

# Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych

## Prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized medical patients

Krystyna Zawilska

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala im. J. Strusia,  
 Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

### Streszczenie

Ustalenie częstości żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich (DVT) i jej najgroźniejszego powikłania — zatorowości płucnej (PE), jest trudne ze względu na często bezobjawowy przebieg i konieczność specjalistycznej diagnostyki w celu ustalenia właściwego rozpoznania. W 2004 roku na podstawie badania VITAE (Venous Thrombo-Embolism Impact Assessment Group in Europe) oceniono, że w 25 krajach Unii Europejskiej (454,4 mln mieszkańców) zachorowalność na DVT osiąga 684 000 na rok, na PE — 435 000 na rok, a roczna liczba zgonów związanych z VTE wynosi 543 000. Z ekstrapolacji danych z badania VITAE wynika, że w Polsce co roku około 56 tysięcy osób zapada na objawową DVT, a u około 35 tysięcy występuje objawowa PE. W badaniu ENDORSE — przeprowadzonym w 32 krajach i obejmującym 68 183 pacjentów — wykazano, że 42,3% chorych leczonych zachowawczo wymagało profilaktyki przeciwzakrzepowej. W Polsce tylko 35% pacjentów leczonych zachowawczo poddano należytej profilaktyce przeciwzakrzepowej. W artykule omówiono aktualne wytyczne profilaktyki VTE u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych na podstawie wytycznych 8. Konferencji Leczenia Przeciwzakrzepowego i Trombolitycznego American College of Chest Physicians (ACCP) i opracowanych na ich podstawie polskich wytycznych profilaktyki i leczenia VTE.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, fondaparynuks

*Hematologia 2010; 1: 109–118*

### Abstract

Because of the great variability and lack of specificity of symptoms of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) they often remain unrecognized. These factors result in marked underestimation of the venous thromboembolism (VTE) incidence. The VITAE (Venous Thrombo-Embolism Impact Assessment Group in Europe) study estimated the annual number of DVT events in 2004 across 25 EU countries to measure up to 684,000 cases,

*PE events — 435,000 cases and annual number of death due to VTE 543 000 cases. Extrapolating the VITAE model, about 56,000 symptomatic DVT events and 35,000 symptomatic PE events occur yearly in Poland alone. The ENDORSE study, a cross-sectional survey of 68 183 patients hospitalized in 32 countries has shown that 42,3% of medical patients would benefit of antithrombotic prophylaxis. In Polish hospitals only 35% of medical patients who would benefit, receive the proper antithrombotic prophylaxis. The purpose of this article is to focus on currently available and validated methods of VTE prophylaxis in medical patients. It summarizes data published by the American College of Chest Physicians and review of the practice guidelines for antithrombotic prophylaxis in Poland.*

**Key words:** venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, antithrombotic prophylaxis, low-molecular weight heparins, unfractionated heparin, fondaparinux

*Hematologia 2010; 1: 109–118*

## Wprowadzenie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*), czyli zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i jej najgroźniejsze powikłanie — zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*), to ważny, interdyscyplinarny problem współczesnej medycyny. Ustalenie częstości tej choroby jest trudne ze względu na nierzadko bezobjawowy przebieg i konieczność przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki w celu ustalenia właściwego rozpoznania. Pierwszym objawem może być masywna PE, często prowadząca do nagłego zgonu. W zestawieniach epidemiologicznych pomija się nierozpoznane albo niewłaściwie rozpoznane przypadki zachorowań i zgonów spowodowanych VTE. W badaniu populacyjnym EPI-GETBO przeprowadzonym w zachodniej części Francji (Bretania) wykazano, że zachorowalność na VTE (pierwsze rozpoznanie plus nawroty) wynosi 183/100 000 mieszkańców rocznie, w tym 123/100 000 zachorowań na DVT i 60/100 000 zachorowań na PE [1]. W Malmö w Szwecji stwierdzono, że roczna zachorowalność na VTE osiąga 160/100 000 mieszkańców [2].

W 2004 roku na podstawie badania VITAE (*Venous Thrombo-Embolism Impact Assessment Group in Europe*) oceniono, że w 6 krajach Europy Zachodniej o populacji liczącej łącznie 310 milionów (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania) na objawową DVT mogło zachorować ponad 465 tysięcy osób, na PE — ponad 295 tysięcy osób, a umrzeć z tego powodu — około 370 tysięcy chorych. Oceniono także, że skutkiem przebytej VTE mogło być wystąpienie zespołu pozakrzepowego u ponad 395 tysięcy osób, a także zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego u ponad 4 tysięcy pacjentów. Ekstrapolacja tych danych na

populację 25 krajów Unii Europejskiej (454,4 mln mieszkańców) pozwala sądzić, że zachorowalność na DVT osiąga 684 000/rok, na PE — 435 000/rok, a roczna liczba zgonów związanych z VTE wynosi 543 000 [3]. Z nowych zestawień wynika, że w 25 krajach Unii Europejskiej na VTE umiera ponad 500 tysięcy osób rocznie, 2-krotnie więcej niż z powodu raka piersi, raka gruczołu krokowego, wypadków drogowych i zakażeń HIV łącznie [4]. W Stanach Zjednoczonych na objawową VTE choruje ponad 600 tysięcy osób rocznie, spośród których 300 tysięcy umiera [5]. Liczba zachorowań wzrasta z wiekiem, a u osób po 80. roku życia dochodzi do 500 przypadków na 100 000 osób rocznie, przy czym około 70% zachorowań dotyczy pacjentów w wieku ponad 60 lat. Z danych tych wynika, że w miarę starzenia się społeczeństw problem zapobiegania i leczenia VTE będzie narastał.

