyny (zalecenie klasy C1). W przypadku stwierdzenia zmniejszenia masy kostnej u osoby wymagającej kontynuacji stosowania heparyny sugeruje się włączenie alendronianu (zalecenie klasy C1).

Postępowanie w przypadku krwawień lub innych powikłań spowodowanych zastosowaniem VKA oraz doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa i IIa

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia w trakcie stosowania VKA należy je natychmiast odstawić oraz podać dożylnie witaminę K (5–10 mg), następnie — jeśli to konieczne — podać PCC 25–50 j./kg masy ciała lub przetoczyć świeżo mrożone osocze (takie postępowanie jest mniej efektywne) (zalecenie klasy C).

Jeśli krwawienie zagraża życiu, należy rozważyć dożylnie podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VIIa (rVIIa) (zalecenie klasy C).

W przypadku wystąpienia martwicy skóry indukowanej przez VKA należy natychmiast odstawić VKA i podać HNF *i.v.*, a następnie HDCz w dawkach leczniczych (zalecenie klasy C). Należy także podać dożylnie witaminę K oraz przetoczyć świeżo mrożone osocze (zalecenie klasy C). Ponowne zastosowanie VKA jest możliwe, ale pod warunkiem równoczesnego zastosowania przez 10–14 dni heparyny w dawkach leczniczych i VKA w bardzo małych dawkach (np. warfaryna 3–5 mg lub acenokumarolu 1–2 mg dziennie przez pierwsze 3–4 dni, następnie minimalne zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia i utrzymania INR w przedziale terapeutycznym) (zalecenie klasy C). W przypadku wystąpienia martwicy skóry indukowanej przez VKA w długotrwałej terapii można rozważyć stosowanie bezpośrednich, doustnych inhibitorów czynnika Xa i IIa (rywaroksabanu i dabigatranu).

Pochodne dihydroksykumaryny są przeciwwskazane w ciąży (wykazują działanie teratogenne), ale mogą być stosowane w okresie karmienia, ponieważ nie przenikają do mleka matki (zalecenie klasy B). (**Uwaga:** Ze względu na ich większe bezpieczeństwo VKA zaleca się w ciąży — poza pierwszym trymestrem — u chorych ze sztuczną zastawką serca [ryzyko zakrzepicy na zastawce]).

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia w trakcie stosowania doustnych inhibitorów czynnika

Xa lub IIa należy je natychmiast odstawić [64]. W przypadku zagrażającego życiu powikłania krwotocznego związanego ze stosowaniem dabigatranu wskazane jest podanie idarucizumabu (zalecenie klasy B). Jeśli poważne lub zagrażające życiu powikłanie krwotoczne wynika ze stosowania inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu, edoksabanu, rywaroksabanu), należy rozważyć zastosowanie PCC, aktywowanego PCC (aPCC) lub przetoczyć świeżo mrożone osocze (taka terapia jest mniej efektywna) (zalecenie klasy C).

Obecnie w praktyce klinicznej nie jest dostępne antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwkrzepliwie fondaparynuksu (siarczan protaminy nie wykazuje właściwości neutralizujących wobec fondaparynuksu). W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia zaleca się odstawienie tego leku, wyrównywanie niedokrwistości przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych, a w przypadku krwawienia zagrażającego życiu — rozważenie zastosowania rVIIa (zalecenie klasy C). Potencjalnym antidotum neutralizującym przeciwzakrzepowe działanie fondaparynuksu jest andeksanet α [62, 63].

Małopłytkowość wywołana heparyną

Małopłytkowość wywołana heparyną (HIT) jest ważnym niepożądanym działaniem heparyn. Opisywano występowanie HIT u 1% pacjentów z chorobami internistycznymi, u 3% pacjentów po zabiegach chirurgicznych oraz u 5% osób poddawanych operacjom kardiochirurgicznym i ortopedycznym, ale stan ten rozpoznawano również w innych populacjach chorych. Najpoważniejszym powikłaniem, stwierdzanym u około 1/3 pacjentów z HIT, jest progresja do jawnej zakrzepicy, która może być przyczyną amputacji lub zgonu. Zakrzepica występuje w dowolnej części żył zylnej lub tętniczej. Samoistne krwawienia i wybroczyny w skórze opisywano bardzo rzadko: należy zatem podkreślić — małopłytkowość poheparynowa nie jest skazą krwotoczną.

Małopłytkowość wywołana heparyną występuje w następstwie ekspozycji na HNF podawaną w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, a także stosowaną w inny sposób (np. wykorzystywaną do przepłukiwania cewników). Heparyny drobnocząsteczkowe także wywołują HIT, ale z dwu-, trzykrotnie mniejszą częstością niż HNF. Wydaje się, że częstość występowania HIT zmniejsza się z powodu rzadszego stosowania HNF i częstszego stosowania HDCz oraz stosowania innych leków przeciwzakrzepowych. Środki zapobiegawcze obejmują podawanie HDCz lub fondaparynuksu zamiast HNF w profilaktyce po zabiegach chirurgicznych, wybieranie świńskiej, a nie wołowej HNF oraz unikanie niepotrzebnej i długotrwałej ekspozycji na HNF.

U pacjentów leczonych obecnie lub niedawno heparyną należy podejrzewać HIT, jeżeli liczba płytek zmniejszy się o 30% w stosunku do wartości początkowej przy braku innych przyczyn małopłytkowości. Diagnozę można postawić, kiedy liczba płytek zmniejszy się o 50% w stosunku do wartości początkowej, jeśli nie ma innych przyczyn małopłytkowości. U pacjentów z HIT nie musi występować małopłytkowość — liczba płytek nie musi zmniejszyć się poniżej 100 000/ml (np. zmniejszenie z 350 000/ml do 175 000/ml). Charakterystycznymi cechami HIT są również nagły spadek liczby płytek przy braku innych przyczyn oraz niewyjaśniona zakrzepica. Objawy występują zwykle po 4–14 dniach od ekspozycji na HNF lub po 8–14 dniach od ekspozycji na HDCz. U pacjentów, którzy otrzymywali heparynę w ciągu ostatnich 100 dni, może wystąpić natychmiastowy HIT po ponownym podaniu HNF lub HDCz. Obserwowano również HIT o opóźnionym początku, kiedy objawy pojawiały się po kilku dniach od przerwania podawania HNF. Rozpoznanie powinno zostać potwierdzone testami laboratoryjnymi, na przykład oznaczeniem przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna–czynnik płytkowy 4.

