

Wybrane zagadnienia z prewencji i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie sympozjum EXTEND-*Thrombosis Expert Forum* — punkt widzenia internisty i angiologa

Selected problems in prophylaxis and treatment venous thromboembolism based on symposium EXTEND-*Thrombosis Expert Forum* — internal and angiological point of view

Arkadiusz Niklas, Andrzej Tykarski

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), zakrzepica żył głębokich (DVT) i zatorowość płucna (PE), mimo ogromnego postępu, jaki się dokonał w ostatnich 30 latach w medycynie, wciąż są istotnymi czynnikami ryzyka chorobowości i śmiertelności. Szacuje się, że w Europie VTE jest przyczyną ponad 500 000 zgonów rocznie, a w Stanach Zjednoczonych — 300 000. W wielu badaniach klinicznych wykazano skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej zarówno u pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych i chirurgicznych, jak i u chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

W niniejszym artykule zaprezentowano wytyczne dotyczące prewencji i leczenia VTE w odniesieniu do wybranych badań epidemiologicznych i klinicznych w różnych przypadkach, między innymi u chorych internistycznych hospitalizowanych w trybie ostrym, u pacjentów onkologicznych, u chorych z DVT, PE, zespołem pozakrzepowym itp., przedstawione podczas sympozjum EXTEND-*Thrombosis Expert Forum* w Barcelonie 13 i 14 października 2011 roku. Mimo łatwego dostępu do zaleceń opracowanych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM) często nie stosuje się należytej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wynika to często z niedoszacowania ryzyka i z obawy przed powikłaniami krwotocznymi leczenia przeciwzakrzepowego. Zwiększenie świadomości ryzyka VTE i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki poprzez szeroko pojętą edukację oraz jak najszybszą implementację wytycznych do rutynowego postępowania może istotnie zmniejszyć śmiertelność w omawianych grupach chorych.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 55–67

Słowa kluczowe: zakrzepica żył głębokich, zespół pozakrzepowy, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka i leczenie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: tykarski@o2.pl

ABSTRACT

In spite of large advance in medicine during last 30 years, venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are still important risk factors of morbidity and mortality. In Europe VTE is cause of over 500,000 and in USA 300,000 death per annum. Many clinical trials prove effectiveness of VTE prophylaxis in medical patients, surgical patients and intensive-care unit patients. This paper presents guidelines of VTE prophylaxis and treatment according selected epidemiological and clinical trials in different cases e.g. in patients admitted to hospital with an acute medical illness, in cancer patients, in patients with DVT, PE and post-thrombotic syndrome presented in Barcelona during symposium EXTEND-Thrombosis Expert Forum (13–14th October 2011). In spite of easy access to recommendation prepared according evidence-based medicine (EBM) the prophylaxis is very often inadequate. This may be result of underestimated risk and fear of hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Increase awareness of VTE risk and implementation of proper prophylaxis may significantly decrease morbidity and mortality in discussed group of patients.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 55–67

Key words: *deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, venous thromboembolism, prophylaxis and treatment*

W dniach 13–14 października 2011 roku w Barcelonie odbyła się konferencja EXTEND-Thrombosis Expert Forum sponsorowana przez firmę *GlaxoSmithKline*. Uczestniczyli w niej internści, angiolodzy, chirurdzy naczyniowi, ortopedzi i onkolodzy z 12 krajów. Konferencja składała się z części wykładowej oraz z interaktywnych warsztatów. Wykłady i część praktyczną prowadzili: Alexander Cohen z Kliniki Chirurgii Naczyniowej *King's College Hospital* w Londynie, Juan Arcelus z Kliniki Chirurgii *Hospital Universtario Virgen de las Nieves* w Granadzie, Michael Lassen z Kliniki Ortopedii *University Hospital Glostrup* w Kopenhadze oraz Mario Mandala z Kliniki Onkologii *Riunity Bergamo Hospital*. Podczas warsztatów omawiano przypadki pacjentów internistycznych, onkologicznych oraz ortopedycznych. Moderatorami dyskusji byli wymienieni wyżej wykładowcy. Część warsztatowa była okazją do wymiany doświadczeń między „zabiegowcami” i „niezabiegowcami” z różnych krajów. Nierzadko burzliwe dyskusje nad lokalnymi schematami postępowania u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) uwidoczniły różnice w interpretacji i wdrażaniu wytycznych w różnych krajach.

Konferencję otworzył wykład Alexandra Cohena dotyczący epidemiologii oraz wytycznych postępowania w VTE.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowość płucna

(PE, *pulmonary embolism*), mimo ogromnego postępu, jaki się dokonał w ostatnich 30 latach w medycynie, wciąż są istotnymi czynnikami ryzyka chorobowości i śmiertelności. Szczegółowe dane są trudno dostępne, ponieważ VTE jest wciąż trudnym problemem diagnostycznym. Jej przebieg jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Pierwszym symptomem często jest zakończona zgonem PE. Zwiększenie dostępności do nowoczesnych technik obrazowania (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) w ostatnich latach poprawiło rozpoznawalność PE *antemortem*. W latach 70. XX wieku (praca Goldhabera) wykazano, że tylko u 30% pacjentów prawidłowo, przyżyciowo rozpoznano PE [1]. W następnej dekadzie sytuacja nie uległa istotnej poprawie — nadal u mniej niż 1/3 chorych prawidłowo dokonywano rozpoznania PE [2]. W latach 90. XX wieku w badaniach Pinedy i wsp. [3] wykazano, że PE wciąż stanowi problem diagnostyczny — tylko u 45% chorych za życia poprawnie dokonano rozpoznania. Brak rutynowo przeprowadzonego badania sekcyjnego prowadzi do tego, że wiele przypadków PE zakończonych zgonem pozostaje nierozpoznanych. W ostatnich latach w Polsce i na świecie zmniejsza się liczba wykonywanych badań pośmiertnych. Powoduje to niedoszacowanie częstości występowania VTE i jej powikłań. Przyjmuje się, że na każdy przypadek rozpoznanej pełnoobjawowej PE niezakończonej zgonem przypada 2,5 pacjenta z zakończoną zgonem PE stwierdzoną w badaniach *postmortem*

[4]. Na podstawie symulacji statystycznych obliczono tak zwany wskaźnik zapadalności (*attack rate*) dla VTE, który wynosi 148/100 000 pacjentolat (65/100 000 dla VTE niezwiązanej z hospitalizacją i 83/100 000 dla VTE związanej z hospitalizacją), a dla PE — 95/100 000 pacjentolat (odpowiednio 28/100 000 i 67/100 000 dla PE niezwiązanej i związanej z hospitalizacją). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Szacuje się, że w Europie jest ona przyczyną ponad 500 000 zgonów rocznie, a w Stanach Zjednoczonych — 300 000 zgonów rocznie. Z badania VITAE prowadzonego w 6 krajach Unii Europejskiej wiadomo, że 370 000 zgonów rocznie jest następstwem VTE. Około 75% z nich jest następstwem VTE związanej z hospitalizacją [5]. Na świecie co najmniej 3 miliony pacjentów umierają w ciągu roku z powodu VTE. Ekstrapolując dane amerykańskie, można przyjąć, że w Polsce PE może być przyczyną 25 000–33 000 zgonów rocznie [6].