Na podstawie danych ze Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 56 tysięcy osób zapada na objawową DVT, a u około 35 tysięcy występuje objawowa PE. Nierozpoznana VTE w 23,5–34% przypadków kończy się nagłym zgonem spowodowanym masywną PE [3, 6], ale dzięki stosowaniu leków przeciwkrzepliwych można zmniejszyć śmiertelność do 2–8%. Zatorowość płucna jest przyczyną 5–10% zgonów wśród hospitalizowanych chorych i jednocześnie najczęstszą przyczyną, której można zapobiegać [7]. W trzech dużych randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobami narządów wewnętrznych częstość epizodów VTE w grupie kontrolnej wynosiła 5–15%, a w grupie, w której stosowano farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową — 2,8–5,6% [8–10]. Prawidłową profilaktykę VTE uznano za najważniejszą interwencję zwiększającą bezpieczeństwo chorych, pozwalającą nie tylko uni-

kać niekorzystnych stanów zdrowotnych, ale także zmniejszyć ogólny koszt opieki. Według raportu z lat 2004—2005 koszty bezpośrednie i pośrednie zachorowań na VTE w Wielkiej Brytanii są oceniane na 640 milionów funtów rocznie [3]. W Stanach Zjednoczonych powstała Koalicja ds. Profilaktyki Zakrzepicy Żył Głębokich (*Coalition to Prevent DVT*), zrzeszająca 52 organizacje naukowe i rządowo-administracyjne, a marzec jest co roku obchodzony jako miesiąc profilaktyki przeciwzakrzepowej (*DVT Awareness Month*). Od 1 stycznia 2010 roku koszty powikłań zakrzepowo-zatorowych, które wyniknęły z braku odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej, nie są refundowane szpitalom przez instytucje ubezpieczeniowe ([www.surgeongeneral.gov/topics/deepvein](http://www.surgeongeneral.gov/topics/deepvein)).

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w sytuacjach zwiększonego ryzyka VTE jest uzasadnione z wielu powodów. Choroba ta bardzo często występuje zarówno u chorych hospitalizowanych, jak i u osób wypisanych ze szpitala i w większości przypadków ma początkowo klinicznie niemy przebieg. Pierwszym objawem choroby może być zgon spowodowany PE, dlatego nie należy czekać, aż wystąpią objawy DVT i dopiero wtedy prowadzić postępowania diagnostycznego i wdrażać leczenia. Nierozpoznana i nieleczona DVT może mieć odległe następstwa w postaci zespołu pozakrzepowego u co najmniej 1/3 chorych [11, 12], naraża pacjentów na nawroty VTE, do których dochodzi u 30% osób po 8 latach [13], a w 4–5% przypadków jest przyczyną przewlekłego nadciśnienia płucnego [14, 15]. Leczenie powikłań DVT jest kosztowne, a korzyści ze stosowania profilaktycznych dawek leków przeciwkrzepliwych zdecydowanie przeważają nad ryzykiem klinicznie istotnego poważnego krwawienia. Skuteczne, stosunkowo łatwe i tanie metody zapobiegania i leczenia VTE są obecnie szeroko dostępne.

W 2008 roku opublikowano wyniki badania ENDORSE [16], przeprowadzonego w 358 szpitalach w 32 krajach i obejmującego 68 183 pacjentów, w którym wykazano, że 42,3% chorych leczonych zachowawczo wymagało profilaktyki przeciwzakrzepowej ze względu na istniejące u nich czynniki zagrożenia zakrzepowego, oceniane na podstawie wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) z 2004 roku [17]. W tej grupie tylko u 39,5% chorych stosowano profilaktykę. Badanie ENDORSE objęło również polskie szpitale i analizę 1500 chorych leczonych zachowawczo. Okazało się, że tylko 35% pacjentów leczonych zachowawczo poddano w Polsce należytej profilaktyce przeciwzakrzepowej [18].

Czynniki ryzyka VTE u pacjentów leczonych zachowawczo [19] to: długotrwałe unieruchomienie, niedowład kończyn dolnych, nowotwory i leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, radioterapia i leczenie hormonalne), przebyta VTE, wiek ponad 40 lat (zagrożenie wzrasta z wiekiem), ciąża i poród, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i/lub hormonalnej terapii zastępczej, wrodzona albo nabyta skłonność do powikłań zakrzepowych (trombofilia), posocznica, obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc), niewydolność serca III i IV klasy według *New York Heart Association* (NYHA), niewydolność oddechowa, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół nerczycowy, zespoły mieloproliferacyjne, nocna napadowa hemoglobinuria, otyłość, żylaki kończyn dolnych, obecność cewnika w dużych żyłach, długotrwałe podróże samolotem (> 8 h).