Zalecenia

Wczesne rozpoznanie i leczenie HIT ma duże znaczenie dla poprawy klinicznych wyników terapii. Rozpoznanie HIT opiera się na wszechstronnej interpretacji danych klinicznych i laboratoryjnych.

W ciągu pierwszych 14 dni leczenia należy oceniać liczbę płytek co 3–5 dni u pacjentów otrzymujących HDCz, częściej gdy jest to zalecone codziennie, jeżeli ryzyko wystąpienia HIT u pacjenta jest duże (zalecenie klasy C).

U pacjentów z chorobami internistycznymi i położniczymi otrzymujących tylko profilaktyczne dawki HDCz, bez wcześniejszej ekspozycji na HNF, monitorowania liczby płytek nie uważa się za obowiązkowe.

Wszystkie oddziały kliniczne, włącznie z izbą przyjęć, oddziałem pomocy doraźnej, szpitalnym oddziałem ratunkowym, powinny wiedzieć o rozpoznaniu HIT u pacjenta oraz o wcześniejszej ekspozycji na HNF/HDCz.

W przypadku poważnego podejrzenia HIT należy przeprowadzić badania laboratoryjne (oznaczenie przeciwciał przeciwko kompleksom heparyna–czynnik płytkowy 4). Nie służą one potwierdzeniu rozpoznania HIT, ale ich negatywne wyniki z dużym prawdopodobieństwem wykluczają to rozpoznanie. Dlatego decyzje terapeutyczne w przypadku HIT nie powinny zależeć od dodatniego wyniku badania w kierunku przeciwciał przeciwheparynowych, ale od obrazu klinicznego (małopłytkowości i/lub nowych incydentów zakrzepowo-zatorowych).

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania HIT należy przerwać podawanie HNF i HDCz (zalecenie klasy A). Samo przerwanie stosowania heparyny jednak nie wystarcza. Ze względu na nasilony stan nadkrzepliwości oraz duże ryzyko zakrzepicy związanej z HIT zaleca się, aby wszyscy pacjenci z HIT byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym innym niż heparyna, takim jak argatroban, lepirudyna, danaparoid, fondaparinux, a jeśli nie są dostępne, należy zastosować doustne inhibitory czynnika IIa i Xa (zalecenie klasy C). Podejmując decyzję kliniczną o terapii, należy uwzględnić różnice między tymi lekami, to znaczy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak eliminacja leku przez nerki lub wątrobę, farmakokinetyka leku, ryzyko krwawienia u pacjenta, wcześniejsza ekspozycja pacjenta na lepirudynę, doświadczenie lekarza z danym lekiem, dostępność leku, krzyżowa reaktywność z przeciwciałami występującymi w HIT i tak dalej. Jeżeli w leczeniu stosuje się danaparoid, a codzienne oznaczanie liczby płytek nie wskazuje na zwiększanie się ich liczby w ciągu pierwszych 3 dni, konieczne jest skontrolowanie krzyżowej reaktywności danaparoidu z przeciwciałami obecnymi u pacjenta za pomocą testu czynności płytek, a w przypadku uzyskania dodatniego wyniku — przerwanie leczenia. Heparyny drobnocząsteczkowe są przeciwwskazane u pacjentów z HIT (zalecenie klasy A).

W długotrwałym leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku HIT można stosować VKA. Aby uniknąć zgorzeli kończyny lub martwicy skóry wywołanej przez VKA, leki te podaje się pacjentom z HIT dopiero po zwiększeniu się liczby płytek do ponad 100 000/ul lub do wartości sprzed wystąpienia HIT (zalecenie klasy C). Początkowa dawka powinna być mała (np. 5 mg warfaryny lub 4 mg acenokumarolu) i stosowana jednocześnie z argatrobanem, lepirudyną, danaparoidem lub fondaparinuxem przez co najmniej 5 dni. W szczególnych grupach chorych z HIT wymagających terapii przeciwzakrzepowej, takich jak kobiety w ciąży, dzieci oraz pacjenci poddawani interwencjom wieńcowym lub innym zabiegom naczyniowym, operacjom kardiologicznym bądź hemodializom, trzeba uwzględnić odrębne czynniki dotyczące wyboru leku oraz jego dawki.

Edukacja chorych leczonych VKA

Poprawne stosowanie antagonistów witaminy K jest szczególnie istotnym elementem leczenia przeciwzakrzepowego i nastręcza wiele trudności w codziennej praktyce lekarskiej. Ocenia się, że w krajach rozwiniętych prawie 1% społeczeństwa jest leczony przeciwzakrzepowo VKA. Niestety, aż około 3% tych chorych jest corocznie hospitalizowanych z powodu powikłań krwotocznych. Niepożądane następstwa po

stosowaniu VKA są najczęstszym polekowym powodem przyjęć szpitalnych spośród wszystkich powikłań farmakoterapii. Przy zastosowaniu najpowszechniejszego systemu leczenia polegającego na pomiarach INR i wizytach u lekarza rodzinnego co 3–6 tygodni, tylko 40–60% wszystkich oznaczeń INR mieści się w zakresie pożądanego poziomu antykoagulacji (INR 2,0–3,0). Terapia VKA nie może się ograniczyć do zapisania leku i zalecenia okresowych pomiarów INR. Optymalizację skuteczności i bezpieczeństwa leczenia VKA należy zapewnić przez skrupulatne przestrzeganie obowiązujących standardów postępowania, stosowanie urządzeń umożliwiających oznaczenie INR w domu oraz programów komputerowych optymalizujących dawkowanie VKA.

Wobec stale dużej liczby chorych leczonych VKA oraz zwiększającej się liczby chorych leczonych nowymi lekami przeciwzakrzepowymi, celowe jest zwiększenie liczby specjalistycznych ośrodków leczenia przeciwzakrzepowego. Są one przeznaczone do koordynowania i doskonalenia terapii przeciwzakrzepowej oraz korzyści i powikłań związanych z nią.

Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego w znacznej mierze zależy od świadomej i aktywnej współpracy chorego i jego rodziny. Dlatego nieodzowne jest prowadzenie edukacji chorych według programu zapewniającego przekazanie koniecznych informacji i zdobycie przydatnych umiejętności praktycznych. Przyswojenie tych informacji jest niezbędne nie tylko dla pacjenta, ale także dla personelu medycznego i rodziny sprawującej opiekę nad chorym leczonym przeciwzakrzepowo. W procesie nauczania powinny zostać uwzględnione następujące informacje:

- rodzaje leków przeciwzakrzepowych,
- wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, korzyści i niebezpieczeństwa,
- istota procesu krzepnięcia krwi,
- sposób i pożądaný zakres działania leków przeciwzakrzepowych na układ krzepnięcia krwi,
- leczniczy zakres INR,
- znaczenie systematycznej kontroli laboratoryjnej leczenia,
- konieczność prowadzenia dziennika terapii przeciwzakrzepowej,
- wpływ leczenia towarzyszącego,
- wpływ żywienia,
- postępowanie w przypadku krwawienia, zabiegu chirurgicznego i ciąży,
- postępowanie w nagłym zachorowaniu i opuszczeniu dawki leku,
- rozrywki a leczenie przeciwzakrzepowe.

Zakres nauczania można poszerzyć o umiejętność współpracy chorego posługującego się osobistym koa-

gulometrem z programem komputerowym ustalającym indywidualną dawkę doustnego leku przeciwzakrzepowego i kolejny termin jej weryfikacji.

Zasady zamiany długotrwałej terapii VKA na HDCz lub HNF

Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych związane ze stosowaniem VKA u chorych poddawanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym i terapeutycznym (szczególnie u pacjentów wymagających leczenia operacyjnego) zwykle konieczna jest modyfikacja dotychczasowego leczenia przeciwzakrzepowego. Proponowane postępowanie powinno uwzględniać ryzyko ewentualnych powikłań zarówno krwotocznych związanych z wykonaniem planowanego zabiegu, jak i zakrzepowo-zatorowych (w tym nawrotu ŻChZZ) w przypadku odstawienia lub redukcji dawki VKA. Do grupy chorych dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ należy zaliczyć pacjentów z epizodem ŻChZZ w okresie ostatnich 3 miesięcy, chorych z ZZG w przebiegu choroby nowotworowej, pacjentów z ciężkimi postaciami trombofilii (niedobór antytrombiny oraz białka C lub S, zespół antyfosfolipidowy, a także złożone postacie trombofilii) oraz inne sytuacje kliniczne, w których utrzymuje się działanie istotnych czynników ryzyka nawrotu ŻChZZ. Chorzy obarczeni małym ryzykiem nawrotu zakrzepicy to najprawdopodobniej pacjenci z przebyłym pojedynczym epizodem ŻChZZ w okresie dłuższym niż 12 miesięcy — należy jednak pamiętać, że u części pacjentów z tej grupy ryzyko nawrotu ZZG lub ZTP pozostaje trwale zwiększone. Dotyczy to szczególnie osób z idiopatyczną zakrzepicą żylną oraz chorych bez całkowitej rekanalizacji układu żył głębokich stwierdzonej w badaniu ultrasonograficznym, wykonanym pod koniec planowanego okresu przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem to pozostali chorzy, którzy nie są zaliczani do wymienionych kategorii.

Randomizowanych badań klinicznych pozwalających jednoznacznie określić zalecenia postępowania okołoperacyjnego w grupie chorych stosujących VKA w rekomendacji klasy A jest niewiele. Istniejące zalecenia oparto na nielicznych dowodach naukowych z badań randomizowanych, doświadczenia ekspertów oraz prospektywnych badań klinicznych dotyczących obserwacji niewielkich grup pacjentów.

Zalecenia

U chorych obarczonych małym ryzykiem nawrotu ŻChZZ sugeruje się przerwanie terapii VKA przed planowanym dniem zabiegu (3 dni w przypadku acenokumarolu i 5 dni w przypadku warfaryny,): pozwala to uzyskać zbliżone do prawidłowych wartości INR w dniu

operacji. W przypadku utrzymywania się wartości INR > 1,5 w dniu poprzedzającym zabieg zaleca się podanie doustnej dawki witaminy K (1–2 mg). W okresie przed- i pooperacyjnym ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu ŻChZZ związane z przebyłym epizodem choroby proponuje się stosowanie profilaktycznych dawek HDCz lub HNF do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR (leczenie acenokumerolem lub warfaryną należy wznowić po zabiegu i uzyskaniu zadowalającej hemostazy — zalecenie klasy C1).

W grupie chorych dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ zaleca się odstawienie doustnych leków przeciwkrzepliwych przed zabiegiem (3 dni w przypadku acenokumarolu i 5 dni w przypadku warfaryny) i rozpoczęcie stosowania HDCz w zakresie 50–100% dawek terapeutycznych (podskórnie) lub terapeutycznych dawek HNF (we wlewie dożylnym). Wlew dożylny heparyny należy zakończyć około 4–5 godzin przed planowanym zabiegiem. Ze względu na możliwość utrzymywania się przedłużonego działania terapeutycznych dawek HDCz w okresie okołoperacyjnym w przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w 2 wstrzyknięciach na dobę sugeruje się podanie ostatniej dawki HDCz 24 godziny przed zabiegiem. W przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w jednym wstrzyknięciu dobowym zaleca się podanie ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej 24 godziny przed zabiegiem i zredukowanie jej o 50% (zalecenie klasy C). Po zabiegu i uzyskaniu prawidłowej hemostazy należy jak najszybciej włączyć dożylny wlew HNF lub terapeutyczne dawki HDCz (zalecenie klasy C). U chorych poddawanych niewielkim zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym z małym ryzykiem krwawienia, nie zaleca się przerywania dotychczas stosowanej terapii przeciwzakrzepowej. Wskazane jest obniżenie intensywności leczenia VKA do INR 2. U chorych z dużym ryzykiem krwawienia po operacji zaleca się opóźnienie ponownego podawania terapeutycznych dawek HDCz do 48–72 godzin po zabiegu (jeśli uzyska się prawidłową hemostazę; w przypadku braku właściwej hemostazy należy postępować na podstawie oceny korzyści stosowania leków i ryzyka powikłań: czasowe zaprzestanie terapii przeciwzakrzepowej lub stosowanie dawek profilaktycznych HDCz lub HNF) (zalecenie klasy C).