Do czynników ryzyka VTE, według polskiego konsensusu dotyczącego profilaktyki i leczenia VTE zaktualizowanego w styczniu 2009 roku, zalicza się: unieruchomienie, uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie, ciążę, połów, wiek powyżej 40 lat, nowotwór złośliwy, wcześniej przebytą zakrzepicę żylną i przebyty zator tętnicy płucnej, odwodnienie, terapię hormonalną (hormonalna terapia zastępcza oraz antykoncepcja), żylaki, otyłość oraz trombofilię. Doktor Cohen rozszerzył tę listę dodatkowo o: polycytemię, niewydolność serca, niewydolność oddechową, porażenie kończyn dolnych, zespół nerczycowy, choroby zapalne jelit. U operowanych pacjentów hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych blisko 24% częściej wystąpi DVT lub PE (wskaźnik ryzyka populacyjnego [AR, *attributable risk*] 23,8%; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 20,3–27,3), zaś chorzy hospitalizowani na oddziałach internistycznych będą o 21,5% częściej narażeni na ryzyko wystąpienia PE lub DVT [7]. Wybrane czynniki ryzyka VTE wraz ze wskaźnikiem ryzyka populacyjnego zebrano w tabeli 1.

W wielu badaniach klinicznych wykazano skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej zarówno u pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych i chirurgicznych, jak i u chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Ci ostatni są 2-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie groźnych powikłań VTE (ryc. 1).

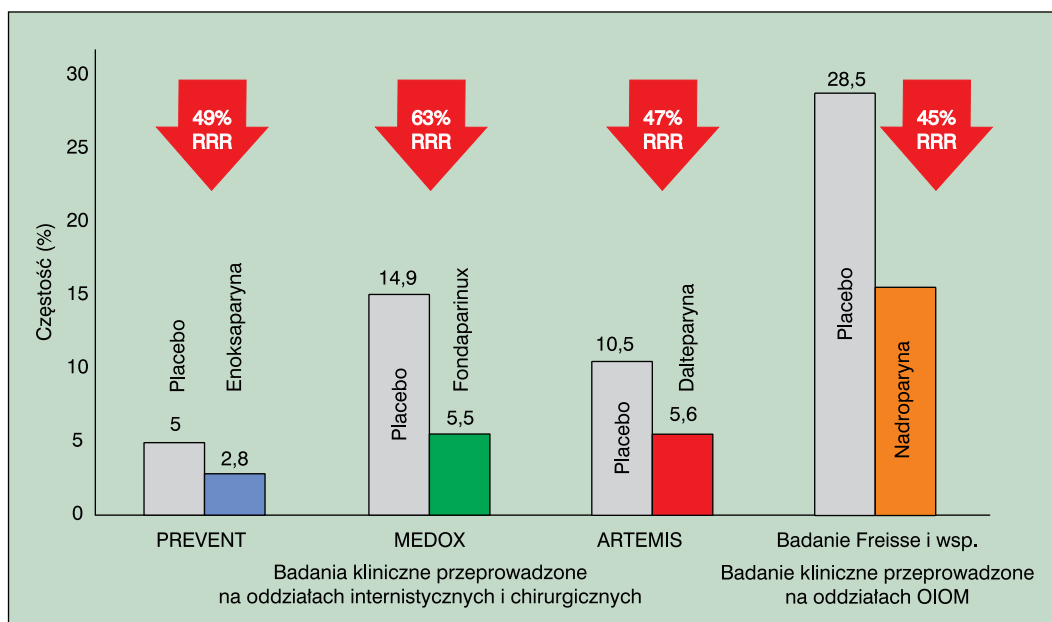
Wytyczne *American College of Chest Physicians* (ACCP) z 2008 roku są jasne — u wszystkich chorych internistycz-

Tabela 1. Wskaźnik ryzyka populacyjnego wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (na podstawie [7])

Czynnik ryzyka	AR (95% CI)
Hospitalizacja z zabiegiem chirurgicznym	23,8 (20,3–27,3)
Hospitalizacja bez zabiegu chirurgicznego	21,5 (17,3–25,6)
Nowotwór złośliwy	18,0 (13,4–22,6)
Niewydolność serca	9,5 (3,3–15,8)
Schorzenia neurologiczne z porażeniem kończyn	6,9 (3,5–10,2)

AR (*attributable risk*) — wskaźnik ryzyka populacyjnego; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

nych hospitalizowanych w trybie ostrym, na przykład z powodu ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności oddechowej czy u chorych leżących obciążonych dodatkowym czynnikiem ryzyka, takim jak choroba nowotworowa, infekcja czy porażenie kończyn, należy włączyć profilaktykę farmakologiczną opartą na podawaniu heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), lub fondaparinuxu (klasa zaleceń IA). U pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej obarczonych średnim ryzykiem wystąpienia VTE należy włączyć UFH lub LMWH (klasa zaleceń IA), a u chorych obciążonych wysokim ryzykiem VTE — LMWH (klasa zaleceń IA) [8]. Mimo że zalecenia są tak czytelne i proste, ich wdrożenie w codziennej praktyce klinicznej wciąż stanowi problem. W trakcie sympozjum EXTEND szeroko dyskutowano wyniki badania ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) i różnice w uzyskanych wynikach w zależności od kraju biorącego w nim udział. Do tego wielośrodkowego (358 szpitali), przekrojowego badania obserwacyjnego, prowadzonego od sierpnia 2006 roku do stycznia 2007 roku, włączono 68 163 chorych z 32 państw na 6 kontynentach. W badaniu tym oceniono liczbę pacjentów o zwiększonym ryzyku VTE hospitalizowanych z przyczyn nagłych oraz ustalono odsetek pacjentów poddanych profilaktyce przeciwzakrzepowej zgodnej z zaleceniami wytycznych ACCP z 2004 roku. Na oddziałach chirurgicznych leczono 30 827 (45%) chorych, a 37 356 (55%) — na oddziałach internistycznych. Zgodnie z wytycznymi ACCP z 2004 roku

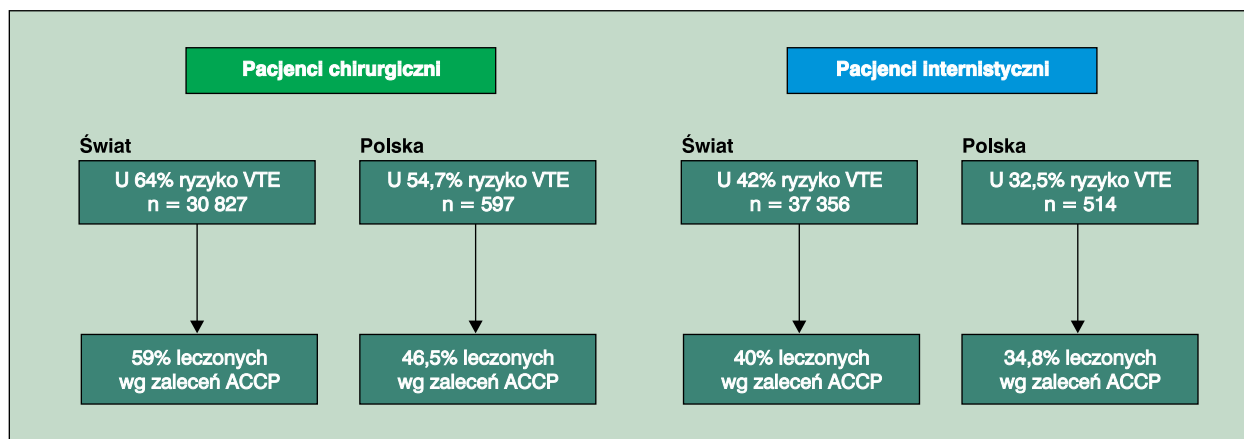


Rycina 1. Częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w różnych badaniach klinicznych w zależności od zastosowanego leczenia profilaktycznego; RRR (*relative risk reduction*) — redukcja ryzyka względnego; OIOM — oddział intensywnej opieki medycznej