Do metod zapobiegania VTE należą między innymi wczesne uruchamianie pacjenta, a także różne metody mechaniczne, w tym stosowanie pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku (ewentualnie odpowiednio zakładane bandaże) oraz urządzeń do przerywanego ucisku pneumatycznego, takich jak mankiety zakładane na podudzie (przerywany ucisk podudzia), stopę (przerywany ucisk stopy) lub kończynę górną oraz elektryczna pompa pneumatyczna okresowo napełniająca segmenty mankiety sprężonym powietrzem. Metody mechaniczne są szczególnie zalecane u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych po profilaktyce farmakologicznej, a także u osób obciążonych dużym zagrożeniem zakrzepowym w celu zwiększenia skuteczności stosowanej jednocześnie profilaktyki farmakologicznej. Z badania ENDORSE wynika, że metody mechaniczne są zbyt rzadko stosowane (< 5% pacjentów) [16].

Do farmakologicznych metod zapobiegania VTE należy stosowanie leków przeciwkrzepliwych, w tym heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparins*) oraz, rzadziej, heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) lub fondaparynuksu. Fondaparynuks jest syntetycznym pentasacharydem — lekiem przeciwkrzepliwym z grupy pośrednich inhibitorów czynnika Xa, dostępnym już w Polsce. Wielkość dawek heparyn stosowanych w profilaktyce VTE zależy od ryzyka zakrzepicy w danej sytuacji klinicznej (np. największym ryzykiem VTE u chorych niezabiegowych cechują się stany po niedokrwiennym udarze mózgu z porażeniem lub niedowładem kończyn dolnych), właściwości farmakokinetycznych danego preparatu oraz indywidualnych cech pacjen-

Tabela 1. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u chorych leczonych zachowawczo [20]

Table 1. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in medical patients [20]

Choroba	Zalecana profilaktyka
Chorzy przyjęci do szpitala z powodu niewydolności serca (III lub IV klasy wg NYHA), ciężkiej niewydolności oddechowej lub unieruchomieni, obciążeni dodatkowym czynnikiem ryzyka: nowotworem, przebytą VTE, posoczną, ostrą chorobą neurologiczną, nieswoistą chorobą zapalną jelit	Jedna z następujących opcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH (odpowiednia dawka profilaktyczna<sup>1</sup>)</li> <li>• UFH (5000 jm. s.c. co 8–12 h)</li> <li>• fondaparynuks 2,5 mg s.c. co 24 h</li> </ul> U chorych wymagających profilaktyki przeciwzakrzepowej i obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie przerywanego ucisku podudzia i/lub prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku — przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy Czas stosowania profilaktyki farmakologicznej to 7–14 dni, a u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużenie profilaktyki i stosowanie prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku
Udar krwotoczny <sup>2</sup>	We wczesnym okresie zaleca się przerywany ucisk podudzia; u chorych w stabilnym stanie klinicznym można stosować UFH (5000 jm. s.c. co 12 h) albo LMWH (odpowiednia dawka profilaktyczna <sup>1</sup> ) — pierwsza dawka 2–4 dni po krwawieniu, gdy uzna się to za bezpieczne  <b>Uwaga:</b> czas rozpoczęcia podawania heparyny zależy od bilansu ryzyka zakrzepicy i ryzyka ponownego krwawienia u danego chorego. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania heparyny u osób po udarze krwotocznym są ograniczone, a zalecenia ekspertów się różnią. Na podstawie tych samych danych naukowych <i>American College of Chest Physicians</i> sugeruje podanie pierwszej dawki heparyny już 2. dnia po krwawieniu (przypisując większą wagę uniknięciu DVT lub zatorowości płucnej niż ryzyku ponownego krwawienia), a <i>American Heart Association</i> i <i>American Stroke Association</i> sugerują rozważenie podawania heparyny dopiero od 3.–4. dnia u chorych w stabilnym stanie klinicznym z udokumentowanym ustaniem krwawienia
Udar niedokrwienny z ograniczeniem możliwości poruszania się <sup>2</sup>	Jedna z następujących opcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH (odpowiednia dawka profilaktyczna<sup>1</sup>)</li> <li>• UFH (5000 jm. s.c. co 12 h)</li> <li>• przerywany ucisk podudzia i/lub prawidłowo dobrane pończochy o stopniowanym ucisku — w razie przeciwwskazań do stosowania leku przeciwkrzepliwego</li> </ul> Zalecane stosowanie raczej LMWH niż UFH Nie powinno się stosować heparyny przez pierwsze 24 h po trombolitycznym leczeniu udaru mózgu  <b>Uwaga:</b> heparynę w dawce profilaktycznej można bezpiecznie stosować łącznie z kwasem acetylosalicylowym

