

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

WYDANIE II

Redakcja naukowa

Piotr Pruszczyk, Michał Ciurzyński i Maciej Kostrubiec

ISBN 978-83-960509-8-4

Wydawca

 **MEDICAL TRIBUNE POLSKA**

01-797 Warszawa, ul. Powązkowska 44C

tel. 22 444 24 00

Wydanie II

Warszawa 2021

Recenzja naukowa

prof. dr hab. med. Grzegorz Kopeć, prof. dr hab. med. Marek Kuch

Koordinacja projektu

Agata Przybysz

Redakcja

Agata Przybysz

Korekta

Bogusz Soiński

Ilustracja na okładce

Vladimiroquai, iStock / Getty Images Plus

Skład

Plus 2 Witold Kuśmierczyk

Druk

Drukarnia im. A. Półtawskiego

Jakiegokolwiek kopiowanie w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia Medical Tribune Polska Sp. z o.o. jest całkowicie zabronione.

Opinie wyrażone w tekstach są opiniami ich autorów i nie mogą być przypisywane wydawcy ani pracownikom wydawnictwa Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Każdy lekarz powinien kierować się własnym doświadczeniem klinicznym przy podejmowaniu decyzji o przewadze korzyści z leczenia nad ryzykiem toksyczności. Lekarze proszeni są o zapoznanie się z pełną informacją o wymienionych preparatach, zamieszczoną na opakowaniach leków lub w materiałach promocyjnych producentów.

Wydawnictwo zapewnia, że dołożyło wszelkich starań, aby informacje były rzetelne i dokładne. Wydawnictwo nie ponosi odpowiedzialności za decyzje podjęte na podstawie informacji zawartych w niniejszej publikacji. Informujemy, że znaczenie prawne mają wyłącznie materiały źródłowe o leku, druki podmiotu odpowiedzialnego zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Powyższe wyklucza wszelkie roszczenia prawne wobec Medical Tribune Polska Sp. z o.o.



Wydawca i redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz. 1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Wstęp



Zdjęcia z archiwum autorów

Szanowni Państwo, przekazujemy w Wasze ręce drugie wydanie książki „Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa”. Autorami tego opracowania są uznani eksperci na co dzień opiekujący się chorymi z zatorowością płucną i zakrzepicą żylną. Znakomita część monografii powstała dzięki bardzo dużemu zaangażowaniu Zespołu Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ostra zatorowość płucna nadal jest trzecią co do częstości, po zawale serca i udarze mózgu, przyczyną ostrych zespołów sercowo-naczyniowych. Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu, a przede wszystkim w zapobieganiu, wciąż jest obciążona wysoką śmiertelnością.

Szczęśliwie w ciągu ostatnich kilku lat bardzo wiele zmieniło się w diagnostyce i w leczeniu zatorowości płucnej. Obecnie standardem leczenia przeciwkrzepliwego są doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K. W każdym dużym szpitalu powinien działać wielodyscyplinarny zespół ds. diagnostyki i leczenia ostrej zatorowości płucnej. Zwiększa się znaczenie kardiologii interwencyjnej w terapii pacjentów z zatorowością płucną i jesteśmy przekonani, że przeszłokrotna embolektomia będzie coraz częściej stosowana w leczeniu ciężkich postaci choroby. Uświadomiliśmy sobie, że ostry epizod zatorowości płucnej rozpoczyna wieloletnią opiekę medyczną. Chorzy wymagają prewencji nawrotów ŻChZZ, indywidualizacji leczenia przeciwkrzepliwego i rozsądnego skriningu nowotworowego.

Co szczególnie ważne, pomimo kilkumiesięcznego okresu antykoagulacji co drugi chory po ostrym epizodzie zatorowości zgłasza utrzymujące się zmniejszenie wydolności fizycznej i upośledzenie jakości życia. Jedną z groźnych przyczyn utrzymujących się objawów jest przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc. Mamy teraz więcej danych wskazujących na skuteczność nie tylko leczenia chirurgicznego, ale także interwencyjnego, tj. balonowej plastyki tętnic płucnych, oraz leczenia farmakologicznego celowanego na tętniczki płucne.

Wszystko to sprawia, że konieczna jest kompleksowa, dobrze zorganizowana opieka zarówno w ostrym okresie choroby, jak i po przebytych ostrym epizodzie. Powinna ona obejmować nie tylko wielodyscyplinarną opiekę medyczną, ale również wsparcie psychologiczne.

Bardzo ważna jest edukacja chorych, dla których w Polskim Towarzystwie Kardiologicznym przygotowaliśmy specjalny serwis edukacyjny: www.copozatorze.pl.

