

Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich

Initial treatment and secondary prophylaxis of deep vein thrombosis

Jerzy Windyga

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Główne cele leczenia ostrej zakrzepicy żył głębokich to zatrzymanie narastania skrzepliny i obniżenie ryzyka wystąpienia zatoru tętnicy płucnej. Do osiągnięcia tych celów wykorzystuje się leki przeciwkrzepliwe, wybierając między: 1) heparynami drobnocząsteczkowymi, 2) heparyną niefrakcjonowaną i 3) fondaparinyksem. Rzadko we wstępnym leczeniu zakrzepicy żył głębokich sięga się po leki trombolityczne, a jeszcze rzadziej chirurgicznie usuwa się skrzeplinę, czyli wykonuje trombektomię. Także wskazania do wszczęcia filtru do żyły głównej dolnej są obecnie bardzo ograniczone. Kontynuacją leczenia wstępnego, które zazwyczaj trwa 5–10 dni, jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa. Jej celem jest zapobieganie nawrotom zakrzepicy i ochrona przed wystąpieniem zespołu pozakrzepowego. Czas stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest zróżnicowany i zależy od wielu czynników, ale najczęściej zawiera się w okresie 3–12 miesięcy. Od wielu już lat podstawowymi lekami stosowanymi we wtórnej profilaktyce zakrzepicy żył głębokich są pochodne dihydroksykumaryny, określane także jako antagoniści witaminy K. Należy podkreślić, że leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy czy pochodne tienopirydyny (selektywne inhibitory agregacji płytek zależnej od ADP), nie mają żadnego zastosowania w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich.

Słowa kluczowe: zakrzepica żył głębokich, leczenie wstępne, wtórna profilaktyka, heparyna, doustny antykoagulant, fondaparinyk, trombolityki

Hematologia 2010; 1: 119–125

Abstract

The main objectives of the initial treatment of acute deep vein thrombosis are to stop clot propagation and prevent potentially fatal pulmonary embolism. These goals are usually achieved with anticoagulation using: 1) low-molecular-weight heparin or 2) unfractionated heparin or 3) fondaparinux. The role of thrombolytic therapy and surgical thrombectomy as well as the indications for insertion of an inferior vena cava filter in patients with acute deep vein thrombosis are limited. After a 5–10-day period of the initial treatment, continuing anticoagulant therapy (secondary thromboprophylaxis) is

required for prevention of recurrent venous thromboembolic events and post-thrombotic syndrome. The duration of secondary thromboprophylaxis is variable and depends on numerous factors but usually ranges from 3 to 12 months. Coumarin derivatives or vitamin K antagonists have been the preferred agents used for secondary prophylaxis of venous thromboembolism since many years. Antiplatelet agents such as acetylsalicylic acid or thienopyridines (that selectively inhibit adenosine diphosphate-induced platelet aggregation) should not be used in the prevention or treatment of deep vein thrombosis.

Key words: deep vein thrombosis, initial treatment, secondary prophylaxis, heparin, oral anticoagulant, fondaparinux, thrombolytics

Hematologia 2010; 1: 119–125

Wprowadzenie

Główne cele leczenia ostrej zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) to ograniczenie narastania skrzepliny i obniżenie ryzyka wystąpienia (potencjalnie śmiertelnego) zatoru tętnicy płucnej. Do osiągnięcia tych celów wykorzystuje się leki przeciwkrzepliwe. Wprawdzie największą szansę całkowitego rozpuszczenia skrzepliny i przywrócenia pełnej drożności naczynia zajętego zakrzepicą stwarzają trombolityki, ale ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych ich stosowanie obecnie ogranicza się do ściśle wyselekcjonowanych przypadków DVT o najcięższym przebiegu klinicznym, na przykład u młodych osób (niższe ryzyko krwawień) z maszyną zakrzepicą żylną w odcinku biodrowo-udowym, której wynikiem są zaburzenia krążenia zagrażające utratą kończyn. Jeszcze rzadziej niż trombolityki we wstępnym leczeniu ostrej DVT wykorzystuje się technikę chirurgicznego usunięcia skrzepliny, czyli trombektomię. Także wskazania do wszczęcia filtru do żyły głównej dolnej u pacjentów z DVT kończyn dolnych są współcześnie bardzo ograniczone. Kontynuacją leczenia wstępnego DVT jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa, której główny cel to zapobieganie nawrotom zakrzepicy.

Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe

We wstępnym leczeniu DVT stosuje się jeden z trzech leków przeciwkrzepliwych: heparynę drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) lub heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), lub fondaparinux [1]. Leczenie wstępne DVT trwa najczęściej 5 dni. Jego wydłużenie do 7, a nawet 14 dni można rozważyć u pacjentów z rozległą, umiejscowioną w odcinku udowo-biodrowym zakrzepicą żylną, u których bardziej intensywne postępowanie (trombolityki, trombektomia) jest przeciwwskazane.

Współcześnie w leczeniu wstępnym DVT najczęściej stosuje się podawaną podskórnie LMWH, która — jak wykazały wyniki randomizowanych badań klinicznych — jest co najmniej tak samo skuteczna jak UFH podawana w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą czasu częściowej trombolastyiny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) [2, 3]. Wstrzykiwany podskórnie syntetyczny pentasacharyd wybiórczo hamujący aktywny czynnik krzepnięcia X (czynnik Xa), czyli fondaparinux, jest tak samo skuteczny i bezpieczny w leczeniu ostrej DVT, jak LMWH, a o jego rzadszym wykorzystaniu w tym wskazaniu decydują względy komercyjne [4, 5]. W tabeli 1 przedstawiono dawkowanie leków przeciwkrzepliwych we wstępnym leczeniu ostrej DVT.

Przewaga LMWH i fondaparinuxu nad UFH wynika przede wszystkim z wygody ich stosowania. W przeciwieństwie do UFH, którą w leczeniu ostrej zakrzepicy podaje się najczęściej w postaci ciągłego wlewu dożylnego, a dawkę dobiera w zależności od stopnia wydłużenia APTT, zarówno LMWH, jak i fondaparinux wstrzykuje się w regularnych odstępach czasu, tj. co 12 lub 24 godziny, podskórnie, w dawkach dostosowanych do masy ciała pacjenta, bez konieczności laboratoryjnego monitorowania efektu przeciwkrzepliwego. Dzięki tej zalecie jest dopuszczalne — oczywiście w wybranych sytuacjach klinicznych — leczenie chorych z ostrą DVT bez konieczności hospitalizacji, a więc w warunkach ambulatoryjnych, a nawet w domu. W jednym z ośrodków kanadyjskich około 80% osób z nowo rozpoznaną ostrą DVT jest leczonych w warunkach domowych, a bezpieczeństwo i skuteczność terapii nadzorują odpowiednio przeszkolone pielęgniarki odwiedzające chorych oraz lekarze pełniący dyżury telefoniczne, do których pacjenci mają dostęp przez całą dobę [6].

Jednak w niektórych sytuacjach klinicznych korzystniejsze może się okazać zastosowanie UFH zamiast LMWH. Dotyczy to na przykład pacjentów

Tabela 1. Antykoagulanty wykorzystywane we wstępnym leczeniu zakrzepicy żył głębokich