<sup>1</sup>Dawka wg zaleceń producenta; <sup>2</sup>zalecenia dotyczące postępowania u chorych z udarem mózgu dotyczą jedynie profilaktyki VTE — nie obejmują przeciwzakrzepowego i trombolitycznego leczenia udaru mózgu; NYHA — *New York Heart Association*; LMWH (*low-molecular weight heparins*) — heparyny drobnocząsteczkowe; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana

ta (w tym masy ciała, współistniejących dodatkowych czynników ryzyka VTE i/lub zwiększonego ryzyka krwawienia). U chorych z niewydolnością nerek, szczególnie w podeszłym wieku, z cukrzycą lub obciążonych dużym ryzykiem krwawienia należy uwzględnić te czynniki przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu LMWH albo fondaparynuksu, które są wydalane przez nerki. W zależności od sytuacji klinicznej zaleca się zmniejszenie dawki leku albo laboratoryjne monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego na podstawie oznaczeń aktywności anty-Xa w osoczu (0,1–0,3 jm./ml 4 h po wstrzyknięciu LMWH). W 2008 roku ukazały się kolejne

wytyczne 8. Konferencji Leczenia Przeciwzakrzepowego i Trombolitycznego ACCP [19]. Na ich podstawie opracowano i opublikowano w 2009 roku polskie wytyczne profilaktyki i leczenia VTE [20]. Ukazał się także „Konsensus Polski — aktualizacja styczeń 2009”, czyli zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia VTE oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów [21]. Zalecenia dotyczące profilaktyki VTE u chorych leczonych zachowawczo przedstawiono w tabeli 1.

Profilaktykę przeciwzakrzepową przerywa się zwykle w momencie wypisania pacjenta ze szpitala. Z badania EXCLAIM [22] wynika jednak, że żyłne

powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 4,9% pacjentów z grupy otrzymujących enoksaparynę w dawce 40 mg s.c. co 24 godziny przez  $10 \pm 4$  dni, a następnie placebo, a tylko u 2,8% leczonych przez  $28 \pm 4$  dni enoksaparyną (względna redukcja ryzyka 44%;  $p < 0,0011$ ); nie stwierdzono różnicy w śmiertelności ocenianej po 6 miesiącach. Poważne incydenty krwotoczne znamienne częściej występowały w grupie leczonych enoksaparyną — 0,60% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo — 0,15% ( $p = 0,019$ ). Podobnie drobne krwawienia częściej obserwowano w grupie leczonych enoksaparyną. Analiza statystyczna wykazała jednak korzystną relację skuteczność–bezpieczeństwo — aby zapobiec jednemu epizodowi zakrzepowemu, należało stosować przedłużoną profilaktykę enoksaparyną u 46 chorych, a jeden epizod poważnego krwawienia wystąpił w przypadku stosowania tego leku u 224 pacjentów. Dlatego przedłużone stosowanie profilaktyki w warunkach ambulatoryjnych trzeba rozważyć u chorych, u których utrzymują się czynniki ryzyka zakrzepowego — szczególnie u pacjentów w wieku ponad 75 lat, z chorobą nowotworową lub z VTE przebytą w przeszłości.

### **Chorzy wymagający intensywnej opieki medycznej**

U wszystkich chorych na oddziale intensywnej opieki medycznej należy codziennie oceniać ryzyko VTE i ryzyko powikłań krwotocznych. U pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie przerywanego ucisku podudzia i/lub prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku — przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy. Po obniżeniu ryzyka krwawienia powinno się włączyć profilaktykę farmakologiczną — samą lub łącznie z mechanicznymi metodami zapobiegawczymi. Średnim ryzykiem VTE są obciążeni pacjenci z chorobami leczonymi zachowawczo lub po mniejszych operacjach, a dużym ryzykiem — chorzy po urazie lub niektórych operacjach ortopedycznych. Zaleca się stosowanie LMWH lub UFH w odpowiedniej dawce profilaktycznej, dostosowanej do stopnia ryzyka zakrzepowego (wg zaleceń producenta).

Przydatnym okazało się wprowadzenie rocznego programu szkoleniowego z zakresu profilaktyki przeciwzakrzepowej dla lekarzy pracujących na oddziale intensywnej opieki medycznej. W wyniku przeprowadzonego szkolenia częstość DVT zmniejszyła się z 11,9% do 4,5% ( $p < 0,01$ ), skrócił się także średni czas pobytu pacjenta na oddziale ( $p < 0,01$ ) [23]. Istotnymi czynnikami ryzyka powikłań

zakrzepowych na oddziale intensywnej opieki medycznej okazały się zaburzenia mięśniowo-nerwowe, czas trwania mechanicznej wentylacji i okres stosowania amin presyjnych.