W przypadku chorych obarczonych umiarkowanym ryzykiem nawrotu ŻChZZ sugeruje się odstawienie VKA przed zabiegiem (3 dni w przypadku acenokumarolu i 5 dni w przypadku warfaryny) oraz stosowanie leczniczych lub profilaktycznych dawek HDCz lub HNF. W przypadku dawek leczniczych postępuje się jak u chorych dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (zalecenie klasy C).

W przypadku stosowania dawek profilaktycznych — HNF 3×5000 j. podskórnice lub HDCz w dawkach profilaktycznych (rozpoczęcie stosowania — w przypadku gdy $INR < 2$). W okresie pooperacyjnym w przypadku dawek terapeutycznych HNF lub HDCz należy postępować jak w grupie pacjentów dużego ryzyka. W przypadku dawek profilaktycznych HNF lub HDCz należy kontynuować terapię dawkami profilaktycznymi (pod warunkiem właściwej hemostazy) oraz powrócić do VKA (stosowanie HDCz lub HNF zaleca się do momentu powrotu INR do wartości terapeutycznych — zalecenie klasy C).

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych w przypadku chorych z dużym i umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ, zaprzestając podawania terapeutycznych dawek HDCz tuż przed zabiegiem operacyjnym i po nim, należy każdorazowo rozważyć stosowanie profilaktycznych dawek HDCz w okresie okołoperacyjnym (do momentu uzyskania prawidłowej hemostazy i wdrożenia dawek leczniczych HDCz) (zalecenie klasy C).

W przypadku zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia i nawrotu ŻChZZ sugeruje się zmniejszenie dawki VKA (acenokumarol 2–3 dni przed zabiegiem, warfaryna — 4–5 dni przed zabiegiem) w celu uzyskania wartości $INR < 1,5$. Po zabiegu należy zwiększyć dawkę VKA do czasu uzyskania wartości terapeutycznych, w razie potrzeby w połączeniu ze stosowaniem profilaktycznych dawek HNF lub HDCz (jak wspomniano, nie dotyczy to chorych z dużym lub umiarkowanym ryzykiem nawrotu zakrzepicy) (zalecenie klasy C).

W zabiegach stomatologicznych (należy zawsze oznaczyć INR przed zabiegiem, aby się upewnić, że jest on w zakresie terapeutycznym) wymagających jedynie miejscowej kontroli krwawienia zaleca się miejscowe stosowanie środków hemostatycznych, bez przerywania leczenia VKA (zalecenie klasy C). W przypadku rozległych zabiegów stomatologicznych lub zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej związanych z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się postępowanie zależne od stopnia ryzyka nawrotu ŻChZZ zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami (zalecenie klasy C).

Postępowanie w planowanych i nagłych zabiegach chirurgicznych u chorych otrzymujących doustne, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa i IIa

Jeśli planowany jest zabieg chirurgiczny — pilny lub planowy — u chorego, który otrzymywał apiksaban, edoksaban, rywaroksaban lub dabigatran, trzeba znać następujące parametry:

- okres półtrwania przyjmowanego preparatu,
- eGFR pacjenta,
- czas stosowanej terapii,
- aktualny czas protrombinowy (inhibitory czynnika Xa), aPTT (inhibitory czynnika IIa),
- liczbę płytek krwi,
- jakie inne leki chory przyjmował (szczególnie inhibitory lub agoniści białka pGP) [64].

Każdy producent informuje w ChPL o optymalnym dla danej sytuacji klinicznej (biorącej pod uwagę wymienione zmienne) okresie odstawienia leku przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Okres odstawienia leku przeciwzakrzepowego przed planowanym zabiegiem zależy od oceny ryzyka nawrotu ŻChZZ i analizy przedstawionych czynników. Zastosowanie HDCz w okresie okołozabiegowym zależy od ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych.

W przypadku konieczności wykonania pilnego zabiegu chirurgicznego u chorego otrzymującego dabigatran możliwe jest podanie antidotum (idarucizumab), aby odwrócić działanie przeciwzakrzepowe tego leku [61].

U chorych otrzymujących doustne, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, nie jest możliwe natychmiastowe zmniejszenie aktywności anty-Xa i nagłe odwrócenie działania przeciwzakrzepowego. Postępowanie w tego typu przypadkach powinno polegać na:

- opóźnieniu — w miarę możliwości — pilnego zabiegu,
- podaniu aktywnego węgla lekarskiego, jeśli pacjent zażył niedawno lek przeciwzakrzepowy (≤ 2 godz.),
- zapewnieniu odpowiedniej ilości PCC lub aPCC przed zabiegiem, aby w chwili wystąpienia poważnego krwawienia móc szybko je zastosować (ewentualnie rozważyć zastosowanie PCC przed zabiegiem),
- zamówieniu odpowiedniej objętości krwi i — jeśli to konieczne — płytek krwi.

Leczenie niedrożności centralnego spływu żylnego na poziomie żyły głównej dolnej oraz żył biodrowych

Niedrożność spływu centralnego na poziomie żyły głównej dolnej oraz żył biodrowych, po przebytej zakrzepicy żył głębokich, skutkuje bardzo wysokimi wartościami ciśnienia wewnątrzżylnego oraz najcięższym przebiegiem klinicznym zespołu pozakrzepowego.

Wiele doniesień opisuje wysoką skuteczność zabiegów rekanalizacji wewnątrznaczyniowej z wszczepieniem stentu oraz duży odsetek drożności w późniejszym okresie obserwacji. W Polsce odnotowano rosnącą liczbę zabiegów rekanalizacji wewnątrznaczyniowej żył głębokich z wszczepieniem stentu. Zabiegi

te są wykonywane zarówno w ostrej fazie zakrzepicy — jako uzupełnienie trombolizy, jak również w okresie późnym — przy przetrwałej niedrożności powodującej rozwój zespołu pozakrzepowego [65–67].