Table 1. Anticoagulation used for the initial treatment of deep vein thrombosis

Lek	Dawkowanie
Heparyna niefrakcjonowana w ciągłym wlewie dożylnym	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wstrzyknąć bolus 80 j.m./kg mc. (maks. 5000 j.m.) <i>i.v.</i> i rozpocząć <i>i.v.i.</i> 18 j.m./kg mc./h 2. Oznaczyć APTT lub aktywność anty-Xa¹ po 6 h: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli mieści się w przedziale terapeutycznym (1,5–2,5-krotne wydłużenie APTT względem wartości prawidłowej lub zwiększona aktywność anty-Xa do 0,3–0,7 j.m./ml), kontynuować w niezmienionej dawce • jeśli mieści się poza przedziałem terapeutycznym, zmniejszyć lub zwiększyć dawkę UFH <p>Kolejne pomiary APTT (anty-Xa) 4–6 h po każdej zmianie dawki lub co 24 h Przeciętna dawka dobową podtrzymująca to 30 000–35 000 j.m.</p>
Heparyna niefrakcjonowana we wstrzyknięciach podskórnych	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wstrzyknąć bolus 80 j.m./kg mc. (maks. 5000 j.m.) <i>i.v.</i>, następnie 275 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 12 h 2. Oznaczyć APTT lub aktywność anty-Xa¹ po 6 h: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli mieści się w przedziale terapeutycznym (1,5–2,5-krotne wydłużenie APTT względem wartości prawidłowej lub zwiększona aktywność anty-Xa do 0,3–0,7 j.m./ml), kontynuować w niezmienionej dawce • jeśli mieści się poza przedziałem terapeutycznym, zmniejszyć lub zwiększyć dawkę UFH <p>Kolejne pomiary APTT (anty-Xa) 4–6 h po każdej zmianie dawki lub co 24 h Przeciętna dawka dobową podtrzymująca to 35 000–40 000 j.m.</p>
Heparyny drobnocząsteczkowe ^{2, 3}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dalteparyna — 100 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 12 h lub 200 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 24 h (maks. dawka dobową 18 000 j.m.) 2. Enoksaparyna — 1 mg/kg mc. <i>s.c.</i> co 12 h lub 1,5 mg/kg mc. <i>s.c.</i> co 24 h (maks. dawka dobową 180 mg) 3. Nadroparyna — 85 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 12 h lub 170 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 24 h (maks. dawka dobową 17 100 j.m.) 4. Rewiparyna — 3500 j.m. <i>s.c.</i> co 12 h przy masie ciała pacjenta 35–45 kg; 4200 j.m. <i>s.c.</i> co 12 h przy masie ciała 46–60 kg; 6300 j.m. <i>s.c.</i> co 12 h przy masie ciała > 60 kg 5. Tinzaparyna — 175 j.m./kg mc. <i>s.c.</i> co 24 h (maks. dawka dobową 18 000 j.m.)
Fondaparynuks	<p>7,5 mg <i>s.c.</i> co 24 h u pacjentów o masie ciała 50–100 kg 5,0 mg <i>s.c.</i> co 24 h u pacjentów o masie ciała < 50 kg 10 mg <i>s.c.</i> co 24 h u pacjentów o masie ciała > 100 kg</p>

¹Rekomendowaną metodą oznaczania aktywności anty-Xa jest metoda amidolityczna; ²w przypadku niewydolności nerek, ciąży i otyłości może być konieczne laboratoryjne monitorowanie za pomocą oznaczeń aktywności anty-Xa (szczegóły w tekście); ³dawki heparyn drobnocząsteczkowych są wyrażane w j.m. anty-Xa; *i.v.* (intravenous) — dożylnie; *i.v.i.* (continuous intravenous infusion) — ciągły wlew dożylny; *s.c.* (subcutaneous) — podskórnie; APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; UFH (unfractionated heparin) — heparyna niefrakcjonowana

obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Zatrzymanie ciągłego wlewu dożylnego UFH prowadzi w ciągu kilkudziesięciu minut do jej zniknięcia z krwiobiegu i odblokowania krzepnięcia krwi. Wstrzykiwane podskórnie LMWH są uwalniane do krwiobiegu powoli i wykazują znacznie dłuższy czas biologicznego półtrwania niż UFH. Co więcej, w przypadku dużego krwawienia UFH można całkowicie zobojętnić siarczanem protaminy, natomiast LMWH nie są całkowicie neutralizowane przez ten związek [7]. Wskazaniem do stosowania UFH zamiast LMWH może być DVT u osób otyłych i z niewydolnością nerek, ponieważ u tych pacjentów nie udało się, jak dotąd, określić zakresu optymalnych dawek LMWH. Alternatywnym postępowaniem w tej ostatniej sytuacji klinicznej może być podawanie LMWH pod kontrolą aktywności anty-Xa. Niestety, ten test laboratoryjny