### **Profilaktyka VTE u osób odbywających długotrwałe podróże samolotem**

Osoby podróżujące samolotem powinny nosić luźne ubranie nieuciskające kończyn dolnych i talii, unikać odwodnienia i w trakcie lotu często napiąć mięśnie podudzi. Jeśli podróż trwa ponad 8 godzin i dodatkowo występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka VTE, to oprócz powyższych metod można rozważyć założenie podkolanówek o stopniowanym ucisku, zapewniających ucisk na poziomie kostki wynoszący 15–30 mm Hg, i/lub wstrzyknięcie przed odlotem pojedynczej profilaktycznej dawki LMWH. Takie same zalecenia mogą dotyczyć osób podróżujących przez wiele godzin samochodem lub autobusem.

### **Profilaktyka VTE u kobiet w ciąży**

W krajach rozwiniętych PE jest najczęstszą przyczyną zgonu kobiet w okresie ciąży i w porożu. Z powodu małej liczby danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet w ciąży podstawą zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwkrzepliwych w tej grupie są głównie ekstrapolacje danych uzyskanych w innych grupach pacjentów oraz opisy przypadków i serii przypadków.

Lekami z wyboru są LMWH i UFH, ponieważ — w przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) — nie przechodzą przez łożysko, w związku z czym nie powodują wad rozwojowych ani krwawienia u płodu. Wykazano, że u matek stosujących VKA od 6. do 12. tygodnia ciąży leki te mogą powodować u płodu chondrodysplazję punktową i niedorozwój nosa. Opisano także przypadki wad układu nerwowego u dzieci matek stosujących VKA w którymkolwiek okresie ciąży, chociaż nie ma pewności, czy ryzyko ich wystąpienia jest wyższe niż u dzieci matek nieprzyjmujących tych leków. Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w małej dawce ( $\leq 150$  mg/d.) można bezpiecznie stosować w II i III trymestrze ciąży. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ASA w I trymestrze ciąży lub w dawce ponad 150 mg na dobę są ograniczone.

W profilaktyce i leczeniu VTE u kobiet w ciąży zaleca się stosowanie raczej LMWH niż UFH.

**Tabela 2.** Profilaktyka u kobiet w ciąży obciążonych zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) [20]**Table 2.** Prophylaxis in pregnant women with higher risk of venous thromboembolism (VTE) [20]

Sytuacja kliniczna	Zalecana profilaktyka
DVT w wywiadzie	Wszystkim kobietom z DVT w wywiadzie powinno się zalecać stosowanie prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku — zarówno w ciąży, jak i podczas porodu oraz w połogu
Przebyty jeden epizod VTE związany z przejściowym czynnikiem ryzyka (obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka lub trombofilii)	W okresie ciąży zaleca się baczna obserwację i odpowiednią diagnostykę w przypadku podejrzenia DVT lub PE. Opcje po porodzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup> przez 4–6 tygodni</li> <li>• VKA<sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie <math>\geq 2,0</math>)</li> </ul>
Przebyty jeden epizod VTE związany z ciążą lub stosowaniem estrogenów	Opcje w okresie ciąży: <ul style="list-style-type: none"> <li>• baczna obserwacja i szybka odpowiednia diagnostyka w przypadku podejrzenia DVT lub PE</li> <li>• LMWH albo UFH w dawce profilaktycznej lub pośredniej<sup>1</sup></li> </ul> Opcje po porodzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup> przez 4–6 tygodni</li> <li>• VKA<sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie <math>\geq 2,0</math>)</li> </ul>
Przebyty jeden epizod samoistnej VTE (bez trombofilii i obecnie bez długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego)	Po porodzie zaleca się nie zmniejszać dawki LMWH stosowanej w czasie ciąży Opcje w okresie ciąży: <ul style="list-style-type: none"> <li>• baczna obserwacja i diagnostyka w przypadku podejrzenia DVT lub PE</li> <li>• LMWH albo UFH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup></li> </ul> Opcje po porodzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup> przez 4–6 tygodni</li> <li>• VKA<sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie <math>\geq 2,0</math>)</li> </ul>
Przebyty jeden epizod VTE + + wrodzona trombofilia potwierdzona laboratoryjnie (obecnie bez długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego)	Opcje w okresie ciąży: <ul style="list-style-type: none"> <li>• baczna obserwacja i diagnostyka w przypadku podejrzenia DVT lub PE</li> <li>• LMWH albo UFH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup></li> </ul> U kobiet z trombofilią związaną z dużym ryzykiem zakrzepicy <sup>3</sup> zaleca się raczej stosowanie LMWH lub UFH w dawce profilaktycznej albo pośredniej <sup>1</sup> niż samą baczna obserwację Opcje po porodzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup> przez 4–6 tygodni</li> <li>• VKA<sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie <math>\geq 2,0</math>)</li> </ul>
Bez przebytej VTE + wrodzona trombofilia potwierdzona laboratoryjnie	Opcje w okresie ciąży: <ul style="list-style-type: none"> <li>• baczna obserwacja i diagnostyka w przypadku podejrzenia DVT lub PE</li> <li>• LMWH albo UFH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup></li> </ul> U kobiet z niedoborem antytrombiny sugeruje się raczej stosowanie LMWH albo UFH w dawce profilaktycznej lub pośredniej <sup>1</sup> niż samą baczna obserwację U kobiet bez przebytej VTE, ale z wrodzoną trombofilią (z wyjątkiem niedoboru antytrombiny), zaleca się raczej ocenę indywidualnego ryzyka zakrzepicy i ewentualnie odpowiednią profilaktykę niż rutynową profilaktykę farmakologiczną Opcje po porodzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej<sup>1</sup> przez 4–6 tygodni</li> <li>• VKA<sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie <math>\geq 2,0</math>)</li> </ul>

cd. →

**Tabela 2.** cd. Profilaktyka u kobiet w ciąży obciążonych zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) [20]**Table 2.** cont. Prophylaxis in pregnant women with higher risk of venous thromboembolism (VTE) [20]