35 329 pacjentów (35,6–72,6%; średnio 51,8%) cechowało zwiększone ryzyko VTE, w tym 19 842 (44,1–80,2%; średnio 64,4%) pacjentów z oddziałów chirurgicznych i 15 487 chorych (21,1–71,2%; średnio 41,5%) z oddziałów internistycznych. Proporcje liczby pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych o zwiększonym ryzyku VTE były zróżnicowane regionalnie i wahały się od 31% (Węgry) do 63% (Francja), a odsetek chorych stosujących zalecaną przez ACCP profilaktykę wynosił od 18% (Rumunia) do 70% (Niemcy). W przypadku pacjentów leczonych na oddziałach chirurgicznych proporcje te przedstawiały się następująco: od 55% (Grecja) do 78% (Francja) i od 55% (Portugalia) do 92% (Niemcy). Zalecaną przez ACCP profilaktykę stosowało 11 613 (0,2–92,1%; średnio 58,5%) pacjentów chirurgicznych oraz 6119 (3,1–70,4%; średnio 39,5%) pacjentów internistycznych należących do grupy ryzyka VTE [9]. Polską część badania ENDORSE przeprowadzono w 10 losowo wybranych szpitalach (celowo pominięto ośrodki akademickie, by zebrane dane odzwierciedlały sytuację typową dla codziennej praktyki szpitalnej). Do badania włączono 2673 pacjentów zarejestrowanych w 10 szpitalach — 1092 (40,9%) chorych leczono na oddziałach chirurgicznych, a 1581 (59,1%) na oddziałach internistycznych. Spośród wszystkich włączonych do badania pacjentów 1111 (41,6%) cechowało zwiększone ryzyko VTE. W grupie tej było 597 chorych

(54,7% z 1092) hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych. U 404 (67,7%) z nich zastosowano jakąkolwiek profilaktykę, a u 396 (66,3%) — profilaktykę zgodną z wytycznymi ACCP. Spośród 1581 pacjentów leczonych na oddziałach internistycznych u 514 (32,5%) stwierdzono zwiększone ryzyko VTE. U 239 (46,5%) zastosowano jakąkolwiek profilaktykę, a u 179 (34,8%) — profilaktykę według zaleceń ACCP. Zatem odsetek pacjentów zagrożonych VTE stosujących w Polsce zalecaną profilaktykę nie odbiegał od danych globalnych. Był on jednak znacznie niższy niż w Republice Czeskiej oraz na Słowacji i dużo mniejszy niż w Niemczech, które są europejskim liderem w dziedzinie profilaktyki przeciwzakrzepowej wśród krajów uczestniczących w badaniu [10] (ryc. 2).

W szpitalach na całym świecie i w Polsce u ponad 40% chorych hospitalizowanych z przyczyn nagłych ryzyko VTE jest zwiększone. Tylko niewielka część z nich jest poddana odpowiedniej, zgodnej z wytycznymi, profilaktyce. Ryzyko VTE jest szczególnie niedoszacowane u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych. Co wielokrotnie podkreślano w dyskusji nad wynikami badania ENDORSE, istnieje pilna potrzeba wdrożenia zdecydowanych działań w celu zapewnienia chorym z grup ryzyka VTE właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Omawiano także szczegółowe wytyczne ACCP z 2008 roku opublikowane w czasopiśmie



Rycina 2. Wyniki badania ENDORSE w Polsce i w całej populacji; VTE (*venous thromboembolism*) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; ACCP — *American College of Chest Physicians*

Chest. Polskie wytyczne zostały opublikowane w 2009 roku [11]. Duży nacisk, zarówno w części teoretycznej, jak i w czasie interaktywnych warsztatów, położono na trombolizę w PE. Zgodnie z polskim konsensusem profilaktyki i leczenia VTE jest ona wskazana u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z masywną PE, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do tego leczenia (zalecenie klasy A). Można ją także rozważać, ze względu na zwiększone ryzyko zgonu, u chorych w stabilnym stanie hemodynamicznym z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją prawej komory (zalecenie klasy C). Jeżeli tromboliza jest przeciwwskazana, to należy rozważyć mechaniczne techniki przecewninkowe lub otwartą chirurgiczną trombektomię (zalecenie klasy C) [8]. Omówiono także leczenie trombolityczne w DVT. Zgodnie z polskimi zaleceniami trombolizę przecewninkową należy rozważać w przypadku DVT w odcinku proksymalnym, a zwłaszcza w zakrzepicy w odcinku udowo-biodrowym u młodych pacjentów obarczonych niskim ryzykiem krwawienia, gdyż w tej sytuacji ryzyko przewlekłej niewydolności żylniej jest większe niż w przypadku bardziej dystalnej DVT (zalecenie klasy B) [8, 11]. Doktor Cohen odniósł się także do zaleceń dotyczących filtrów wszczepianych do żyły głównej dolnej. W polskim konsensusie jest to wskazane u pacjentów z PE lub DVT w odcinku proksymalnym, u których występują przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego lub doszło do powikłań uniemożliwiających kontynuację terapii przeciwzakrzepowej oraz nawrotu PE mimo odpowiedniej terapeutycznej antykoagulacji (zalecenie klasy B) [8, 11]. Na zakończenie swojego pierwszego wykładu Dr Cohen wspominał o roli właściwie prowadzonej

kompresjoterapii. W zaleceniach ACCP jest ona szczególnie rekomendowana u chorych z objawową, proksymalną DVT w prewencji zespołu pozakrzepowego przez ponad 2 lata. Istnieją dane kliniczne wskazujące, że wdrożenie takiego postępowania może ograniczyć wystąpienie zespołu pozakrzepowego o ponad 50% [12, 13]. Mimo że w ostatnich latach coraz więcej firm promuje aparaturę do prowadzenia przerywanego ucisku pneumatycznego, Dr Cohen nie zarekomendował zastosowania tej metody w prewencji VTE u pacjentów internistycznych, z uwagi na brak badań klinicznych opartych na EBM. Rozczarowały też wyniki badania CLOTS u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu — zastosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) w tej grupie chorych nie wpłynęło na częstość występowania DVT, obserwowano natomiast istotnie więcej przypadków uszkodzenia skóry i tkanki podskórnej (owrzodzenia, zmiany nekrotyczne) [14].

