

**Żylna Choroba Zakrzepowo
Zatorowa-Standardy
postępowania**

**Anna Szarnecka Sojda
21 marzec 2017**



ZChZŻ to powstanie zakrzepu w obrębie żył głębokich najczęściej kończyn dolnych ale również biodrowych, przeszywających i żył kończyn górnych ma dwie manifestacje ZŻ i ZP



Triada Virchowa



patogeneza zakrzepicy żyłnej

TRIADA VIRCHOWA 1856 ROK

- **Zwolnienie przepływu krwi**
- **Zmiany w składzie krwi**
- **Zmiany w ścianie naczyń**

Epidemiologia

W Polsce notuje się co roku około 57 tys. nowych przypadków ZŻG a około 36 tys. ZP;

Zakrzepica dystalna aż w 94% ma niemy przebieg kliniczny;

Śmiertelność w przypadku nie leczonej ZP wynosi 30% w ciągu pierwszych 30 dni w tym 1/5 w mechanizmie NZK;

Mimo prawidłowego leczenia, śmiertelność w przebiegu ZP u chorych stabilnych z dysfunkcją prawej komory wynosi 3-15% a przebiegającej ze wstrząsem >15 %

Zapadalność wzrasta z wiekiem od 0,25/1000/rok przed 40 do 3/1000/rok po 85 roku życia;

70% przypadków dotyczy chorych > 60 roku życia

W oddziałach chirurgicznych ryzyko wystąpienia zakrzepicy wzrasta 6-20 krotnie w porównaniu z populacją ogólną;

Nowotwór 6-cio krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy, jeszcze bardziej zwiększa to ryzyko leczenie p/nowotworowe;

ZŻG rozwija się u 10-20% chorych > 40r.ż hospitalizowanych na oddziałach chorób wewnętrznych;

ZP jest przyczyną 10% zgonów u chorych hospitalizowanych,

Żylna choroba zakrzepowo – zatorowa

- zagrożenie niedoceniane

Z powodu żylniej choroby zakrzepowo – zatorowej i jej powikłań

umiera w krajach Unii Europejskiej rocznie więcej pacjentów w sumie niż z powodu:

- raka sutka**
- raka prostaty**
- HIV/AIDS**
- ...i wypadków drogowych**

TBO study

Szacunkowa liczba zgonów z powodu ŻCHZZ w krajach Unii Europejskiej - 543 454/rok

Zakrzepica żylna – lokalizacja:

Zakrzepica dystalna	- 60 - 70%
Zakrzepica proksymalna	- 20%
Żyły kończyn górnych i powierzchowne	- 5-10%

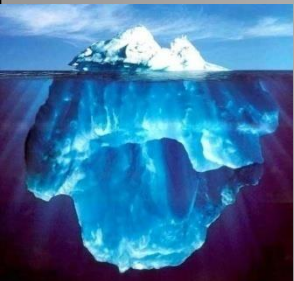
Zakrzepica żylna

– nie zawsze objawowa !!

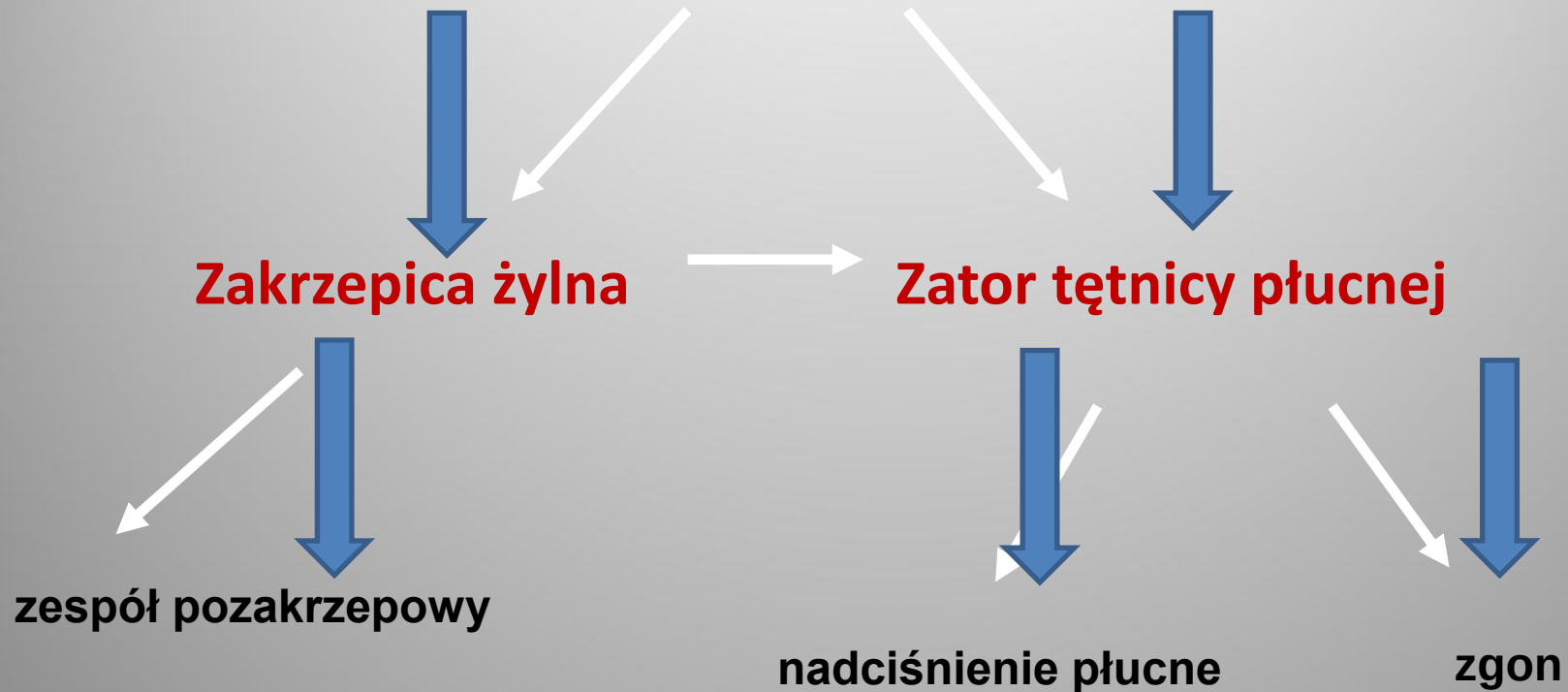
objawy

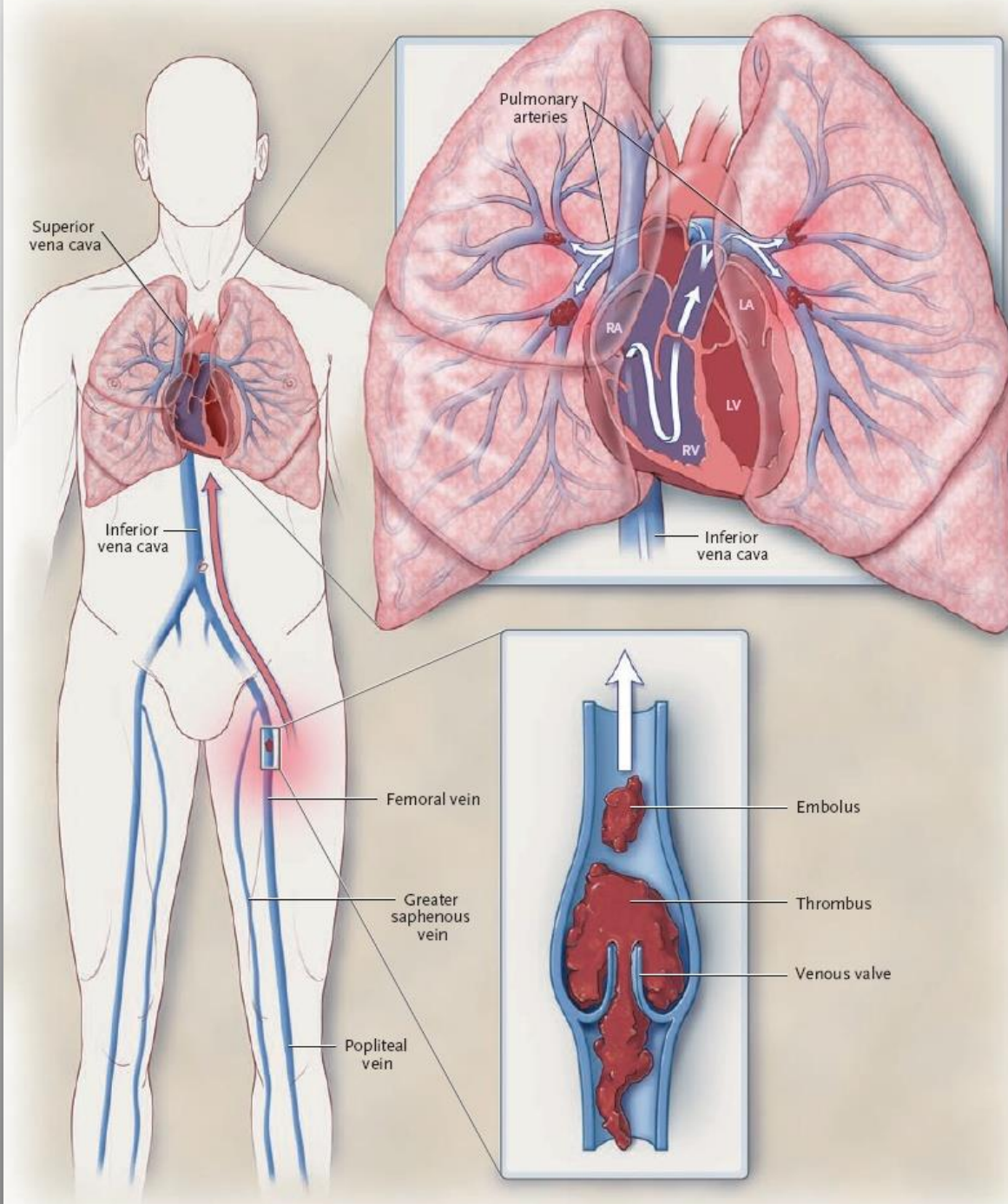
zakrzepica proksymalna 40 - 50%

zakrzepica dystalna 10 - 15%



Żylna Choroba Zakrzepowo – Zatorowa



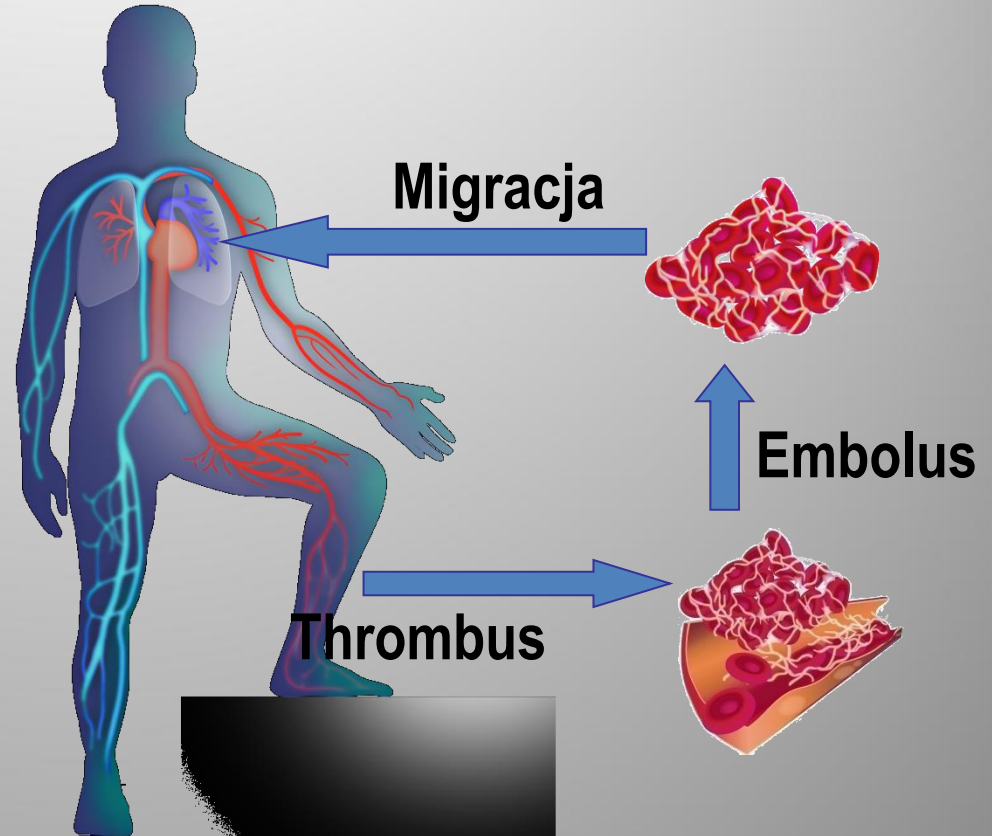


*Tapson, NEJM
2008, 358, 10,
1037-1052*

ŻCHZZ : zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna

Okolo 50% pacjentów z obwodową DVT ma bezobjawową zatorowość płucną

Zakrzepicę żył głębokich (głównie bezobjawową) potwierdza się u 80% pacjentów z zatorowością płucną



1. Pesavento R, et al. *Minerva Cardioangiol* 1997;45(7-8):369-375.

2. Girard P, et al. *Chest* 1999;116(4):903-908.

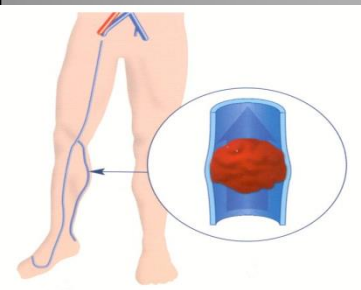
Pochodzenie materiału zatorowego:

Żyły głębokie kończyn dolnych - 80-90 %

Żyły miednicy małej,

kończyn górnych,

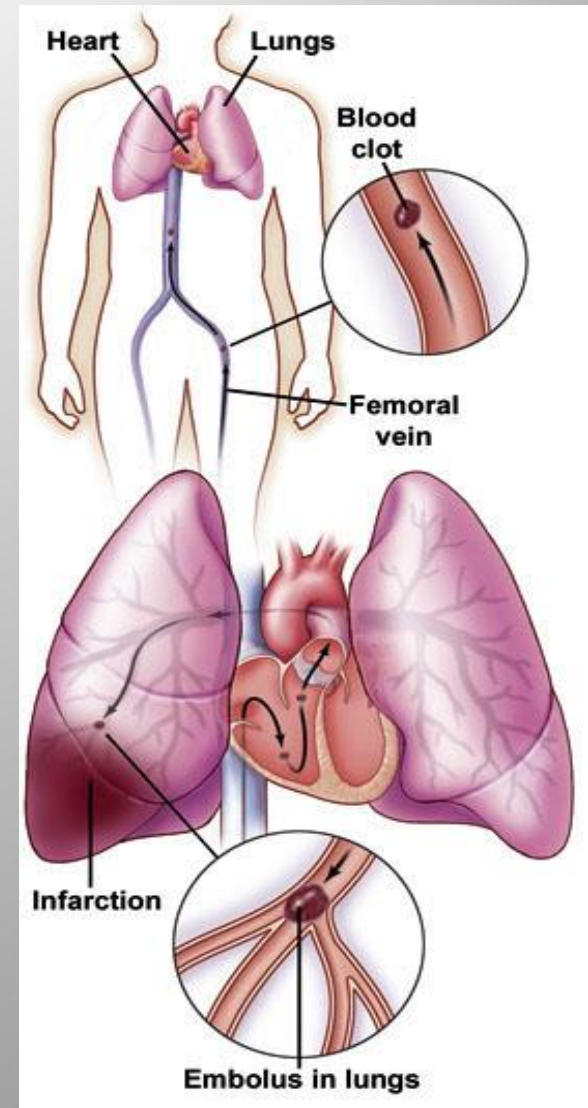
prawy przedsionek i prawa komora serca - 10-20 %





Objawy zatorowości płucnej

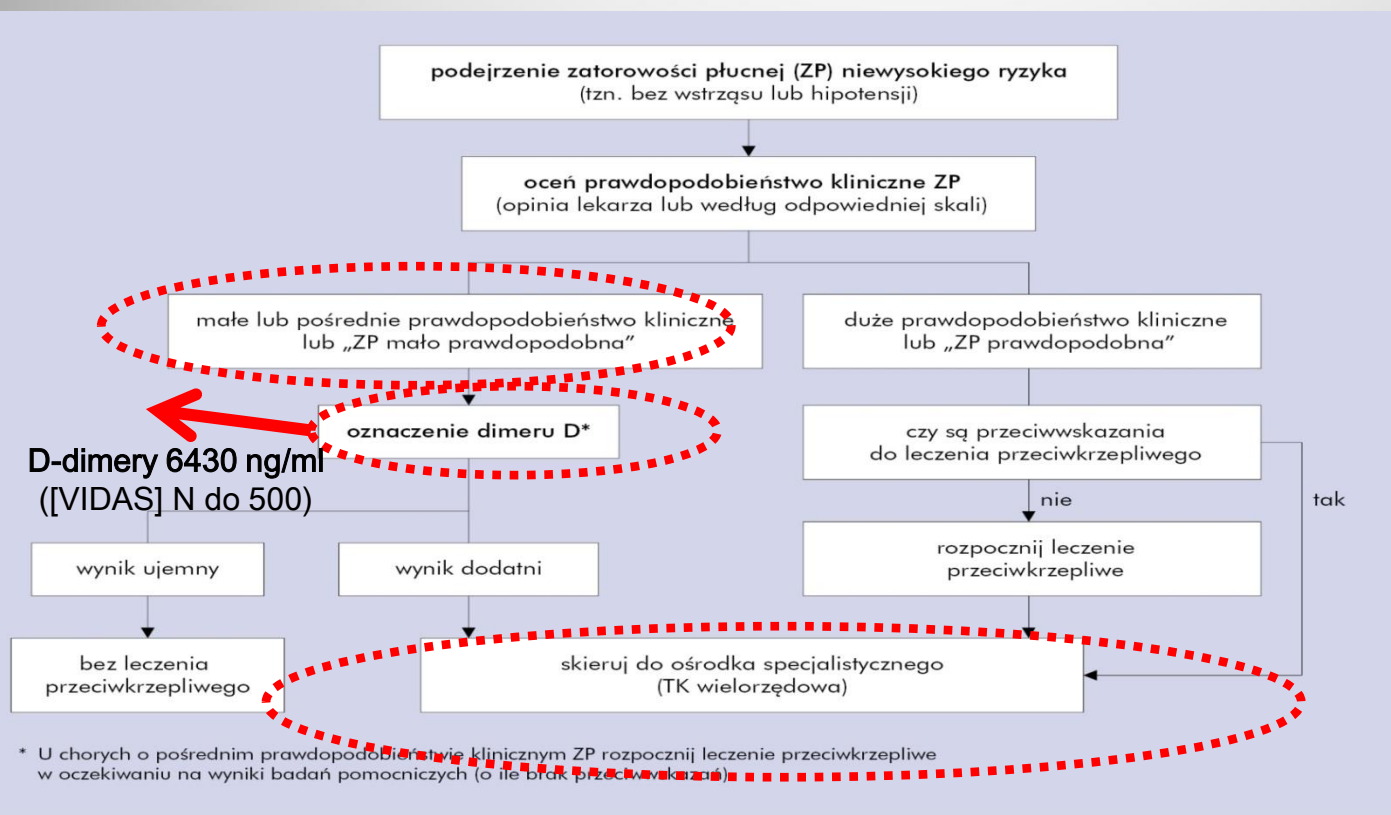
• Duszność	80%
• Tachypnoe ≥ 20 oddechów/min	70%
• Ból w klatce piersiowej opłucnowy	52%
• stenokardialny	12%
• Kaszel	20%
• Krwioplucie	11%
• Tachykardia >100 uderzeń/min	26%
• Objawy ZZG	15%
• Sinica	11%
• Gorączka ($>38,5^{\circ}\text{C}$)	7%
• Omdlenia (negatywne znaczenie rokownicze)	19%



Prawdopodobieństwo ZP -Skala Wells'a

Parametry kliniczne	Skala
obiektywnie zmierzony obrzęk kd i ból w okolicy przebiegu żył głębokich	+3
częstotliwość rytmu serca >100/min	+1,5
unieruchomienie w łóżku (z wyjątkiem korzystania z łazienki) przez >3 kolejne dni lub zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	+1,5
ZŻG lub ZP w wywiadzie	+1,5
krwioplucie	+1
nowotwór złośliwy (także otrzymujący leczenie przeciwnowotworowe lub paliatywne oraz chorzy, u których leczenie zakończono w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	+1
inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	+3
Interpretacja łącznego wyniku – prawdopodobieństwo ZP:	
duże	>6
pośrednie	2–6
małe	<2

Postępowanie przedszpitalne w ZP niewysokiego ryzyka



Zmodyfikowano na podstawie
ACCP 2008, ESC 2008

**Chorego skierowano do ośrodka specjalistycznego
z podejrzeniem zatorowości płucnej**

Badania pomocnicze w diagnostyce ŻChZZ

Tylko u 10–20% pacjentów kierowanych do ośrodków specjalistycznych jedynie na podstawie objawów klinicznych udaje się potwierdzić ŻChZZ.

Dimer D (DD): fragment usieciowanej fibryny, który powstaje w czasie lizy zakrzepu przez plazminę. Duże stężenia świadczą o zwiększonym powstawaniu fibryny (aktywność prozakrzepowa), a także o jej trawieniu (aktywność fibrynolityczna).

D-dimery w ŻChZZ

Największa skuteczność diagnostyczna - przy pierwszym epizodzie ŻChZZ

Normalizacja poziomu - po około 3 miesiącach leczenia

Ponowny wzrost poziomu w trakcie leczenia- nawrót ŻChZZ

W praktyce klinicznej interesują nas ujemne wyniki DD – pozwala to z około 98% prawdopodobieństwem wykluczyć istotną klinicznie ŻChZZ

Podwyższony poziom D-dimerów

ciąża, stany zapalne, krwaki, częste pobrania krwi, nowotwory,
stany zakrzepowo zatorowe,
u osób w podeszłym wieku swoistość DD wynosi tylko 9%!

Badania obrazowe w diagnostyce ZP

angio-TK (obrazowanie tętnic płucnych do poziomu tętnic segmentarnych) czułość waha się od 53 do 100% (TK wielorzędowe), a swoistość od 73 do 100% (dla dużych naczyń).

scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna (określa prawdopodobieństwo ZP) PPV dla dużego prawdopodobieństwa przekracza 90%.

angiografia: do niedawna złoty standard, przydatna w przypadkach wątpliwych

echokardiografia

ocena dysfunkcji prawej komory przydatna w celu oceny ryzyka zgonu z powodu ZP

u 4% chorych pozwala uwidocznć skrzepliny w sercu lub tętnicy płucnej prawej

Nowe.....

Zmodyfikowano zalecenia dotyczące postępowania u chorych z zatorowością płucną (ZP) ograniczoną do tętnic podsegmentowych.

Jeśli tej postaci ZP nie towarzyszy zakrzepica żył głębokich (ZZG), a ryzyko nawrotu ŻChZZ jest małe, to chory nie wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, wskazana jest natomiast aktywna obserwacja i powtórzenie badania ultrasonograficznego (USG) żył głębokich.

Za - przemawia zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych u chorego, *przeciw* – współistniejąca choroba nowotworowa, hospitalizacja lub unieruchomienie, samoistna postać zakrzepicy, a także obecność objawów klinicznych i mała rezerwa sercowo-naczyniowa.

Nowe.....

American College of Physicians (ACP) zmodyfikował algorytm diagnostyczny ZP.

... u chorych z małym prawdopodobieństwem klinicznym ZP, ocenianym na podstawie skali Wellsa, należy uwzględnić kryteria PERC (Pulmonary Embolism Rule Out Criteria):

- wiek <50 lat
- częstotliwość rytmu serca <100/min
- wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem >94
- bez obrzęku jednej kończyny dolnej
- bez krwiotłucia
- bez operacji albo urazu w ciągu poprzedzających 4 tygodni
- bez przebytej ŻChZZ
- bez stosowania estrogenów.

Jeśli są spełnione wszystkie wymienione kryteria, to ryzyko zachorowania na ZP wynosi <1%.

Dlatego u chorych z małym, prawdopodobieństwem ZP i spełnionymi wszystkimi kryteriami PERC dalsza diagnostyka (w tym wykonanie TK) nie jest konieczna.

Jeśli natomiast nie jest spełnione chociaż 1 kryterium PERC, należy oznaczyć stężenie D dimeru we krwi i dalsze postępowanie uzależnić od tego wyniku.

Bez oznaczenia stężenia dimeru D nie należy zlecać TK u chorych z małym albo umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym ZP.

OBJAWY ZAKRZEPICY ŻYŁ GŁĘBOKICH

- Tkliwość lub bolesność uciskowa wzdłuż przebiegu żyły - 78%
- Ból spoczynkowy - 75%
- Obrzęk podudzia lub całej kończyny (w zakrzepicy jednostronnej różnica obwodu ≥ 3 cm) – skóra często napięta, błyszcząca (objaw Mozesza) – 45%
- Poszerzenie żył powierzchownych, nie ustępujące po uniesieniu kończyny - 25%
- Objaw Homansa (ból łydki po zgięciu grzbietowym stopy)
- Nadmierne ocieplenie kończyny
- Niewielki wzrost temperatury ciała – objaw Michaelisa
- Bładość powłok k. dolnej (objaw bolesnego obrzęku białego – *phlegmasia alba dolens*)
- Zasinienie powłok k. dolnej, ciemnienie części dystalnych (objaw bolesnego obrzęku siniczego – *phlegmasia cerulea dolens*); duże ryzyko utraty kończyny/wstrząsu

Obecność czynników ryzyka

Przebieg bezobjawowy w połowie przypadków!