Serdecznie zapraszamy Państwa do lektury drugiego wydania książki „Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa”. Zawiera ona wiele cennych nowych informacji interesujących dla lekarzy praktyków i studentów medycyny, a także dla osób, dla których choroba ta jest wyzwaniem naukowym.

Piotr Pruszczyk i Michał Ciurzyński

Autorzy

Redaktorzy naukowi

prof. dr hab. med. Michał Ciużyński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

Autorzy

prof. dr hab. med. Andrzej Biederman
Szpital Medicover w Warszawie

dr hab. n. med. Piotr Bienias
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Elżbieta Borowiecka
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Michał Ciużyński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Dominika Dąbrowska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Katarzyna Dąbrowska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Karol Deutsch
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Piotr Domagała
*Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej WUM*

dr hab. n. med. Justyna Domienik-Karłowicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Iwona Dudzik-Niewiadomska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Olga Dzikowska-Diduch
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Paweł Dziłiński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Anna Fijałkowska
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

lek. Aleksandra Furdyna
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Magdalena Gątecka-Nowak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Sylwia Goliszek
Klinika Toksykologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr hab. med. Marek Gołębiowski
I Zakład Radiologii Klinicznej WUM

dr hab. n. med. Bogdan Hajduk
*TS Klinika
Przychodnia Diagnostyki i Terapii Chorób Serca,
Płuc i Naczyń*

Centrum Leczenia Przeciwwązkrzepowego, Warszawa

dr n. med. Krzysztof Jankowski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Mateusz Jermakow
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Bartosz Karolak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Agnieszka Kaźmierczak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Magdalena Koczaj-Bremer
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Marcin Krakowian
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Leszek Królicki
*Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersyteckie
Centrum Kliniczne WUM*

dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska
Zakład Medycyny Nuklearnej WUM

dr hab. n. med. Katarzyna Kurnicka
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Martyna Kuryła
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Artur Kwiatkowski

dr n. med. Barbara Lichodziejewska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Anna Lipińska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Monika Lisicka
*Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
 z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby
 Zakrzepowo-Zatorowej, Uniwersyteckie Centrum
 Kliniczne WUM, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus*

lek. Andrzej Łabyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Paweł Łaguna
*Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej,
 Transplantologii Klinicznej i Pediatrii WUM*

lek. Michał Machowski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Grzegorz Małek
Praktyka prywatna

lek. Agnieszka Miroszewska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Aisha Ou-Pokrzewińska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Ewa Ożdżeńska-Milke
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Szymon Pacho
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Marzanna Paczyńska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Katarzyna
 Perzanowska-Brzeszkiewicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Bronisława Pietrzak
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM

dr n. med. Magdalena Pływaczewska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Joanna Radochońska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Marek Roik
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Ewa Rzewuska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Marta Skowrońska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Martyna Skrzyńska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. o zdr. Monika Sznajder
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr hab. n. med. Janusz Trzebicki
I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM

prof. dr hab. med. Jerzy Windyga
*Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych
 oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych
 Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie*

dr n. med. Artur Wojciechowski

lek. Katarzyna Wolder
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

dr n. med. Agnieszka Wójcik
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

prof. dr hab. med. Janusz Wyzgał
*Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego Wydziału
 Nauk o Zdrowiu WUM*

lek. Marcin Wyzgał
*Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii
 i Chorób Wewnętrznych WUM*

dr n. med. Anna Wyzgał-Chojecka
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Olga Zdończyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM

lek. Dariusz Zieliński
*Oddział Kardiologii Szpitala Medicover
 w Warszawie*

Spis treści

EPIDEMIOLOGIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	19
<i>Anna Wyzgał-Cbojcka, Magdalena Pływaczewska</i>	

CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE	22
<i>Anna Wyzgał-Cbojcka, Magdalena Pływaczewska</i>	

TROMBOFILIA WRODZONA I ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY	27
<i>Jerzy Windyga</i>	

PATOFIZJOLOGIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ

PATOFIZJOLOGIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ	45
<i>Olga Zdończyk, Piotr Pruszczyk</i>	

NATURALNA HISTORIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ

NATURALNA HISTORIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ	53
<i>Elżbieta Borowiecka, Ewa Ożdżeńska-Milke</i>	

OCENA CIĘŻKOŚCI ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

OCENA CIĘŻKOŚCI ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	59
<i>Magdalena Galecka-Norwak, Sylwia Goliszek, Piotr Pruszczyk</i>	

ROZPOZNAWANIE ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ

OBRAZ KLINICZNY ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	67
<i>Katarzyna Dąbrowska, Marzanna Paczyńska</i>	

OBRAZ KLINICZNY ZAKRZEPICY ŻYL GŁĘBOKICH KOŃCZYN DOLNYCH	71
<i>Magdalena Koczej-Bremer, Olga Dzikowska-Diduch</i>	