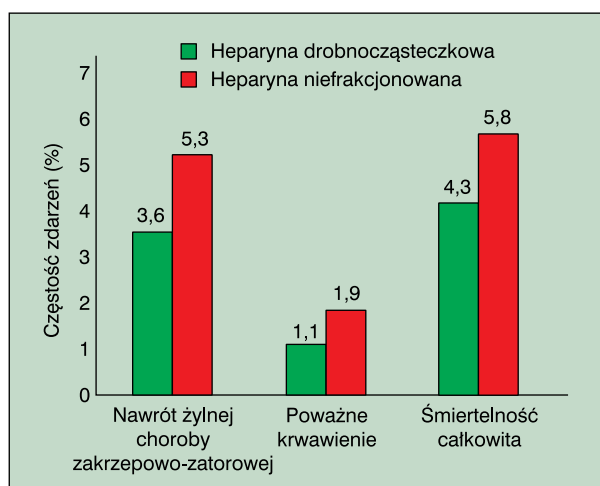
W kolejnym wykładzie Dr Cohen omawiał najczęstsze powikłania VTE — zespół pozakrzepowy i przewlekłe nadciśnienie płucne w przebiegu PE. Po 5 latach od wystąpienia DVT u około 1/3 chorych rozwija się zespół pozakrzepowy. Do czynników ryzyka zalicza się: podeszły wiek, otyłość, wystąpienie DVT w drugiej kończynie, obecną zakrzepicę w odcinku biodrowo-udowym oraz niedostateczną terapię doustnym antykoagulantem. Ważnym czynnikiem ryzyka zespołu pozakrzepowego jest także brak rekanalizacji zajętej żyły w ciągu 6 miesięcy. Dyskusyjnym i kontrowersyjnym czynnikiem ryzyka pozostaje występowanie refluksu żylnego. W obrazie klinicznym dominują między innymi: ból, obrzęk kończyny, hiperpigmentacja, zmiany troficzne skóry i owrzodzenie żylnie [15, 16]. Najpoważniejszym powikłaniem VTE

jest PE. W jej przebiegu u do 5% pacjentów rozwinię się nadciśnienie płucne. Skumulowane ryzyko jego wystąpienia w następstwie ostrej PE wynosi 1% w ciągu 6 miesięcy, 3,1% w ciągu roku i 3,8% w ciągu 2 lat [17]. W początkowej fazie przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Najczęściej chorzy zgłaszają postępującą duszność, a w badaniu przedmiotowym występują inne objawy hipoksemii oraz objawy niewydolności prawokomorowej. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący — śmiertelność wynosi 4–20% rocznie. Zakrzepica żył głębokich i jej odległe powikłania (zespół pozakrzepowy, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne) dodatkowo zwiększają długotrwałą chorobowość pacjentów oraz koszty publicznej opieki zdrowotnej. Dane z Wielkiej Brytanii wskazują, że całkowity koszt leczenia pacjentów z VTE w 1993 roku wyniósł 235–257 milionów funtów, a w 2007 roku pośrednie i bezpośrednie koszty leczenia wzrosły do 640 milionów funtów [18]. Jeśli doliczy się do tego koszty długotrwałego leczenia następstw zespołu pozakrzepowego, to wydatki przekroczyć miliard funtów rocznie.

Podstawą leczenia VTE są trzy grupy leków — UFH, LMWH oraz antagoniści witaminy K. Heparyna jest znana od 1916 roku — jej działanie opisali MacLean i Howell. Pierwszy raz podano ją człowiekowi w 1937 roku. Jej stosowanie ograniczają podawanie parenteralne oraz miejscowe reakcje uczuleniowe w miejscu wkłucia. Długotrwałe podawanie UFH prowadzi do zwiększenia ryzyka osteoporozy i zespołu HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*). Choć występuje on rzadko, to powoduje groźne następstwa. Leczenie za pomocą UFH wymaga monitorowania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i liczby płytek. Na sympozjum EXTEND zaprezentowano metaanalizę dotyczącą leczenia VTE antagonistami witaminy K. Dotyczyła ona 8 badań klinicznych, w których brało udział 2994 chorych. Wykazano w niej, że istotnie większą redukcję nawrotów VTE uzyskano u pacjentów, u których leczenie wydłużono ponad standardowy okres w porównaniu z krótszym podawaniem doustnego antykoagulantu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,18; 95% CI 0,13–0,26). Korzystny efekt utrzymywał się tak długo, jak długo kontynuowano leczenie. Jednocześnie odnotowano większą liczbę powikłań krwotocznych w grupie chorych poddanych przedłużonemu leczeniu. Poważne krwawienie występowało istotnie częściej u pacjentów, u których wydłużono okres podawania antagonistów witaminy K (OR = 4,87; 95% CI 1,31–18,15) [19]. Leka-

rze praktycy rozpoczynający leczenie VTE do niedawna stawali przed dylematem, czy zaczynać je od podawania UFH czy LMWH. Według polskiego konsensusu dożylnie podawanie UFH w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m./h) powinno być poprzedzone podaniem bolusa UFH (nie mniej niż 5000 j.m.). Takie leczenie wymaga hospitalizacji i jest obecnie rzadko stosowane. Jeżeli jednak w początkowym leczeniu DVT zastosuje się UFH, należy szybko uzyskać (w ciągu 24 h) i utrzymać APTT w przedziale terapeutycznym (wydłużenie 1,5–2,5 razy w stosunku do wartości kontrolnej) (zalecenie klasy A). Wyniki randomizowanych badań klinicznych rozwiąły te wątpliwości. Wykazały, że LMWH podawane podskórnie powinny zastąpić UFH w leczeniu DVT [8]. Na spotkaniu EXTEND zaprezentowano metaanalizę 23 badań z udziałem 473 chorych z rozpoznaną ostrą PE. Spośród nich 55% chorych było leczonych ambulatoryjnie, a pozostałych hospitalizowano. W metaanalizie tej wykazano, że ustalona dawka LMWH podawana podskórnie była bardziej efektywna i bezpieczniejsza niż podawanie UFH podskórnie lub dożylnie w dawce zależnej od APTT [20]. Częstość występowania głównych punktów końcowych przedstawiono na rycinie 3.

W innych badaniach także potwierdzono, że LMWH są bardziej skuteczne niż UFH u pacjentów z PE w początkowym okresie leczenia. Zgodnie z wytycznymi ACCP i polskim konsensem leczenie przeciwzakrzepowe należy rozpoczynać od podawania LMWH (zalecenie klasy A) [8, 11]. Podawanie LMWH może istotnie skrócić



Rycina 3. Metaanaliza 23 badań klinicznych dotyczących leczenia zatorowości płucnej heparyną drobnocząsteczkową i heparyną niefrakcjonowaną — częstość wystąpienia głównych punktów końcowych (na podstawie [20])

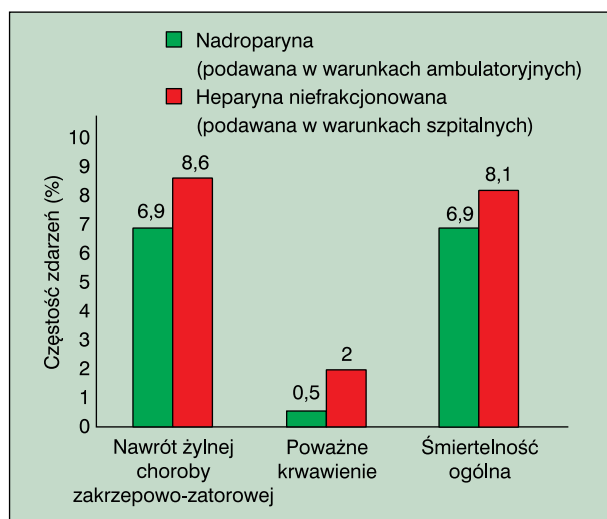
Tabela 2. Początkowe leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej różnymi heparynami (na podstawie [21–23])

	Koopman i wsp. [22]		Levine i wsp. [21]		The Columbus Investigators [23]	
	UFH n = 202	Nadroparyna n = 202	UFH n = 253	Enoksaparyna n = 247	UFH n = 511	Rewiparyna n = 510
Średnio okres hospitalizacji (dni)	8,1	2,7	6,5	1,1	9,4	6,4
Wyłącznie leczenie ambulatoryjne	0,0	36%	0,0	49%	0,0	36%

UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana

czas hospitalizacji u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie VTE. Przedstawiono wyniki badań, które wykazały, że chorzy leczeni za pomocą LMWH krócej przebywali w szpitalu, a u dużego odsetka pacjentów hospitalizacja w ogóle nie była konieczna (tab. 2) [21–23].

