

Perłowe zasady: zakrzepica i leczenie przeciwzakrzepowe

W 2001 r. podczas dorocznej konferencji American College of Physicians przedstawiono nową formę kształcenia podyplomowego lekarzy określaną jako perłowe zasady. Opracowano ją na podstawie trzech ważnych obserwacji poczynionych przez osoby zajmujące się kształceniem lekarzy. Po pierwsze, my – lekarze – lubimy uczyć się na konkretnych przypadkach klinicznych. Po drugie, odpowiada nam zwięzła, praktyczna forma przekazywania wiedzy, którą można łatwo wykorzystać w codziennej praktyce klinicznej. Po trzecie, rozwiązywanie problemów sprawia nam przyjemność.

Nowa metoda nauczania polega na tym, że prowadzący prezentuje lekarzom, zwykle internistom, kilka krótkich przypadków klinicznych ze swojej specjalności. Następnie przedstawia pytanie testowe, na które słuchacze udzielają odpowiedzi za pomocą specjalnego interfejsu. Następnie pokazywany jest rozkład udzielonych odpowiedzi i podświetlane prawidłowe rozwiązanie. Prowadzący omawia kolejno wszystkie możliwości, wyjaśniając, dlaczego jedna z nich jest najwłaściwsza. Prezentacja każdego przypadku kończy się tzw. perłową zasadą, czyli ważnym spostrzeżeniem praktycznym związanym z omawianą sytuacją kliniczną, która – choć opisana w piśmiennictwie medycznym – najczęściej jest słabo znana większości lekarzy internistów.

Sesje wykorzystujące perłowe zasady to obecnie jedna z najpopularniejszych form spotkań lekarzy zrzeszonych w American College of Physicians. Na życzenie czytelników „Mayo Clinic Proceedings” przedstawia w dziale „Concise Review for Clinicians” wybrane prezentacje. „Perłowe zasady: zakrzepica i leczenie przeciwzakrzepowe” są jedną z nich.

Przypadek 1

72-letniego mężczyznę przyjęto do szpitala w celu resekcji esicy z powodu raka. Ze względu na migotanie przedsionków pacjent stosuje przewlekle warfarynę. Przeżył udar mózgu, lecz ma tylko niewielkie przetrwałe deficyty. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym oceniających czynność nerek, były w normie. Pacjentowi po odstawieniu warfaryny zaczęto podawać heparynę drobnocząsteczkową (LMWH – *low-molecular-weight heparin*) w dawce dostosowanej do masy ciała, by zapewnić leczenie przeciwzakrzepowe w okresie przedoperacyjnym.

Pytanie

Na ile godzin przed zabiegiem podać ostatnią dawkę LMWH, tak by zminimalizować ryzyko krwawienia śródoperacyjnego? Wybierz najwłaściwszą odpowiedź:

- 6 godzin
- 12 godzin

- 18 godzin
- 24 godziny
- 36 godzin

[Prawidłowe odpowiedzi na pytania znajdują się na końcu artykułu – przyp. red.].

Dyskusja

Pacjenci przewlekle stosujący leki przeciwzakrzepowe zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego często wymagają terapii pomostowej, tzn. w okresie okołoperacyjnym, po zaprzestaniu podawania antagonistów witaminy K, trzeba u nich stosować heparynę drobnocząsteczkową. Decyzję o terapii pomostowej podejmuje się na podstawie indywidualnie określanego ryzyka zakrzepicy w okresie przedoperacyjnym, gdy przerwana zostaje regularna terapia przeciwzakrzepowa. Ryzyko to określa się na podstawie wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego z zastosowaniem antagonistów witaminy K. Ocenia się też ryzyko krwawień wtórne do przedopera-

Geno J. Merli,¹ MD,
Scott C. Litin² MD

¹ Jefferson Vascular Center,
Jefferson Medical College,
Thomas Jefferson University
Hospital, Philadelphia,
Pensylwania, USA

² Division of General Internal
Medicine, Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota, USA

Clinical Pearls in Thrombosis and
Anticoagulation
Mayo Clin Proc
2009;84(12):1120-1124

Tłum. lek. Małgorzata Załoga

cyjnego podawania heparyny drobnocząsteczkowej jako terapii pomostowej.