OSZACOWANIE PRAWDOPODOBIEŃSTWA KLINICZNEGO ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	76
<i>Ewa Rzewuska, Szymon Pacho</i>	

ELEKTROKARDIOGRAFIA W OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ I CTEPH	80
<i>Piotr Bienias, Joanna Radochońska, Monika Lisicka</i>	

ZDJĘCIE RENTGENOWSKIE KLATKI PIERSIOWEJ	88
<i>Marek Gołębowski</i>	

GAZOMETRIA	90
<i>Martyna Skrzyńska, Dominika Dąbrowska</i>	

DIMER D	93
<i>Anna Fijałkowska</i>	

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE ŻYL GŁĘBOKICH KOŃCZYN DOLNYCH	99
<i>Artur Wojciechowski</i>	

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA. REZONANS MAGNETYCZNY	106
<i>Marek Gołębiewski</i>	
ECHOKARDIOGRAFIA PRZEZKLATKOWA	112
<i>Barbara Lichodziejewska, Michał Ciurzyński</i>	
ECHOKARDIOGRAFIA PRZEZPRZELYKOWA	119
<i>Katarzyna Kurnicka, Piotr Pruszczyk</i>	
BADANIA RADIOIZOTOPOWE UKŁADU ODDECHOWEGO	126
<i>Jolanta Kunikowska, Leszek Królicki</i>	
ANGIOGRAFIA TĘTNIC PŁUCNYCH. WSKAZANIA I TECHNIKA ZABIEGU U PACJENTÓW Z OSTRĄ ZATOROWOŚCIĄ PŁUCNĄ I CTEPH	133
<i>Marek Roik, Andrzej Łabyk</i>	
STRATEGIE DIAGNOSTYCZNE	
Podejrzenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka	139
<i>Michał Ciurzyński, Piotr Pruszczyk</i>	
Podejrzenie zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka	142
<i>Michał Ciurzyński, Piotr Pruszczyk</i>	
Podejrzenie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych	145
<i>Maciej Kostrubiec, Justyna Domienik-Karłowicz</i>	
OCENA ROKOWANIA W OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	
PARAMETRY KLINICZNE, ELEKTROKARDIOGRAFICZNE, GAZOMETRYCZNE	153
<i>Katarzyna Kurnicka, Piotr Bienias, Andrzej Łabyk</i>	
OBRAZOWANIE	161
<i>Katarzyna Kurnicka, Michał Ciurzyński</i>	
BIOMARKERY	167
<i>Bartosz Karolak, Mateusz Jermakow, Piotr Pruszczyk</i>	
STRATEGIA OCENY ROKOWANIA I DOBÓR LECZENIA	170
<i>Maciej Kostrubiec, Michał Machowski, Piotr Pruszczyk</i>	
LECZENIE W FAZIE OSTREJ	
WSPARCIE ODDECHOWE I HEMODYNAMICZNE	179
<i>Janusz Trzebicki, Michał Machowski</i>	
ECMO I WYBRANE POMPY PRAWOKOMOROWE	185
<i>Marek Roik, Janusz Trzebicki</i>	
LECZENIE REPERFUZYJNE	
Leczenie trombolityczne	189
<i>Andrzej Łabyk, Michał Ciurzyński</i>	
Chirurgiczna embolektomia tętnic płucnych	196
<i>Dariusz Zieliński, Andrzej Biederman</i>	
Leczenie przezcewnikowe ostrej zatorowości płucnej – przeskórna embolektomia	201
<i>Marek Roik, Andrzej Łabyk, Marcin Krakowian</i>	

LEKI PRZECIWKRZEPLIWE W FAZIE OSTREJ ŻCZZ

Heparyny i fondaparynuks 209
Piotr Bienias, Sylwia Goliszek

Nowoczesne doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K 218
Magdalena Galecka-Nowak, Aisha Ou-Pokrzewińska, Piotr Pruszczyk

Doustne antykoagulanty – antagoniści witaminy K 223
Olga Dzikowska-Diduch, Katarzyna Wolder

WIELODYSCIPLINARNY ZESPÓŁ DS. DIAGNOSTYKI I LECZENIA OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ (PERT) .. 229
Marek Roik, Michał Machowski, Piotr Pruszczyk

STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

Zatorowość płucna wysokiego ryzyka 233
Michał Ciurzyński, Piotr Pruszczyk

Zatorowość płucna niewysokiego ryzyka 236
Agnieszka Wójcik, Piotr Pruszczyk, Maciej Kostrubiec

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych 241
Martyna Skrzyńska, Maciej Kostrubiec, Piotr Pruszczyk