Sytuacja kliniczna	Zalecana profilaktyka
Przebyta VTE + długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe	Opcje w okresie ciąży: • LMWH w pełnej dawce dostosowywanej <sup>1</sup> albo 75% dawki dostosowywanej <sup>1</sup> , albo w dawce pośredniej <sup>1</sup> • UFH w dawce dostosowywanej <sup>1</sup> Po porodzie zaleca się powrót do długotrwałego leczenia stosowanego przed ciążą
Przebyte $\geq 2$ epizody VTE (obecnie bez długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego)	W okresie ciąży sugeruje się raczej stosowanie LMWH albo UFH w dawce dostosowywanej <sup>1</sup> , pośredniej <sup>1</sup> lub profilaktycznej <sup>1</sup> niż samą obserwację Opcje po porodzie: • LMWH w dawce profilaktycznej albo pośredniej <sup>1</sup> przez 4–6 tygodni • VKA <sup>2</sup> przez 4–6 tygodni, w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0–3,0 (początkowo z jednoczesnym stosowaniem LMWH albo UFH do chwili, aż INR wyniesie $\geq 2,0$ )

<sup>1</sup>Patrz tab. 3; <sup>2</sup>acenokumarol albo warfaryna; <sup>3</sup>np. niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, oporność na aktywowane białko C, utrzymujące się zwiększone miano przeciwciał antyfosfolipidowych lub obecność antykoagulantu tocznia, heterozygota pod względem mutacji G20210A genu protrombiny i jednocześnie mutacji czynnika V Leiden albo homozygota pod względem którejkolwiek z tych mutacji, hiperhomocysteinemia, zwiększone stężenie czynnika VIII; DVT (deep vein thrombosis) — zakrzepica żył głębokich; LMWH (low-molecular weight heparins) — heparyny drobnocząsteczkowe; VKA (vitamin K antagonist) — antagonisty witaminy K; INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; UFH (unfractionated heparin) — heparyna niefrakcjonowana; PE (pulmonary embolism) — zatorowość płucna

Niewątpliwymi zaletami LMWH, w porównaniu z UFH, są niższe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych i wygodne dawkowanie bez konieczności laboratoryjnego monitorowania efektu przeciwkrzepliwego. Stosowanie LMWH, UFH lub VKA przez matkę nie stanowi przeciwwskazania do karmienia piersią, natomiast nie powinno się w tym okresie stosować fondaparynuksu. U kobiet przyjmujących długotrwałe VKA i jednocześnie pragnących zająć w ciążę zaleca się częste wykonywanie testu ciążowego oraz zamianę VKA na UFH albo LMWH z chwilą zajścia w ciążę. Sposobem alternatywnym jest zamiana VKA na LMWH przed próbą zajścia w ciążę. U kobiet w ciąży z wszczepioną mechaniczną zastawką serca lekiem z wyboru są LMWH w dawce terapeutycznej (np. enoksaparyna początkowo 1 mg/kg s.c. co 12 h, następnie dawki ustalone pod kontrolą stężenia anty-Xa, które należy oznaczać co 2–4 tygodnie). Docelowe stężenie to 0,9–1,1 jm. anty-Xa, badane 4–6 h po wstrzyknięciu leku. Po rozpoczęciu akcji porodowej należy zaprzestać podawania LMWH, a jeśli poród się przedłuży, to jest wskazane zastosowanie UFH w dawce 400 jm./h we wlewie *i.v.* Po porodzie można wrócić do VKA w dawce utrzymującej INR w zakresie 2,5–3,5, a w przypadku dwupłatkowej zastawki aortalnej — INR 2,0–3,0 (tab. 2).

### Profilaktyka VTE u chorych na nowotwory leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest powikłaniem występującym u 4–20% chorych na nowotwory i jedną z głównych przyczyn zgonu tych osób [24]. Najczęściej występuje w postaci DVT kończyn dolnych, której powikłaniem bywa PE. W analizie obejmującej 66 329 hospitalizowanych pacjentów z nowotworami VTE stwierdzono średnio u 5,4% chorych, a roczna zachorowalność wynosiła 12,3/1000, natomiast w populacji ogólnej nie przekracza 2/1000. W grupie chorych na raka piersi zachorowalność wynosiła 16/1000 rocznie i była mniejsza niż u chorych na nowotwory kości, jajnika, mózgu lub trzustki [25]. Chorobę nowotworową wykryto u 39% spośród 5451 pacjentów z ultrasonograficznie potwierdzoną DVT, przy czym najczęściej występującymi nowotworami w tej grupie były rak płuc (18,5%), rak jelita grubego (11,8%) i rak piersi (9,0%) [26]. Zagrożenie zwiększa się w uogólnionej postaci nowotworów.