Diagnostyka różnicowa ZŻG = wiele możliwości

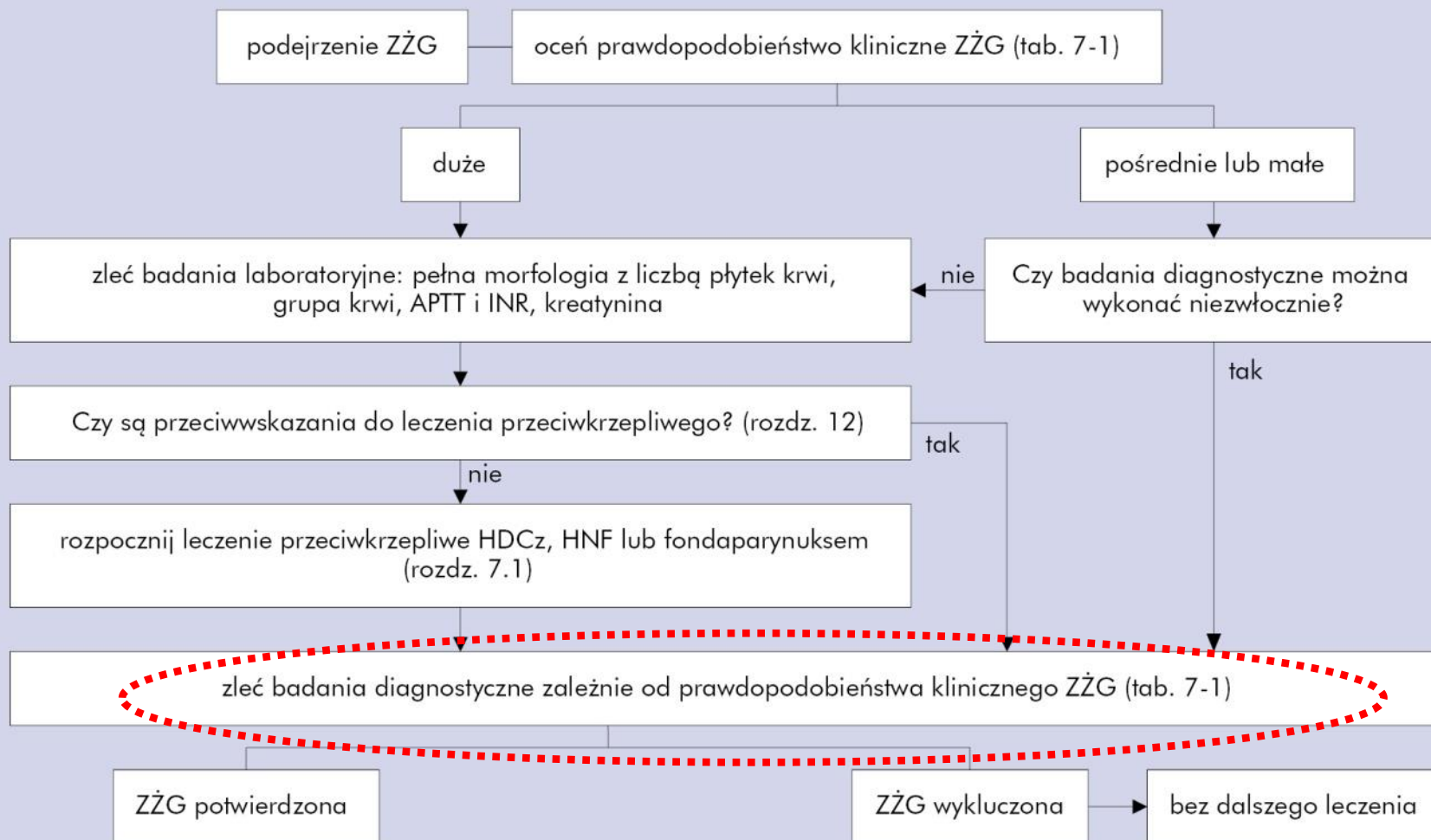
- zapalenie ścięgna Achillesa
- zaburzenia ukrwienia tętniczego (głównie niedokrwienie)
- zapalenia stawów
- asymetryczny obrzęk kończyny dolnej związany z CHF, chorobami wątroby, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym
- zapalenie tk. podskórnej, zap. naczyń chłonnych (*cellulitis, lymphangitis*)
- ucisk z zewnątrz na żyły udowe (guz, krwiak, ropień)
- krwiaki
- obrzęk limfatyczny
- uraz mięśni lub tkanek miękkich
- bóle neurogenne
- zespół pozakrzepowy
- porażenie lub długotrwałe unieruchomienie kończyny
- torbiel Bakera
- złamanie lub inne uszkodzenia kości
- zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
- żylaki kończyn dolnych

Nawet do 70% chorych z podejrzeniem ZŻG ma inne schorzenie!

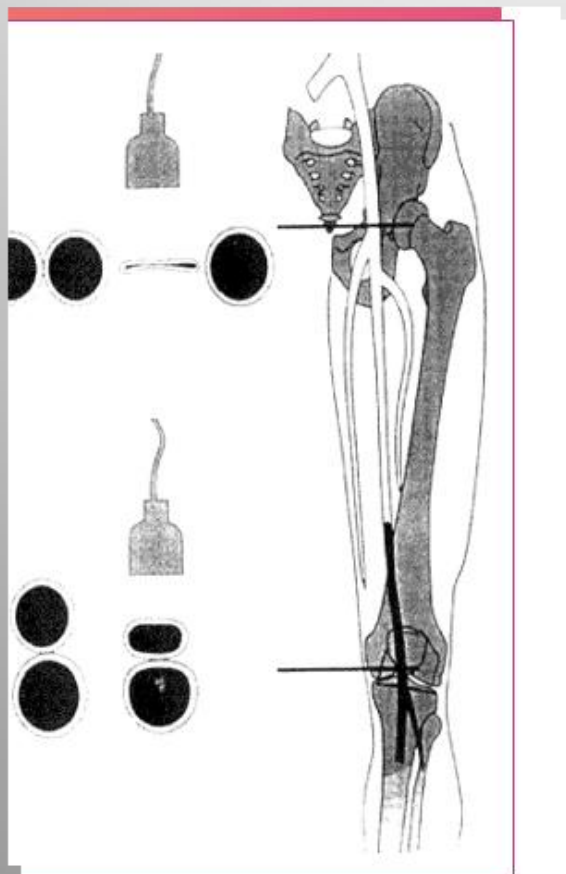
Prawdopodobieństwo ZŻG w skali Wells'a

Parametry kliniczne	Skala
nowotwór złośliwy	+1
porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej (w opatrunku gipsowym lub bez)	+1
niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	+1
bolesność miejscowa	+1
obrzęk całej kończyny dolnej	+1
obrzęk w okolicy kostek większy o >3 cm w porównaniu ze zdrową kończyną	+1
obrzęk ciastowaty	+1
przebyta ZŻG (udokumentowana)	+1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego	+1
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	- 2
Interpretacja łącznego wyniku – prawdopodobieństwo ZŻG:	
duże	≥ 3
pośrednie	1 or 2
małe	≤ 0

Algorytm rozpoznania ZŻG



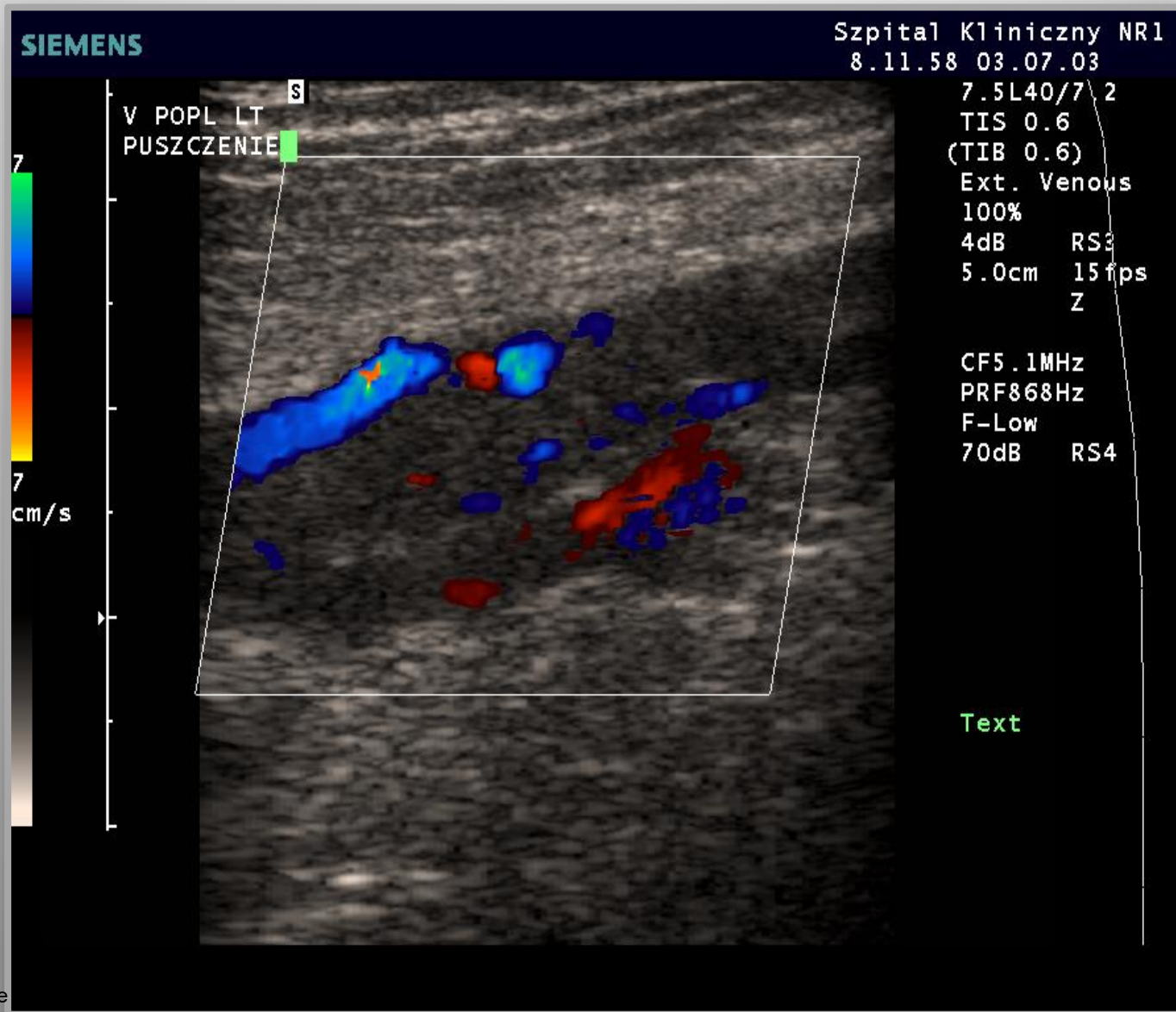
Ultrasonograficzna próba uciskowa (UPU) czteropunktowa



Żyła udowa wspólna
- wynik ujemny

Żyła podkolanowa
- wynik dodatni

Badania obrazowe



Wytyczne ekspertów*

„U chorych z dużym prawdopodobieństwem

ZŻG kończyn dolnych lub górnych bądź ZP zalecamy niezwłoczne
rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego
w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych.”

Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Aktualizacja 2009,2012;*Medycyna Praktyczna*;

Nowe wytyczne ŻChZZ 2016/2017

W 2016 roku opublikowano 10. wydanie wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), opracowane przez ekspertów American College of Chest Physicians (ACCP) i zaakceptowane przez International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).¹

1. Jedną z głównych zmian, w porównaniu z poprzednimi wytycznymi ACCP, opublikowanymi w 2012 roku, jest uznanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) – **dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu** – za leki preferowane w leczeniu ŻChZZ przez pierwsze 3 miesiące u pacjentów bez choroby nowotworowej!
2. Natomiast w ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) jest lekiem **z wyboru** przez pierwsze 3 miesiące!

Leczenie długoterminowe (3 m-ce) i przewlekłe

Wytyczne ACCP 2016

- U pacjentów z proksymalną ZŻG/ZP zalecana jest długoterminowa terapia (3 – miesięczna antykoagulacja) (1B).
- U pacjentów z ŻChZZ i bez choroby nowotworowej do terapii długoterminowej sugerowany jest **dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (2B) nad VKA** oraz **VKA nad HDCz (2C)**.
- Nie sugeruje się zmiany antykoagulantu po 3 miesiącach leczenia (2C)
- U pacjentów z ŻChZZ i chorobą nowotworową do terapii długoterminowej sugerowane są **HDCz nad VKA (2C) i NOACs (2C)**.

Uwaga:

leczenia początkowego nie stosuje się w przypadku rivaroxabanu i apixabanu, podaje się je natomiast w przypadku dabigatranu i edoxabanu

Nowe.....

Dystalna ZŻG wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, takiego samego jak proksymalna ZŻG, jeśli występują istotne objawy kliniczne lub zagrożenie progresją zmian zakrzepowych do żył podkolanowych (15% przypadków).

U pozostałych chorych można się ograniczyć do kontroli ultrasonograficznej wykonywanej po 1 tygodniu i po 2 tygodniach albo w razie nasilenia objawów klinicznych.

Czynnikami ryzyka progresji zakrzepu są:

- duże stężenie dimeru D we krwi,
- długość skrzeplin >5 cm,
- skrzepliny o średnicy >7 mm w kilku żyłach,
- skrzepliny w pobliżu żył proksymalnych,
- samoistna postać zakrzepicy,
- czynna choroba nowotworowa,
- przebyta ŻChZZ,
- hospitalizacja.

Nowe.....

..... zalecenia dotyczące postępowania u chorych, u których przerywa się trwające 3–18 miesięcy leczenie przeciwkrzepliwe po pierwszym w życiu epizodzie samoistnej ŻChZZ.

W badaniach z randomizacją (RCT) wykazano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w **małej dawce (100 mg/d)** zmniejsza w tej grupie chorych ryzyko nawrotu ŻChZZ o około 30%, bez istotnego zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych.