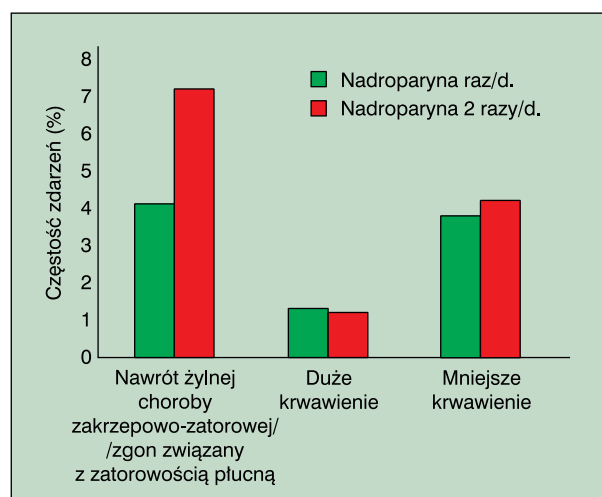
Przedstawiono wyniki badania Koopman i wsp. [22] porównujące leczenie początkowe nadroparyną w warunkach ambulatoryjnych w dawce dostosowanej do masy ciała i UFH w dawce zależnej od APTT w warunkach szpitalnych u 400 chorych z ostrą proksymalną DVT. Leczenie nadroparyną podawaną 2 razy dziennie w warunkach ambulatoryjnych okazało się bezpieczne i skuteczne. Oceniano następujące parametry: nawrót zakrzepicy, duże krwawienie, śmiertelność ogólną. Dodatkowo wykazano znamienne różnice w ocenie określonych parametrów jakości życia (aktywność fizyczna i funkcjonowanie społeczne) w grupie pacjentów leczonych nadroparyną w warunkach ambulatoryjnych w porównaniu z leczeniem za pomocą UFH w warunkach szpitalnych. Wyniki przedstawiono na rycinie 4 [22].



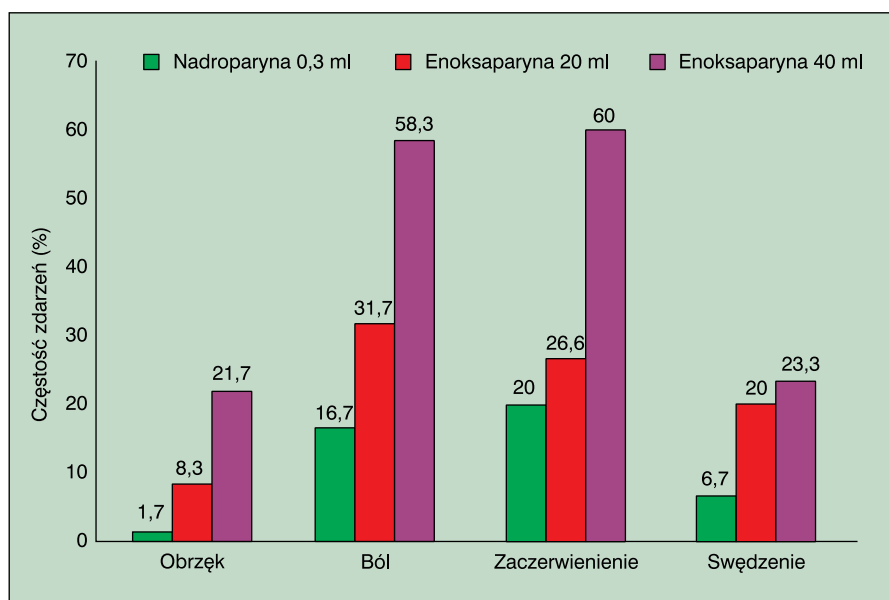
Rycina 4. Porównanie leczenia nadroparyną i heparyną niefrakcjonowaną chorych z ostrą proksymalną zakrzepicą żył głębokich (na podstawie [22])

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się LMWH w dawce jednorazowej. Z oczywistych względów poprawia to *compliance* i wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. Istnieją dane dotyczące nadroparyny, zgodnie z którymi jej podawanie raz na dobę jest bezpieczne i skuteczne u chorych leczonych z powodu DVT. Na sympozjum EXTEND zaprezentowano między innymi wyniki badania Charbonnier i wsp. [24], w którym obserwowano istotnie mniejszą częstość nawrotów DVT i zgonów spowodowanych PE przy porównywalnej częstości wystąpienia dużych krwawień w przypadku podawania nadroparyny raz na dobę. Mniejsze krwawienia obserwowano minimalnie rzadziej także w przypadku stosowania tej heparyny w dawce jednorazowej (ryc. 5) [24].

Nadroparyna jest solą wapniową o masie 4300 Da powstałą przez depolimeryzację heparyny. Jej unikatowa budowa chemiczna sprawia, że jest szczególnie bezpieczna i charakteryzuje się mniejszą liczbą typowych dla LMWH działań niepożądanych (ryc. 6) [25].



Rycina 5. Porównanie leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nadroparyną w dawce raz na dobę w porównaniu z dawką dwa razy na dobę (na podstawie [24])



Rycina 6. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych u chorych leczonych nadroparyną i enoksaparyną (na podstawie [25])

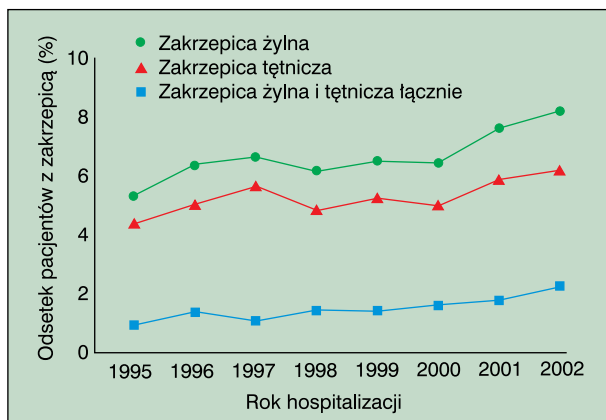
Wyniki powyższych badań pozwoliły sformułować następujące zalecenia ujęte w wytycznych ACCP i polskim konsensusie: LMWH charakteryzują się stałą zależnością efektu od dawki oraz przewidywalną dostępnością biologiczną po podaniu podskórnym. Nie wymagają monitorowania laboratoryjnego, poza oceną liczby płytek. Potrzeba monitorowania aktywności anty-Xa jest ograniczona do indywidualnego dawkowania poszczególnych preparatów w przypadku współistniejącej niewydolności nerek lub otyłości. Leki te można podawać raz na dobę. Te właściwości sprawiają, że LMWH są preferowanymi lekami u pacjentów z niepowikłaną DVT leczonych w trybie ambulatoryjnym [8, 11].