By zapobiec ryzyku krwawienia śródoperacyjnego, niezbędna jest znajomość okresów półtrwania najczęściej stosowanych LMWH, czyli dalteparyny, enoksaparyny i tynzaparyny [ostatni lek niedostępny w Polsce; w naszym kraju bardzo często stosuje się też nadroparynę – przyp. red.]. Każdy z tych leków dawkuje się w przeliczeniu na masę ciała pacjenta. Okres półtrwania dalteparyny wynosi 3-5 godzin, enoksaparyny 6 godzin, tynzaparyny 4 godziny [nadroparyny 3,5 godziny – przyp. red.]. Według zalecanego protokołu leczenia pomostowego warfarynę należy odstawić 5 dni przed planowanym zabiegiem i w 4. dniu przed operacją rozpocząć podawanie LMWH w następujących dawkach: dalteparyna 100 j. anty-Xa/kg m.c. co 12 godzin lub 200 j. anty-Xa/kg m.c. co 24 godziny; enoksaparyna 1 mg/kg m.c. co 12 godzin lub 1,5 mg/kg m.c. co 24 godziny; tynzaparyna 175 j. anty-Xa/kg m.c. co 24 godziny [nadroparyna 85 j. anty-Xa co 12 godzin lub 171 j. anty-Xa co 24 godziny – przyp. red.]. Podstawowe znaczenie w zapobieganiu zwiększania się ryzyka krwawień okołoperacyjnych ma właściwy wybór czasu podania ostatniej dawki LMWH.

Działanie heparyny drobnocząsteczkowej określa się, mierząc poziom przeciwciał przeciwko czynnikowi Xa (anty-Xa). W dwóch jednogrupowych badaniach populacyjnych określano poziom przeciwciał anty-Xa rano w dniu planowanej operacji u 117 pacjentów, którzy ostatnią dawkę LMWH podawanej podskórnie otrzymali poprzedniego dnia wieczorem. Zalecany zakres poziomów docelowych w 4 godziny po podaniu ostatniej dawki LMWH wynosi do celów profilaktycznych 0,1-0,3 j./ml, a do celów leczniczych 0,5-1,0 j./ml. O'Donnell i wsp.¹ wykazali, że przy stosowaniu enoksaparyny w leczniczych dawkach w terapii pomostowej w czasie zabiegu u 68% pacjentów poziom przeciwciał przeciwko czynnikowi Xa wynosił >0,5 j./ml, a u 16% >1,0 j./ml. Douketis i wsp.² w terapii pomostowej stosowali dalteparynę, enoksaparynę i tynzaparynę w terapeutycznych dawkach, wykazując, że w czasie operacji u 30% pacjentów poziom przeciwciał anty-Xa wynosił >0,1 j./ml. W każdym z tych badań stosowanie LMWH w terapeutycznych dawkach indukowało wyższy poziom przeciwciał anty-Xa u starszych pacjentów i przy krótszych przerwach między podawaniem leku. Celem tych badań był pomiar resztkowego działania anty-Xa heparyn drobnocząsteczkowych rano w dniu zabiegu. Z wykonywanymi operacjami wiązało się małe ryzyko krwawienia i u żadnego pacjenta nie wystąpił ciężki krwotok. W badaniach tych podkreślono możliwość wystąpienia krwawienia w procedurach inwazyjnych lub wysokiego ryzyka. W wytycznych ACCP (American College of Chest Physicians) zaleca się, by przy podawaniu leku 2x/24 h ostatnią dawkę LMWH w leczeniu pomostowym podać 24 h przed planowanym zabiegiem.³ Jeśli heparyna drobnocząsteczkowa jest stosowana raz dziennie w terapeutycznej dawce, ostatnią jej dawkę (24 h przed zabiegiem) należy zmniejszyć o 50%.³

Perłowa zasada

U wszystkich pacjentów, u których w terapii pomostowej stosuje się heparynę drobnocząsteczkową w dwóch dawkach na 24 h (czy-

li np. 100 j. anty-Xa/kg m.c. dalteparyny podskórnie co 12 h; 1 mg/kg m.c. enoksaparyny podskórnie co 12 h), ostatnią dawkę należy podać rano w dzień przed zabiegiem. U tych, którym zalecono profilaktyczne podawanie LMWH raz dziennie (np. 200 j. anty-Xa/kg m.c. dalteparyny podskórnie co 24 h; 1,5 mg/kg m.c. enoksaparyny podskórnie co 24 h; 175 j. anty-Xa/kg m.c. tynzaparyny podskórnie co 24 h), dawkę stosowaną 24 h przed zabiegiem należy zmniejszyć o połowę.

Przypadek 2

U 59-letniego lekarza 2 dni po urazie lewej kończyny dolnej wystąpiła nagła duszność. Spiralna tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawniła obustronną zatorowość płucną. Rozpoczęto podawanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH – *unfractionated heparin*). W echokardiografii wykazano poszerzenie lewego przedsionka i zwiększone ciśnienie w prawym sercu. U pacjenta wystąpiła hipotensja i hipoksja, co wymagało wdrożenia terapii trombolitycznej w postaci 2-godzinnej wlewu rekombinowanego aktywatora plazminogenu tkankowego (rtPA – *recombinant tissue plasminogen activator*) – alteplazy.

Pytanie

Który z podanych niżej schematów jest najlepszy do ponownego wprowadzenia heparyny niefrakcjonowanej po wlewie rtPA?