Dotychczas nie zostały przeprowadzone randomizowane badania potwierdzające skuteczność metod inwazyjnych oraz dotyczące doboru odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego w okresie po implantacji stentu.

Do wczesnej zakrzepicy w stencie dochodzi najczęściej na skutek błędu technicznego przy niewystarczającym dopływie i odpływie z jego obszaru. Po skutecznej technicznie wewnątrznaczyniowej rekanalizacji, powikłania zakrzepowe w leczonym odcinku występują u 1,5% chorych w okresie do 30 dni, a u 3% chorych w późniejszym okresie. Z tego powodu odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe, przeciwdziałające niedrożności stentu, jest kluczowe.

Autorzy wytycznych podkreślają, że ze względu na opisywane niepewne wskaźniki powikłań i niepowodzeń, metody leczenia wewnątrznaczyniowego nie powinny być stosowane rutynowo. Należy je zarezerwować dla chorych z objawami umiarkowanego do ciężkiego zespołu pozakrzepowego, przebiegającego z istotnym ograniczeniem sprawności i jakości życia [65–67]. Jednocześnie wysoki potencjał metod rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej sugeruje ich szersze wykorzystywanie w wyselekcjonowanych, najbardziej doświadczonych ośrodkach. Jednostki te oprócz dużego standardu zabiegów powinny zapewnić odpowiedni program obserwacji odległej wraz z możliwością przeprowadzenia wtórnych interwencji pozwalających utrzymać wieloletnią drożność.

Zalecenia

W okresie okołozabiegowym zaleca się stosowanie HNF lub HDCz w dawkach leczniczych z VKA przez 10 dni. Po osiągnięciu INR 2, 5–3, 5 (**Uwaga:** Cel terapeutyczny — INR 3) heparyny należy odstawić. Leczenie przeciwzakrzepowe VKA powinno być kontynuowane przez przynajmniej 6 miesięcy (INR 2, 5–3, 5). Wykorzystanie w ciągu 6 miesięcy po implantacji stentów żylnych zarówno doustnych inhibitorów czynnika Xa, jak i IIa nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych (nieznane są ich efektywność i bezpieczeństwo w tym wskazaniu) i dlatego budzi wiele kontrowersji.

Dalsze leczenie przeciwzakrzepowe powinno być indywidualizowane w zależności od rozległości przebytej zakrzepicy, rodzaju rekonstrukcji, czynników hemodynamicznych oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka, na przykład trombofilii.

Uzupełnieniem leczenia przeciwzakrzepowego powinno być wczesne uruchomienie oraz leczenie kompresyjne.

Uzupełnienie

Po konferencji uzgodnieniowej KP 2017, opublikowano wyniki randomizowanego badania EINSTEIN CHOICE (prowadzonego także w Polsce) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo 2 dawek rywaroksabanu (20 i 10 mg podawane raz na dobę) w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg u chorych z ŻChZZ, którzy w jednakowym stopniu wymagali przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej [68]. Ze względu na duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników i ich jakość, badanie to zostało omówione poniżej.

Do badania EINSTEIN CHOICE włączono 3396 pacjentów z potwierdzoną obiektywnym testem ŻChZZ, którzy ukończyli sześć-, dwunastomiesięczne długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe. Po tym okresie pacjentów przydzielano do 3 grup terapii eksperymentalnej z zastosowaniem 10 i 20 mg rywaroksabanu i 100 mg aspiryny kwasu acetylosalicylowego. Terapia eksperymentalna (przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa) trwała 12 miesięcy. Objawowe klinicznie nawroty ŻChZZ, w tym zgony z powodu ZTP (główny punkt końcowy efektywności), wystąpiły w okresie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u: 1,2% chorych otrzymujących 10 mg rywaroksabanu, 1,5% pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg, i u 4,4% pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy. Poważne powikłania krwotoczne (główny punkt końcowy bezpieczeństwa) wystąpiły u: 0,4% chorych otrzymujących 10 mg rywaroksabanu, 0,5% chorych stosujących 20 mg rywaroksabanu i 0,3% pacjentów otrzymujących aspirynę kwas acetylosalicylowy.

Częstość klinicznie istotnych powikłań krwotocznych (*clinically relevant nonmajor bleeding* wg klasyfikacji ISTH) wyniosła: 2% w grupie pacjentów otrzymujących 10 mg rywaroksabanu, 2,7% wśród chorych leczonych 20 mg rywaroksabanu i u 1,8% chorych otrzymujących aspirynę kwas acetylosalicylowy. Z powodu istotnych klinicznie powikłań krwotocznych, terapię przeciwzakrzepową przerwano na okres ponad 14 dni u: 1,1% chorych otrzymujących 10 mg rywaroksabanu, 1,5% pacjentów leczonych 20 mg rywaroksabanu i 1,1% chorych otrzymujących aspirynę kwas acetylosalicylowy.

Wynik badania EINSTEIN CHOICE wykazał, że ryzyko nawrotu ŻChZZ w trakcie stosowania przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, było statystycznie znacznie mniejsze w grupie chorych leczonych rywaroksabanem (niezależnie od dawki — 20 mg czy 10 mg) niż w grupie chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym. Podczas stosowania badanych leków ryzyko krwawienia nie wzrastało.

Należy podkreślić, że zredukowana dawka 10 mg rywaroksabanu nie była stosowana u chorych wymagających, z różnych wskazań (np. ciężkie wrodzone i nabyte

trombofilie), większych dawek leków przeciwzakrzepowych — rekomendowanych i zarejestrowanych w okresie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego [68].

Warto wspomnieć, że u chorych włączonych do badania EINSTEIN CHOICE nie oceniono przed randomizacją ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych, dlatego trudno ocenić potencjalny wpływ dawki 10 mg i 20 mg rywaroksabanu oraz 100 mg kwasu acetylosalicylowego na częstość powikłań krwotocznych w grupie pacjentów małego i umiarkowanego, a szczególnie w grupie dużego ryzyka krwawień.