Jeśli więc nie ma przeciwwskazań do stosowania ASA, warto rozważyć zastosowanie tego leku u chorych po zakończeniu standardowego leczenia pierwszego epizodu ŻChZZ

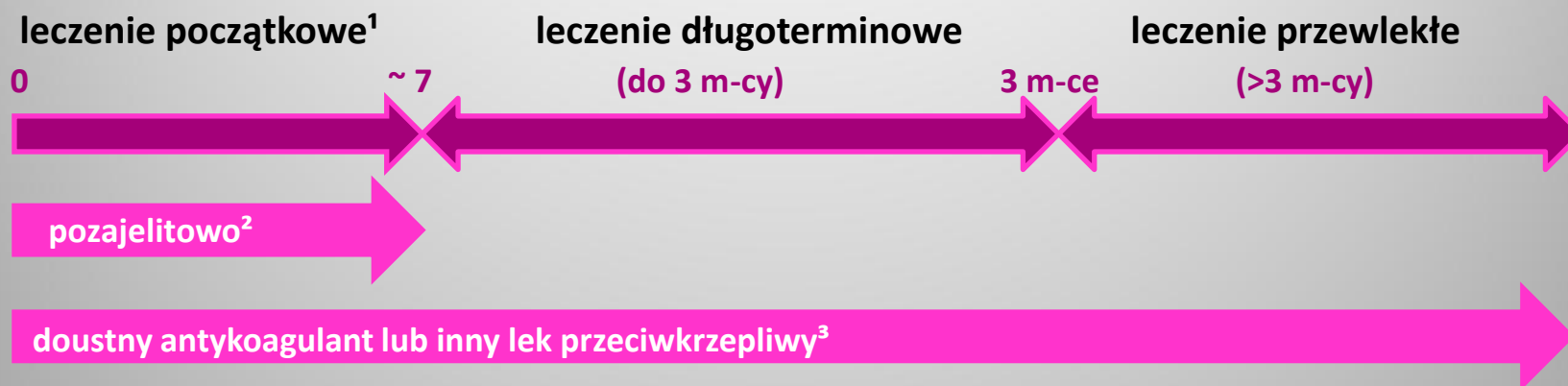
Chorzy wymagający leczenia szpitalnego

1. progresywna zakrzepica żylna z zagrażającym bolesnym sinicznym (*phlegmasia coerulea dolens*) lub bladym (*phlegmasia alba dolens*) obrzękiem kończyny
2. proksymalna zakrzepica żylna (żyły biodrowe z żyłą główną dolną lub bez niej) z silną komponentą bólową
3. balotująca skrzeplina w układzie żył głębokich lub skrzeplina w ujściu dużych pni żył powierzchownych (żyła odpiszczelowa, żyła odstrzałkowa) lub żył przeszywających penetrująca do układu żył głębokich
4. duże ryzyko powikłań leczenia przeciwwzakrzepowego
5. choroby współistniejące wymagające leczenia szpitalnego

Ambulatoryjne leczenie ŻChZZ

- możliwe nawet u 90–93% chorych
- nie zalecamy leżenia! (oczywiście poza okresami odpoczynku)
- kompresjoterapia
- edukacja chorych: informowanie o czynnikach mogących działać prozakrzepowo (alkohol, gorączka, biegunka, wymioty, wysoka temperatura otoczenia – w tym gorąca kąpiel), szkodliwość przebywania w pozycji siedzącej

leczenie ŻChZZ wg ACCP



U pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich zalecamy leczenie wstępne przy pomocy parenteralnej antykoagulacji (HDCz, Fondaparynuks, HNF) lub NOAC niż podawanie samych DA

¹ ≥ 5 dni leczenia pozajelitowego, które odstawia się, gdy stosowany jest doustny antykoagulant i INR > 2 przez ≥ 2 dni

² heparyna drobnocząsteczkowa, heparyna niefrakcjonowana, fondaparynuks

³ rywaroksaban, heparyna drobnocząsteczkowa (wg ChPL Fraxodi, gdy doustny antykoagulant jest przeciwwskazany)

Leczenie przeciwzakrzepowe



powikłania krwotoczne

powikłania
zakrzepowo-zatorowe

U chorych z potwierdzoną **ZŻG** kończyn dolnych zalecamy niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji [1–5 – 1A]:

- HDCz s.c.
- HNF
 - *i.v.*
 - s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliowego
 - s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliowego
- Fondaparynuks s.c.
- rywaroksaban [1B], apixaban.

U chorych z potwierdzoną **ZP** zalecamy niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji [każda 1A]:

- HDCz s.c.
- HNF
 - *i.v.*
 - s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliowego
 - s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliowego
- Fondaparynuks s.c.
- rywaroksaban, apixaban



Dawkowanie leków przeciwkrzepliowych w leczeniu początkowym ŻChZZ

- dalteparyna 100 j.m./kg co 12 h lub 200 j.m./kg co 24 h
- enoksaparyna 1 mg/kg co 12 h lub 1,5 mg/kg co 24 h
- nadroparyna 86 j.m./kg (0,1 ml/10kg) co 12 h (Fraxiparine) lub 171 j.m.(0,1 ml)/kg co 24 h (Fraxodi)
- fondaparynuks 7,5 mg s.c. co 24 h
- rywaroksaban przez pierwsze 3 tygodnie 15 mg co 12 h, a następnie 20 mg
- Apixaban 10 mg 2xdziennie 7 dni potem 2x5 mg 3 miesiące

Wybór konkretnego leku przeciwkrzepliowego powinien zależeć od preferencji, współpracy pacjenta i łatwości podania (np. 1 vs 2 lub 3 x dz.), a także od lokalnych czynników wpływających na koszt zakupu leków.

Leczenie długoterminowe (3 m-ce) i przewlekłe

Wytyczne ACCP 2016

- U pacjentów z proksymalną ZZG/ZP zalecana jest długoterminowa terapia (3 – miesięczna antykoagulacja) (1B).
- U pacjentów z ŻChZZ i bez choroby nowotworowej do terapii długoterminowej sugerowany jest **dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (2B) nad VKA** oraz **VKA nad HDCz (2C)**.
- Nie sugeruje się zmiany antykoagulantu po 3 miesiącach leczenia (2C)
- U pacjentów z ŻChZZ i chorobą nowotworową do terapii długoterminowej sugerowane są **HDCz nad VKA (2C) i NOACs (2C)**.

Uwaga:

leczenia początkowego nie stosuje się w przypadku rivaroxabanu i apixabanu, podaje się je natomiast w przypadku dabigatranu i edoxabanu

Leczenie długoterminowe (3 m-ce) i przewlekłe Wytyczne ACCP 2016

Czas trwania antykoagulacji (długość terapii)

- **Zabieg chirurgiczny jako przyczyna ŻChZZ**
 - zaleca się 3 miesięczną terapię (1B)
 - nie zaleca się krótszej (1B), dłuższej (6,12,24 miesiące) (1B), lub przewlekłej terapii bezterminowej (1B)
- **Czynniki przejściowe jako przyczyna ŻChZZ**
 - nie zaleca się krócej (1B), dłużej (6,12,24 miesiące) (1B);
 - sugeruje się 3 miesiące, jeśli nie ma dużego ryzyka powikłań krwotocznych (2B) i zaleca się 3 miesiące, jeśli ryzyko to jest duże (1B)
- **ŻŻG izolowana dystalna – znane czynniki**
 - **sugeruje się leczenie przez 3 miesiące niż krócej (2C)**
 - **i nie zaleca się terapii dłuższej (6, 12, 24 miesiące oraz bezterminowej) (1B)**
- **ŻChZZ idiopatyczna**
 - zaleca się leczenie przez przynajmniej 3 miesiące niż krócej (1B)
 - nie zaleca się przedłużania leczenia do określonego czasu (np. 6, 12, 24 miesiące) (1B)
 - pierwszy epizod - **sugeruje** się przedłużanie terapii > 3 miesięcy (bez limitu czasu) jeśli nie ma wysokiego ryzyka krwawień (2B) i zaleca się leczenie do 3 miesięcy jeśli jest wysokie ryzyko krwawień (1B)
 - kolejny epizod – **zaleca** się leczenie powyżej 3 miesięcy (1B) (niskie ryzyko krwawień), sugeruje się leczenie > 3 miesięcy (2B) (umiarkowane ryzyko), sugeruje się leczenie do 3 miesięcy (wysokie ryzyko) (2B)

Leczenie przedłużone ACCP 2016

- U pacjentów z ŻChZZ i aktywnym procesem nowotworowym ("cancer-associated thrombosis,") zaleca się przedłużoną terapię powyżej 3 miesięcy (bez wyznaczenia limitu czasu) (1B), jeśli nie ma ryzyka dużych krwawień i sugerujemy przedłużoną terapię powyżej 3 miesięcy (2B), jeśli to ryzyko jest duże
- U pacjentów z idiopatyczną ŻChZZ, u których zakończono terapię antykoagulantem a nie ma przeciwwskazań do ASA, sugerujemy podawanie ASA (2C)

Uwaga:

U wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe przewlekłe (bezterminowe), ciągłe stosowanie leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu (np. raz w roku).

Nawroty ŻChZZ

W przypadku nawrotu ŻChZZ u pacjenta leczonego innym antykoagulantem niż HDCz, sugerujemy przejście na HDCz (2C) na przynajmniej 1 miesiąc, a u pacjenta leczonego HDCz, zwiększenie jej dawki o $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{3}$ (2C)

Nawroty ŻChZZ

Zalecane postępowanie w razie nawrotu ŻChZZ zależy od sytuacji klinicznej:

- 1) nawrót przy INR $<2,0$ – zaleca się zastosowanie terapeutycznej dawki HDCz, a po ponownym włączeniu VKA – częste monitorowanie INR, Alternatywną możliwością jest przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą NOAC.
- 2) nawrót przy INR $>2,0$ – zaleca się podanie małej dawki witaminy K (1–2 mg) i włączenie HDCz w dawce terapeutycznej
- 3) nawrót u chorego na ŻChZZ związaną z chorobą nowotworową podczas stosowania HDCz w dawce terapeutycznej wymaga zwiększenia tej dawki o 20–25%. Inne opcje terapeutyczne zalecane przez ekspertów to: dołączenie ASA do HDCz albo zastosowanie fondaparynuksu
- 4) nawrót podczas stosowania NOAC – zaleca się przejście na HDCz w pełnej dawce terapeutycznej, a następnie włączenie VKA z docelowym INR 2,0–3,0.^{[11](#)}

Nawroty ŻChZZ

Jedną z przyczyn nawrotu jest zbyt mała intensywność antykoagulacji, wynikająca najczęściej z zaniedbań ze strony pacjenta (nieregularne stosowanie NOAC, mających krótki okres półtrwania, albo utrzymywanie INR $<2,0$ podczas leczenia VKA).

Inną przyczyną może być nadkrzepliwość, związana z istniejącym u chorego wyjątkowo silnym czynnikiem ryzyka zakrzepowego, w przypadku której konwencjonalne leczenie przeciwkrzepliwe nie jest wystarczająco skuteczne.

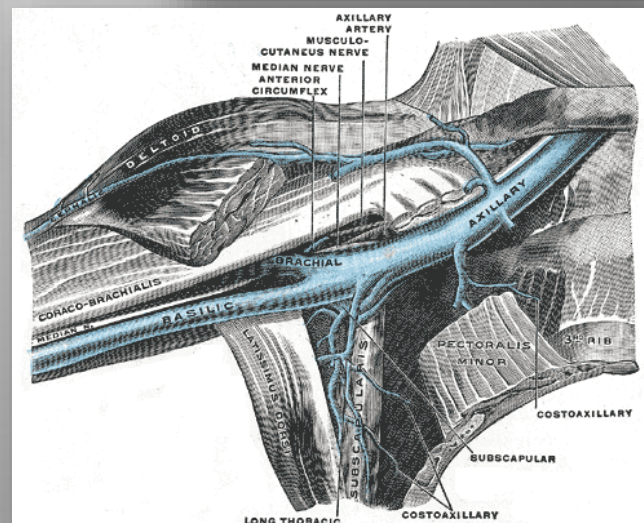
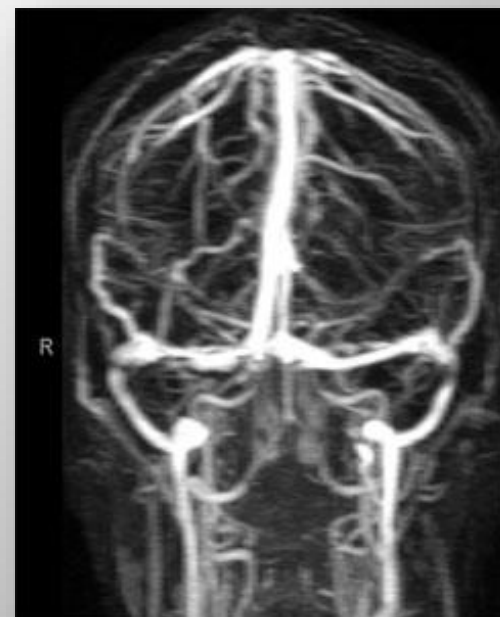
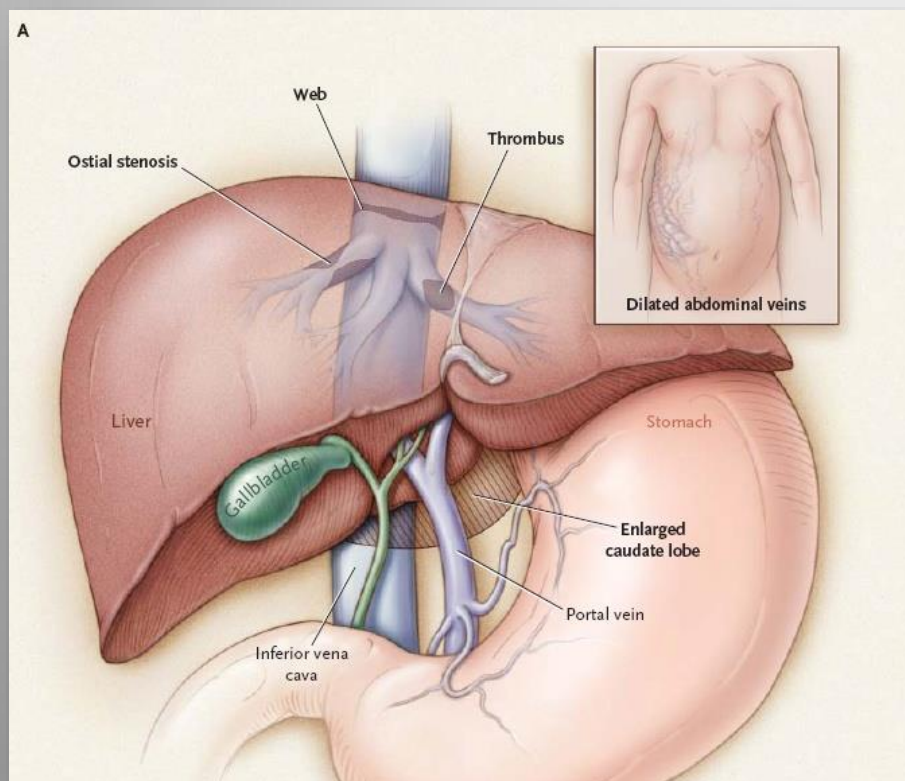
Modelowym czynnikiem zwiększającym ryzyko nawrotu ŻChZZ jest czynna choroba nowotworowa.^{9,10} Dlatego wystąpienie nawrotu u chorego prawidłowo leczonego przeciwkrzepliwie stanowi wskazanie do poszukiwania utajonego nowotworu.