jest dostępny tylko w wybranych ośrodkach medycznych, na przykład w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Aktywność anty-Xa oznacza się po upływie 4 godzin od ostatniego podskórnego wstrzyknięcia LMWH. Jeżeli pacjent otrzymuje lecznicze dawki LMWH co 12 godzin, to zalecany terapeutyczny przedział wartości anty-Xa wynosi 0,6–1,0 j.m./ml, jeśli zaś leczenie ostrej zakrzepicy prowadzi się według schematu wstrzyknięć co 24 godziny, to aktywność anty-Xa 4 godziny po podaniu LMWH powinna się mieścić w granicach 1,0–2,0 j.m./ml [8]. Monitorowanie anty-Xa sugeruje się także u kobiet w ciąży otrzymujących lecznicze dawki LMWH, ze względu na obserwowane podczas ciąży zmiany w metabolizmie LMWH w porównaniu z okresem sprzed ciąży i po porodzie [8].

W przypadku stosowania heparyn, zarówno UFH, jak i LMWH, należy oznaczyć wyjściową liczbę

bę płytek krwi, a następnie skontrolować ją po upływie 5 dni od włączenia heparyny lub wcześniej, jeżeli heparynę podawano w przeszłości. Zalecenie to wynika z możliwości wystąpienia immunologicznej małopłytkowości zależnej od heparyny (HITT, *heparin induced thrombocytopenia thrombosis*) [9]. Dokładne omówienie HITT i innych powikłań stosowania heparyn oraz innych leków przeciwkrzepliwych przedstawiono w kolejnym artykule niniejszego numeru „Hematologii” [10]. Warto jednak w tym miejscu podkreślić, że ryzyko HITT jest wyższe w przypadku stosowania UFH w porównaniu z podawaniem LMWH oraz że w polskich warunkach jedyną alternatywą dla heparyn u pacjentów z HITT jest fondaparinux. W tabeli 2 wymieniono bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych. Trzeba pamiętać, że przed włączeniem leków hamujących krzepnięcie krwi konieczne jest zebranie od pacjenta wywiadu dotyczącego skłonności do nadmiernych krwawień, oznaczenie grupy krwi i morfologii krwi oraz sprawdzenie sprawności jego układu hemostazy. Do tego ostatniego celu wykorzystuje się laboratoryjne testy przesiewowe, mianowicie: czasy krzepnięcia protrombinowy, APTT i trombinowy oraz liczbę płytek krwi. Najlepiej, by parametry te mieściły się w granicach normy w chwili włączenia antykoagulantu.

Tromboliza, trombektomia i filtry żyłne

Jak już wcześniej wspomniano, wskazania do zastosowania tych technik leczniczych u pacjentów

Tabela 2. Przeciwwskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych

Table 2. Contraindications for anticoagulant therapy

<p>Bezwzględne przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne krwawienie • operacja neurochirurgiczna lub duży zabieg na gałce ocznej, lub krwawienie śródczaszkowe w ciągu ostatnich 10 dni • skaza krwotoczna niepoddająca się leczeniu <p>Względne przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skaza krwotoczna na tle niedoboru czynników krzepnięcia lub małopłytkowość, lub trombocytopenia • rozległy uraz w ostatnim czasie • przerzuty nowotworowe w mózgu • rozległa operacja chirurgiczna w obrębie jamy brzusznej w ciągu ostatnich 2 dni • krwawienie z przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego w ciągu ostatnich 14 dni • zapalenie wsierdza • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze

z ostrą DVT są bardzo zawężone. Stosowanie leków trombolitycznych należy rozważyć u pacjentów z ostrą, masywną DVT kończyn dolnych objawiającą się bolesnym sinicznym obrzękiem kończyny (*phlegmasia cerulea dolens*) oraz w wybranych przypadkach masywnej zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym pod warunkiem, że objawy zakrzepicy utrzymują się krócej niż 14 dni, szacowany czas życia pacjenta wynosi ponad 12 miesięcy, a ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych jest niskie. W opisanych sytuacjach klinicznych trombolityki mogą uchronić pacjenta przed amputacją kończyny, obniżyć ryzyko rozwoju ciężkiego zespołu pozakrzepowego, a nawet uratować choremu życie. Trzeba jednak pamiętać, że w niemalym odsetku przypadków systemowa tromboliza kończy się śmiertelnymi krwotokami. W tabeli 3 przedstawiono sugerowane dawkowanie leków trombolitycznych u pacjentów z DVT, które różni się od dawkowania zalecanego w ostrym zatorze tętnicy płucnej. W ostatnich latach trwają intensywne prace nad podawaniem trombolityków przez cewnik, którego zakończenie umieszcza się bezpośrednio w okolicy skrzepliny. Taka miejscowa tromboliza prawdopodobnie jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż tromboliza systemowa [11, 12]. Po rozpuszczeniu zakrzepu należy rozważyć przeprowadzenie angioplastyki i/lub wszczepienie stentu. Kontynuacją leczenia trombolitycznego jest zawsze długotrwała antykoagulacja.

Chirurgiczną trombektomię wykonuje się jedynie w przypadku konieczności szybkiego odbarczenia odpływu żylnego u chorych z bolesnym sinicznym obrzękiem i zagrażającą zgorzelą żylną kończyny. Wszczepienie filtru (czasowego lub permanentnego) do żyły głównej dolnej przeprowadza się u pacjen-

Tabela 3. Sugerowane dawkowanie trombolityków w leczeniu zakrzepicy żył głębokich

Table 3. Suggested thrombolytic regimens for treatment of deep vein thrombosis

Lek	Sugerowane dawkowanie ¹
Streptokinaza	250 000 j. jako dawka wstępna we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, następnie 100 000 j./h <i>i.v.</i> przez maksymalnie 72 h ^{2,3}
rt-PA	0,5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> przez 8 h; można powtórzyć po 24 h ^{2,3}

¹Po zakończeniu podawania leku trombolitycznego należy włączyć antykoagulant; ²im krótszy czas stosowania trombolizy, tym mniej powikłań krwotocznych; ³do oceny skuteczności trombolizy służą badania obrazowe żył; rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

tów z ostrą DVT kończyn dolnych i przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego oraz u chorych z nawrotami zatorowości płucnej, mimo właściwej antykoagulacji [11]. Niestety, wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej zwiększa ryzyko nawrotu zakrzepicy w żyłach kończyn dolnych. Dlatego u osób z wszczepionym filtrem żylnym, z chwilą ustąpienia przeciwwskazań do antykoagulacji, należy natychmiast rozpocząć długotrwałe stosowanie leków przeciwkrzepliwych.

Trzeba podkreślić, że ostra DVT kończyn dolnych nie stanowi wskazania do unieruchomienia pacjenta, co jeszcze nie tak dawno było powszechną praktyką. Zastój krwi wynikający z unieruchomienia pacjenta to jeden z czynników ryzyka DVT i dlatego należy mu przeciwdziałać. Należy także pamiętać o zaleceniu noszenia pończoch o stopniowanym ucisku, które wyraźnie obniżają ryzyko rozwoju zespołu pozakrzepowego, zwłaszcza u chorych z zakrzepicą umiejscowioną proksymalnie, czyli obejmującą żyłę podkolanową i/lub żyłę segmentu udowo-biodrowego [13].

