

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK I. PYTANIE 19

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa — na ile można na niej polegać?

dr n. med. Renata Głowczyńska

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 84–87

Za dodatni wynik próby wysiłkowej uznaje się [1]:

- poziome lub skośne do dołu obniżenie odcinka ST o co najmniej 1 mm;
- uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm w odprowadzeniach bez załamka Q lub zespołu QS.

Obniżenie odcinka ST pojawiające się w czasie wysiłku ma podobną wartość diagnostyczną, jak obniżenie odcinka ST rozpoczynające się dopiero po zakończeniu wysiłku, w fazie odpoczynku (tzw. późne niedokrwienie).

Wartość diagnostyczna obniżonego odcinka ST jest mniejsza u kobiet; szczególnie małą swoistością charakteryzuje się obniżenie odcinka ST u kobiet ograniczone do odprowadzeń II, III, aVF.

Przyczyny **falszywie dodatnich i falszywie ujemnych wyników** próby wysiłkowej podano w tabeli 1 [2].

Podstawowe **wskaźniki określające wartość diagnostyczną próby wysiłkowej** [3] to:

- czułość — odsetek wyników dodatnich w grupie osób z chorobą wieńcową;
- swoistość — odsetek wyników ujemnych w grupie osób bez choroby wieńcowej;
- trafność rozpoznania — odsetek osób z prawidłowym rozpoznaniem (wyniki prawdziwie dodatnie i prawdziwie ujemne) w grupie osób z wykonaną próbą wysiłkową;

- wartość diagnostyczna dodatniego wyniku — odsetek wyników prawdziwie dodatnich w odniesieniu do łącznej liczby wyników prawdziwie i fałszywie dodatnich;
- wartość diagnostyczna ujemnego wyniku — odsetek wyników prawdziwie ujemnych w odniesieniu do łącznej liczby wyników prawdziwie i fałszywie ujemnych.

Według różnych danych **czułość i swoistość próby wysiłkowej** prezentuje się następująco: czułość 23–100% (średnio 68%), swoistość 17–100% (średnio 77%).

Po przyjęciu za wynik dodatni również skośnego ku górze obniżenia odcinka ST o co najmniej 2 mm w odstępnie 60 ms od punktu J zwiększa się czułość badania przy równoczesnym obniżeniu jej swoistości. Porównanie różnych badań w diagnostyce choroby wieńcowej przedstawiono w tabeli 2.

Na większą wartość dodatniego testu wysiłkowego i większy stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych wskazują:

- skojarzenie bólu w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST;
- obniżenie odcinka ST utrzymujące się przez 3 minuty odpoczynku;
- głębokie ponad 2 mm skośne do dołu lub horyzontalne obniżenie odcinka ST pojawiające się w początkowych fazach wysiłku (1. lub 2. etap).

O zaawansowanej chorobie (wielonaczyniowej chorobie wieńcowej lub zwężeniu pnia) i złym rokowaniu świadczą również:

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl

Tabela 1. Przyczyny fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników próby wysiłkowej

Przyczyny wyników fałszywie dodatnich	Przyczyny wyników fałszywie ujemnych
Niedokrwienie mięśnia sercowego u osób z prawidłowym wynikiem koronarografii w różnych stanach powodujących zaburzenia w mikrokrążeniu (np. przerost mięśnia lewej komory)	Nieodpowiednie (zbyt małe) obciążenie wysiłkiem
Zespół wypadania płata zastawki dwudzielnej	Zmiany miażdżycowe obecne tylko w jednej tętnicy wieńcowej
Zespół preekscytacji (utrwalony lub intermitujący) w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a	Rozwinięte krążenie oboczne
Różnego pochodzenia obniżenie odcinka ST w wyjściowym zapisie spoczynkowym	Blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAH, <i>left anterior hemiblock</i>)
Zmniejszony przepływ wieńcowy w następstwie stenozy lub niedomykalności zastawki aortalnej	Przerost prawej komory
Kardiomiopatie	Wpływ leków uniemożliwiających osiągnięcie limitu tętna, na przykład beta-adrenolityków
Przerost mięśnia lewej komory wtórny do nadciśnienia tętniczego	
Niedokrwistość	
Niedoczynność tarczycy	
Leczenie glikozydami naparstnicy	
Hipokaliemia	
Hipoksemia	

Tabela 2. Porównanie czułości i swoistości badań obciążeniowych

Metoda diagnostyczna	Czułość	Swoistość
Scyntygrafia perfuzyjna serca SPECT	92–95%	78–80%
Echokardiografia obciążeniowa	87%	82%
Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa	64–66%	82–85%

SPECT (*single photon emission computed tomography*) — tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

- ból dławicowy lub zmiany w EKG przy niewielkim obciążeniu (< 6,5 MET);
- zmiany EKG w wielu odprowadzeniach, utrzymujące się długo w okresie odpoczynku;
- uniesienie ST w odprowadzeniach bez załamek Q;
- głębokie obniżenia odcinka ST w EKG;
- nieprawidłowy profil skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku:
 - brak wzrostu ciśnienia skurczowego,
 - spadek przekraczający 10 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowej;
- brak przyspieszenia częstości pracy serca powyżej 120/min (u osób nieprzyjmujących beta-adrenolityków);
- konieczność przerwania testu przy niewielkim obciążeniu (< 5 MET lub < 75 Wat);
- utrwalony częstoskurcz komorowy.

Wynik dodatni ma istotną wartość w rozpoznawaniu choroby wieńcowej tylko [4] u: kobiet z typowymi bólami dławicowymi, mężczyzn w wieku 30–39 lat

z typowymi bólami oraz mężczyzn w wieku co najmniej 40 lat z nietypowymi bólami dławicowymi.

Wynik ujemny pozwala wykluczyć chorobę niedokrwinną serca u kobiet i mężczyzn z niecharakterystycznymi bólami w klatce piersiowej. Rutynowe wykonywanie próby wysiłkowej u osób bez bólów w klatce piersiowej ma niewielką wartość w rozpoznawaniu choroby tętnic wieńcowych.

Czułość próby wysiłkowej oczywiście wzrasta wraz z liczbą zwężonych istotnie tętnic wieńcowych. U pacjentów z chorobą jednonaczyniową czułość wynosi w granicach 25–70%, natomiast u pacjentów ze zwężeniem pnia lub chorobą trójnaczyniową czułość badania zwiększa się do około 86%, a specyficzność do około 53%.

W celu optymalizacji oceny próby wysiłkowej stosowany jest tak zwany wskaźnik bieżni ruchomej opracowany przez zespół badaczy z *Duke University Medical Center* (DTS, *Duke Treadmill Score*), uwzględniający amplitudę przemieszczenia (obniżenia lub uniesienia)

DTS = czas trwania próby (w minutach) – (5 × największe przemieszczenie odcinka ST [w mm]) – (4 × stopień natężenia bólu wieńcowego w czasie próby)

Rycina 1. Duke Treadmill Score

odcinka ST w trakcie próby, czas trwania próby oraz obecność i natężenie bólu wieńcowego wywołanego wysiłkiem. Wzór obliczania DTS przedstawiono na rycinie 1. Wartość DTS ma znaczenie w stratyfikacji ryzyka związanego z zaawansowaną chorobą wieńcową — DTS do 11 punktów oznacza duże ryzyko, definiowane jako śmiertelność roczna rzędu 5,25%, natomiast DTS wynoszący co najmniej 5 punktów oznacza niskie ryzyko (śmiertelność na poziomie 0,25%) [5].

Stopień natężenia bólu wieńcowego w czasie próby ocenia się w skali od 0 (brak bólu), 1 (ból nieograniczający wysiłku) do 2 (ból zmuszający do jego przerwania).