W przebiegu chemioterapii zagrożenie zakrzepowe wzrasta 6-krotnie w porównaniu z pacjentami bez nowotworu [27, 28]. U około 5,4% chorych z neutropenią związaną z chemioterapią dochodzi do

**Tabela 3.** Przykładowe dawkowanie heparyn w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie ciąży**Table 3.** Examples of heparin doses for venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy

	Dawka profilaktyczna	Dawka pośrednia	Dawka dostosowywana
UFH	5000 jm. s.c. co 12 h	Utrzymująca aktywność anty-Xa 0,1–0,3 jm./ml s.c. co 12 h	Utrzymująca APTT w przedziale terapeutycznym, s.c. co 12 h
LMWH			
Dalteparyna	5000 jm. s.c. co 24 h	5000 jm. s.c. co 12 h	200 jm./kg mc. s.c. co 24 h lub 100 jm./kg s.c. co 12 h
Enoksaparyna	40 mg s.c. co 24 h*	40 mg s.c. co 12 h	1 mg/kg mc. s.c. co 12 h lub 1,5 mg/kg mc. s.c. co 24 h
Nadroparyna	3800 jm. s.c. co 24 h	3800 jm. s.c. co 12 h	85 jm./kg mc. s.c. co 12 h lub 190 jm./kg mc.s.c. co 24 h

\*Modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku skrajnych wartości masy ciała; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; LMWH (*low-molecular weight heparins*) — heparyny drobnocząsteczkowe

powikłań zakrzepowych [29]. Leczenie tamoksyfenem zwiększa 2–5-krotnie zagrożenie zakrzepowe w przypadku raka piersi, przy czym poważne powikłania tego rodzaju występują u około 1% leczonych [30]. Ryzyko zakrzepicy żyłnej okazało się szczególnie duże u kobiet po menopauzie, u których stosowano chemioterapię skojarzoną z tamoksyfenem [31]. Zagrożenie zakrzepowe jest natomiast o połowę niższe, jeśli zamiast tamoksyfenu podaje się inhibitor aromatazy — anastrozol, letrozol lub egzemeestan [32, 33]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 7,3% kobiet z rakiem piersi leczonych nowym lekiem antyangiogenym — bewacyzumabem, niezależnie od dawki (2,5 mg/kg mc./tydz. lub 5 mg/kg mc./tydz.) [34]. Radioterapia nie zwiększa zagrożenia zakrzepowego [25]. Czynnikiem zwiększającym zagrożenie zakrzepowe u chorych na nowotwory jest stosowanie preparatów stymulujących erytropoezę. Metaanaliza 35 badań obejmujących 6769 osób wykazała, że u leczonych erytropoetyną lub darbepoetyną ryzyko wystąpienia VTE zwiększyło się o 67% [35].

Czynnikiem predysponującym do wystąpienia DVT kończyn górnych i związanych z nią powikłań — PE i sepsy u chorych na nowotwory jest obecność centralnego cewnika [36]. Ryzyko objawowej zakrzepicy jest jednak stosunkowo niewielkie — dotyczy 2–4% chorych, dlatego nie jest uzasadniona rutynowa profilaktyka przeciwzakrzepowa wyłącznie z powodu obecności centralnego cewnika [37]. Pozostałe czynniki ryzyka zakrzepowego to: wiek ponad 40 lat (ryzyko wzrasta z wiekiem), otyłość (wskaźnik masy ciała > 30 kg/m<sup>2</sup>), VTE

w wywiadzie rodzinnym, przebyta VTE, wrodzona lub nabyta trombofilia, sepsa, unieruchomienie, obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc), niewydolność serca III i IV klasy według NYHA, niewydolność oddechowa, długotrwały lot samolotem (> 8 h), żyłaki kończyn dolnych [19, 20].

Zachorowanie na VTE pogarsza rokowanie u pacjentów z nowotworami. Rozpoznanie nowotworu w tym samym czasie, co epizodu VTE lub w ciągu roku od niego wiąże się z 3-krotnym wzrostem rocznej śmiertelności [38]. Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH (enoksaparyna 40 mg, dalteparyna 5 000 jm. s.c./d. albo fonadaparynuks 2,5 mg s.c./d.) u chorych hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych oceniono na podstawie metaanalizy podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych prób klinicznych [39]. Wykazano mniejszy odsetek VTE u chorych poddanych profilaktyce przeciwzakrzepowej, bez zwiększenia częstości powikłań krwotocznych. Chorzy na nowotwory stanowili jednak niewielką część uczestników tych badań, a zagrożenie powikłaniami krwotocznymi jest u nich wyższe. Dlatego dokładniejsza ocena relacji między skutecznością a bezpieczeństwem profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z nowotworami leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych wymaga dalszych badań. Z aktualnych wytycznych wynika jednak, że u chorych tych należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową metodami farmakologicznymi i/lub mechanicznymi, jak u pacjentów z chorobami narządów wewnętrznych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowym [19, 20, 40] (tab. 3, 4).