Standardowe, długotrwałe leczenie VTE jest oparte na podawaniu doustnie preparatów antywitaminsy K, których dawka powinna być modyfikowana w celu utrzymania międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w przedziale 2–3 (docelowy INR 2,5) (zalecenie klasy A). Wartości INR powyżej 4 wiążą się ze wzrostem częstości występowania powikłań krwotocznych. Podawanie antywitaminsy K można rozpoczynać już w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień. Heparynę niefrakcjonowaną lub LMWH należy podawać przez co najmniej 5 dni, a jej podawanie przerwać, kiedy u pacjenta zostaną uzyskane stabilne wartości INR w przedziale terapeutycznym 2–3 [8, 11].

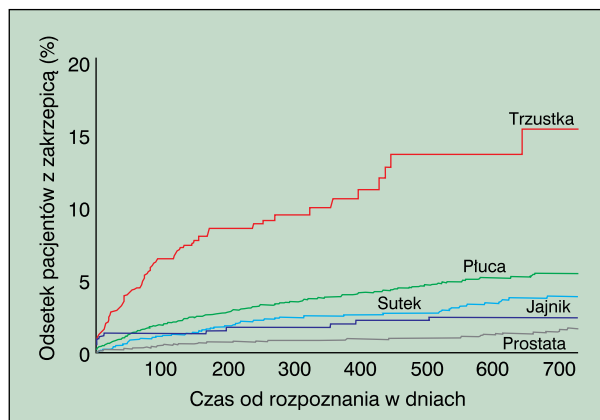
Kolejny wykład na spotkaniu EXTEND wygłosił onkolog — Dr Mario Mandala. Przedstawił sytuację epidemiologiczną, profilaktykę i leczenie VTE u pacjentów z chorobą nowotworową. Jest to poważny i jakże często niedoceniany problem kliniczny, który stanowi drugą pod względem częstości przyczynę zgonu u chorych onkologicznych [26]. U pacjentów leczonych ambulatoryjnie chemioterapią VTE jest pierwszą przyczyną zgonów [27]. U ponad 20% chorych z nowotworem w ciągu ich całego życia wystąpi przynajmniej jeden epizod VTE [28]. Co interesujące, odsetek pacjentów z nowotworem i zakrzepicą, zarówno tętniczą, jak i żylną, zwiększa się w ostatnich latach, co może wskazywać na ciągłe niedoszacowanie częstości występowania tego problemu (ryc. 7) [29].

Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową najczęściej powodują nowotwory: trzustki, mózgu, macicy, nerki, żołądka, gruczołu krokowego, płuc, odbytnicy i jajnika. Dotyczy to zarówno nowotworów dobrze odgraniczonych, jak i tych z już występującymi przerzutami (ryc. 8, 9) [30–32].

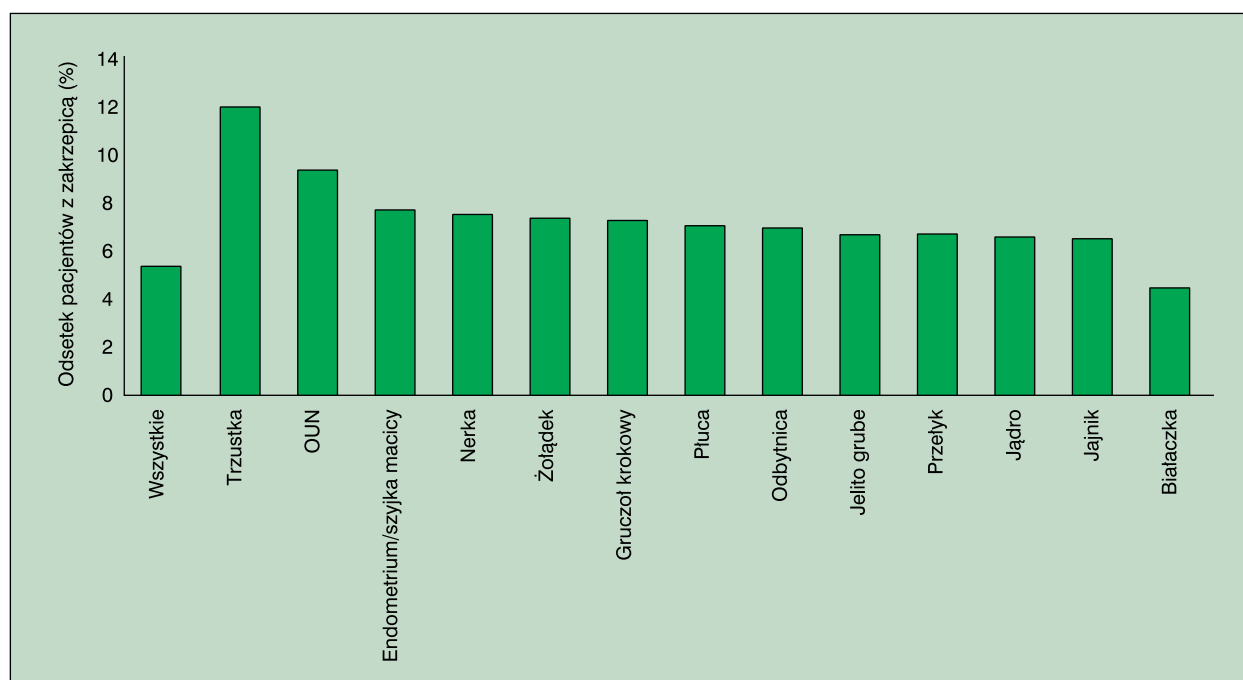
Czynnikami ryzyka wystąpienia VTE u pacjenta onkologicznego są: rodzaj nowotworu, stopień zaawansowania, czas od dokonania rozpoznania, wiek chorego, status ekonomiczny, płeć, rasa, przebyte zabiegi chirurgiczne, obecność kontaktu centralnego i rodzaj chemioterapii. Na kształt wytycznych dotyczących profilaktyki VTE u pacjentów z chorobą nowotworową niewątpliwie wpłynęły wyniki trzech badań: PREVENT, ARTEMIS i MEDENOX.