Na zakończenie warto wspomnieć o kryteriach dodatniej próby wysiłkowej w ocenie istotności stenozy aortalnej, których spełnienie określa jednocześnie wskazania do wymiany zastawki aortalnej:

- objawy (duszność, ból wieńcowy, omdlenie);
- spadek skurczowego ciśnienia tętniczego (< 20 mm Hg) lub brak jego wzrostu;
- częstoskurcz komorowy;

Wystąpienie objawów klinicznych podczas próby wysiłkowej jest najsilniejszym predyktorem pojawienia się objawów klinicznych w ciągu 12-miesięcznej

obserwacji i stanowi najsilniejsze wskazanie do operacji. Obniżenie odcinka ST powyżej 2 mm nie jest już uznawane za kryterium dodatniej próby wysiłkowej u pacjentów z istotną wadą zastawki aortalnej [6].

Piśmiennictwo

1. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. i wsp. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694–1740.
2. Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. i wsp. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 260–311.
3. Kośmicki M., Chwyczo T. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. W: Pruszczyk P., Hryniewiecki T., Drożdż J. (red.). *Kardiologia, część I. Tom 2: Kardiologia z elementami angiologii (część I)*. W: Antczak A., Myśliwiec M., Pruszczyk P. (red.). *Wielka Interna. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 164–178*.
4. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
5. Mark D.B., Shaw L., Harrell F.E. Jr i wsp. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 849–853.
6. Das P., Rimington H., Smeeton N. i wsp. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1254–1263.

KOSZYK I. PYTANIE 36

Przydatność badań nieinwazyjnych w ocenie wad wrodzonych serca u dorosłych

dr n. med. Renata Głowczyńska

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Diagnostyka nieinwazyjna w ocenie wad wrodzonych serca u dorosłych obejmuje wiele badań zarówno elektrokardiograficznych, jak i obrazowych. Znaczenie tych metod w rozpoznawaniu wad oraz

długoterminowym monitorowaniu pacjentów podkreślają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2010 roku [1].

Saturacja krwi jest podstawowym i prostym badaniem, zalecanym do wykonania podczas każdej wizyty pacjenta z wrodzoną wadą serca.

Elektrokardiografia należy do badań rutynowych. Wnosi informacje na temat powiększenia przedsionków czy przerostu i przeciążenia komór. Ponadto pozwala na ocenę pod kątem występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego czy śródkomorowego.

Monitorowanie metodą Holtera nie zostało omówione w wytycznych w dziale dotyczącym diagnostyki nieinwazyjnej, ale jest zalecane w przypadku podejrzenia zaburzeń rytmu serca. Najistotniejsze wskazanie dotyczy pacjentów z tetralogią Fallota, gdyż u 1–6% osób z tą wadą występuje nagły zgon sercowy, a wszczepienie kardiowertera-defibrylatora w tej grupie chorych jest zalecane między innymi w przypadku stwierdzenia nieutrwalonych i utrwalonych częstoskurczów komorowych. Monitorowania holterowskiego wymagają również chorzy po leczeniu zabiegowym ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej czy operacji Fontana, u których częściej występują nadkomorowe zaburzenia rytmu serca.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej (w projekcji P-A i zdjęcie profilowe) jest pomocne z uwagi na monitorowanie zmian sylwetki serca oraz zmian w obrębie naczyniowego łożyska płucnego, ale nie jest badaniem wykonywanym podczas każdej kontrolnej wizyty.

Echokardiografia przezklatkowa ma największe znaczenie diagnostyczne u osób z wadami wrodzonymi serca. Pozwala na ocenę ogólnej anatomii serca, w tym orientacji i pozycji serca w klatce piersiowej, spływu żylnego, połączeń jam serca oraz ujść wielkich pni tętniczych. Dostarcza informacji na temat funkcji komór, nieprawidłowych połączeń jam serca i przecieków, a także informacji dotyczących morfologii i funkcji i zastawek serca.

Pozwala na uzyskanie danych na temat zarówno przeciążenia objętościowego komór (przejawiającego się wzrostem objętości końcoworozkurczowej i objętości wyrzutowej), jak i przeciążenia ciśnieniowego komór (objawiającego się przerostem ścian oraz wzrostem ciśnienia w komorze). Ponadto echokardiografia z opcją dopplerowską pozwala na obliczenie parametrów hemodynamicznych, na przykład gradientów przez zastawkowych, ciśnienia w prawej komorze lub ciśnienia w tętnicy płucnej.

Należy pamiętać o ograniczeniach tej metody badawczej. Trudności, jakie napotyka obrazowanie echokardiograficzne, wynikają ze zmian geometrii, występowania niezgodności przedsionkowo-przedsionkowej i niezgodności przedsionkowo-komorowej, problemu systemowej/niesystemowej komory lub jednokomorowego serca. Obejmują również problem oceny przepływów (w drodze odpływu z prawej komory, w przypadku koarktacji aorty, przy obecności licznych zwężeń), a także problem wizualizacji ujść tętniczych i spływów żylnych. Dzięki rozwojowi echokardiografii trójwymiarowej możliwe jest dokładniejsze przestrzenne zorientowanie struktur serca u osób z wrodzoną wadą serca lub po jej korekcji. Głównym wskazaniem do echokardiografii przez przełyk (TEE, *transesophageal echocardiography*) jest monitorowanie przebiegu zabiegów (np. przezskórne zamknięcie ASD [*atrial septal defect*]).

Rezonans magnetyczny serca jest metodą coraz powszechniej stosowaną w diagnostyce wad wrodzonych serca u dorosłych [2]. Jest to badanie, które służy do weryfikacji obrazu echokardiograficznego, będące metodą drugiego wyboru. Ale w pewnych sytuacjach rezonans magnetyczny może stanowić alternatywę dla badania echokardiograficznego, gdy jest ono niekonkluzywne lub niejednoznaczne. W pewnych sytuacjach rezonans magnetyczny wykazuje nawet przewagę nad badaniem echokardiograficznym.

Wykonanie badania rezonansu magnetycznego serca pozwala na ocenę:

- objętości i funkcji prawej komory;
- drogi odpływu z prawej komory (RVOTO, *right ventricular outflow tract obstruction*) i zespołań prawa komora–prawy przedsionek;
- ilościową niedomykalność pnia płucnego;
- tętnic płucnych i aorty (zwężenia, tętniaki);
- nieprawidłowych połączeń i zwężeń naczyń żylnych;
- krążenia obocznego i malformacji tętniczo-żylnych (CT);
- tętnic wieńcowych (CT);
- mas wewnątrz- i pozasercowych (CT);
- masy lewej i prawej komory;
- wykrycie i oszacowanie włóknienia mięśnia sercowego (efekt późnego wzmocnienia [*late enhancement*]);
- charakterystykę tkanki (zwłóknienie, tłuszcz).

Ograniczeniem metody jest wszczepiony stymulator serca lub kardiowerter-defibrylator.

Tomografia komputerowa jest również metodą rozwijaną, o zwiększającej się liczbie wskazań do wykonania u pacjentów z wrodzoną wadą serca. Przede wszystkim jest to preferowana metoda do:

- oceny krążenia obocznego i malformacji tętniczo-żylnych;
- oceny tętnic wieńcowych;
- oceny mas wewnątrz- i pozasercowych;
- stanów nagłych;
- chorób mięsnych płuc.

Wadą CT jest jej mniejsza rozdzielczość czasowa w porównaniu z rezonansem magnetycznym oraz stosunkowo wysoka dawka promieniowania. Natomiast zaletą jest krótki czas akwizycji obrazów oraz szersza dostępność.