Do innych przyczyn nawrotu ŻChZZ podczas leczenia przeciwkrzepliwego należą: obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, nowotwór mieloproliferacyjny, nocna napadowa hemoglobinuria, małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT), dysfibrynogenemia, anomalie anatomiczne takie jak zespół Maya i Thurnera, zespół Pageta i Schröttera lub zespół górnego otworu klatki piersiowej.

Dlaczego HDCz są zalecane w leczeniu przedłużonym u pacjentów z chorobą nowotworową?

- Istnieją dowody, że HDCz są bardziej skuteczne niż VKA u pacjentów z chorobą nowotworową (moderate quality evidence)
- Jest znacznie większa częstość nawrotów ŻChZZ u pacjentów „nowotworowych” leczonych z powodu zakrzepicy
- Często też trudno utrzymać INR w zakresach terapeutycznych w tej grupie pacjentów
- HDCz są niezawodne w sytuacji, kiedy jest kłopot z doustnym przyjmowaniem leków (wymioty)
- Interakcje związane z drogą eliminacji przez CYP3A4 lub Glikoproteiny 1 cytostatyków i leków przeciwzakrzepowych;
- HDCz są łatwiejsze do wstrzymania podawania, gdy wymagana jest pilna interwencja chirurgiczna lub gdy dochodzi do trombocytopenii

Nietypowa lokalizacja DVT



oraz

- Wędrujące zapalenie żył powierzchownych
- Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza

Zakrzepica incydentalna

- ...wykrywana przypadkowo w badaniach obrazowych wykonywanych w celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu albo oceny skutków terapii przeciwnowotworowej.
75% pacjentów z chorobą nowotworową przypadkowo wykryta ZP powodowała objawy kliniczne, najczęściej zmęczenie i duszność.
Wykazano, że u chorych na raka trzustki zakrzepica incydentalna stanowiła 21,4% przypadków ZŻG, 33,3% ZP i 100% zakrzepicy żył trzewnych.¹³
- Incydentalną ŻChZZ wykrywa się u 4–8% hospitalizowanych chorych na nowotwór oraz w 1,5–3,4% badań obrazowych wykonywanych w warunkach ambulatoryjnych u chorych diagnozowanych z powodu nowotworu.
- Skutki zachorowania na incydentalną i objawową ŻChZZ u chorych na nowotwory są podobne, obie postaci zakrzepicy są niezależnymi czynnikami ryzyka nawrotu ŻChZZ i skrócenia przeżycia.¹⁴

Zakrzepica incydentalna

- Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi w 2016 roku przez Khoranę i wsp.¹⁵ pacjent z incydentalną ŻChZZ związaną z chorobą nowotworową powinien otrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy HDCz, podobnie jak chorzy z zakrzepicą objawową.
- **Wyjątkami są:** incydentalna ZP ograniczona do tętnic podsegmentowych i incydentalna zakrzepica żył trzewnych (żyły wrotnej, krezkowej, śledzionowej, nerkowej lub żył narządów rodnych). U chorych z tak zlokalizowaną zakrzepicą decyzję należy podejmować indywidualnie

Ostry epizod ŻChZZ u chorych na nowotwory – *wybrane fragmenty wytycznych*

- U większości chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻChZZ, w leczeniu wstępnym zalecane jest stosowanie **HDCz** s.c. **[1B]**.
- U chorych na nowotwory, przy przeciwwskazaniach do leczenia HDCz, zaleca się zastosowanie **HNF** i.v. lub s.c. lub **fondaparynuksu** **[2C]**.
- Nie zaleca się stosowania DOAC w leczeniu wstępnym chorych na nowotwory, u których stwierdzono ŻChZZ **[2C]**.

Leczenie długoterminowe i przewlekłe chorych na nowotwory, u których rozpoznano ŻChZZ

Wytyczne:

1. W leczeniu długoterminowym i przewlekłym chorych na nowotwory z ŻChZZ **preferowane jest stosowanie HDCz** w porównaniu z podawaniem VKA [**1A**] bądź DOAC [**2C**].
2. Z uwagi na duże ryzyko nawrotu ŻChZZ **leczenie wstępne** dawką terapeutyczną HDCz powinno być wydłużone do **≥1 miesiąca**, a następnie należy rozważyć redukcję dawki HDCz do **75–80% wyjściowej dawki** terapeutycznej lub też kontynuację pełnej dawki w okresie **przynajmniej pierwszych 3 miesięcy leczenia** (leczenie długoterminowe) [**1A**].
3. DOAC nie powinny być stosowane w leczeniu ŻChZZ u chorych na nowotwory (??? *nie można zastosować innych leków / nieskuteczne / preferencje pacjenta*).

Leczenie długoterminowe i przewlekłe chorych na nowotwory, u których rozpoznano ŻChZZ *cd.*

Wytyczne:

4. Po przebytych **ZTP** u chorego na nowotwór wskazane jest długotrwałe stosowanie leczenia p/zakrzepowego. **Po miesiącu leczenia wstępnego — w okresie kolejnych 5 miesięcy — należy kontynuować leczenie przewlekłe HDCz, stosując 75–80% dawki terapeutycznej.**
5. **Po okresie 6 miesięcy** od przebytego ZTP, jeśli istnieją nadal wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, można kontynuować HDCz.
6. Leki z grupy **VKA** można zastosować, jeśli to konieczne, **po okresie 6 m-cy** stosowania HDCz. Docelowy INR powinien mieścić się w przedziale 2,0–3,0.

Onkol Prakt Klin Edu 2016;2(3):73-101

Postępowanie w przypadku nawrotu ŻChZZ podczas leczenia przeciwzakrzepowego

Wytyczne:

1. Przy nawrocie ŻChZZ **podczas leczenia HDCz** można:
 - zwiększyć dawkę HDCz o 20–25%, wykorzystując oznaczenie maksymalnej aktywności anty-Xa (1,6–2,0 j.m./ml przy stosowaniu 1 raz na dobę; 0,8–1,0 j.m./ml przy stosowaniu 2 razy na dobę)
 - lub rozważyć terapię fondaparynuksem — przez okres powyżej 3 miesięcy przy niewielkim i umiarkowanym ryzyku krwawienia oraz do 3 miesięcy w przypadku, gdy ryzyko krwawienia jest duże.
2. Przy nawrocie ŻChZZ podczas stosowania VKA wskazane jest przejście na HDCz lub HNF s.c. (APTT 1,5–2,5 razy kontrola).

Onkol Prakt Klin Edu 2016;2(3):73-101

Rekomendacja 1.4.5.

**W przypadku każdego leku antykoagulacyjnego rekomenduje się
uwzględnienie sugerowanych przez producenta zaleceń
dotyczących dawkowania**

(1C)



ACCP 2008

Filtr w VCI.. co nowego?

W 17 ośrodkach we Francji przeprowadzono RCT o akronimie PREPIC2,⁸ którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wszczepiania usuwalnego filtra (ALN filter, ALN Implants Chirurgicaux) do żyły głównej dolnej u chorych z ZP, u których stwierdzono ≥ 1 z następujących czynników ryzyka nawrotu ZP: wiek >75 lat, czynna choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca lub oddechowa, udar niedokrwieny mózgu z niedowładem kończyn dolnych w ciągu ostatnich 6 miesięcy ZŻG obejmującą żyłę biodrową i główną dolną albo obustronną, powiększenie prawej komory, nadciśnienie płucne, obecność co najmniej 1 markera uszkodzenia lub dysfunkcji mięśnia sercowego (BNP, pro-BNP, troponina T lub I).

Filtr usuwano po 3 miesiącach, a obserwacja trwała łącznie 6 miesięcy. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie p/krzepliwe

Z badania wynika, że u chorych z ciężką postacią ZP, u których można stosować leczenie przeciwkrzepliwe, wszczepianie usuwalnego filtra do żyły głównej dolnej nie ma uzasadnienia.

Typowe błędy leczenia przeciwkrzepliowego

- błędy w doborze właściwych dawek HDCz:
 - zbyt małe dawki w leczeniu ŻChZZ (np. enoksaparyna 1 mg/kg mc. 1 ×/d zamiast 2 ×/d albo 1,5 mg/d)
 - podawanie dawek subterapeutycznych u osób otyłych (np. 2 × 80 mg enoksaparyny u chorego o masie ciała >100 kg)
 - zbyt duże dawki we wtórnej profilaktyce (nagminne podawanie preparatów stężonych przez szereg miesięcy).
- zbyt gwałtowne korekty dawek VKA
- podawanie VKA osobom o dużym ryzyku powikłań (np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niewyrównana niewydolność krążenia, osoby starsze bez możliwości monitorowania antykoagulacji)
- zbyt częste albo zbyt rzadkie kontrolne INR
- trudności z ustaleniem optymalnego czasu trwania antykoagulacji (obawa przed nawrotem ŻChZZ)

Czynniki ryzyka nawrotu samoistnej ŻChZZ

- >1 epizod żchzz
- zakrzepica proksymalna
- Obecność APLA
- Wrodzona trombofilia
- Rezydualna skrzeplina żył proksymalnych
- Zwiększone stężenie D-dimeru w miesiąc po zakończeniu leczenia p/zakrzepowego.

Kiedy stosować heparynę drobnocząsteczkową w przedłużonym leczeniu w ŻChZZ?

- nawroty ŻChZZ mimo prawidłowego leczenia doustnym antykoagulantem
- ciąża
- martwica skóry przy leczeniu doustnym antykoagulantem
- trudności w utrzymaniu terapeutycznego INR
- nowotwory

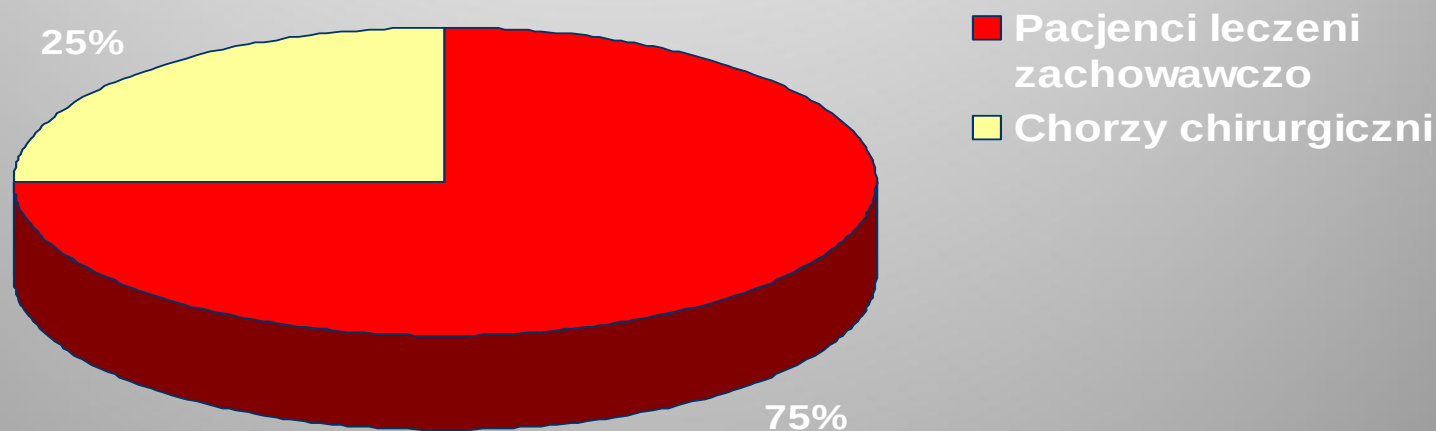
Profilaktyka przeciwwzakrzepowa

Medical Patients

Postępowanie, który ma spowodować znaczące obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia ŻChZZ u pacjenta dotychczas zdrowego lub który zakończył cykl leczenia ZZG i ZTP

Śmiertelny zator tętnicy płucnej występuje 3-krotnie częściej u chorych „internistycznych” niż w populacji pacjentów operowanych

Śmiertelny zator tętnicy płucnej w populacji wewnątrzszpitalnej



75% śmiertelnych ZTP u chorych „niechirurgicznych” diagnozowana jest w trakcie badania sekcyjnego

ENDORSE : badanie o zasięgu światowym



32 kraje - 358 szpitali

Pierwszy pacjent włączony 2 sierpnia 2006

Ostatni pacjent włączony 4 stycznia 2007

Pacjenci zagrożeni ŻChZZ objęci zalecaną profilaktyką

Cele
podstawowe

52 % zagrożonych ŻChZZ

łącznie
(N= 68 183)

50 % objętych
profilaktyką zgodnie z
zaleceniami ACCP

Cele
drugoplanowe

Chirurgiczni
(n = 30 827)