- Podać bolus heparyny 6 godzin po zakończeniu wlewu rtPA, a następnie rozpocząć wlew heparyny
- Oznaczyć czas częściowej trombolastyiny po aktywacji (APTT – *activated partial thromboplastin time*) zaraz po zakończeniu wlewu z rtPA; ponownie włączyć wlew ciągły z heparyny niefrakcjonowanej bez bolusa, jeśli APTT wynosi <80 s
- Podać bolus heparyny 12 godzin od zakończenia wlewu rtPA
- Po 12 godzinach od zakończenia wlewu rtPA zacząć wlew z heparyny, bez bolusa
- Terapię heparyną zacząć na podstawie obrazu echokardiograficznego

Dyskusja

Powszechnie przyjmuje się, że leczenie trombolityczne należy stosować przy zatorach płuc współistniejących ze znaczną niewydolnością hemodynamiczną. W porównaniu z monoterapią lekami przeciwzakrzepowymi tromboliza ma następujące zalety:

(1) przyspiesza lizę zakrzepu, na co wskazuje szybsze wycofanie się zaburzeń perfuzji widoczne w badaniach skaningowych, zmniejszenie widocznej w angiografii wielkości zakrzepu, redukcja zwiększonego ciśnienia w tętnicy płucnej i normalizacja zaburzeń czynnościowych prawej komory;

(2) wykazuje trend w kierunku poprawy rokowania w podgrupach pacjentów z upośledzeniem hemodynamiki.⁴

Kwalifikując pacjentów z zatorami płuc do terapii trombolitycznej, należy określić ryzyko zgonu z powodu zatoru oraz krwotoku wywołanego podaniem leków trombolitycznych i je ze sobą zestawić.

Metaanaliza 11 badań objęła 748 pacjentów z zatorami płucnym o różnym stopniu ciężkości. Leczenie trombolityczne spowodowa-

ło redukcję nawrotów zatorowości (2,7% v. 4,3%; OR: 0,67; 95% CI: 0,33-1,37), śmiertelności (4,3% v. 5,9%; OR: 0,70; 95% CI: 0,37-1,30) i wzrost częstości poważnych krwawień (9,1% v. 6,1%; OR: 1,42; 95% CI: 0,81-2,46).⁴ Najpowszechniej stosowany schemat leczenia to wlew 100 mg rtPA przez żyłę obwodową w ciągu ≤ 2 godzin. W trakcie terapii trombolitycznej wlew z heparyny niefrakcjonowanej można kontynuować lub go przerwać. Tych dwóch schematów postępowania nigdy nie porównywano w badaniach klinicznych. W USA w wytycznych zaleca się czasowe zaprzestanie dożylnego podawania heparyny niefrakcjonowanej podczas wlewu z rtPA i kontrolę APTT. Jeśli APTT wynosi < 80 s, należy ponownie włączyć heparynę niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym bez bolusa, a jej dawkę dopasować tak, by osiągnąć terapeutyczne wartości APTT.^{4,5}

Perłowa zasada

Po zakończeniu wlewu rtPA, jeśli APTT wynosi < 80 s, należy rozpocząć wlew ciągły z heparyny niefrakcjonowanej bez bolusa.

Przypadek 3

U 76-letniego mężczyzny rozpoznano stadium II gruczolowego raka płuc. Planowane jest leczenie operacyjne połączone z chemioterapią adjuwantową (w schemacie cisplatyna/gemcytabina) oraz radioterapią. Do podawania chemioterapii pacjentowi założono centralne wkłucie dożylnie.

Pytanie

Która z poniższych metod profilaktyki zakrzepicy związanej z wkłuciem centralnym jest najodpowiedniejsza?

- Żadna profilaktyka zakrzepicy nie jest wymagana
- Należy stosować kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg/24h
- Należy podawać kłopidogrel w dawce 75 mg/24h
- Należy stosować warfarynę w ustalonej dawce 1 mg/24h
- Należy wdrożyć warfarynę w dawce ustalonej tak, by INR mieścił się w zakresie 1,5-2,0

Dyskusja

Zakrzepica związana z centralnym wkłuciem dożylnym zawsze stanowiła problem dla lekarzy stosujących chemioterapię u pacjentów z nowotworami. Powikłanie to występuje nawet u ok. 25% pacjentów z tej grupy. Bern i wsp.⁶ porównywali skuteczność stosowania warfaryny w dawce 1 mg/24h bez monitorowania krzepnięcia z placebo. Częstość zakrzepów w grupie kontrolnej wynosiła 25%, podczas gdy w grupie leczonej warfaryną tylko 7%.⁶ Park i wsp.⁷ potwierdzili te wyniki w swoim badaniu, w którym częstość występowania zakrzepicy w grupie stosującej placebo wynosiła 29%, a w grupie terapeutycznej, leczonej warfaryną w ustalonej dawce, 3%. Na podstawie tych danych przez wiele lat stosowanie warfaryny w stałej dawce stało się standardowym postępowaniem w leczeniu pacjentów z nowotworami, którzy mieli założone wkłucie centralne. Należy przy tym pamiętać, że w obu wspomnianych badaniach wzięło udział tylko 99 pacjentów leczonych warfaryną i 102 stosujących placebo. Mimo małej stałej dawki warfaryny