Ergospirometria jest metodą odgrywającą niebagatelną rolę w określaniu odpowiedniego momentu do interwencji chirurgicznych lub inwazyjnych [3]. Technika ta pozwala na zobiektywizowaną ocenę:

- wydolności wysiłkowej (czas trwania wysiłku, maksymalne zużycie tlenu — VO_{2max});
- wydolności wentylacyjnej (wskaznik wentylacji wysiłkowej, tzw. VE/VCO_{2slope});
- odpowiedzi chronotropowej;
- odpowiedzi ciśnienia tętniczego na wysiłek;
- występowania zaburzeń rytmu serca indukowanych wysiłkiem;
- ogólnej sprawności pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M.S. i wsp. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
2. Kilner P.J., Geva T., Kaemmerer H. i wsp. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 794–805.
3. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. i wsp. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828–835.

KOSZYK I. PYTANIE 9

Wskazania do echokardiografii przezprzełykowej

dr n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wskazania do echokardiografii przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiography*) zostały podsumowane w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (EACVI, *European Association of Cardiovascular Imaging*) — sekcji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) powstałej z istniejącego wcześniej Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (EAE, *European Association of Echocardiography*) [1, 2].

Umieszczenie głowicy echokardiograficznej w przełyku oraz, nieco rzadziej, w dnie żołądka umożliwia zastosowanie wiązki ultradźwięków o wyższej częstotliwości i, w konsekwencji, uzyskanie obrazów o lepszej rozdzielczości w porównaniu z przezklatkowym badaniem echokardiograficznym

(TTE, *transthoracic echocardiography*). Ze względu na położenie głowicy bezpośrednio za lewym przedsionkiem TEE pozwala na szczególnie dobrą wizualizację lewego przedsionka z jego uszkiem, przegrody międzyprzedsionkowej, zastawki mitralnej wraz z aparatem podzastawkowym oraz zastawki aortalnej i proksymalnego odcinka aorty wstępującej. Po odwróceniu głowicy o 180° uzyskuje się obraz aorty zstępującej. Część dystalna aorty wstępującej i łuk aorty są natomiast trudniejsze do uwidocznienia, ponieważ mogą być częściowo przesłonięte przez rozwidlenie tchawicy i lewe oskrzele. Z uwagi na lokalizację głowicy TEE najczęściej nie ma przewagi nad TTE w obrazowaniu koniuszka lewej komory (z wyjątkiem sytuacji, w których jakość wizualizacji w TTE jest niezadowalająca ze względu na warunki

badania, np. znaczną otyłość lub rozedmę płuc). Stosunkowo najgorzej w TEE obrazuje się jamy prawego serca, zwłaszcza prawą komorę, ponieważ znajduje się ona najdalej od głowicy.

Wykonanie TEE jest wskazane:

- w celu oceny tych struktur, których nie można dobrze lub w ogóle uwidocznic w TTE, tj. uszka lewego przedsionka, żył płucnych, przegrody międzyprzedsionkowej lub aorty piersiowej;
- w przypadkach, w których uzyskanie możliwie jak najlepszej jakości obrazów ma kluczowe znaczenie dla wyboru dalszego postępowania, tj. diagnostyka infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) czy ocena funkcji sztucznych zastawek;
- w przypadkach, kiedy z uwagi na trudne warunki (np. u pacjentów wentylowanych mechanicznie) jakość obrazowania w TTE jest niedostateczna, a badanie może dostarczyć potencjalnie ważnych informacji (np. dotyczących kurczliwości lewej komory lub funkcji zastawek);
- do monitorowania śródoperacyjnego i śródzabiegowego.

W tabeli 1 podsumowano wskazania do TEE wymienione w dokumentach EACVI oraz w wytycznych ESC dotyczących postępowania w wadach wrodzonych serca, nabytych wadach zastawkowych, zatorowości płucnej i IZW [1–9].

Piśmiennictwo

1. Flachskampf F.A., Badano L., Daniel W.G. i wsp. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 557–576.
2. Flachskampf F.A., Wouters P.F., Edvardsen T. i wsp. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2014; 15: 353–365.
3. Habib G., Hoen B., Tornos P. i wsp. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2369–2413.
4. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–2496.
5. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. i wsp. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2769–2812.
6. American Society of Anesthesiologists and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 2010; 112: 1084–1096.
7. Zamorano J.L., Badano L.P., Bruce C. i wsp. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2189–2214.
8. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. i wsp. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
9. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.

Tabela 1. Wskazania do przezprętkowego badania echokardiograficznego (TEE, transesophageal echocardiography) (źródła [1–9])

Diagnostyka zatorowości pochodzenia sercowego¹

Ocena obecności skrzeplin w:

- uszku lewego przedsionka²
- lewym przedsionku
- koniuszku lewej komory lub tętniaku lewej komory³

Ocena zastawki aortalnej i mitralnej (wegetacje, zmiany zwyrodnieniowe lub guzy, np. *fibroelastoma*)

Ocena aorty wstępującej, łuku aorty, aorty zstępującej

Ocena przegrody międzyprzedsionkowej (PFO, ASD, tętniak IAS) — patrz niżej

Ocena przegrody międzyprzedsionkowej

PFO:

- stwierdzenie obecności PFO
- ocena obecności przecieku prawo-lewo w trakcie próby Valsalvy za pomocą badania z kontrastem

ASD:

- postawienie rozpoznania⁴
- kwalifikacja ASD typu II do zamknięcia przezskórnego za pomocą zapinki Amplatza⁵:
 - określenie liczby, rozmiarów i kształtu ubytków
 - ocena morfologii IAS (obecności tętniaka IAS)
 - ocena wielkości rąbków
 - wykluczenie współistnienia innych wad wrodzonych, w tym nieprawidłowego spływu żył płucnych

cd. →

Tabela 1 (cd.). Wskazania do przezprzetykowego badania echokardiograficznego (TEE, *transesophageal echocardiography*) (źródła [1–9])

Inne wrodzone wady serca

Ustalenie rozpoznania w przypadku niediagnostycznego wyniku TTE

Ocena sztucznych materiałów wszczepionych wewnątrz- lub zewnątrzsercowo (np. po operacji Fontana)

Inne wskazania diagnostyczne (np. podejrzenie infekcyjnego zapalenia wsierdza)

Monitorowanie śródoperacyjne

Monitorowanie zabiegów przezskórnych

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) [3]

Ustalenie rozpoznania:

- u pacjentów z silnym podejrzeniem klicznym IZW i prawidłowym wynikiem TTE (klasa zaleceń I, poziom dowodu B)
- u większości pacjentów z podejrzeniem IZW, nawet w przypadku postawienia rozpoznania na podstawie TTE, z uwagi na wyższą czułość TEE zwłaszcza przy pomiarze wielkości vegetacji i rozpoznawaniu ropni (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu C)

Monitorowanie leczenia:

- przy podejrzeniu nowych powikłań IZW (nowy szmer nad sercem, epizod zatorowy, objawy niewydolności serca, utrzymująca się gorączka) — TTE i TEE (klasa zaleceń I, poziom dowodu B)
- do rozważenia w trakcie monitorowania pacjentów z niepowikłanym IZW — TTE i/lub TEE (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B)

Śródoperacyjnie — w przypadku operacji z powodu IZW (klasa zaleceń I, poziom dowodu C)

Ocena sztucznych zastawek

Ocena echokardiograficznych wykładników dysfunkcji zastawki (ocena ruchomości dysków lub płatków, pomiar gradientów za pomocą doplera fali ciągłej)

Ocena fali zwrotnej (niedomykalność zastawki v. przeciek okołozastawkowy)

Ocena morfologii zastawki i jej okolicy (obecność zakrzepicy, łuszczyki, vegetacji, ropnia okołozastawkowego, przetoki; dysfunkcja strukturalna sztucznej zastawki; dyslokacja zastawki)