Planowana jest wsteczna analiza wpływu 2 dawek rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego na częstość krwawień w wymienionych grupach ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Dopiero na tej podstawie możliwa będzie precyzyjna, rekomendacja dawki 10 mg rywaroksabanu u chorych obarczonych dużym ryzykiem nawrotu ŻChZZ (poza pacjentami np. z ciężkimi nabytymi i wrodzonymi trombofiliami) i krwawień.

Należy także podkreślić, że faza długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego trwała dłużej (6–12 mies.), a nie — jak jest rekomendowane w KP 2017, 3 miesiące.

Pomimo omówionych trudności interpretacyjnych badania EINSTEIN CHOICE wydaje się, że u chorych z idiopatyczną postacią ŻChZZ (duże ryzyko nawrotu ŻChZZ) i małym oraz umiarkowanym ryzykiem krwawień dawka 10 mg rywaroksabanu może stanowić efektywną i bezpieczną alternatywę dla 20 mg rywaroksabanu oraz skuteczniejszą i równie bezpieczną alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego, które stosowane są w okresie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Trudno jednoznacznie ocenić bezpieczeństwo zredukowanej dawki rywaroksabanu u chorych z dużym ryzykiem krwawień.

Uwaga: Rywaroksaban w dawce 10 mg nie został dotychczas formalnie zarejestrowany do stosowania w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej w krajach Unii Europejskiej.

W ostatnim czasie — już po przygotowaniu tekstu KP 2017 — ukazały się drukiem kolejne polskie wytyczne dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych operacyjnie, opublikowane w „Acta Angiologica”. Autorzy KP 2017 rekomendują ich stosowanie w codziennej praktyce klinicznej polskich szpitali [69].

Podziękowania

Autorzy KP 2017 dziękują Pani Profesor Anecie Undas za pomoc w przygotowaniu ostatecznej wersji wytycznych.

Piśmiennictwo

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315–352, doi: [10.1016/j.chest.2015.11.026](https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026), indexed in Pubmed: [26867832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/).
2. Risk of and Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Hospital Patients. *Phlebology*. 1998; 13(3): 87–97, doi: [10.1177/026835559801300302](https://doi.org/10.1177/026835559801300302).
3. Tomkowski WZ, Dybowska M, Kuca P, et al. AVTERS investigators. Effect of a public awareness campaign on the incidence of symptomatic objectively confirmed deep vein thrombosis: a controlled study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(11): 2287–2290, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04915.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04915.x), indexed in Pubmed: [22950807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950807/).
4. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243(1): 89–95, indexed in Pubmed: [16371741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371741/).
5. Dainty L, Maxwell GL, Clarke-Pearson DL, et al. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol*. 2004; 93(2): 366–373, doi: [10.1016/j.ygyno.2004.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.02.004), indexed in Pubmed: [15099947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15099947/).
6. Greer I. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *The Lancet*. 1999; 353(9160): 1258–1265, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)10265-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10265-9).
7. Anticoagulant therapy during pregnancy. *InPharma*. 2013; 15(1): 8–8, doi: [10.1007/bf03288080](https://doi.org/10.1007/bf03288080).
8. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl): 844S–886S, doi: [10.1378/chest.08-0761](https://doi.org/10.1378/chest.08-0761), indexed in Pubmed: [18574280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574280/).
9. Bates S, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016; 41(1): 92–128, doi: [10.1007/s11239-015-1309-0](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0).
10. Chan WS, Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism in pregnancy. W: van Beek EJR, Büller HR, Oudkerk M (red.). *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Wiley-Blackwell, Chichester. ; 2009: 353–371.
11. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood*. 2002; 100(10): 3470–3478, doi: [10.1182/blood-2002-03-0965](https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0965), indexed in Pubmed: [12393666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393666/).
12. Chmielewski D, Górecki A, Kusz D, et al. [Principles of prevention of venous thromboembolism in orthopedics and traumatology (updated on 02/18/2014)]. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2014; 16(2): 227–239, doi: [10.5604/15093492.1105250](https://doi.org/10.5604/15093492.1105250), indexed in Pubmed: [25041893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041893/).
13. Kim S, Bosque J, Meehan JP, et al. Increase in outpatient knee arthroscopy in the United States: a comparison of National Surveys of Ambulatory Surgery, 1996 and 2006. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(11): 994–1000, doi: [10.2106/JBJS.101618](https://doi.org/10.2106/JBJS.101618), indexed in Pubmed: [21531866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531866/).
14. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, et al. POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med*. 2017; 376(6): 515–525, doi: [10.1056/NEJMoa1613303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613303), indexed in Pubmed: [27959702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959702/).