Internistyczni
(n = 37 356)

64 % zagrożonych ŻChZZ

42 % zagrożeni ŻChZZ

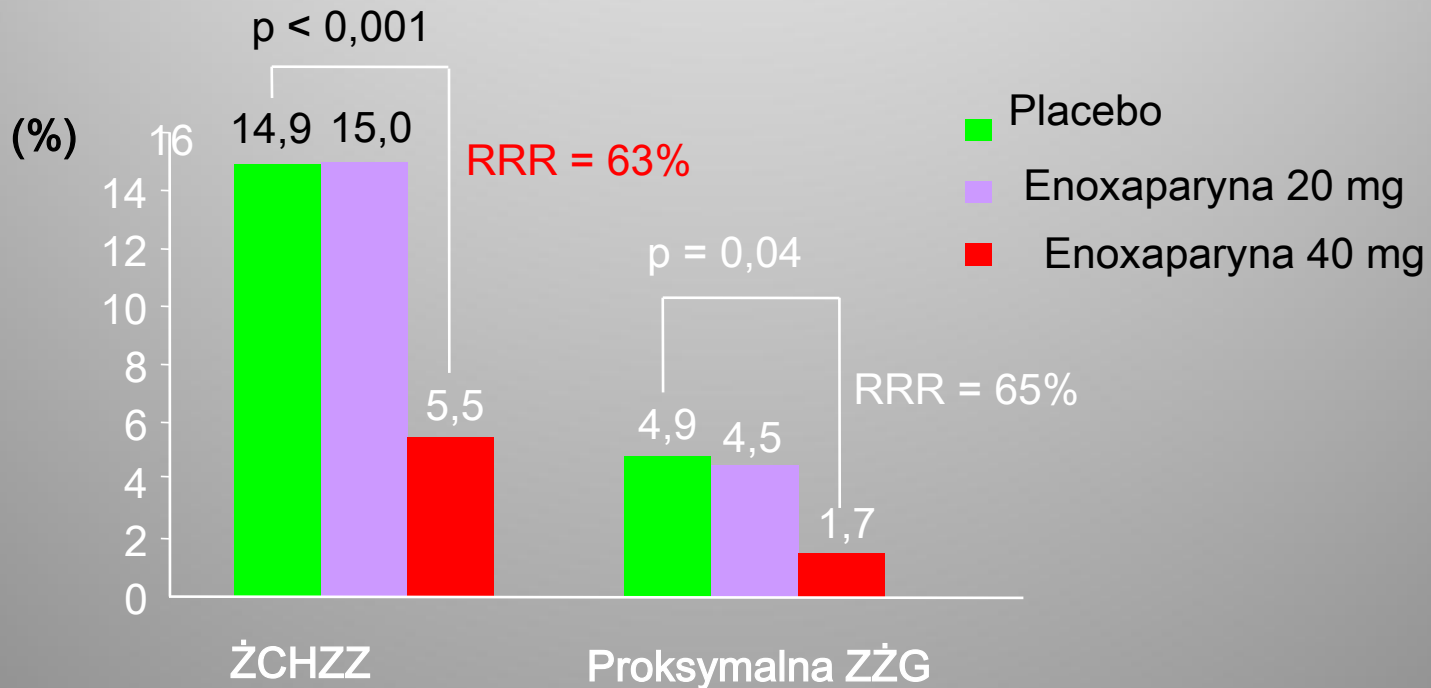
59 % objętych
profilaktyką zgodnie z
zaleceniami ACCP

40 % objętych
profilaktyką zgodnie z
zaleceniami ACCP

Badanie MEDENOX - „Medical patients”

Chorzy (wiek >40 lat) hospitalizowani z powodu niewydolności krążenia (NYHA III i IV), ostrej niewydolności oddechowej lub też innych ostrych schorzeń internistycznych.

/enoxaparyna 10±4 dni vs placebo/



MEDENOX

- Pacjenci unieruchomieni z ostrą niewydolnością oddechową, krążenia, chorobą reumatyczną, chorobą zakaźną są w znacznym stopniu narażeni na powikłania zakrzepowo-zatorowe.
- U takich pacjentów, enoxaparyna 40mg podawana podskórnie 1X dziennie od 6 do 14 dni znacząco redukuje częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych o 63%
!!!
- Stosowanie 40mg enoksaparyny nie powodowało zwiększenia częstości krwawień i trombocytopenii w porównaniu do placebo.
- Efekt ten utrzymuje się przez 3 miesiące obserwacji odległej.
- Widoczna jest tendencja zmniejszenia śmiertelności w grupie otrzymującej 40mg enoxyparyny 1X dziennie w porównaniu do placebo.

WIEK (POWYŻEJ 40 LAT)

- NIEDOWŁAD KOŃCZYN DOLNYCH, DŁUGOTRWAŁE UNIERUCHOMIENIE
- PRZEBITY EPIZOD ZAKRZEPICY ŻYLNEJ/ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ, ŻCHZZ W RODZINIE;
- OTYŁOŚĆ BMI>30kg/m²
- URAZY (wielonarządowe, złamanie miednicy, kości udowej..)
- CIAŻA, POŁÓG
- NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA
- ZESPÓŁ NERCZYCOWY
- UDAR MÓZGU
- ZAPALNE CHOROBY JELIT
- CHOROBA NOWOTWOROWA ,LECZENIE ONKOLOGICZNE (CHEMOTERAPIA/RTG-TERAPIA/TERAPIA HORMONALNA)
- UCISK NA NACZYNNIA ŻYLNE (KRWIAK, GUZ, ANAOMALIE ANATOMICZNE)
- NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA III I IV KLASA NYHA
- LEKI ANTYKONCEPCYJNE, HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA
- CEWNIKOWANIE ŻYŁ
- TROMBOFILIA WRODZONA I NABYTA
- CZERWIENICA PRAWDZIWA I STOSOWANIE LEKÓW STYMULUJĄCYCH ERYTROPEZĘ, NADPŁYTKOWOŚĆ
- PRZEWLEKŁE CHOROBY PŁUC
- OBŁOŻNA CHOROBA LECZONA ZACHOWAWCZO
- DŁUGOTRWAŁY LOT SAMOŁOTEM
- ŻYŁAKI KONCZYN DOLNYCH
- CHOROBY MIELOPROLIFERACYJNE
- DUŻE ZABIEGI OPERACYJNE

ZAKRZEPICA ŻYLNA - CZYNNIKI RYZYKA

75% pacjentów internistycznych ma przynajmniej 2 czynniki ryzyka VTE²

Czynniki ryzyka VTE

duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej)	obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
urazy	niewydolność serca III i IV klasy NYHA
niedowład, długotrwałe unieruchomienie	niewydolność oddechowa
nowotwory złośliwe	choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
leczenie przeciwnowotworowe	zespół nerczycowy
przebyta ŻChZZ	zespoły mieloproliferacyjne
wiek > 40 lat (zagrożenie wzrasta z wiekiem)	nocna napadowa hemoglobinuria
ciąża i połóg	otyłość
doustna antykoncepcja i HTZ	palenie tytoniu
trombofilia wrodzona albo nabyta	żylaki kończyn dolnych
posocznica	obecność cewnika w dużych żyłach

Zastosowanie skutecznej profilaktyki ŻChZZ zależy od znajomości czynników ryzyka u danego chorego i stopnia zagrożenia zakrzepowego

 - Profil pacjenta internistycznego najbardziej narażonego na ŻChZZ

Prawdopodobieństwo ZŻG

większe u chorych z czynnikami ryzyka

Liczba czynników ryzyka	Częstość obiektywnie potwierdzonej ZŻG (%)
0	11
1	24
2	36
3	50
4 i >4	100

Wheeler H.B. i wsp., 1982

Kliniczne czynniki ryzyka ŻChZZ



Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych jest porównywalne do tego jakie jest u pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym o średnim lub wysokim ryzyku⁽¹⁾

Chorzy na nowotwory złośliwe mają 6-krotnie wyższe ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych niż pacjenci bez nowotworów⁽²⁾

1) Pendelton R et al.. American Journal of Hematology 2005; 79: 229-237

2) A.Fijałkowska, A Szawłowski, M.Wojtukiewicz, K.Zawilska, NOWOTWORY, Journal of Oncology 2007, supl.2 57:53-59

Model decyzyjny Cohena

- ***U wszystkich pacjentów internistycznych należy rozważyć rutynowo konieczność zastosowania profilaktyki.***
- ***Pacjenci powyżej 40 roku życia, unieruchomieni od 3 i więcej dni z powodu:***
- **Ostrych chorób internistycznych wymienionych poniżej :**
- Ostry zawał mięśnia sercowego;
- Ostra niewydolność serca NYHA III/IV;
- Aktywny nowotwór wymagający terapii;
- Ostra choroba zakaźna(ciężka infekcja wirusowa/bakteryjna/posocznica);
- POCHP w okresie zaostrzeń;
- Choroby zapalne jelit w okresie zaostrzeń;
- Schorzenia reumatyczne w okresie zaostrzeń;
- Udar niedokrwienny;
- Paraplegia.
- **: lub unieruchomieni ze współistnieniem, chociaż jednego z poniższych czynników ryzyka**
- ŻChZZ w wywiadzie;
- Nowotwór złośliwy w wywiadzie;
- Wiek >75 lat;
- Żylaki kończyn dolnych;
- Otyłość BMI>30;
- HTZ;
- Cięża/połów
- Zespół nerczycowy;
- Odwodnienie;
- Trombofilia;
- Trombocytoza.

Profilaktyka ŻChZZ u hospitalizowanych chorych niezabiegowych

Tabela 2. Ocena czynników ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych hospitalizowanych — skala padewska [90]

Czynniki ryzyka	Punkty
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 mies.)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie [przewidywana konieczność przebywania w łóżku (z możliwością korzystania z łazienki/toalety) z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥ 3 dni]	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, mutacja czynnika V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawno przebyty (≤ 1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Ostry zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)	1

Wynik sumaryczny ≥ 4 punktów oznacza duże ryzyko ŻChZZ

Wynik sumaryczny < 4 punktów oznacza małe ryzyko ŻChZZ

ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 1. Punktowa skala oceny ryzyka wystąpienia krwawień u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby niewymagającej interwencji chirurgicznej w modyfikacji własnej (tzw. skala IMPROVE) [41]

Czynnik ryzyka krwawienia	Liczba punktów
eGFR ≥ 60 ml/min/m ²	1
Płeć męska	1
Wiek 40–84 lata	1
Nowotwór złośliwy	2
Choroba reumatyczna	2
Cewnik w żyłę centralnej	2
Hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej lub kardiologicznej	2,5
eGFR < 30 ml/min/m ²	2,5
Niewydolność wątroby (INR $> 1,5$)	2,5
Wiek ≥ 85 lat	3,5
Liczba płytek < 50 G/l	4
Krwawienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację	4
Aktywne owrzodzenie w żołądku lub dwunastnicy	4,5
Duże ryzyko wystąpienia krwawień	> 7

<http://www.outcomes.org/improve>



In-hospital Risk Models

VTE Risk Factors

- ☐ Previous VTE
- ☐ Thrombophilia
- ☐ Lower limb paralysis
- ☐ Current cancer
- ☐ Immobilization ≥ 7 days
- ☐ ICU/CCU stay
- ☐ Age > 60 years

Bleeding Risk Factors

- ☐ Gastro-duodenal ulcer
- ☐ Bleeding prior 3 months
- ☐ Admission platelets $< 50 \times 10^9$
- ☐ Hepatic failure
- ☐ ICU/CCU stay
- ☐ CV catheter
- ☐ Rheumatic diseases
- ☐ Current cancer

Sex Female ▼

Age < 40 ▼ years

GFR ≥ 60 ▼ mL/min/m²

Reset

Probability of Symptomatic VTE

0.4%

Probability of Bleeding

Major **0.1%** Clinically Important **0.5%**

[Calculator](#)

[Instructions](#)

[IMPROVE Info](#)

[References](#)

[Disclaimer](#)

$Im_1 P_3 A_1 C_2 T_2 - I_1 LL_2$

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z udarem według aktualnych wytycznych: ACCP¹, ASA², EUSI³, ICS⁴

Wszystkie 4 wiodące grupy uzgodnieniowe zalecają profilaktykę ZZG/ZTP u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym i ograniczoną ruchomością (Zalecenie 1A)

- ⇒ Heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz)
- ⇒ HNF w niskich dawkach podawana podskórnie
- ⇒ Metody mechaniczne w przypadku pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania antykoagulantów

ACCP = American College of Chest Physicians

ASA = American Stroke Association

EUSI = European Stroke Initiative

ICS = International Consensus Statement



Reprint

Skuteczność i bezpieczeństwo enoksaparyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po ostrym udarze niedokrwiennym (badanie PREVAIL): randomizowane badanie porównawcze, prowadzone metodą próby otwartej

W imieniu badaczy PREVAIL David G Sherman, Gregory W Albers, Christopher Bladin, Cesare Fieschi, Alberto A Gabbai, Carlos S Kase, William O'Riordan, Graham F Pineo

Lancet 2007; 369: 1347-55

Pacjent z udarem niedokrwiennym

=

**Pacjent internistyczny
unieruchomiony z udarem
niedokrwiennym**

Pacjent z Udarem Krwotocznym

- We wczesnym okresie zalecamy PUP;(1B)
- U chorych w stabilnym stanie klinicznym sugerujemy HNF 5000j co 12 h lub HDCz odpowiednia dawka profilaktyczna – I dawka 2-4 dni po krwawieniu jeżeli uzna się to za bezpieczne.(2C)
- *Wg ACCP I dawka w drugim dniu po krwawieniu*
- *Wg AHA i ASA I dawka od 3-4 dnia po zdarzeniu ze stabilnym stanem klinicznym i udokumentowanym ustaniem krwawienia*

Profilaktyka ŻChZZ u chorych na nowotwory poddawanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu w warunkach ambulatoryjnych

Czynniki ryzyka	Punkty
Umiejscowienie narządowe nowotworu i typ histopatologiczny	
Bardzo duże ryzyko	2
• gruczolakorak żołądka • gruczolakorak trzustki • nowotwory złośliwe mózgu	
Duże ryzyko	1
• rak płuca • chłoniaki • złośliwe nowotwory ginekologiczne • rak pęcherza moczowego • nowotwór złośliwy jądra • rak nerki	
Hematologiczne czynniki ryzyka	
• liczba płytek krwi przed chemioterapią ≥ 350 G/l	1
• stężenie hemoglobiny < 10 g/dl lub stosowanie ESA	1
• liczba krwinek białych przed chemioterapią > 11 G/l	1
Czynniki zależne od pacjenta	
• BMI ≥ 35 kg/m²	1

>3 pkt = duże ryzyko ŻChZZ

Profilaktyka ŻChZZ u hospitalizowanych chorych na nowotwory

Wytyczne:

1. Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą **HDCz, HNF lub fondaparynuksu** u chorych na nowotwory hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej [1A].
2. (...)
3. (...)
4. **Nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej** u chorych na nowotwory hospitalizowanych **w celach dg.** lub też w celu otrzymania **krótkotrwałych wlewów cytostatyków** [2C].