Ocena niedomykalności zastawki mitralnej

Przydatne w ocenie możliwości wykonania operacji naprawczej zastawki lub przezskórnej naprawy zastawki (założenia MitraClip®)

Ocena morfologii zastawki i mechanizmu niedomykalności (morfologia i ruchomość płatków, nici ścięgniętych i mięśni brodawkowatych, obecność vegetacji)

Ocena ilościowa fali zwrotnej

Ocena obecności przepływu wstecznego w żyłach płucnych

Inne wady zastawkowe

Stenoza zastawki mitralnej:

- ocena obecności skrzepliny w lewym przedsionku po epizodzie zakrzepowo-zatorowym
- wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku przed PMC (obowiązkowo)

Stenoza zastawki aortalnej⁶:

- w ramach kwalifikacji do TAVI (ocena morfologii zastawki, pomiar pierścienia)⁷

Niedomykalność zastawki aortalnej:

- można rozważyć TEE w celu dokładnej oceny morfologii płatków, jeżeli zaplanowana jest operacja naprawcza zastawki

Guzy serca

Tętniak rozwarstwiający aorty piersiowej⁸

Ocena aorty wstępującej, łuku aorty i aorty zstępującej:

- ocena wymiarów aorty
- ocena obecności rozwarstwienia (uwidocznienie błony rozwarstwienia, przepływu w kanale fałszywym⁹) lub krwiaka śródściennego
- lokalizacja wrót rozwarstwienia
- ocena obecności przepływu v. skrzepliny w kanale fałszywym
- ocena obecności przestrzeni płynowych wokół aorty

Ocena niedomykalności zastawki aortalnej (mechanizm)

Ocena stosunku błony rozwarstwienia do ujść tętnic wieńcowych

Ocena obecności płynu w worku osierdziowym

cd. →

Tabela 1 (cd.). Wskazania do przezprzetykowego badania echokardiograficznego (TEE, transesophageal echocardiography) (źródła [1–9])**Zatorowość płucna [9]**

Do rozważenia u wybranych pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej wysokiego lub umiarkowanego ryzyka (np. w przypadku braku dostępu do tomografii komputerowej) w celu poszukiwania materiału zatorowego w głównych tętnicach płucnych (zator „jeździec”)

Monitorowanie zabiegów przezskórnych:

- przezskórnego zamknięcia ASD II
- TAVI
- PMC
- założenia MitraClip®
- przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka

Monitorowanie śródoperacyjne

Obowiązkowo w trakcie operacji naprawczych zastawek, np. z powodu niedomykalności zastawki aortalnej lub zwyrodnieniowej niedomykalności zastawki mitralnej [4]

U wszystkich pacjentów wymagających operacji z powodu IZW (klasa zaleceń I, poziom dowodu C) [3]

Zalecane także u pozostałych pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym [1]

Powinno być rutynowo wykonywane u pacjentów poddawanych operacjom aorty piersiowej [2]

Do rozważenia w przypadku dużych operacji pozasercowych [1, 5]:

- u pacjentów ze współistniejącymi lub zagrażającymi ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi
- u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań kardiologicznych, np. chorych z ciężkimi wadami zastawkowymi, zaawansowaną chorobą wieńcową lub niewydolnością serca
- w trakcie operacji, dla których w badaniach klinicznych udokumentowano wartość śródoperacyjnego monitorowania TEE, m.in. dużych operacji naczyniowych, przeszczepu wątroby lub płuc

¹Najczęstsze wskazanie do TEE; ²ocena obecności skrzepliny lub kontrastu spontanicznego oraz prędkości opróżniania uszka lewego przedsionka za pomocą doplera pulsacyjnego; ³najczęściej na podstawie TTE; w TEE ocena koniuszka lewej komory — w projekcjach przeżołądkowych i przezprzetykowych niskich; ⁴w przypadku ASD typu II — rozpoznanie najczęściej na podstawie TTE; w przypadku ASD typu żyły głównej — konieczne TEE; ⁵przezskórne zamknięcie ASD możliwe jedynie w przypadku ASD typu II o średnicy poniżej 38 mm (mierzonej w trakcie rozciągnięcia ASD na balonie) i o rąbkach o długości co najmniej 5 mm, z wyjątkiem rąbka aortalnego; ⁶TEE nie jest stosowane do oceny pola powierzchni zastawki aortalnej (AVA, *aortic valve area*); ⁷w celu wyboru odpowiedniej wielkości wszczepianej zastawki; ⁸przede wszystkim w przypadku niedostępności tomografii komputerowej; z uwagi na ryzyko pęknięcia tętniaka w trakcie TEE (związane przede wszystkim ze wzrostem ciśnienia tętniczego wywołanym odruchem wymiotnym) należy ściśle monitorować wartości ciśnienia tętniczego, stosując zarówno leki hipotensyjne, jak i przeciwwymiotne i sedatywne; ⁹przydatne badanie z kontrastem (konieczny kontrast przechodzący przez krążenie płucne); PFO (*patent foramen ovale*) — przetwarty otwór owalny; ASD (*atrial septal defect*) — ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej; IAS (*interatrial septum*) — przegroda międzyprzedsionkowa; TTE (*transthoracic echocardiography*) — przezklatkowe badanie echokardiograficzne; TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) — przezskórna implantacja zastawki aortalnej; PMC (*percutaneous mitral commissurotomy*) — przezskórna komisurotomia mitralna

KOSZYK I. PYTANIE 30**Ocena istotności zwężenia zastawki aortalnej przy użyciu metod nieinwazyjnych**

dr n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

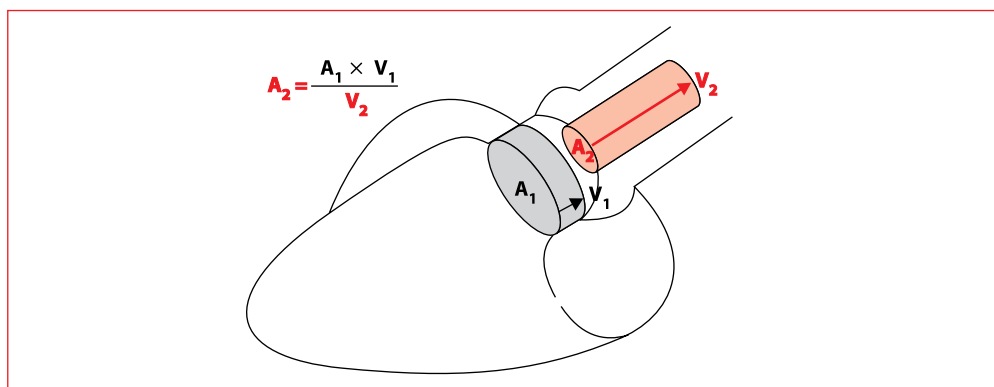
Podstawowym narzędziem diagnostycznym, służącym zarówno do rozpoznania, jak i oceny stopnia zwężenia zastawki aortalnej jest **przezklatkowe badanie echokardiograficzne** (TTE, *transthoracic echocardiography*) [1]. W tabeli 1 podsumowano echokardiograficzne kryteria podziału stenozy

zastawki aortalnej na łagodną, umiarkowaną i ciężką — zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku dotyczącymi wad zastawkowych oraz zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (EAE, *European*

Tabela 1. Echokardiograficzne kryteria klasyfikacji stopnia zwężenia zastawki aortalnej (źródła [1, 2])