**Tabela 4.** Dawki leków przeciwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory**Table 4.** Doses of anticoagulants used for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer

Rodzaj leku	Dawka profilaktyczna stosowana podskórnie
Dalteparyna	5000 jm./kg mc. co 24 h
Enoksaparyna	40 mg/kg mc. co 24 h
Nadroparyna	3800–5700 jm./kg mc. co 24 h
Heparyna niefrakcjonowana	5000 jm. co 8 h
Fondaparynuks	2,5 mg co 24 h

U chorych na nowotwory wymagających profilaktyki przeciwzakrzepowej i obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie pneumatycznego ucisku kończyn dolnych i/lub prawidłowo dobranych pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku — przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy. Profilaktykę farmakologiczną należy stosować przez 7–14 dni, natomiast u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka powinno się ją przedłużyć, a także zalecić noszenie prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku.

Zgodnie z zaleceniami *American Society of Oncology* [40] i wytycznymi ACCP [19] chorzy na nowotwory leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wyjątek stanowi wiążące się z dużym zagrożeniem zakrzepowym leczenie talidomidem lub lenalidomidem z chemioterapią i/lub deksametazonem. Podczas terapii tymi lekami zaleca się stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej albo doustnego antykoagulantu (INR ~1,5). Autorzy wytycznych zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych [41]. Bez względu na przeciwwskazania do stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej są: czynne krwawienie, skaza krwotoczna, uczulenie na leki przeciwzakrzepowe, w przypadku heparyn — również małopłytkowość poheparynowa (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*), a w przypadku fondaparynuksu — ciąża. Do przeciwwskazań względnych należą małopłytkowość z liczbą płytek poniżej 50 G/l oraz zaburzenia krzepnięcia z INR ponad 1,5. U chorych leczonych małą dawką ASA i/lub kłopidogrelem ze wskazań kardiologicznych można bezpiecznie stosować profilaktyczne dawki heparyn (LMWH, UFH).

## Piśmiennictwo

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etudes de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 657–660.
- Nordstrom M., Lindblat B., Bergqvist D. i wsp. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.* 1992; 232: 155–160.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
- Nainggolan L., Barclay L. World needs to ENDORSE better VTE prevention. *Medscape Medical News*; 06.02.2008: art. 569795.
- Heit J.A., Cohen A.T., Anderson F.A. Jr; on behalf of the VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: 910 [abstract].
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445–453.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 1254–1257.
- Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. i wsp. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793–800.
- Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 793–800.
- Cohen A.T., Davidson B.I., Gallus A.S. i wsp. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized, placebo controlled trial. *Brit. Med. J.* 2006; 332: 325–329.
- Roumen-Klappe E.M., den Heijer M., Janssen M.C. i wsp. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in six-years follow-up study. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 825–830.

12. Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N., Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 236–241.
13. Pradoni P., Villalta S., Bagatella P. i wsp. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423–428.
14. Pengo V., Lensing A.V., Prins M.H. i wsp. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 2257–2264.
15. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. i wsp. Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.
16. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. i wsp. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): why can't we do better? *Lancet* 2008; 371: 387–394.
17. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 338S–400S.
18. Musiał J., Sydor W.J. 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.
19. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. i wsp. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S.
20. Zawilska K., Jaeschke R., Tomkowski W. i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2009. *Med. Prakt.* 2009; supl. 4.
21. Tomkowski W., Zawilska K., Chęciński P. i wsp. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja styczeń 2009. Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. *Acta Angiol.* 2009; 15 (supl. A).
22. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F. i wsp. Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 2 (supl. 5): S001.
23. Boddi M., Barbani F., Abbate M. i wsp. Reduction in deep vein thrombosis incidence in intensive care after a clinician education program. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 121–128.
24. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632–634.
25. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J.M., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529–535.
26. Segddighzadeh A., Shetty R., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 656–661.
27. Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* 2006; 118: 555–568.
28. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Risk factors for chemotherapy-induced venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829.
29. Khorana A.A. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 484–490.
30. Lee A.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I-17–I-21.
31. Pritchard K.I., Buzdar A., Nabholz J.M. i wsp. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2731–2737.
32. Combes R.C., Hall E., Gibson L.J. i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.
33. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in post-menopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747–2757.
34. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
35. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
36. Van Rooden C.J., Tesselaar M.E., Osanto S. i wsp. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters: a review. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 2409–2419.
37. Cunningham M.S., White B., Hollywood D. i wsp. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters: a reappraisal of the evidence. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 189–194.
38. Srresen H.T., Mellekjær L., Olsen J.H. i wsp. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343: 1846–1850.
39. Francis C.W. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1438–1444.
40. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. i wsp. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5490–5505.
41. Lyman G.H., Khorana A.A. Cancer, clot and consensus: new understanding of an old problem. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4821–4826.