Onkol Prakł Klin Edu 2016;2(3):73-101

Profilaktyka ŻChZZ u chorych na nowotwory poddawanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu w warunkach ambulatoryjnych

Wytyczne:

1. Rutynowa profilaktyka p/zakrzepowa u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii w trybie amb. **nie jest zalecana [2C]**.
2. Profilaktyka p/zakrzepowa powinna być rozważona u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ: np. u chorych na **zaawansowanego raka trzustki [1B]** lub **niedrobnokomórkowego raka płuca** (nie występują p/wskazania do antykoagulacji [2B]).

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory objętych opieką hospicyjną

Wytyczne:

- 1. Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki p/zakrzepowej u wszystkich chorych na nowotwory pozostających pod opieką hospicjum [2C].**
- 2. Decyzję o wdrożeniu profilaktyki p/zakrzepowej należy u każdego chorego podejmować **indywidualnie**, oceniając ryzyko wystąpienia ŻChZZ, ch. współistniejące oraz ryzyko krwawień [2C].**

Onkol Prakł Klin Edu 2016;2(3):73-101

Profilaktyka w oddziałach zabiegowych

Ocena poziomu ryzyka żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej

Poziom ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych zależy od:

- Rodzaju i czasu trwania wykonywanego zabiegu
- Rodzaju znieczulenia
- Choroby podstawowej (np. choroba nowotworowa)
- Długości pooperacyjnego unieruchomienia
- Schorzeń współistniejących i innych czynników ryzyka

Indywidualna ocena ryzyka u każdego pacjenta

Ocena ryzyka w chirurgii

Tabela 6-2. Zmodyfikowany model oceny ryzyka Capriniego

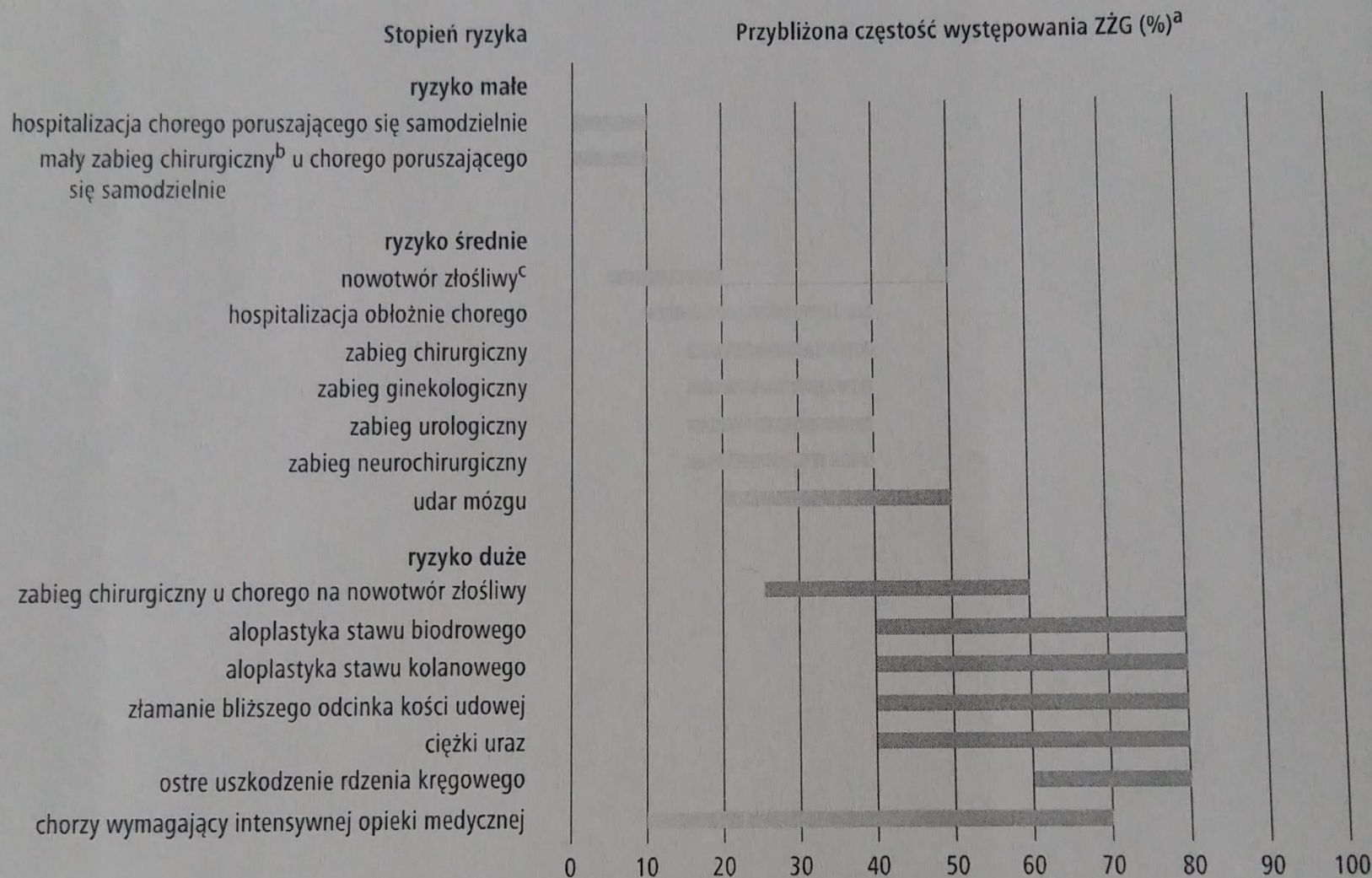
1 pkt	2 pkt	3 pkt	5 pkt
wiek 41–60 lat	wiek 61–74 lat	wiek ≥ 75 lat	udar mózgu (<1 mies.)
mały zabieg operacyjny	zabieg artroskopowy	przebyta ŻChZZ	planowa aloplastyka stawu
BMI $>25 \text{ kg/m}^2$	duży zabieg chirurgiczny otwarty (>45 min)	ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym	złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia
obrzęk kończyn dolnych	zabieg laparoskopowy (>45 min)	czynnik V Leiden	ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (<1 mies.)
żylaki kończyn dolnych	nowotwór złośliwy pozostawanie w łóżku (>72 h)	mutacja G20210A genu protrombiny	
ciąża lub okres połogu	opatrunek gipsowy z unieruchomieniem	antykoagulant toczniowy	
przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia	cewnik w żyłę centralnej	przeciwciała antykardiolipinowe	
doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza		przeciwciała anty- β_2 -GPI	
sepsa (<1 miesiąc)		zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy	
poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (<1 mies.)		małopłytkowość poheparynowa (HIT)	
zaburzenia czynności płuc		inna wrodzona lub nabyta trombofilia	
świeży zawał serca			
zaostrenie lub rozpoznanie niewydolności serca (<1 mies.)			
choroba zapalna jelit w wywiadach			
chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku			

Interpretacja: 0 pkt – ryzyko bardzo małe; 1–2 pkt – ryzyko małe; 3–4 pkt – ryzyko średnie; ≥ 5 pkt – ryzyko duże

Profilaktyka w chirurgii

zabiegi w zakresie brzucha i miednicy:

- Urologia,
- ginekologia,
- przewód pokarmowy,
- operacje bariatryczne ,
- naczyniowe
- małoinwazyjne
- plastyczne i rekonstrukcyjne



^a objawowej i bezobjawowej łącznie wykazanej za pomocą obiektywnych testów przesiewowych u chorych nieotrzymujących profilaktyki przeciwzakrzepowej

^b Mały zabieg chirurgiczny – np. większość operacji z zakresu tzw. małej chirurgii (wykonywanych w trybie ambulatoryjnym, w znieczuleniu miejscowym lub bez otwierania jam ciała) trwających krócej niż 30 minut oraz zabiegi laparoskopowe, o ile nie występują dodatkowe czynniki ryzyka.

^c Podana częstość występowania ZŻG u chorych na nowotwór złośliwy może być zaniżona; w niektórych badaniach pośmiertnych częstość ZŻG sięgała 50%.

**Tabela 6-1. Profilaktyka ŻChZZ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym
(rodzaje jak wymienione powyżej)**

Zalecana profilaktyka

ryzyko bardzo małe (0 pkt w skali Capriniego)^a

- Z6-13.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym zalecamy niestosowanie dodatkowej profilaktyki farmakologicznej [1B] lub mechanicznej [2C], poza wczesnym uruchomieniem.

ryzyko małe (1–2 pkt w skali Capriniego)^a

- Z6-14.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym sugerujemy raczej stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP, niż niestosowanie profilaktyki [2C].

ryzyko średnie (3–4 pkt w skali Capriniego)^a

- Z6-15.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych średnim ryzykiem ŻChZZ i nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, sugerujemy raczej stosowanie HDCz [2B], HNF 5000 j.m. co 12 h [2B] lub profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP [2C], niż niestosowanie profilaktyki.

Uwaga: 3 z 7 autorów zaleceń ACCP z 2012 r. głosowało za silnym zaleceniem (1B) dla stosowania HDCz lub HNF w małej dawce.

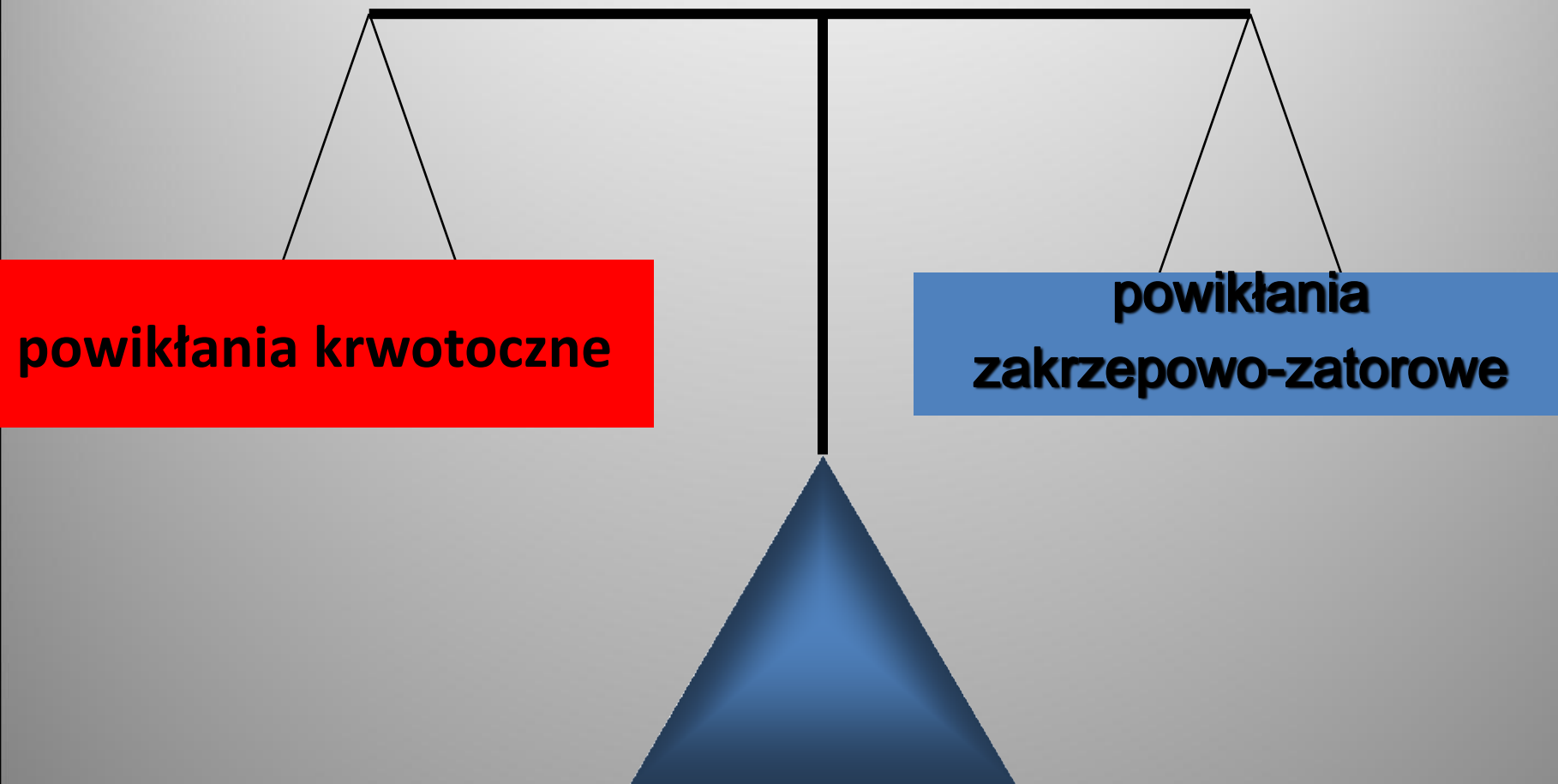
- Z6-16.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub u których się przewiduje, że skutki krwawienia mogą być szczególnie poważne, sugerujemy raczej stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP, niż niestosowanie profilaktyki [2C].

ryzyko duże (≥5 pkt w skali Capriniego)^a

- Z6-17.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, zalecamy stosowanie profilaktyki farmakologicznej za pomocą HDCz [1B] lub HNF 5000 j.m. co 8 h [1B]; nie zalecamy niestosowania profilaktyki. Sugerujemy dodanie do profilaktyki farmakologicznej profilaktyki mechanicznej za pomocą PSU lub PUP [2C].