Parametry	Stenoza zastawki aortalnej		
	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
V_{\max}^*	< 3,0 m/s**	3,0–4,0 m/s	> 4,0 m/s
Gradient maksymalny ($4 \times V_{\max}^2$)*	< 36 mm Hg	36–64 mm Hg	> 64 mm Hg
Gradient średni*	< 20 mm Hg	20–40 mm Hg	> 40 mm Hg
AVA***	> 1,5 cm ²	1,0–1,5 cm ²	< 1,0 cm ²
AVA indeksowana na BSA****	> 0,85 cm ² /m ²	0,60–0,85 cm ² /m ²	< 0,6 cm ² /m ²

*Dotyczy pacjentów z prawidłowym rzutem serca; **zgodnie z zaleceniami EAE/ASE terminem „stenoza zastawki aortalnej” należy posługiwać się przy $V_{\max} > 2,5$ m/s (przy $V_{\max} \leq 2,5$ m/s mówi się o zmianach zwyrodnieniowych/zwapnieniu zastawki aortalnej); ***prawidłowo AVA wynosi u dorosłego 3,0–4,0 cm²; ****indeksowanie AVA zalecane jest szczególnie u pacjentów z małą BSA; V_{\max} — prędkość maksymalna przez zastawkę aortalną; AVA (*aortic valve area*) — pole powierzchni zastawki aortalnej; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała



Rycina 1. Schemat przedstawiający zasadę równania ciągłości stosowanego do obliczania pola powierzchni zastawki aortalnej (*aortic valve area* [AVA]; na rycinie AVA zostało oznaczone jako A_2). Objętości krwi przepływające w trakcie jednego cyklu pracy serca przez drogę odpływu lewej komory (*left ventricular outflow tract*) — LVOT ($A_1 \times V_1$) i zastawkę aortalną ($A_2 \times V_2$) są równe. Znając pole powierzchni LVOT — A_1 (obliczone na podstawie pomiaru średnicy LVOT), prędkość przepływu krwi przez LVOT — V_1 (zmierzoną za pomocą doplera pulsacyjnego) oraz prędkość przepływu przez zastawkę aortalną — V_2 (zmierzoną za pomocą doplera ciągłego) można obliczyć AVA (na podstawie Baumgartnera i wsp. [2], zmodyfikowano)

Association of Echocardiography) — obecnie *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE, *American Society of Echocardiography*) z 2009 roku [1, 2].

W ramach diagnostyki stenozy zastawki aortalnej za pomocą TTE należy dokonać oceny:

- morfologii zastawki (stopnia zwapnienia płatków i pierścienia, ruchomości i liczby płatków, a w ramach kwalifikacji do leczenia zabiegowego — średnicy pierścienia zastawki);
- maksymalnego i średniego gradientu przez zastawkę (za pomocą doplera fali ciągłej);
- pola powierzchni zastawki aortalnej (AVA, *aortic valve area*) za pomocą równania ciągłości (ryc. 1) — zwłaszcza u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową i małym rzutem serca (do oceny AVA nie należy natomiast stosować pomiarów planimetrycznych, ponieważ

z uwagi na obecność zwapnień są one obciążone dużym ryzykiem błęd);

- stopnia przerostu mięśnia lewej komory, funkcji skurczowej lewej komory;
- aorty wstępującej (z pomiarem opuszki, punktu J i aorty wstępującej);
- współistniejących wad zastawkowych, obecności cech nadciśnienia płucnego.

U pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory i zmniejszonym rzutem serca średni gradient przez zastawkę aortalną może być niższy niż 40 mm Hg pomimo obecności ciężkiej stenozy — jest to tak zwana **ciężka niskoprzepływowa, niskogradientowa stenoza**. Jednocześnie, w przypadku kiedy średni gradient przez zastawkę jest mniejszy niż 40 mm Hg, małe AVA (< 1,0 cm²) nie zawsze jednoznacznie potwierdza obecność ciężkiej stenozy, ponieważ w warunkach dysfunkcji skurczowej lewej komory zwężona w stopniu mniejszym niż ciężka zastawka

aortalna może się otwierać tylko częściowo, co określa się mianem „pseudociężkiej” lub „pozornie ciężkiej” stenozы. W różnicowaniu ciężkiej niskogradentowej stenozы zastawki aortalnej ze stenozą „pseudociężką” przydatna może być **echokardiograficzna próba dobutaminowa z małymi dawkami** dobutaminy (najczęściej 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$, maksymalnie do 20 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$):

- w przypadku ciężkiej stenozы wraz ze wzrostem rzutu serca pod wpływem dobutaminy obserwuje się istotny wzrost gradientów przezastawkowych (ze wzrostem średniego gradientu do $> 40 \text{ mm Hg}$) i jedynie niewielki ($< 0,2 \text{ cm}^2$) przyrost AVA (z AVA utrzymującym się $< 1,0 \text{ cm}^2$);
- w przypadku stenozы „pseudociężkiej” obserwuje się istotne zwiększenie AVA i jedynie minimalne zmiany wartości gradientów.

Dodatkowo próba dobutaminowa z małą dawką dobutaminy umożliwia w tej grupie chorych ocenę rezerwy kurczliwości, nazywanej również rezerwą przepływu (wzrost objętości wyrzutowej o $\geq 20\%$), co ma istotne znaczenie rokownicze — największe korzyści z leczenia operacyjnego odnoszą pacjenci z ciężką stenozą zastawki aortalnej i zachowaną rezerwą kurczliwości, natomiast brak rezerwy kurczliwości u chorych z ciężką niskogradentową stenozą zastawki aortalnej wiąże się z wysoką śmiertelnością okołoperacyjną. Ponadto w przypadku pacjentów ze współistniejącymi istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych ocena rezerwy kurczliwości stanowi ważny element kwalifikacji do rewaskularyzacji wieńcowej.

Na marginesie warto wspomnieć, że u wybranych chorych ze stenozą zastawki aortalnej echokardiograficzna próba dobutaminowa może również służyć do diagnostyki choroby wieńcowej — w tym celu można przeprowadzić test ze standardowymi dawkami dobutaminy (5–40 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$), oceniając odcinkową kurczliwość lewej komory oraz dodatkowo — dla bezpieczeństwa chorego — monitorując maksymalny gradient przezastawkowy, którego wartość nie powinna przekroczyć 100 mm Hg [3]. Należy jednak podkreślić, że do oceny istotności zwężenia zastawki aortalnej u pacjentów z podejrzeniem ciężkiej niskogradentowej stenozы należy stosować test z małą dawką dobutaminy.

Inną grupę pacjentów stanowią chorzy z ciężką stenozą zastawki aortalnej (AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$) oraz zmniejszonym rzutem lewej komory ($< 35 \text{ ml}/\text{m}^2$) i średnim

gradientem poniżej 40 mm Hg, pomimo prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory — jest to tak zwana **ciężka stenozа paradoksalnie niskoprzepływowa i niskogradentowa**. Jest to typowe dla starszych pacjentów z dużym przerostem mięśnia lewej komory i jej małą objętością oraz z wywiadem nadciśnienia tętniczego.

Echokardiograficzny test wysiłkowy może być przydany do oceny rokowania i wyboru sposobu leczenia u pacjentów z ciężką bezobjawową stenozą zastawki aortalnej.

Przezprzelykowe badanie echokardiograficzne nie odgrywa istotnej roli w ocenie stopnia zwężenia zastawki aortalnej, jest natomiast wykonywane w celu pomiaru pierścienia zastawki w ramach kwalifikacji do przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*).

Tomografia komputerowa również może być pomocna w ocenie morfologii zastawki aortalnej (nasilenia i rozmieszczenia zwapnień, liczby płatków) i AVA. Badanie to jest wykonywane zwłaszcza w celu oceny aorty i tętnic obwodowych, a także morfologii zastawki aortalnej w ramach kwalifikacji do TAVI.