(1 mg/24h) onkolodzy mieli wątpliwości co do jej podawania, ponieważ u wielu pacjentów w wyniku chemioterapii i niedożywienia obserwowali wydłużony INR. Dwa badania kliniczne^{8,9} podważyły dane grup Berna i Parka. Nie wykazano w nich żadnej korzyści ze stosowania warfaryny w stałej dawce w zapobieganiu zakrzepicy związanej z cewnikiem do wkłucia dożylnego. Niedawno Young i wsp.¹⁰ zweryfikowali schematy terapii, porównując ten bez warfaryny z dwoma uwzględniającymi oceniany lek, ale w różnych dawkach. W badaniu 404 pacjentów nie otrzymywało warfaryny, a u 408 stosowano ją albo w dawce stałej (1 mg/24h; 324 pacjentów [79%]), albo w indywidualizowanej (INR 1,5-2,0; 84 pacjentów [21%]). Nie stwierdzono, by warfaryna zmniejszała częstość zakrzepicy związanej z cewnikiem (24 [6%] v. 24 [6%]; RR 0,99; 95% CI, 0,57-1,72; $p=0,98$). Poważne krwawienia występowały rzadko, przy czym stwierdzono ich więcej u pacjentów leczonych warfaryną (7 v. 1; $p=0,07$), a wśród nich u tych, którzy otrzymywali lek w zindywidualizowanej dawce (16 v. 7; $p=0,09$). Pomiedzy grupami nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń składających się na złożony punkt oceny końcowej obejmujący zakrzepicę i ciężkie powikłania krwotoczne. Wyniki te wskazują, że profilaktyczne podawanie warfaryny u pacjentów z nowotworem nie redukuje częstości zakrzepicy związanej z cewnikiem bądź z innych przyczyn. W związku z tym należy szukać nowych metod prewencji. W wytycznych ACCP nie zaleca się stosowania w profilaktyce zakrzepicy związanej z obecnością wkłucia dożylnego ani heparyn drobnocząsteczkowych, ani warfaryny.¹¹

Perłowa zasada

Nie potwierdzono korzyści ze stosowania warfaryny u pacjentów z centralnym wkłuciem dożylnym w celu zapobiegania epizodom zakrzepowym.

Przypadek 4

60-letnią kobietę przyjęto do szpitala z obrzękiem lewej kończyny dolnej. W badaniu ultrasonograficznym potwierdzono rozpoznanie ostrej zakrzepicy żył głębokich w odcinku proksymalnym. Na oddziale ratunkowym u kobiety zastosowano wstrzyknięcie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce dostosowanej do masy ciała. Z wywiadu wynika, że pacjentka straciła ostatnio pracę i ma problemy finansowe. Następnego ranka musi lecieć na Florydę, gdzie chce się przeprowadzić, by zamieszkać z siostrą. Zapewnia jednak, że po przyjeździe w ciągu kilku dni skontaktuje się z lekarzem. Potwierdzono, że ubezpieczenie pacjentki nie pokrywa kosztów leczenia heparyną drobnocząsteczkową ani fundoparynkusem. Pacjentka twierdzi, że musi wyjechać następnego ranka i nie stać jej na opłaceniu drogiego leczenia.

Pytanie

Która z poniższych metod postępowania jest najlepsza w przypadku tej chorej?

- Hospitalizacja i leczenie heparyną niefrakcjonowaną
- Ambulatoryjne, podskórne podawanie 5000 j. heparyny niefrakcjonowanej co 12 godzin

- c. Ambulatoryjne, podskórne podawanie 15 000 j. heparyny niefrakcjonowanej co 12 godzin
- d. Ambulatoryjne, podskórne podanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce początkowej 333 j./kg m.c., a następnie 250 j./kg m.c. co 12 godzin
- e. W warunkach ambulatoryjnych bezpiecznie można stosować tylko heparyny drobnocząsteczkowe lub fondaparynuks

Dyskusja

W przypadku ostrej zakrzepicy żył głębokich najważniejszym postępowaniem jest terapia przeciwzakrzepowa. Jej celem jest zapobieganie narastaniu zakrzepu oraz wczesnym i późnym nawrotom choroby. Zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej we wlewie ciągłym jest skuteczne w 2 różnych schematach dawkowania: 1) bolus początkowy z 5000 j., a po nim wlew ciągły z prędkością 1300 j./h⁴ oraz 2) bolus początkowy w dawce dostosowanej do masy ciała (80 j./kg m.c.), a po nim wlew ciągły z prędkością 18 j./kg m.c./h.⁴ W obu schematach dawka heparyny niefrakcjonowanej jest dostosowywana w celu osiągnięcia terapeutycznego APTT ustalonego przez szpitalne laboratorium. W związku z tym obie metody można stosować tylko w leczeniu szpitalnym, nie mają więc zastosowania w omawianym przypadku. Alternatywą jest podanie heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparynuksu. Leki te są lepiej wchłaniane po podaniu podskórnym, przy ich stosowaniu nie trzeba monitorować parametrów układu krzepnięcia, mają dłuższy okres półtrwania i zaczynają działać w ciągu godziny. Heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparynuks są równie skuteczne w leczeniu zakrzepicy żył głębokich jak heparyna niefrakcjonowana, i to zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Niestety, ubezpieczenie pacjentki nie pokrywa kosztów stosowania żadnego z tych leków.