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa

Celem wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest zapobieganie nawrotom zakrzepicy i ochrona przed wystąpieniem zespołu pozakrzepowego. Podstawowymi lekami wykorzystywanymi w wtórnej profilaktyce DVT są pochodne dihydroksykumaryny, określane także jako antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Spośród VKA najczęściej stosuje się acenokumarol i warfarynę. W trakcie stosowania VKA ryzyko nawrotu DVT zmniejsza się o 80–90% [14]. Leki podaje się doustnie, przy czym dawki muszą być dobrane tak, aby wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) mieściła się w przedziale 2,0–3,0. Przy wartościach INR poniżej 2,0 ochrona przed nawrotami zakrzepicy jest niewystarczająca, a przy INR ponad 3,0 zwiększa się ryzyko wystąpienia krwawień [14].

Antagonistę witaminy K można włączyć już w pierwszej dobie wstępnego leczenia DVT. Wówczas przez co najmniej 5 dni podaje się równocześnie heparynę (lub fondaparynuks) i VKA. W przypadku stosowania acenokumarolu rozpoczyna się od dawki 4 mg na dobę, zaś w przypadku warfaryny — od 5 mg na dobę. Pełnego efektu przeciwkrzepliwego VKA, którego mechanizm działania polega na hamowaniu wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia zespołu protrombiny, można się spodziewać po 3–5 dniach jego stosowania. Warunkiem bezpiecznego zakończenia leczenia wstępnego DVT i odsta-

wienia heparyny (lub fondaparynuksu) po upływie co najmniej 5 dób jego podawania jest uzyskanie wartości INR ponad 2,0 w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 24 godzin [14]. Przez pierwsze 2 tygodnie podawania VKA wartość INR należy sprawdzać 1–2 razy w tygodniu, a jeżeli uzyskiwane wartości mieszczą się w przedziale terapeutycznym, to w kolejnych tygodniach odstępy między kolejnymi oznaczeniami INR można wydłużyć do 2, a następnie 3 i maksymalnie 4 tygodni. Warto w tym miejscu dodać, że w sprzedaży są dostępne urządzenia do kontrolowania INR we krwi włośniczkowej. Pacjent posiadający takie urządzenie nakłada kroplę krwi uzyskaną przez nakłucie opuszki palca na specjalny pasek, który wsuwa do czytnika urządzenia. Wynik pojawia się po kilkudziesięciu sekundach [15]. Chorzy wyposażeni w takie urządzenia mogą sami dobrać właściwą dawkę VKA, pod warunkiem przejścia odpowiedniego szkolenia w ośrodku leczenia przeciwzakrzepowego.

Powikłania leczenia za pomocą VKA omówiono w kolejnym artykule zamieszczonym w niniejszym numerze „Hematologii” [10]. W przypadku przeciwwskazania do stosowania VKA, na przykład u kobiet w I i III trymestrze ciąży, wtórna profilaktykę po epizodzie DVT prowadzi się za pomocą LMWH. Zazwyczaj w takiej sytuacji dobową dawkę wynosi 50% dawki leczniczej LMWH, choć trzeba podkreślić, że w piśmiennictwie nie ma pełnej zgodności w tym względzie [16]. Jeśli DVT rozwinię się u pacjenta z nowotworem, to w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przez pierwsze 3–6 miesięcy zaleca się podawanie LMWH, ze stosowaniem której w tym wskazaniu wiąże się mniej nawrotów zakrzepicy i mniej powikłań krwotocznych w porównaniu z VKA [17]. Najlepiej przebadane w tym wskazaniu LMWH to dalteparyna, której zalecana dawka w pierwszym miesiącu stosowania (włączając okres leczenia wstępnego) to 200 j./kg mc./d., zmniejszona następnie do 150 j./kg mc./d., oraz tinzaparyna, którą należy podawać w dawce dobowej 175 j./kg mc. Po upływie 3–6 miesięcy przedłuża się stosowanie LMWH (w tym przypadku ani dawkowanie, ani rodzaj heparyny nie są ściśle określone) lub włącza się VKA pod kontrolą INR. Tylko remisja choroby nowotworowej upoważnia do zakończenia wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [1].