W wyborze optymalnego postępowania terapeutycznego u pacjenta z ciężką stenozą zastawki aortalnej kluczową rolę odgrywa szczegółowo zebrany wywiad, uwzględniający przede wszystkim współistnienie objawów klinicznych: duszności wysiłkowej, wysiłkowych bólów dławicowych, zawrotów głowy i utrat przytomności (stenozа **objawowa** v. stenozа **bezobjawowa**).

W wytycznych ESC uwzględniono także znaczenie wysokich stężeń peptydów natriuretycznych jako niekorzystnego czynnika prognostycznego u pacjentów z ciężką, bezobjawową stenozą zastawki aortalnej.

Piśmiennictwo

1. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–2496.
2. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. i wsp. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 1–25.
3. Płońska E., Gąsior Z., Gackowski A., Lancellotti P. Echokardiografia obciążeniowa w diagnostyce wad nabytych serca. W: Płońska E. (red.). Echokardiografia obciążeniowa. Alamedia, Opole 2004: 95–103.

KOSZYK I. PYTANIE 77

Opieka nad chorym po wszczepieniu sztucznej zastawki serca — zasady leczenia i kontroli

dr n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Schemat wizyt kontrolnych

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku każdy chory z wszczepioną protezą zastawkową powinien do końca życia pozostawać pod stałą opieką specjalisty kardiologa [1].

U każdego pacjenta po operacji wymiany zastawki należy przeprowadzić pełną ocenę stanu wyjściowego — najlepiej w okresie między 6. a 12. tygodniem po zabiegu. Ocena ta powinna obejmować:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie elektrokardiograficzne;
- przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE, *transthoracic echocardiography*);
- badanie radiologiczne klatki piersiowej;
- podstawowe badania laboratoryjne.

Ocena stanu wyjściowego ma kluczowe znaczenie dla późniejszej interpretacji zjawisk osłuchowych (zmiana dźwięku generowanego przez zastawkę mechaniczną; pojawienie się lub nasilenie szmeru nad sercem), a także wyniku badania echokardiograficznego (porównanie wartości gradientów przezzastawkowych; nasilenie lub pojawienie się nowej fali zwrotnej — niedomykalności lub przecieku okołozastawkowego; ocena funkcji skurczowej lewej komory).

Następne wizyty kontrolne — obejmujące badanie podmiotowe i przedmiotowe — powinny się odbywać co roku oraz zawsze natychmiast po pojawieniu się nowych objawów klinicznych. U chorych ze wszczepioną protezą biologiczną należy co roku wykonywać kontrolne TTE, rozpoczynając od 5. roku po operacji (wcześniej u młodszych pacjentów ze względu na szybciej postępujące zmiany degeneracyjne bioprotezy). Ponadto TTE powinno być wykonane zawsze po pojawieniu się nowych objawów klinicznych. Kierując pacjenta na TTE, należy podać rodzaj i rozmiar wszczepionej protezy zastawkowej, co

jest pomocne przy interpretacji wartości gradientów maksymalnego i średniego przez sztuczną zastawkę, choć najbardziej wiarygodnych informacji dostarcza porównanie aktualnego wyniku z parametrami wyjściowymi (stąd wynika konieczność załączenia wyników poprzednich badań).

Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne (TEE, *transesophageal echocardiography*) zaleca się, gdy ocena w TTE jest niejednoznaczna oraz we wszystkich przypadkach, w których podejrzewa się infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW), dysfunkcję lub zakrzepicę sztucznej zastawki. Innymi badaniami przydatnymi w ocenie dysfunkcji protezy zastawkowej spowodowanej zakrzepicą lub łuszczką są fluoroskopia i tomografia komputerowa.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Najnowsze zalecenia ESC dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego po wszczepieniu protezy zastawkowej przedstawiono w tabeli 1. Najważniejszą modyfikacją, w porównaniu z wytycznymi z 2007 roku, jest zmiana zaleceń odnoszących się do leczenia przeciwzakrzepowego po wszczepieniu protezy biologicznej w ujście aortalne — preferowana obecnie strategia to stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) (klasa zaleceń IIa), a nie antagonisty witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) (klasa zaleceń IIb). U pacjentów po wszczepieniu protezy biologicznej czas leczenia przeciwzakrzepowego (ASA u chorych po wymianie zastawki aortalnej; VKA z docelową wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*] — 2,5 u chorych po wymianie zastawki mitralnej) powinien wynosić 3 miesiące, chyba że współistnieją u nich inne wskazania do przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej (tab. 1).

Tabela 1. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego po operacji zastawkowej — wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2012 roku (źródło [1])

Rodzaj zabiegu/protezy		Dodatkowe czynniki ryzyka	Czas i rodzaj leczenia przeciwzakrzepowego	Klasa zaleceń i poziom dowodu
Zastawka mechaniczna	MVR lub AVR	–	VKA przewlekłe	I B
	MVR lub AVR	Po epizodzie zakrzepowo-zatorowym mimo adekwatnego INR	VKA + ASA* przewlekłe	IIa C
	MVR lub AVR	Stabilna CAD		
	MVR lub AVR	PCI + BMS w stabilnej CAD	VKA + ASA* + klopidogrel przez miesiąc	**
	MVR lub AVR	ACS	VKA + ASA* + klopidogrel przez 3–6 mies. (w wybranych przypadkach)	**
Zastawka biologiczna	MVR	–	VKA przez 3 miesiące	IIa C
	AVR	–	ASA przez 3 miesiące	IIa C
	AVR	–	VKA przez 3 miesiące	IIb C
	MVR lub AVR	AF VTE Trombofilia Lub EF < 35%	VKA przewlekłe	I C
	TAVI	–	ASA + klopidogrel, następnie ASA lub klopidogrel w monoterapii	**
MVP z wszyciem pierścienia		–	VKA przez 3 miesiące	IIa C

*ASA w dawce ≤ 100 mg/dobę; **brak jednoznacznych wytycznych ESC; MVR (*mitral valve replacement*) — operacja wymiany zastawki mitralnej; AVR (*aortic valve replacement*) — operacja wymiany zastawki aortalnej; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonisty witaminy K; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — angioplastyka wieńcowa; BMS (*bare metal stent*) — sten niepowlekany; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; VTE (*venous thromboembolism*) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) — przezskórne wszczepienie zastawki aortalnej; MVP (*mitral valve plasty*) - operacja naprawcza zastawki mitralnej

U pacjentów z implantowaną protezą mechaniczną należy do końca życia stosować VKA. W przeciwieństwie do pacjentów przyjmujących VKA z powodu innych wskazań (np. migotanie przedsionków) wobec chorych z wszczepionymi protezami zastawkowymi nie stosuje się pojęcia docelowego zakresu INR (np. między 2,0 a 3,0), tylko termin „docelowa wartość INR” (np. 2,5). Docelowa wartość INR u chorych z protezami mechanicznymi mieści się w zakresie od 2,5 do 4,0 zależnie od:

- trombogenności protezy ocenionej na podstawie raportowanej częstości powikłań zakrzepowych dla konkretnego modelu (trombogenność protezy nie zależy od jej typu: np. uchylnodyskowa v. dwudyskowa);
- miejsca wszczepienia protezy (ujście aortalne v. ujście mitralne lub trójdzielne);
- innych chorób współistniejących, tj.:

- przebytego epizodu zakrzepowo-zatorowego,
- migotania przedsionków,
- stenozy zastawki mitralnej (każdego stopnia),
- frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 35%.