Rycina 7. Zwiększenie liczby incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów onkologicznych w latach 1995–2002 (na podstawie [29])



Rycina 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla zakrzepicy żylniej w zależności od czasu od rozpoznania nowotworu z obecnymi przerzutami (na podstawie [30])



Rycina 9. Częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworem w zależności od jego lokalizacji (na podstawie [31]); OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Udział pacjentów onkologicznych w wyżej wymienionych badaniach klinicznych wynosił odpowiednio około 5%, 15%, i 15% [32–34]. W badaniu MEDENOX redukcja ryzyka względnego (RRR, *relative risk reduction*) wynosiła 0,50 (95% CI 0,14–1,72) [34]. Wytyczne ACCP i polskiego konsensusu są zgodne: u pacjentów chirurgicznych z nowotworem należy stosować LMWH (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A). U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie po wypisaniu ze szpitala (tj. u pacjentów z pozostałym rozległym nowotworem lub VTE w wywiadach) należy

rozważyć przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą LMWH w dawce profilaktycznej raz na dobę przez okres do 4 tygodni po operacji (zalecenie klasy A). U pacjentów z nowotworami hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna zależeć od ryzyka VTE związanego ze współistniejącą ostrą chorobą. Należy stosować LMWH lub UFH (5000 j.m. co 8 h) (zalecenie klasy A) [8, 11]. U pacjentów z nowotworami z założonym cewnikiem centralnym istnieje większe ryzyko wystąpienia VTE. We wcześniejszych pracach badano wpływ leczenia przeciwkrzepliowego na częstość wystąpienia

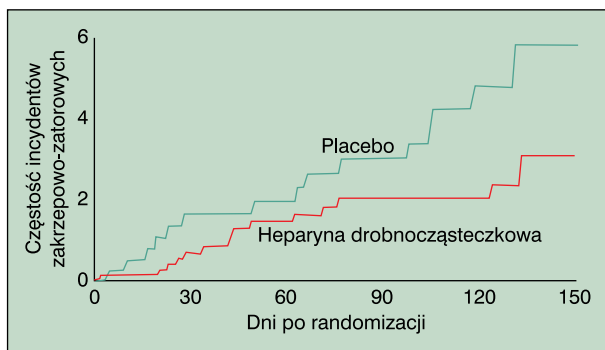
DVT. W badaniach Berna i wsp. [35] oraz Montreala i wsp. [36] typu *open-label* (w pierwszym stosowano warfarynę podawaną w dawce 1 mg/d.; w drugim stosowano dalteparynę) wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania DVT. W porównaniu z placebo w grupie leczonej warfaryną DVT wystąpiła u 9,5% pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej placebo — u 37,5%; p mniejsze niż 0,001. Z kolei w grupie chorych leczonych dalteparyną DVT wystąpiła u 6% chorych, a w grupie przyjmującej placebo aż u 62% pacjentów; p równe 0,002. W badaniach opartych na podwójnie ślepej próbie Couban i wsp. [37] z zastosowaniem warfaryny podawanej w dawce 1 mg raz na dobę, w badaniu Verso i wsp. [38] z zastosowaniem enoksaparyny podawanej w dawce 40 mg raz na dobę oraz w badaniu Karthausa i wsp. [39] z zastosowaniem dalteparyny w dawce 5000 j. podawanej raz na dobę nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania DVT w grupie leczonej aktywnie i w grupie otrzymującej placebo. Skłoniło to autorów wytycznych ACCP i polskiego konsensusu do wydania odpowiednich zaleceń. U pacjentów z nowotworem z cewnikiem wprowadzonym do żyły centralnej istnieje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie zakrzepicy żył głębokich kończyn górnych. Nie zarekomendowano jednak rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tym wskazaniu (zalecenie klasy B). Heparyny drobnocząsteczkowe są zalecane u pacjentów z cewnikiem wprowadzonym do żyły centralnej, gdy współistnieją dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak: przebyta VTE, zespół antyfosfolipidowy, trombofilia wrodzona oraz uogólniony proces nowotworowy (zalecenie klasy C1) [8, 11].

Istnieją dane z badań obserwacyjnych wskazujące, że roczne ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami, którym podawano chemioterapię, wynosi 10,9% [40]. Takich chorych cechuje 6-krotnie większe ryzyko wystąpienia VTE niż pacjentów z populacji ogólnej [41]. Także nawroty VTE u pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii zdarzają się 4-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [42]. Dlatego dużo kontrowersji wzbudzają zalecenia ACCP z 2008 roku dotyczące profilaktyki VTE u pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych. Nie zaleca się w nich rutynowej profilaktyki w tej grupie chorych [8]. Nieco inaczej podchodzą do tego problemu Amerykanie w zaleceniach *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2007 roku [28]. Wprawdzie podobnie jak ACCP nie zalecają rutynowej profilaktyki,

ale uczynili w swoich zaleceniach wyjątek dla chorych ze szpiczakiem leczonym talidomidem lub lenalidomidem. Z kolei w zaleceniach *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2010 roku rozważa się profilaktykę u pacjentów z grupy dużego ryzyka [43]. W najnowszych rekomendacjach *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2011 roku rutynowo zaleca się profilaktykę z użyciem LMWH u pacjentów ze szpiczakiem leczonym talidomidem lub lenalidomidem w połączeniu z dużą dawką deksametazonu lub doksyrybicyny oraz u chorych leczonych złożoną chemioterapią. Dodatkowo profilaktykę zaleca się u chorych ze szpiczakiem, gdy występują przynajmniej dwa czynniki ryzyka VTE [44]. W dyskusji nad tym złożonym problemem przedstawiono wyniki badania PROTECHT. Wzięło w nim udział 1150 pacjentów; 769 było leczonych LMWH, a 381 chorym podawano placebo. Okres leczenia pokrywał się z okresem przyjmowania chemioterapii i nie przekraczał 4 miesięcy. Czas obserwacji wynosił rok. U 2,0% chorych w grupie aktywnie leczonej LMWH oraz u 3,9% pacjentów w grupie przyjmującej placebo wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy ($p = 0,02$). W grupie aktywnie leczonej nie odnotowano istotnie częstszego występowania dużego krwawienia (0,7%) w porównaniu z placebo (0%) ($p = 0,18$) ani mniejszego krwawienia (7,4% *v.* 7,9%). W grupie aktywnie leczonej zgłoszono mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w grupie przyjmującej placebo (15,7% *v.* 17,6%; różnica nieistotna statystycznie). W badaniu PROTECHT heparyna drobnocząsteczkowa istotnie zmniejszyła liczbę incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z rozpoznaniem dobrze odgraniczonym nowotworem oraz u chorych onkologicznych, u których doszło do rozsiania procesu nowotworowego i którzy byli poddawani chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych [45]. Wyniki badania przedstawiono na rycinie 10.

Należy zauważyć, że mimo tak korzystnych wyników badania PROTECHT w żadnych dostępnych obecnie wytycznych nie zaleca się podawania LMWH pacjentom onkologicznym poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku żadnej z obecnych na rynku LMWH nie ma takiego wskazania zawartego w charakterystyce produktu leczniczego.