Czas stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po przebytych epizodzie DVT zależy od wielu czynników, ale w przypadku proksymalnej zakrzepicy żył kończyn dolnych nigdy nie powinien być krótszy niż 3 miesiące. Najmniej zagrożeni nawrotem DVT są pacjenci, u których wystą-

pienie pierwszego epizodu zakrzepowego wiązało się z obecnością przejściowych (odwracalnych) czynników ryzyka, takich jak na przykład: operacja chirurgiczna, uraz, unieruchomienie, stosowanie doustnej antykoncepcji. Najbardziej zagrożone kolejnym epizodem zakrzepicy są osoby, u których już wystąpił co najmniej jeden nawrót zakrzepicy niezwiązanej z obecnością przejściowych czynników ryzyka. Zakrzepicę, której wystąpieniu nie towarzyszyła obecność uchwytynych w badaniach podmiotowym i przedmiotowym czynników ryzyka DVT, określa się mianem „idiopatycznej”. Jak wykazały wyniki przeprowadzonych badań, pacjenci z idiopatyczną zakrzepicą żylną, u których wtórną profilaktykę stosowano tylko przez 3 miesiące, byli obarczeni 10–27-procentowym ryzykiem nawrotu DVT w ciągu 12 miesięcy od zakończenia podawania antykoagulantu [18, 19]. Bardzo wysokie ryzyko nawrotu DVT towarzyszy wrodzonemu niedoborowi antytrombiny, stanowi homozygotycznemu wobec mutacji typu Leiden genu czynnika krzepnięcia

krwi V, stanom wrodzonego niedoboru białka C lub białka S, a także przypadkom współistnienia więcej niż jednego defektu genetycznego sprzyjającego wystąpieniu DVT, obecności przeciwciał antyfosfolipidowych i nowotworom [6, 20]. Natomiast stan heterozygotyczny wobec mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny wydaje się nieznacznie wpływać na wzrost zagrożenia nawrotem DVT. W odczuciu większości klinicystów wskazaniem do bezterminowej antykoagulacji jest przebycie choćby jednego epizodu idiopatycznej zakrzepicy żylny zagrażającej życiu, na przykład żył mózgowia, żył jamy brzusznej czy też zatoru tętnicy płucnej o wysokim ryzyku. W tabeli 4 przedstawiono sugerowany czas trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zależności od stopnia zagrożenia nawrotem DVT w ciągu 12 miesięcy od odstawienia leku przeciwkrzepliwego.

Wydłużanie okresu stosowania wtórnej profilaktyki budzi kontrowersje ze względu na wzrost

Tabela 4. Grupy ryzyka nawrotu żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zalecany czas stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej (antagonisty witaminy K; INR 2,0–3,0)

Table 4. Risk categories for recurrent venous thromboembolism (VTE) and recommendations for the duration of secondary thromboprophylaxis (vitamin K antagonist, INR 2.0–3.0)

Grupa ryzyka nawrotu VTE	Charakterystyka pacjentów i okoliczności wystąpienia epizodu VTE	Częstość nawrotów VTE w pierwszym roku od odstawienia antykoagulantu	Czas stosowania wtórnej profilaktyki
Niskie ryzyko	Odwracalny duży czynnik ryzyka VTE (duża operacja chirurgiczna, uraz miednicy lub kończyny dolnej, poważne schorzenie internistyczne)	< 5%	3 miesiące
Umiarkowane ryzyko	Mały czynnik ryzyka VTE (stosowanie estrogenów, mały uraz, długotrwała podróż) i nieobecna wrodzona oraz nabyta trombofilia ¹	< 10%	6 miesięcy
Wysokie ryzyko	Samoistna zakrzepica i nieobecna wrodzona oraz nabyta trombofilia Samoistna zakrzepica u osoby będącej heterozygotą wobec mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny	~10%	6 miesięcy ²
Bardzo wysokie ryzyko	Nawroty idiopatycznej zakrzepicy z obecną lub nieobecną trombofilią Samoistna zakrzepica u osoby: z niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S; będącej homozygotą wobec mutacji typu Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny; obciążonej ponad jednym defektem genetycznym odpowiedzialnym za wrodzoną trombofilię; z zespołem antyfosfolipidowym; z nowotworem	> 12%	> 6 miesięcy lub bezterminowo