Ze względu na brak danych z randomizowanych badań klinicznych obecnie nie dopuszcza się stosowania nowych doustnych antykoagulantów (dabigatranu, riwaroksabanu czy apiksabanu) zamiast terapii VKA u pacjentów z protezami zastawkowymi ani u chorych z zastawkowym migotaniem przedsionków. Badanie II fazy RE-ALIGN, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu (w trzech różnych dawkach) w porównaniu z leczeniem warfaryną u pacjentów po wszczepieniu zastawki mechanicznej w ujście mitralne lub aortalne, zostało przedwcześnie zakończone z powodu większej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w grupie otrzymującej dabigatran.

Profilaktyka IZW**Pacjenci poddawani operacji wymiany zastawki (okołożabiegowo)**

Podstawowy element przygotowania chorego do operacji wymiany zastawki to kontrola stomatologiczna. Sanację jamy ustnej — jeżeli jest konieczna — należy przeprowadzić co najmniej 2 tygodnie przed planowanym zabiegiem. U pacjentów poddawanych operacji wymiany zastawki należy również rozważyć okołożabiegową profilaktykę antybiotykową, ukierunkowaną na zakażenie gronkowcowe (zarówno *S. aureus*, jak i gronkowce koagulazoujemne, takie jak *S. epidermidis*). Pierwszą dawkę antybiotyku powinno się podać bezpośrednio przed zabiegiem, następną — w przypadku przedłużania się zabiegu, a ostatnią — w czasie do 48 godzin po operacji.

Pacjenci po wszczepieniu protezy zastawkowej

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC z 2009 roku profilaktyka antybiotykowa (pojedyncza dawka amoksycyliny, ampicyliny lub — w przypadku uczulenia na penicyliny — klindamycyny, podana doustnie lub dożylnie 30–60 min przed zabiegiem) jest zalecana przed zabiegami stomatologicznymi z manipulacją w obrębie dziąseł lub naruszeniem

ciągłości błony śluzowej (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu C) [2]. Nie zaleca się natomiast profilaktyki antybiotykowej przed procedurami laryngologicznymi i urologicznymi ani przed badaniami lub zabiegami w obrębie przewodu pokarmowego (gastroskopia, kolonoskopia, TEE), układu oddechowego (bronchoskopia, intubacją dotchawiczą) i skóry, z wyjątkiem współistniejących zakażeń tych układów (np. drenażu ropnia); w takich sytuacjach zaleca się stosowanie antybiotyku o spektrum działania uzależnionym od najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego. Kluczowe znaczenie w profilaktyce IZW u chorych z wszczepionymi protezami zastawkowymi mają utrzymanie higieny jamy ustnej i regularne kontrole stomatologiczne.

Piśmiennictwo

1. Vahanian A., Alferi O., Andreotti F. i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–2496.
2. Habib G., Hoen B., Tornos P. i wsp. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2369–2413.
3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. i wsp.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1206–1214.

KOSZYK I. PYTANIE 83**Wskazania do ambulatoryjnego leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi, sposoby terapii****dr n. med. Marcin Pawłoś**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetitorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 332–336

Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low molecular weight heparins*), pochodne heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), mają ugruntowaną pozycję w terapii przeciwzakrzepowej w kardiologii i innych specjalnościach. Związki te powstają w wyniku kontrolowanej depolimeryzacji chemicznej lub enzymatycznej heparyn niefrakcjonowanych. Są one łańcuchami monosacharydowymi

o masie cząsteczkowej 3–7 tys. daltonów. **W porównaniu z UFH LMWH [1]:**

- wykazują bardziej zrównoważoną aktywność wobec czynnika Xa oraz wobec IIa, uzależnioną od masy cząsteczkowej. Aktywność wobec czynnika IIa wzrasta razem ze wzrostem masy cząsteczkowej [2];
- w mniejszym stopniu wiążą się z białkami osocza krwi, komórkami śródbłonna oraz płytkami krwi;

- nie ulegają inaktywacji pod wpływem czynnika płytkowego;
- wykazują 2–4-krotnie dłuższy okres półtrwania;
- wykazują 85–90-procentową biodostępność po podaniu podskórnym;
- są dawkowane co 12–24 godziny;
- nie wymagają monitorowania czynników krzepnięcia;
- zmniejszają ryzyko wystąpienia trombocytopenii poheparynowej [3].

Heparyny drobnocząsteczkowe są eliminowane częściowo przez nerki. W wyniku pogorszenia czynności nerek wzrasta ryzyko kumulacji oraz zwiększa się ryzyko krwawień. W przypadku spadku wartości klirensu kreatyniny (CrCl) poniżej 30 ml/min w przypadku enoksaparyny i nadroparyny, producenci postulują dostosowanie dawki: enoksaparyna — 1 mg/kg mc. raz dziennie zamiast 2 razy dziennie [4], a nadroparyna — zmniejszenie dawki o 25–33% [1, 2].

Zastosowanie LMWH w kardiologii na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) jest zarezerwowane do wybranych sytuacji klinicznych. Opublikowano wytyczne odnoszące się do szpitalnych wskazań klinicznych stosowania LMWH (enoksaparyna) w ostrych zespołach wieńcowych oraz w leczeniu ostrej niewydolności serca u pacjentów z obrzękiem płuc i bez objawów wstrząsu, omówione w innych rozdziałach. **W warunkach ambulatoryjnych, w ambulatoryjnym przygotowaniu chorych do określonych procedur medycznych lub bezpośrednio po wykonaniu niektórych procedur medycznych i wypisaniu ze szpitala, LMWH może być podawana w celu/w sytuacji:**

- zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym w przypadku przetrwałego/utrwałonego migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) u pacjentów z objawową niewydolnością serca (II–IV klasa wg NYHA): pacjenci nieleczeni doustnym antykoagulantem, a wymagający pilnej kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej (klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności C) [5];
- u pacjentów z AF z zastawkami mechanicznymi serca lub z AF o wysokim ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych kwalifikowanych do procedur chirurgicznych lub diagnostycznych, jako

terapia „pomostowa” podczas czasowej przerwy w terapii doustnym antykoagulantem (IIa C) [6];

- gdy zabieg chirurgiczny wymaga **przerwy w terapii doustnym antykoagulantem na okres dłuższy niż 48 godzin** u pacjenta wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego (IIb C);
- przed kardiowersją u pacjentów z **AF trwającym krócej niż 48 godzin i o wysokim ryzyku wystąpienia udaru mózgu** rekomendowane są LMWH w dawkach leczniczych dopasowanych do masy ciała z koniecznością lub bez konieczności kontynuacji doustnej terapii przeciwzakrzepowej;
- u pacjentów po ablacji lewego przedsionka LMWH (lub UFH) powinny być rozważane jako terapia „pomostowa” przed przejściem na ogólną terapię przeciwzakrzepową lekami doustnymi, które powinny być kontynuowane przez co najmniej 3 miesiące (IIa C).