15. Falck-Ytter Y, Francis C, Johanson N, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. *Chest*. 2012; 141(2), doi: [10.1378/chest.11-2404](https://doi.org/10.1378/chest.11-2404).
16. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RG, et al. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(9): 1461–1469, doi: [10.1111/jth.12655](https://doi.org/10.1111/jth.12655), indexed in Pubmed: [25040873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040873/).
17. van Adrichem RA, Nelissen RG, Schipper IB, et al. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(8): 1441–1448, doi: [10.1111/jth.12996](https://doi.org/10.1111/jth.12996), indexed in Pubmed: [25940206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940206/).
18. Thorilund JB, Juhl CB, Roos EM, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ*. 2015; 350: h2747, indexed in Pubmed: [26080045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080045/).
19. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016; 375(6): 534–544, doi: [10.1056/NEJMoa1601747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601747), indexed in Pubmed: [27232649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232649/).
20. Gibson CM, Chi G, Halaby R, et al. APEX Investigators. Extended-Duration Betrixaban Reduces the Risk of Stroke Versus Standard-Dose Enoxaparin Among Hospitalized Medically Ill Patients: An APEX Trial Substudy (Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention With Extended Duration Betrixaban). *Circulation*. 2017; 135(7): 648–655, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025427](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025427), indexed in Pubmed: [27881569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881569/).
21. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3060–3073, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1), indexed in Pubmed: [27375038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27375038/).
22. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2014; 14: 3033–3069, doi: [doi: 10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283), indexed in Pubmed: [25173341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173341/).
23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(9): 799–808, doi: [10.1056/NEJMoa1302507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507), indexed in Pubmed: [23808982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23808982/).
24. Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcanti RN, et al. EINSTEIN Investigators, EINSTEIN-PE Investigators, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
25. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(15): 1406–1415, doi: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638), indexed in Pubmed: [23991658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/).
26. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132(20): 1891–1897, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930), indexed in Pubmed: [26408273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408273/).
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541), indexed in Pubmed: [23216615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216615/).
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 709–718, doi: [10.1056/NEJMoa1113697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697), indexed in Pubmed: [23425163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425163/).
29. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1979–1987, doi: [10.1056/NEJMoa1210384](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384), indexed in Pubmed: [23121403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121403/).
30. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 366(21): 1959–1967, doi: [10.1056/NEJMoa1114238](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238), indexed in Pubmed: [22621626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621626/).
31. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 2119–2126, indexed in Pubmed: [26764429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764429/).
32. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007; 92(2): 199–205, indexed in Pubmed: [17296569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296569/).
33. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996; 125(1): 1–7, indexed in Pubmed: [8644983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8644983/).
34. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 336(6): 393–398, doi: [10.1056/NEJM199702063360601](https://doi.org/10.1056/NEJM199702063360601), indexed in Pubmed: [9010144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010144/).
35. Douketis J, Toseito A, Marcucci M, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(11): 2436–2442, doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x), indexed in Pubmed: [20723032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723032/).
36. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wisniewska J, et al. Accuracy of compression ultrasound in screening for deep venous thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost*. 2007; 97(2): 191–194, indexed in Pubmed: [17264946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264946/).
37. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012; 18(1): 20–26, doi: [10.1177/1076029611422363](https://doi.org/10.1177/1076029611422363), indexed in Pubmed: [21949040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949040/).
38. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W, et al. Wytyczne dotyczące profilaktyki I leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddanych leczeniu zachowawczemu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2016; 12: 67–91.
39. Bochenek T, Nizankowski R. The treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2012; 107(4): 699–716, doi: [10.1160/TH11-08-0565](https://doi.org/10.1160/TH11-08-0565), indexed in Pubmed: [22318218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318218/).
40. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous

- thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000; 84(5): 805–810, indexed in Pubmed: [11127860](#).
41. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014; 124(12): 1968–1975, doi: [10.1182/blood-2014-04-571232](#), indexed in Pubmed: [24963045](#).
 42. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314(7): 677–686, doi: [10.1001/jama.2015.9243](#), indexed in Pubmed: [26284719](#).
 43. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6): CD006650, doi: [10.1002/14651858.CD006650.pub3](#), indexed in Pubmed: [21678361](#).
 44. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 1028–1035, doi: [10.1111/jth.12923](#), indexed in Pubmed: [25827941](#).
 45. Prandoni P. Below-Knee Elastic Compression Stockings To Prevent the Post-Thrombotic Syndrome. *Annals of Internal Medicine.* 2004; 141(4): 249, doi: [10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004](#).
 46. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 130(18): 1636–1661, doi: [10.1161/CIR.000000000000130](#), indexed in Pubmed: [25246013](#).
 47. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 383(9920): 880–888, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61902-9](#), indexed in Pubmed: [24315521](#).
 48. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost.* 2014; 112(6): 1137–1141, doi: [10.1160/TH14-05-0430](#), indexed in Pubmed: [25183442](#).
 49. Kuo WT. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23(2): 167–79.e4; quiz 179, doi: [10.1016/j.jvir.2011.10.012](#), indexed in Pubmed: [22192633](#).
 50. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, et al. Catheter-directed interventions for acute pulmonary embolism. *J Vasc Surg.* 2015; 61(2): 559–565, doi: [10.1016/j.jvs.2014.10.036](#), indexed in Pubmed: [25524824](#).
 51. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(16): 1788–1830, doi: [10.1161/CIR.0b013e318214914f](#), indexed in Pubmed: [21422387](#).
 52. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129(4): 479–486, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544](#), indexed in Pubmed: [24226805](#).
 53. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(7): 409–415, doi: [10.1056/NEJM199802123380701](#), indexed in Pubmed: [9459643](#).
 54. Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, et al. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study. *Chest.* 2010; 137(4): 877–882, doi: [10.1378/chest.09-1533](#), indexed in Pubmed: [19880907](#).
 55. Stein PD, Matta F, Stein PD, et al. Vena cava filters in unstable elderly patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2014; 127: 222–225, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.11.003](#), indexed in Pubmed: [24280176](#).
 56. Stein PD, Matta F, Keyes DC, et al. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med.* 2012; 125(5): 478–484, doi: [10.1016/j.amjmed.2011.05.025](#), indexed in Pubmed: [22310013](#).
 57. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(16): 1675–1683, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.058](#), indexed in Pubmed: [24576432](#).
 58. Prasad V, Rho J, Cifu A. The inferior vena cava filter: how could a medical device be so well accepted without any evidence of efficacy? *JAMA Intern Med.* 2013; 173(7): 493–5; discussion 495, doi: [10.1001/jamainternmed.2013.2725](#), indexed in Pubmed: [23552611](#).
 59. Girard P, Meyer G, Parent F, et al. Medical literature, vena cava filters and evidence of efficacy. A descriptive review. *Thromb Haemost.* 2014; 111(4): 761–769, doi: [10.1160/TH13-07-0601](#), indexed in Pubmed: [24285013](#).
 60. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313(16): 1627–1635, doi: [10.1001/jama.2015.3780](#), indexed in Pubmed: [25919526](#).
 61. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373(6): 511–520, doi: [10.1056/NEJMoa1502000](#), indexed in Pubmed: [26095746](#).
 62. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1131–1141.
 63. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2413–2424, doi: [10.1056/NEJMoa1510991](#), indexed in Pubmed: [26559317](#).
 64. Tomkowski W, Chmielewski D, Gaciong Z, et al. Wytoczne postępowania w nagłych i planowych sytuacjach klinicznych, mo-

- gących zaistnień u chorych leczonych doustnymi, bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X oraz aktywnego czynnika II. *Acta Angiologica*. 2012; 18: 40–49.
65. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130(18): 1636–1661, doi: [10.1161/CIR.000000000000130](https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000130), indexed in Pubmed: [25246013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246013/).
66. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, et al. Society for Vascular Surgery, American Venous Forum. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014; 60(2 Suppl): 3S–59S, doi: [10.1016/j.jvs.2014.04.049](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049), indexed in Pubmed: [24974070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974070/).
67. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH, Wittens CHA, et al. Postintervention duration of anticoagulation in venous surgery. *Phlebology*. 2013; 28 Suppl 1: 105–111, doi: [10.1177/0268355513476415](https://doi.org/10.1177/0268355513476415), indexed in Pubmed: [23482544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482544/).
68. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1211–1222, doi: [10.1056/NEJMoa1700518](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518), indexed in Pubmed: [28316279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316279/).
69. Urbanek T, Krasieński Z, Kostrubiec M, et al. Wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych operacyjnie. *Acta Angiologica*. 2016; 22: 103–136.