¹Pojęcie „wrodzonej trombofilii” obejmuje: wrodzony niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, mutację typu Leiden genu czynnika krzepnięcia V, mutację G20210A genu protrombiny; ²należy rozważyć wydłużenie okresu stosowania antykoagulantu; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

ryzyka wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych. Schulman i wsp. [21] porównali skuteczność stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej (warfaryna, INR 2,0–2,85), trwającej 6 miesięcy, ze stosowaniem profilaktyki bezterminowo, w grupie 227 pacjentów po drugim epizodzie DVT. W okresie 4-letniej obserwacji nawroty DVT wystąpiły u 2,6% chorych otrzymujących stale warfarynę oraz u 21% pacjentów leczonych VKA tylko przez 6 miesięcy. Niestety, przedłużona antykoagulacja wiązała się ze znacznie częstszymi poważnymi powikłaniami krwotocznymi (8,6% v. 2,3%), a odsetek zgonów nie różnił się istotnie w porównywalnych grupach po upływie 4 lat obserwacji. W badaniu PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*), obejmującym pacjentów z wywiadem idiopatycznej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, po 6-miesięcznym okresie leczenia, w którym INR utrzymywano w przedziale 2,0–3,0, u części chorych kontynuowano antykoagulację przez kolejne miesiące, ale jej intensywność zmniejszono do wartości INR 1,5–2,0 [22]. W porównaniu z placebo taka mniej intensywna antykoagulacja przyczyniła się do 60-procentowego zmniejszenia liczby nawrotów epizodów zakrzepowo-zatorowych, jednocześnie nie powodując zwiększenia częstości dużych krwawień. W opinii autora tej pracy, w sytuacjach wątpliwych, decyzję o przedłużonym stosowaniu wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć wspólnie z pacjentem, po wyjaśnieniu mu wszystkich potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z tą formą leczenia, ponieważ część chorych nie jest w stanie zaakceptować uciążliwości długotrwałej antykoagulacji, natomiast u innych dominuje lęk związany z zagrożeniem wystąpienia nawrotu DVT.

Piśmiennictwo

1. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskobp G.E., Comerota A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
2. Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L., Hastie T.J., Garber A.M. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 800–809.
3. Van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. i wsp. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000: CD001100.
4. Buller H.R., Davidson B.L., Decousus H. i wsp.; Maties Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 867–873.
5. Weitz J.I., Hirsh J., Samama M.M. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 234–256.
6. Hirsh J., Lee A.Y.Y. How we diagnose and treat deep vein thrombosis? *Blood* 2002; 99: 3102–3110.
7. Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 19–34.
8. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B., Gould M., Samama M.M., Weitz J.I. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 141–159.
9. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Linkoff A.F. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 340–380.
10. Windyga J. Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego. *Hematologia* 2010; 1: 142–150.
11. Emmerich J., Meyer G., Decousus H., Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 251–257.
12. Arcasoy S.M., Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin. Chest Med.* 2003; 24: 73–91.
13. Prandoni P., Kahn S.R. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 286–295.
14. Ansel J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 160–198.
15. Fitzmaurice D.A., Gardiner C., Kitchen S., Mackie E.T., Murray E.T., Machin S.J. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 156–165.
16. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 844–886.
17. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
18. Kearon C., Gent M., Hirsh J. i wsp. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 901–907.
19. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. i wsp.; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 165–169.
20. Zhu T., Martinez I., Emmerich J. Venous thromboembolism. Risk factors for recurrence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 298–310.
21. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. i wsp. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 393–398.
22. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. i wsp. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1425–1434.