Zastosowanie LMWH w warunkach ambulatoryjnych wydaje się uzasadnione u kobiet w ciąży w poniższych sytuacjach klinicznych [7]:

- profilaktyka przeciwzakrzepowa u **kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami:**
 - od 36. tygodnia ciąży doustne leki przeciwzakrzepowe powinny być zamieniane na LMWH (lub UFH). Na 36 godzin przed indukcją porodu lub cięciem cesarskim LMWH powinny być zmienione na UFH *i.v.* (I C),
 - u pacjentek z dawką dobową warfaryny powyżej 5 mg (lub acenokumarolu > 2 mg/d.) między 6. a 12. tygodniem ciąży należy zakończyć podawanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i zamienić je na UFH (pod kontrolą czasu aPTT $\geq 2 \times$ górnej granicy normy; u pacjentek wysokiego ryzyka podawane we wlewie dożylnym) lub LMWH 2 razy dziennie (pod kontrolą stężenia anty-Xa do osiągnięcia wartości 0,8–1,2 U/ml) (IIa C). W przypadku dawki dobowej warfaryny poniżej 5 mg (lub acenokumarol < 2 mg/d.) zmiana na LMWH lub UFH lub pozostanie przy podawaniu leków doustnych mogą zostać dokonane na podstawie indywidualnej oceny i dyskusji z pacjentką (IIa C). **W przypadku braku możliwości kontrolowania anty-Xa zamiana na LMWH nie jest rekomendowana (III C),**

- w przypadku pilnych wskazań do porodu u pacjentki przyjmującej wciąż UFH lub LMWH, należy rozważyć podanie siarczanu protaminy, jakkolwiek siarczan protaminy tylko częściowo odwraca działanie LMWH;
 - inne sytuacje, w których można rozważyć ambulatoryjne zastosowanie LMWH, to między innymi:
 - **stan po operacji wymiany zastawki serca:** w ramach terapii pomostowej można rozważyć podskórnie podawane LMWH lub UFH (IIa C; uwaga: pomimo pozytywnych wyników badań obserwacyjnych, LMWH nie są zarejestrowane do stosowania w profilaktyce u pacjentów ze sztucznymi zastawkami — brak kontrolowanych badań klinicznych w porównaniu z UFH),
 - sinicze wady serca,
 - **kardiomiopatia oraz niewydolność serca u pacjentki w ciąży z migotaniem przedsionków** jest wskazaniem do zastosowania terapii przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem LMWH lub doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryna, acenokumarol) (I C),
 - profilaktyka przeciwzakrzepowa **przed planowaną kardiowersją** farmakologiczną lub elektryczną — niezbędna: w I i III trymestrze warfarynę zastępuje się LMWH lub UFH. Początek na co najmniej 3 tygodnie przed planowaną kardiowersją z powodu AF lub trwającego co najmniej 48 godzin trzepotania przedsionków. Kontynuacja profilaktyki przeciwzakrzepowej do 4 tygodni po kardiowersji.
- Według wytycznych ESC w zakresie diagnostyki i leczenia ostrej **zatorowości płucnej** z 2008 roku LMWH są rekomendowane:
- jako **leczenie początkowe w grupie pacjentów z niewysokim ryzykiem** (równorzędnie z fondaparinuksem) (IA) i powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni (I A), u części chorych niskiego ryzyka można rozważyć leczenie pozaszpitalne;
 - w przypadku **leczenia długotrwałego** LMWH są rekomendowane u pacjentów z zatorowością płucną i nowotworem przez okres 3–6 miesięcy (IIa B) po tym okresie terapia przeciwzakrzepowa z zastosowaniem antagonisty witaminy K lub LMWH powinna być kontynuowana bezterminowo lub do momentu wyleczenia choroby nowotworowej (I C).
- Inne wskazania do zastosowania LMWH w warunkach ambulatoryjnych według **polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 2012 roku** [8]:
- leczenie początkowe zakrzepicy żył głębokich:
 - w przypadku świeżej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych rekomendowane jest raczej podanie LMWH lub fondaparinuksu niż UFH *i.v.* lub UFH *s.c.*,
 - w leczeniu ambulatoryjnym u chorych ze świeżą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych leczonych LMWH sugeruje się raczej dawkowanie raz dziennie niż 2 razy dziennie,
 - u chorych ze świeżą zakrzepicą żył głębokich kończyny górnej obejmującą żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne sugeruje się stosowanie LMWH i fondaparinuksu niż UFH *i.v.* lub UFH *s.c.*;
 - leczenie początkowe zatorowości płucnej:
 - u chorych z zatorowością płucną niewysokiego ryzyka i u chorych z zakrzepicą żył głębokich — zarówno w leczeniu szpitalnym, jeżeli jest ono potrzebne, jak i w leczeniu ambulatoryjnym, jeżeli jest ono możliwe — raczej LMWH *s.c.* lub fondaparinuks niż UFH *i.v.* lub *s.c.*;
 - leczenie długoterminowe:
 - u chorych nieleczonych antagonistami witaminy K sugerowane jest raczej długoterminowe (do 3 mies.) leczenie LMWH niż riwaroksabanem,
 - u chorych z zakrzepicą żył głębokich (i /lub z zatorowością płucną) i z nowotworem złośliwym sugerowane jest raczej stosowanie LMWH niż warfaryny/acenokumarolu,
 - u chorych z zatorowością płucną i nowotworem złośliwym sugerowane jest raczej stosowanie LMWH niż warfaryny/acenokumarolu,
 - u chorych z zakrzepicą żył powierzchownych kończyny dolnej o długości co najmniej 5 cm sugeruje się zastosowanie fondaparinuksu 2,5 mg/dobę lub LMWH (w przypadku LMWH nie jest to zarejestrowane wskazanie) w dawce profilaktycznej przez 45 dni niż niestosowanie leczenia przeciwkrzepliwego.

Tabela 1. Wskazania do stosowania dostępnych w Polsce heparyn drobnocząsteczkowych

Dalteparinum natrium — Fragmin® [9]	Enoxaparinum natrium — Clexan® Clexan Forte® [10]	Nadroparinum calcicum — Fraxiparine® Fraxodi® Fraxiparine Multi® [4]
Profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoperacyjnym	Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej	Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej
Profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie wg NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich, np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie	Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml)	Profilaktyka zakrzepicy żylny u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia)
Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich	Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości
Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał serca bez załamka Q)	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym Leczenie świeżego zawału serca typu STEMI, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo lub później poddani przeszskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml)	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym
Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek	Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy	Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz długotrwała profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z chorobami nowotworowymi		

NYHA — *New York Heart Association*; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST

W tabeli 1 podano zarejestrowane (a zatem refundowane przez płatnika) wskazania do stosowania dostępnych w Polsce LMWH — ujęte w charakterystyce produktów leczniczych.

W wyniku wprowadzenia w Polsce nowych regulacji refundacyjnych, począwszy od 2012 roku refundowane są tylko te wskazania kliniczne, które w przypadku LMWH opisuje się w ich wskazaniach rejestracyjnych (*patrz* tab. 1). Minister zdrowia w drodze rozporządzenia może jednak zwiększyć tę listę o dodatkowe **wskazania pozarejestracyjne dla LMWH refundowane dodatkowo przez płatnika; są to** [11]:

- zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży;
- opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu;
- leczenie poronień nawykowych — jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego;
- leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18. roku życia;
- profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi;
- diagnostyka niedoboru białka C i białka S;
- zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy;

- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet w ciąży po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe — w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego (CHPL);
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonisty witaminy K (z okresową oceną możliwości powrotu do jego stosowania) u osób, u których terapia tym lekiem jest niezadawalająca ze względu na:
 - powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania antagonisty witaminy K,
 - częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*),
 - obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania antagonisty witaminy K.

Piśmiennictwo

1. Weitz J.I. Low-molecular weight heparins. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 688.
2. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P. i wsp. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670S–707S.
3. Walenga J.M., Jeske W.P., Prechel M.M. i wsp. Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30 (supl. 1): 69–80.
4. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Fraxiparine.pdf>
5. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
6. Camm J.A., Kirchhof P., Lip G.Y.H. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
7. Regitz-Zagrosek V., Lundqvist C.B., Borghi C. i wsp. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 3147–3197.
8. Zawilska K., Bała M., Błędowski P. i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Med. Prakt. (Kardiologia)* 2012; 10 (wyd. specj.): 33–55.
9. http://leki.urpl.gov.pl/files/FRAGMIN_7764_7765_9494_9588_9495_9496_9497.pdf
10. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Clexane.pdf>
11. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal2_listalekref_20121221.xls