Jedyną możliwością w tym przypadku pozostaje zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej podskórnie, najlepiej w stałej dawce, gdyż w ten sposób łatwiej ją podawać, terapia nie wymaga monitorowania i jest tania. W dwóch ważnych badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo i skuteczność podawania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich heparyny niefrakcjonowanej podskórnie, w dawkach dostosowanych do masy ciała, w porównaniu z heparyną drobnocząsteczkową. Prandoni i wsp.¹² stosowali początkowo 5000 j. w bolusie dożylnym, a następnie 17 500 j. podskórnie co 12 godzin. Wadą tej metody była konieczność dostosowywania dawki heparyny niefrakcjonowanej według schematu dawkowania związanego z APTT. Kearon i wsp.¹³ oceniali skuteczność stosowania heparyny niefrakcjonowanej w początkowej, dostosowanej do masy ciała dawce 333 j./kg i następnie w dawce 250 j./kg podskórnie co 12 godzin bez sprawdzania APTT w porównaniu z podawaniem heparyny drobnocząsteczkowej. Nie wykazali pomiędzy schematami leczenia różnicy ani w zakresie bezpieczeństwa, ani skuteczności.

Ze względu na to, że pacjentka musi następnego ranka wyjechać na Florydę, a jej ubezpieczenie nie pokrywa kosztów leczenia heparyną drobnocząsteczkową, uzasadnionym sposobem postępowania w warunkach ambulatoryjnych byłoby

podanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce zależnej od masy ciała, bez kontroli parametrów układu krzepnięcia. Kiedy pacjentka skontaktuje się z lekarzem na Florydzie, będzie on mógł rozpocząć leczenie warfaryną i jednocześnie zmniejszać dawki heparyny, dążąc do osiągnięcia INR w zakresie terapeutycznym.

Perłowa zasada

Zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce dostosowanej do masy ciała (dawka początkowa 333 j./kg podskórnie, a następnie 250 j./kg podskórnie co 12 godzin) bez kontroli APTT stanowi alternatywną metodę leczenia zakrzepicy żył głębokich w odcinu proksymalnym.

Przypadek 5

60-letnią kobietę przyjęto do szpitala z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca. Stwierdzono u niej poszerzenie żył szyjnych, średnio nasilony wysięk w prawej opłucnej i obrzęki kończyn dolnych. By zapobiec zakrzepicy żył głębokich, włączono heparynę niefrakcjonowaną (5000 j. co 8 godzin). Terapia łagodząca niewydolność krążenia była skuteczna, ale w 5. dniu hospitalizacji stwierdzono, że liczba płytek krwi wynosi $50 \times 10^9/l$ (przy przyjęciu: $185 \times 10^9/l$). Przerwano profilaktyczne podawanie heparyny niefrakcjonowanej podskórnie. Wynik testu uwalniania serotoniny z płytek pod wpływem przeciwciał heparynowych był dodatni. W ultrasonograficznym teście uciskowym kończyn dolnych nie stwierdzono zakrzepicy żył głębokich.

Pytanie

Które postępowanie w połączeniu z zaprzestaniem podawania heparyny niefrakcjonowanej byłoby najodpowiedniejsze?

- a. Nie podejmować żadnych działań; leki przeciwzakrzepowe są niepotrzebne, gdyż nie stwierdzono zakrzepicy
- b. Rozpocząć podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach profilaktycznych
- c. Rozpocząć podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w pełnej dawce terapeutycznej
- d. Rozpocząć dożylny wlew bezpośredniego inhibitora trombiny
- e. Rozpocząć profilaktyczne leczenie antyagregacyjne podczas hospitalizacji

Dyskusja

Trombocytopenia poheparynowa (HIT – *heparin-induced thrombocytopenia*) to spowodowane przez przeciwciała niepożądane działanie heparyny, które ściśle wiąże się z zakrzepicą żylną i tętniczą. HIT jest stanem podwyższonej gotowości do krzepnięcia związanym z tworzeniem trombiny i przeciwciał przeciw czynnikowi płytkowemu 4/heparynie/IgG. Tworzenie trombiny odpowiada za zakrzepy żył i tętnicze oraz nieskompensowane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe stwierdzane u 5-10% pacjentów z HIT.¹⁴ W HIT współczynnik ryzyka epizodów zakrzepowych ocenia się na 20-40, a ryzyko bezwzględne na 30-