Załącznik

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zakrzepicy żył głębokich w skali Wellsa

Cecha kliniczna	Liczba punktów
Nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	1
Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	1
Niedawne unieruchomienie w łóżku przez > 3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	1
Bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej ^a	1
Obrzęk całej kończyny dolnej ^a	1
Obwód goleni większy o > 3 cm w porównaniu z kończyną bezobjawową (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) ^a	1
Obrzęk ciastowaty (większy na kończynie objawowej) ^a	1
Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) ^a	1
Inne rozpoznanie — równie prawdopodobne jak rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich lub bardziej prawdopodobne	-2
Interpretacja	
Prawdopodobieństwo kliniczne	Suma
Małe	≤ 0
Umiarkowane	1–2
Duże	≥ 3

^aJeżeli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej (ZP) według skali Wellsa

Zmienna	Wersja oryginalna (liczba punktów)	Wersja uproszczona (liczba punktów)
Czynniki predysponujące		
Przebyta zakrzepica żył głębokich (ZZG) lub ZP	1,5	1
Przebyty w ciągu ostatnich 4 tygodni zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5	1
Nowotwór złośliwy (niewyleczony)	1	1
Objawy podmiotowe: krwioplucie	1	1
Objawy przedmiotowe		
Częstotliwość rytmu serca $\geq 100/\text{min}$	1,5	1
Objawy ZZG	3	1
Ocena kliniczna: inne rozpoznanie, mniej prawdopodobne niż ZP	3	1
Interpretacja		
Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy, wersja oryginalna skali) — suma punktów		
Małe 0–1	Umiarkowane 2–6	Duże ≥ 7
Prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja oryginalna) — suma punktów		
ZP mało prawdopodobna 0–4	ZP prawdopodobna > 4	
Prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja uproszczona) — suma punktów		
ZP mało prawdopodobna 0–1	ZP prawdopodobna ≥ 2	

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej (ZP) według zmodyfikowanej skali genewskiej

Zmienna	Wersja oryginalna (liczba punktów)	Wersja uproszczona (liczba punktów)
Czynniki predysponujące		
Wiek > 65 lat	1	1
Przebyta zakrzepica żył głębokich (ZZG) lub ZP	3	1
Zabieg chirurgiczny lub złamanie w ciągu ostatniego miesiąca	2	1
Nowotwór złośliwy (niewyleczony)	2	1
Objawy podmiotowe		
Jednostronny ból kończyny dolnej	3	1
Krwioplucie	2	1
Objawy przedmiotowe		
Tętno	75–94/min — 3	1
	$\geq 95/\text{min}$ — 5	2
Ból podczas ucisku żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	4	1
Interpretacja		
Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy, wersja oryginalna) — suma punktów		
Małe 0–3	Umiarkowane 4–10	Duże ≥ 11
Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy, wersja uproszczona) — suma punktów		
Małe 0–1	Umiarkowane 2–4	duże ≥ 5
Prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja oryginalna) — suma punktów		
ZP mało prawdopodobna 0–5	ZP prawdopodobna ≥ 6	
Prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja uproszczona) — suma punktów		
ZP mało prawdopodobna 0–2	ZP prawdopodobna ≥ 3	

Ocena rokowania w zatorowości płucnej

Czynnik rokowniczy	Skala PESI (liczba punktów)	Skala sPESI (liczba punktów)
Wiek	(lata)	I (jeśli > 80 lat)
Płeć męska	10	–
Nowotwór złośliwy	30	I
Przewlekła niewydolność serca	10	I
Przewlekła choroba płuc	10	
Tętno \geq 110/min	20	I
Skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mm Hg	30	I
Częstość oddechów > 30/min	20	–
Temperatura < 36°C	20	–
Zmiana stanu psychicznego	60	–
Wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem < 90%	20	I
Interpretacja skali PESI^a		
Liczba punktów	Ryzyko	
Klasa I: \leq 65 pkt	Bardzo małe (0–1,6%)	
Klasa II: 66–85 pkt	Małe (1,7–3,5%)	
Klasa III: 86–105 pkt	Umiarkowane (3,2–7,1%)	
Klasa IV: 106–125 pkt	Duże (4,0–11,4%)	
Klasa V: > 125 pkt	Bardzo duże (10–24,5%)	
Interpretacja skali sPESI^a		
Liczba punktów	Ryzyko	
0 pkt	1,0% (95% CI: 0–2,1%)	
\geq 1	10,9% (95% CI: 8,5–13,2%)	

Na podstawie wytycznych *European Society of Cardiology* (2014)

PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) — wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej, sPESI (*simplified PESI*) — uproszczona skala PESI

^aRyzyko zgonu w ciągu 30 dni w zależności od liczby punktów

Skala padewska — pacjenci internistyczni

Czynna choroba nowotworowa	3 pkt
Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	3 pkt
Unieruchomienie \geq 3 dni	3 pkt
Rozpoznana trombofilia wrodzona lub nabyta	3 pkt
Uraz lub zabieg operacyjny (\leq 1 miesiąca)	2 pkt
Wiek \geq 70. roku życia	1 pkt
Niewydolność serca lub oddychania	1 pkt
Świeży zawał lub udar niedokrwieny mózgu	1 pkt
Ostre zakażenie lub choroba reumatyczna	1 pkt
Otyłość (<i>body mass index</i> \geq 30 kg/m ²)	1 pkt
Leczenie hormonalne	1 pkt

Interpretacja: \geq 4 pkt — duże ryzyko