- Z6-18.** U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu nowotworu złośliwego, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, zalecamy przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tyg.) za pomocą HDCz, a nie profilaktykę krótszą [1B].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa



Czas trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej

- Do wypisu ze szpitala ?
- Do pełnego uruchomienia ?
- Profilaktyka przedłużona ?

Decyduje poziom ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych:

- rodzaj wykonanego zabiegu
- czas pooperacyjnego unieruchomienia
- czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych występujące u pacjenta
- schorzenia współistniejące

w każdym przypadku ocena aktualnego ryzyka !!!

Czas trwania profilaktyki - Chirurgia Ogólna

U chorych wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych po zabiegach z zakresu chirurgii ogólnej

10-14 dni

u chorych poddanych „dużym” zabiegom onkologicznym
nie obciążonych wysokim ryzykiem powikłań
krwotocznych

zaleca się kontynuowanie profilaktyki po wypisie ze szpitala przez 4 tygodnie.

Urazy i oparzenia

- Czynniki ryzyka: urazy kręgosłupa , uszkodzenie rdzenia, starsi, płeć męska rasa czarna, rozległe złamania, went. mech >3 dni, paraplegia.
- Każdorazowo ocena pacjenta pod kątem ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych i krwotocznych oraz wskazań do profilaktyki przeciwzakrzepowej !!!
- Czas 24-48 h i >48 h
- HDCz można rozpocząć w ciągu 24- 36 h po urazie/ oparzeniu upewniwszy się, że wszelkie krwawienie zostało opanowane. Do tej chwili stosujemy metody mechaniczne jeżeli nie było urazu kończyn.
- Przeciwwskazania: urazy głowy poważne, urazy wątroby , śledziony leczone zachowawczo, złam. kręgosłupa, krwiak zewnątrzoponowy, ciężka małopłytkowość, koagulopatie

Planowa alloplastyka stawu biodrowego

przy braku profilaktyki

Zakrzepica żył głębokich	45 - 57 %
Proksymalna ZZG	23 – 36 %
Zator tętnicy płucnej	6,7 – 30 %
Śmiertelny zator tętnicy płucnej	3,4- 6 %
Zakrzepica żył głębokich w drugiej kończynie dolnej	20 % ZZG

Duże operacje ortopedyczne

Tabela 6-3. Profilaktyka ŻChZZ u chorych poddawanych dużym operacjom ortopedycznym

planowa aloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego

- Z6-21.** Zalecamy raczej jedną z następujących opcji przez co najmniej 10–14 dni jako lepszą niż niestosowanie profilaktyki:
- 1) HDCz (odpowiednia dawka profilaktyczna^a; 12 h przed operacją albo 12–24 h po operacji) [1B]
 - 2) HNF (5000 j.m. co 8 h; pierwsza dawka 1–2 h przed operacją) [1B]
 - 3) apiksaban^(NR) (2,5 mg *p.o.* 2 × dz.; pierwsza dawka 12–24 h po zabiegu) [1B]
 - 4) dabigatran (110 mg 1–4 h po operacji, następnie 220 mg co 24 h [u chorych z niewydolnością nerek – klirens kreatyniny 30–50 ml/min, w wieku >75 lat, lub przyjmujących amiodaron – 75 mg 1–4 h po operacji, następnie 150 mg co 24 h]) [1B]
 - 5) fondaparynuks^(NR) (2,5 mg *s.c.* 1 × dz.; pierwsza dawka 6–24 h po operacji) [1B]
 - 6) rywaroksaban (10 mg *p.o.* co 24 h; pierwsza dawka 6–10 h po operacji) [1B]
 - 7) VKA w dawce dostosowanej (pierwsza dawka w przeddzień lub w dniu operacji^b) [1B]
 - 8) PUP [1C].

Uwagi: Zalecamy stosowanie przenośnych urządzeń na baterie rejestrujących i zgłaszających codziennie właściwy czas stosowania PUP (18 h/d) zarówno u chorych hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie.

- Z6-22.** Niezależnie od jednoczesnego stosowania PUP i czasu jego trwania sugerujemy raczej stosowanie HDCz, inhibitora czynnika Xa lub dabigatranu jako preferowanych opcji niż pozostałych metod alternatywnych, takich jak HNF 5000 j.m. co 8 h [2B] i VKA w dawce dostosowanej [2C].

Uwagi: Jeśli profilaktykę rozpoczyna się przed zabiegiem operacyjnym, sugerujemy podawanie HDCz na ≥12 h przed zabiegiem. Chory, który przywiązuje dużą wagę do unikania niedogodności związanych z codziennymi

do uniknięcia powikłań krwotocznych i małą wagę do niedogodności związanych ze stosowaniem PUP, prawdopodobnie wybiorą PUP zamiast leków.

leczenie operacyjne złamania bliższego odcinka kości udowej

Z6-23. Zalecamy raczej stosowanie jednej z następujących opcji przez co najmniej 10–14 dni niż niestosowanie profilaktyki:

- 1) HDCz (odpowiednia dawka profilaktyczna^a; 12 h przed operacją albo 12–24 h po operacji) [1B]
- 2) fondaparynuks^(NR) (2,5 mg s.c. 1 × dz.; pierwsza dawka 6–24 h po operacji) [1B]
- 3) HNF (5000 j.m. co 8 h; pierwsza dawka 1–2 h przed operacją) [1B]
- 4) VKA w dawce dostosowanej (pierwsza dawka w przeddzień lub w dniu operacji^b) [1B]
- 5) PUP [1C].

Uwagi: Zalecamy stosowanie przenośnych urządzeń na baterie rejestrujących i zgłaszających codziennie właściwy czas stosowania PUP (18 h/d) zarówno u chorych hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie.

Z6-24. Niezależnie od jednoczesnego stosowania PUP i czasu jego trwania sugerujemy raczej stosowanie HDCz jako preferowanej opcji niż pozostałych metod alternatywnych, takich jak fondaparynuks^(NR) [2B], HNF w małej dawce [2B], VKA w dawce dostosowanej [2C].

Uwagi: U pacjentów, u których prawdopodobne jest opóźnienie zabiegu operacyjnego, sugerujemy rozpoczęcie podawania HDCz w czasie między przyjęciem do szpitala a zabiegiem operacyjnym, ale ≥ 12 h przed zabiegiem.

Ponadto pacjenci, którzy przywiązują dużą wagę do uniknięcia powikłań krwotocznych i małą wagę do niedogodności związanych ze stosowaniem PUP, prawdopodobnie wybiorą PUP zamiast leków.

^a dawka wg zaleceń producenta

^b Nie dotyczy to zabiegów, w których przewiduje się stosowanie znieczulenia przewodowego (p. także tab. 11-1)

Inne operacje ortopedyczne

- Artroskopia diagnostyczna ?
- Skomplikowana operacja artroskopowa(10-14 dni)
- Planowe operacje kręgosłupa PUP>HDCz>HNF
- Planowe operacje kręgosłupa + nowotwór ŻChZZ,
inne cz. ryzyka (Farm+ Mech)

Izolowane obrażenia dystalnego odcinka kończyny dolnej

- Uraz bez operacji i unieruchomienia (orteza, gips) nie stosujemy profilaktyki przeciwzakrzepowej.
- Leczenie operacyjne obrażeń nawet bez unieruchomienia : HDCz w dawce profilaktycznej 10-14 dni a nawet do 30 dni.
- Profilaktyka HDCz do czasu zdjęcia opatrunku gipsowego lub ortezy **szczególnie** przy: złamaniach bliższej nasady kości piszczelowej, u starszych i otyłych

Chirurgia ortopedyczna - profilaktyka przedłużona

U chorych poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym jak alloplastyka stawu biodrowego rekomenduje się przedłużenie profilaktyki pooperacyjnej powyżej 10-14 dni po zabiegu do co najmniej 35 dni po zabiegu.

Ponieważ

20 – 30 % pooperacyjnych ZTP występuje w okresie po wypisaniu chorego ze szpitala /w przypadku braku adekwatnej profilaktyki/

Profilaktyka w Neurochirurgii

- Czynniki ryzyka : długi czas operacji i operacja wewnątrzczaszkowa, nowotwory, ŻChZZ
- Zalecone rutynowe stosowanie profilaktyki
- Zaleca się stosowanie metod mechanicznych
PUP + PoSu
- *Alternatywą* dla PUP jest podanie po operacji HDCZ w dawce profilaktycznej lub HNF co 12 h jak tylko uzna się to za bezpieczne

W badaniach oceniających korzyść i bezpieczeństwo podawano heparynę następnego dnia lub 12-24 godziny po operacji.

Operacje torakochirurgiczne

- U pacjentów poddawanych zabiegom w obrębie klatki piersiowej obciążonych ***umiarkowanym i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo zatorowych i nie obciążonych dużym ryzykiem krwawienia*** w okresie okołoperacyjnym ***sugeruje się stosowanie małych dawek HDCZ/HNF niż nie stosowanie profilaktyki.***
- U pacjentów z obciążonych ***wysokim ryzykiem krwawień w okresie okołoperacyjnym zaleca się metody mechaniczne PUP*** do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i możliwości zastosowania profilaktyki farmakologicznej

Profilaktyka przeciwwzakrzepowa u kobiet w ciąży

ZTP

**jest w krajach
rozwinętych najczęstszą
przyczyną zgonów kobiet
w ciąży i połogu.**



- Cięża zwiększa 10 krotnie ryzyko wystąpienia ŻChZZ;
- ZŻG występuje u 3/1000 ciężarnych;
- ZP występuje u 0,3-1/1000 ciężarnych;
- u 15-25 % ciężarnych z nie leczoną zakrzepicą żylną występuje zatorowość płucna;
- nie leczona zatorowość płucna w ciąży kończy się śmiercią w 15 % przypadków.

Leczenie ŻChZZ kobiet ciężarnych

Świeżo rozpoznana ŻŻ

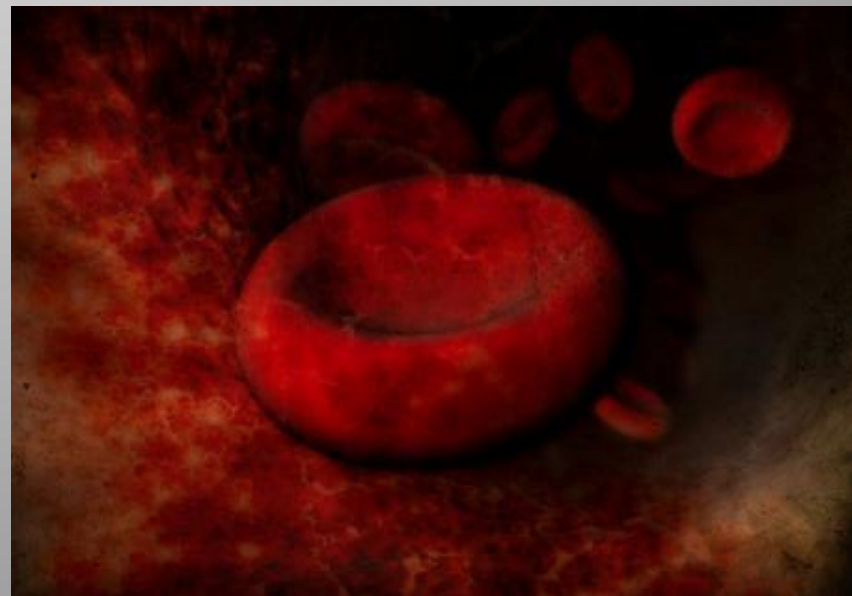
dawka HDCz dostosowana do wagi ciała 2 x dziennie

Przebyta ŻChZZ nadal leczona w ciąży:

- dawka dostosowana do wagi ciała,
- 70% dawki dostosowanej
- lub dawka pośrednia.

U kobiet w ciąży i w okresie karmienia
piersią zalecamy unikanie podawania:

- doustnych bezpośrednich inhibitorów
trombiny : dabigatran etexylate NR;
- inhibitorów czynnika X :
rivaroksaban NR,
apiksaban NR.
edoxaban



Zalecenia ogólne profilaktyki ŻChZZ

- Metody mechaniczne PoSU, PUP należy stosować u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia lub jako uzupełnienie leku p/krzepliwego.
- Nie ! należy stosować ASA jako jedynej metody zapobiegania ŻChZZ w żadnej grupie pacjentów.
- Należy uwzględnić czynność nerek w przypadku stosowania leków wydalanych przez nerki (HDCz, fondaparinux, bezpośrednie inhibitory trombiny).

Dziękuję za uwagę