-75%, w zależności od populacji, w której obserwowano to powikłanie.¹⁴

W omawianym przypadku problemem jest ryzyko wystąpienia zakrzepicy u pacjentki z izolowanym HIT bez zakrzepu. Duże ryzyko bezwzględne powikłań zakrzepowych u pacjentów z HIT wynika z wysoce zwiększonej gotowości do krzepnięcia zależnej od przeciwciał. ACCP zaleca zatem u tych chorych zaprzestanie podawania heparyny niefrakcjonowanej podskórnie i wdrożenie bezpośredniego inhibitora trombiny, dopóki liczba płytek nie wróci do normy.¹⁴ Pozostaje pytanie, czy po normalizacji liczby płytek powinno się zastosować krótki kurs leczenia antagonistami witaminy K w celu dodatkowej ochrony przed późną zakrzepicą w przebiegu HIT. W związku z dużą częstością występowania subklinicznej zakrzepicy żył głębokich w omawianym przypadku należy przeprowadzić rutynowe badanie ultrasonograficzne, gdyż wykrycie bezobjawowej zakrzepicy warunkuje czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego.

Perłowa zasada

Pacjenci z izolowanym HIT bez zakrzepicy powinni otrzymywać bezpośredni inhibitor trombiny w dawkach terapeutycznych, dopóki liczba płytek krwi nie wróci do normy.

Przypadek 6

27-letnia kobieta w 32. tygodniu ciąży zaczęła odczuwać ból w lewej łydce, a niedługo potem nagłą duszność. Spiralna tomografia komputerowa klatki piersiowej z osłoną macicy wykryła liczne zatory w płucach. Pod koniec badania u pacjentki zmniejszyło się ciśnienie tętnicze i saturacja krwi tlenem.

Pytanie

Który z poniższych schematów postępowania jest najlepszą i bezpieczną metodą możliwą do zastosowania u tej ciężarnej?

- Dożylnie podanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce dostosowanej do masy ciała
- Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce dostosowanej do masy ciała
- Dożylnie podanie bezpośredniego inhibitora trombiny
- Założenie filtra do żyły głównej dolnej; rezygnacja z leczenia przeciwzakrzepowego

Piśmiennictwo:

- O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, et al. Preoperative anticoagulant activity after bridging low molecular weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 2007;146(3):184-187.
- Douketis JD, Woods K, Foster GA, Crowther MA. Bridging anticoagulation with low molecular weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost* 2005;94(3):528-531.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6)(suppl):299S-339S.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic diseases: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) [published correction appears in *Chest* 2008;134(4):892]. *Chest* 2008;133(6)(suppl):454S-545S.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Maryland Heights, MO: W. B. Saunders; 2007;1876.

- Podawanie dożylnego wlewu rekombinowanego plazminogeno-tkanekowego (rtPA) w dawce 100 mg przez 2 godziny

Dyskusja

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest ważną przyczyną powikłań i zgonów w okresie ciąży. Berg i wsp.¹⁵ wykazali, że do 11% zgonów kobiet w ciąży doszło wskutek zatorowości płucnej. Cięża sprzyja powstawaniu zakrzepów żylnych w wyniku podwyższenia stężenia fibrynogenu, zmniejszenia fibrynolizy w III trymestrze oraz redukcji stężenia białka S. Dodatkowo macica uciska na żyłę główną dolną, wywołując zastój krwi w miednicy i kończynach dolnych.

Podanie rtPA prowadzi do powstania enzymu fibrynolitycznego – plazminy. Białko to rozkłada nie tylko fibrynę, ale także fibrynogen oraz czynniki V i VIII. rtPA ma większe powinowactwo do fibryny niż fibrynogenu i jest uważany za swoisty lek trombolityczny, czyli taki, który powoduje przede wszystkim liżę zakrzepów. Jako duża cząsteczka rtPA nie przechodzi przez łożysko. Jest też nieantygenowy, dzięki czemu można go podawać wielokrotnie. Leonhardt i wsp.¹⁶ oraz Ahearn i wsp.¹⁷ opisali przypadki 12 ciężarnych z zakrzepicą żył głębokich (n=3) lub zatorem płucnym (n=9) leczonych rtPA. U matek nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych, ale dwoje dzieci zmarło – jedno 14 dni po rozpuszczeniu zakrzepu, a drugie przed upływem 24 godzin od spontanicznego porodu waginalnego. W wytycznych ACCP zaleca się, by u kobiet ciężarnych z zatorem płucnym leczenie trombolityczne stosować wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu.¹⁸

Perłowa zasada

U kobiety ciężarnej z zagrażającym życiu zatorem płucnym można zastosować rtPA, by szybko przywrócić równowagę hemodynamiczną.

Poprawne odpowiedzi: 1d, 2b, 3a, 4d, 5d, 6e.

Adres do korespondencji: Geno J. Merli, MD, Jefferson Vascular Center, Ste 6270, Thomas Jefferson University Hospital, 111 S 11th St, Filadelfia, PA 19107, USA. E-mail: geno.merli@jefferson.edu.