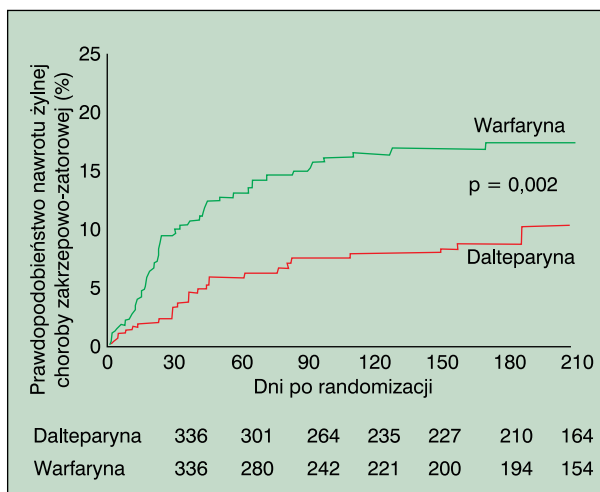
Wielokrotnie w trakcie sympozjum EXTEND podkreślano specyfikę pacjentów onkologicznych. W tej grupie chorych częściej dochodzi do nawrotów VTE — nawet wtedy, gdy jest prowadzone prawidłowe leczenie anty-



Rycina 10. Skumulowane ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych w badaniu PROTECT (na podstawie [45])

koagulacyjne w porównaniu z pacjentami bez choroby nowotworowej. Dodatkowo chorzy ci są bardziej narażeni na powikłania krwotoczne spowodowane leczeniem przeciwkrzepliwym. Wielu pacjentów z nowotworami oczekuje leczenia jak najmniej pogarszającego jakość życia przy zachowaniu najwyższej ochrony przed incydentem zakrzepowo-zatorowym. W tej grupie chorych LMWH wykazują istotną przewagę nad UFH, ponieważ dawkowanie może być dopasowane do masy ciała chorego, a monitorowanie laboratoryjne nie jest konieczne, w związku z czym możliwa jest terapia w warunkach domowych. Stosowanie LMWH powoduje też mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu HIT i osteoporozy w porównaniu ze stosowaniem UFH. Heparyny drobnocząsteczkowe nie tylko wykazują przewagę w początkowym okresie leczenia nad UFH, ale także w leczeniu długotrwałym są lepszą opcją terapeutyczną niż preparaty antywitamiны K. U pacjentów z nowotworami trudno jest kontrolować właściwe stężenie tych leków podawanych doustnie (wyniszczenie nowotworowe, wymioty, interakcje z innymi lekami). Często ich podawanie musi być przerywane z powodu planowanych procedur z inwazyjnych z przerwaniem ciągłości tkanek lub z powodu trombocytopenii. Monitorowanie INR wymaga dobrego dostępu do naczyń żylnych, a jest on często mocno utrudniony u chorych onkologicznych. Wreszcie, w świetle wcześniej zaprezentowanych badań, preparaty antywitamiны K częściej powodują krwawienia i nawroty VTE. Potwierdzają to także wyniki badania CLOT (ryc. 11) [46].

Podsumowując punkt widzenia onkologa w profilaktyce i leczeniu VTE, należy stwierdzić, że chociaż pacjenci onkologiczni charakteryzują się dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, to tylko u niewielkiej części z nich rutynowo zaleca się profilaktykę



Rycina 11. Częstość występowania objawowego nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową w badaniu CLOT (na podstawie [46])

przeciwzakrzepową. W badaniu FRONTLINE tak leczono mniej niż 5% pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową [47]. Hospitalizowani pacjenci onkologiczni najczęściej korzyści odnoszą zarówno z leczenia inicjującego, jak i z długotrwałego za pomocą LMWH. Terapia ta jest także bezpieczniejsza od leczenia preparatami antywitamiны K. Mimo że nie jest to rekomendowane w polskich wytycznych u pacjentów onkologicznych poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych, zwłaszcza obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, to należy rozważyć długotrwałe podawanie LMWH. Stosowanie u hospitalizowanych chorych onkologicznych leczenia przeciwkrzepliwego opartego na LMWH lub preparatach antywitamiны K nie budzi wątpliwości, ale u pacjentów leczonych ambulatoryjnie nie osiągnięto konsensusu dotyczącego takiego leczenia.

Mimo łatwego dostępu do wytycznych opracowanych zgodnie z zasadami EBM profilaktyka przeciwzakrzepowa często nie jest stosowana. Opór środowiska medycznego wynika często z niedoszacowania ryzyka i z obawy przed powikłaniami krwotocznymi leczenia przeciwzakrzepowego. Dlatego należy podjąć wszelkie możliwe środki, aby zwiększyć świadomość ryzyka VTE i zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę, między innymi poprzez szeroko pojętą edukację oraz jak najszybszą implementację wytycznych do naszego rutynowego postępowania.

KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł sponsorowany przez firmę *GlaxoSmithKline*.

PIŚMIENNICTWO

- Goldhaber S.Z., Hennekens C.H., Evans D.A., Newton E.C., Godleski J.J. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 1982; 73: 822–826.
- Rubinstein I., Murray D., Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 1425–1426.
- Pineda L.A., Hathwar V.S., Grant B.J. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 791–795.
- Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Fareed J. i wsp. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int. Angiol.* 2001; 20: 1–37.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
- Niżankowski R. Komentarz do „Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej” (*Med. Prakt.* 2002; 5, supl.). *Med. Prakt.* 2002; 5: 100–101.
- Heit J.A., O’Fallon W.M., Petterson T.M. i wsp. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1245–1248.
- Zawilska K., Jaeschke R., Tomkowski W. i wsp. Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism: 2009 update. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119 (supl. 1): 1–69.
- Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. i wsp.; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394. Errata w: *Lancet* 2008; 371: 1914.
- Musiał J., Sydor W.J.; ENDORSE Investigators-Poland. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting — results of the ENDORSE study in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 555–561.
- Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th edition. ACCP Guidelines. *Chest* 2008; 133 (supl.): 67S–968S.
- Brandjes D.P., Büller H.R., Heijboer H. i wsp. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–762.
- Arpaia G., Cimminiello C., Mastrogiacomo O., de Gaudenzi E. Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2007; 18: 131–137.
- CLOTS Trials Collaboration; Dennis M., Sandercock P.A., Reid J. i wsp. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–1965.
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. i wsp. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 1–7.
- Prandoni P., Kahn S.R. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 286–295.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. i wsp.; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2257–2264.
- House of Commons Health Committee. The prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients. Second report of Session 2004–05. Źródło: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/99/99.pdf>
- Hutten B.A., Prins M.H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 25: CD001367.
- Erkens P.M., Gandara E., Wells P. i wsp. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 2412–2417.
- Levine M., Gent M., Hirsh J. i wsp. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 677–681.
- Koopman M.M., Prandoni P., Piovella F. i wsp. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 682–687.
- The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 657–662.
- Charbonnier B.A., Fiessinger J.N., Banga J.D., Wenzel E., d’Azemar P., Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 897–901.
- Albanese C., Bellani M., Longatti S. i wsp. Comparison of local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CY 216 and enoxaparin. *Curr. Ther. Res.* 1992; 51: 469–475.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Fisher R.I., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 484–490.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632–634.
- Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. i wsp.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5490–5505.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Fisher R.I., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 484–490.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 458–464.
- Lyman G.H., Khorana A.A. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4821–4826.
- Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z.; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
- Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. i wsp.; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 2006; 332: 325–329.
- Alikhan R., Cohen AT, Combe S. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 341–346.
- Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. i wsp. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 423–428.
- Monreal M., Alastrue A., Rull M. i wsp. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices — prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 251–253.
- Couban S., Goodyear M., Burnell M. i wsp. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4063–4069.
- Verso M., Agnelli G., Bertoglio S. i wsp. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4057–4062.
- Karhaus M., Kretzschmar A., Kröning H. i wsp. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 289–296.

40. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H. i wsp. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 190–194.
41. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
42. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 761–768.
43. Mandalà M., Falanga A., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): V274–V276.
44. NCCN guidelines 2011: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
45. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. i wsp.; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 943–949.
46. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
47. Kakkar A.K., Levine M., Pinedo H.M. i wsp. Venous thrombosis in cancer patients: Insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003; 8: 381–388.