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

- Bern HM, Lockich JJ, Wallach SR, et al. Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized, prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112(6):423-428.
- Park K, Oh SY, Kim WS, et al. Randomized phase III trial of very low dose warfarin to prevent catheter-associated thrombosis [abstract 2330]. *Am Soc Clin Oncol*. 1999;2330.
- Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central venous catheter thrombosis. *Intern Med J*. 2002;32(3):84-88.
- Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebocontrolled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4063-4069.
- Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al; WARP Collaborative Group, UK. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373(9663):567-574.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6)(suppl):381S-453S.

12. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A; Writing Committee for the Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1077-1083.
13. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296(8):935-942.
14. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6)(suppl):340S-380S.
15. Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996;88(2):161-167.
16. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(3):271-276.
17. Ahearn GS, Hadjiladis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1221-1227.
18. Bates S, Greer I, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6)(suppl):844S-886S.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Piotr Pruszczyk
 Klinika Chorób Wewnętrznych
 i Kardiologii, WUM, Warszawa

Leczenie przeciwzakrzepowe stosuje się np. w profilaktyce powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, czyli z zakrzepicą żylną i zatorowością płucną. Częstość wskazaniem do stosowania leków przeciwzakrzepowych jest również pierwotna profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci ze wszczepionymi mechanicznymi zastawkami także wymagają takiego przewlekłego postępowania.

W komentowanym artykule przedstawiono 6 przypadków klinicznych ilustrujących różne powikłania wymagające leczenia przeciwzakrzepowego. I tak pierwszy pacjent to 72-letni mężczyzna z utrwalonym migotaniem przedsionków po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu, leczony przewlekłe warfaryną, przygotowywany do planowej operacji raka jelita grubego. Zanim dojdziemy do pytania stawianego przez autora opisu, warto zwrócić uwagę, że u pacjentów z migotaniem przedsionków ryzyko wystąpienia zatoru obwodowego jest różne, co wpływa na określenie wskazań do antykoagulacji. Zawsze należy określić indywidualne zagrożenie, wykorzystując w tym celu ogólnie przyjętą sześciopunktową skalę CHADS₂ (C – congestive heart failure [niewydolność serca], H – hypertension [nadciśnienie tętnicze], A – age [wiek >75. r.ż.], D – diabetes [cukrzyca], S – stroke [udar mózgu liczony podwójnie]). Im wyższa liczba punktów, tym większe ryzyko. Pacjenci z migotaniem przedsionków bez czynników ryzyka lub tylko z 1 pkt w skali CHADS₂ nie muszą otrzymywać leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjent, którego przypadek jest omawiany, ma co najmniej 2 pkt w skali CHADS₂, które wynikają z przebitego udaru. Spośród wymienionych wyżej czynników najbardziej

zwiększa on ryzyko kolejnego zatoru. W związku z tym po odstawieniu warfaryny w okresie okołoperacyjnym musimy zastosować heparynę drobnocząsteczkową, a ostatnią jej dawkę należy podać 24 godziny przed operacją. Wymienione w artykule oznaczenia miana anty-Xa nie są, niestety, powszechnie dostępne, w związku z czym ich zastosowanie kliniczne jest ograniczone. Warto jeszcze przypomnieć, że u naszego pacjenta występuje dodatkowe wskazanie do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, tj. konieczność prewencji zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej po dużej operacji onkologicznej.

W artykule dwa przypadki dotyczą trombolitycznego leczenia zatorowości płucnej. Takiego postępowania wymagają osoby z zatorowością płucną wysokiego ryzyka, tj. przebiegającą ze wstrząsem lub systemową hipotonią z ciśnieniem <90 mmHg. W tej grupie umieralność znacznie przekracza 15%. Większość przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego, w tym ciąża czy niedawno przebyta operacja, u takich pacjentów ma charakter względny. Bezwzględne przeciwwskazania to tylko aktywne wewnętrzne krwawienie i przebyty krwotoczny udar mózgu. Większość rejestrów wskazuje, że leczenie trombolityczne stosuje się tylko u ok. 50% pacjentów wysokiego ryzyka, co w głównej mierze wynika z obaw przed powikłaniami krwotocznymi. Nie ma wątpliwości, że ciężarna ze wstrząsem w przebiegu zatorowości powinna otrzymać alteplazę (rtPA). W tym miejscu dwie uwagi. W przypadkach istotnego klinicznego podejrzenia zatorowości płucnej u ciężarnej zawsze należy dążyć do weryfikacji rozpoznania. Dawki promieniowania emitowane podczas tomografii lub scyntygrafii, na które narażony jest płód, są wielokrotnie niższe od dopuszczalnych. Tym samym nie należy rezygnować z diagnostyki obrazowej wykorzystującej promieniowanie jonizujące. Musimy mieć pewność, że u pacjentki rozwinęła się zatorowość płucna. Druga uwaga dotyczy zastosowania trombolizy u pacjentów bez wstrząsu czy hipotonii, czyli z grupy niewysokiego ryzyka. Pacjenci z zachowanym ciśnieniem systemowym zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology¹ nie powinni otrzymywać trombolizy, a leczenie heparynami niefrakcjonowanymi lub drobnocząsteczkowymi w większości przypadków jest skuteczne. Uwidocznienie nawet dużego ładunku skrzeplin w tętnicach płucnych nie jest wskazaniem do terapii z zastosowaniem fibrynolityków. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych powinniśmy przede wszystkim kierować się stanem klinicznym pacjenta. Przeciężenie prawej komory oceniane echokardiograficznie i podwyższone

stężenie troponin wskazują na zwiększone ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego wśród chorych normotensyjnych i są pomocne w określeniu rokowania. Stosowanie trombolizy w tej grupie chorych nadal jest jednak kontrowersyjne. Obecnie trwa wielośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) oceniające, czy leczenie trombolityczne w tej podgrupie pacjentów jest uzasadnione.

Dwa inne przypadki opisane w artykule dotyczą profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Rzeczywiście nie wykazano, aby obecność cewnika w obrębie dużych żył czy chemioterapia były wskazaniem do profilaktyki pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Być może stosowanie niektórych leków przeciwnowotworowych (np. talidomidu czy lenalidomidu) będzie uzasadnieniem do rozpoczęcia profilaktyki pierwotnej, ale wymaga to przeprowadzenia dalszych badań. Należy natomiast podkreślić konieczność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów onkologicznych, np. przy unieruchomieniu czy współistnieniu ostrych chorób internistycznych, takich jak zapalenie płuc. W Polsce w tym celu najczęściej stosuje się heparyny drobnocząsteczkowe.

W niedawno opublikowanym badaniu ENDORSE wykazano, że w Polsce tylko co trzeci pacjent hospitalizowany z powodów internistycznych ze wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej rzeczywiście ją otrzymuje.² Na szczęście to się zmienia. W warunkach polskich do pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej są wykorzystywane przede wszystkim heparyny drobnocząsteczkowe podawane podskórnym raz dziennie. W innych krajach, np. w USA, często w tym celu stosuje się heparynę niefrakcjonowaną również podawaną podskórnym, ale 2 lub 3 razy dziennie. W związku z coraz powszechniejszym zastosowaniem heparyn niefrakcjonowanych i drobnocząsteczkowych coraz częściej możemy mieć do czynienia z pacjentami z trombocytopenią poheparynową (HIT – *heparin-induced thrombocytopenia*). Częstość jej występowania zależy od rodzaju stosowanej heparyny (największe ryzyko wiąże się ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej) i populacji chorych. Na

HIT najbardziej narażeni są pacjenci w okresie pooperacyjnym, zwłaszcza po operacjach kardiologicznych (nawet do 3%), naczyniowych i ortopedycznych. U pacjentów leczonych zachowawczo ryzyko wystąpienia tego powikłania jest istotnie mniejsze. Kiedy podejrzewać HIT? Jeżeli podczas stosowania heparyny stwierdza się spadek liczby płytek krwi o >50% w porównaniu z wartością wyjściową, a odstęp między włączeniem leku a pojawieniem się małopłytkowości wynosi ≥ 5 dni. Może być on krótszy, jeśli pacjent otrzymywał heparynę w ostatnich 3 miesiącach. Aby móc rozpoznać HIT, należy więc przede wszystkim u chorych leczonych heparynami regularnie oznaczać liczbę płytek krwi. Podejrzanie trombocytopenii nakazuje bezwzględne odstawienie heparyn i oznaczenie heparynozależnych przeciwciał przeciwplatek (HIT-IgG). Test serotoninowy, o którym mowa w artykule, jest praktycznie nieosiągalny. Należy również zaprzestać podawania antagonistów witaminy K lub w ogóle ich nie wprowadzać. Postępowaniem z wyboru u pacjentów z HIT jest stosowanie inhibitorów czynnika X lub bezpośrednich inhibitorów trombiny. W Polsce lekiem z wyboru jest fondaparynuks, pentasacharyd będący pośrednim inhibitorem aktywnego czynnika krzepnięcia X.

Aby stosowanie leków przeciwzakrzepowych, a szczególnie trombolitycznych, było bezpieczne, a terapia nimi skuteczna, konieczna jest znajomość nie tylko wskazań i przeciwwskazań do ich podawania, ale także uwzględnienie wielu zmiennych związanych z konkretnym przypadkiem klinicznym. Dzięki przedstawionym przypadkom będziemy mogli niewątpliwie poszerzyć wiedzę o stosowaniu tych leków.

Piśmiennictwo:

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galis N, Pruszczyk P, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-315.
2. Musiał J, Sydor WJ. ENDORSE Investigators-Poland. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting – results of the ENDORSE study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(10):555-61.