Filtry żyłne 244
Bogdan Hajduk, Grzegorz Małek, Marcin Krakowian, Marek Roik

LECZENIE PRZEWLEKŁE I PREWENCJA NAWROTÓW

OCENA RYZYKA NAWROTU ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ 253
Krzysztof Jankowski, Martyna Kuryła

OCENA RYZYKA POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH 264
Marta Skowrońska, Szymon Pacho

DŁUGOTERMINOWE LECZENIE PRZECIWKRZEPOWE 270
Maciej Kostrubiec, Iwona Dudzik-Niewiadomska, Olga Dzikowska-Diduch

CHOROBA NOWOTWOROWA 278
Anna Lipińska, Katarzyna Dąbrowska, Michał Ciurzyński

PRZEWLEKŁA OPIEKA NAD PACJENTEM PO OSTREJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

ORGANIZACJA OPIEKI NAD PACJENTEM PO PRZEBYTEJ ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ 289
Olga Dzikowska-Diduch, Agnieszka Miroszewska, Szymon Pacho

ZESPÓŁ PO ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ 294
Olga Dzikowska-Diduch, Piotr Pruszczyk

FIZJOTERAPIA PACJENTÓW Z ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPowo-ZATOROWĄ 299
Monika Sznajder

PRZEWLEKŁE ZAKRZEPowo-ZATOROWE NADCIŚNIENIE PŁUCNE (CTEPH) 304
Olga Dzikowska-Diduch, Piotr Pruszczyk, Marek Roik

PRZEZSKÓRNA ANGIOPLASTYKA BALONOWA TĘNIC PŁUCNYCH (BPA) 311
Marek Roik, Piotr Pruszczyk

PROFILAKTYKA PIERWOTNA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

PROFILAKTYKA PIERWOTNA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ	319
<i>Krzysztof Jankowski, Magdalena Koczaj-Bremer</i>	

ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYL POWIERZCHOWNYCH

ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYL POWIERZCHOWNYCH	345
<i>Magdalena Koczaj-Bremer, Maciej Kostrubiec</i>	

ZESPÓŁ POZAKRZEPOWY

ZESPÓŁ POZAKRZEPOWY	353
<i>Aisha Ou-Pokrzewińska, Krzysztof Jankowski</i>	

NIEZAKRZEPOWA ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

ZATORY TKANKĄ NOWOTWOROWĄ	363
<i>Marzanna Paczyńska, Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz</i>	

ZATOR PLYNEM OWODNIOWYM	365
<i>Bronisława Pietrzak, Michał Ciurzyński</i>	

ZATOR POWIETRZNY	369
<i>Piotr Domagała, Michał Ciurzyński, Artur Kwiatkowski</i>	

ZATOR TŁUSZCZOWY	373
<i>Piotr Domagała, Michał Ciurzyński, Artur Kwiatkowski</i>	

SEPTYCZNY ZATOR TĘTNICY PŁUCNEJ	379
<i>Janusz Trzebicki, Michał Ciurzyński</i>	

ZAGADNIENIA SZCZEGÓLNE

CIĄŻA I ANTYKONCEPCJA	385
<i>Agnieszka Kaźmierczak, Olga Dzikowska-Diduch, Piotr Pruszczyk</i>	

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK	397
<i>Janusz Wyzgał, Marcin Wyzgał</i>	

OTYŁOŚĆ	403
<i>Justyna Domienik-Karłowicz, Maciej Kostrubiec</i>	

ZATOR TĘTNICY PŁUCNEJ U DZIECI	407
<i>Paweł Łaguna</i>	

SKRZEPLINY W PRAWYCH JAMACH SERCA	415
<i>Katarzyna Kurnicka, Karol Deutsch, Piotr Pruszczyk</i>	

IMMUNOLOGICZNA MAŁOPLYTKOWOŚĆ INDUKOWANA HEPARYNĄ	419
<i>Jerzy Windyga</i>	

ŻYLNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA U OSÓB STARSZYCH	426
<i>Olga Dzikowska-Diduch, Michał Ciurzyński</i>	

ŻYLNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA A MIAŻDŻYCA	431
<i>Szymon Pacho, Piotr Pruszczyk</i>	

SPORT I AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA	434
<i>Dominika Dąbrowska, Michał Ciurzyński</i>	
DŁUGOTRWALE PODRÓŻE	439
<i>Martyna Kuryła, Michał Ciurzyński</i>	
ZABIEG OPERACYJNY U PACJENTA Z ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPowo-ZATOROWĄ	444
<i>Aleksandra Furdyna, Krzysztof Jankowski</i>	
COVID-19 A OSTRA ZATOROWOŚĆ PŁUCNA	454
<i>Paweł Dziliński, Michał Ciurzyński</i>	
KIERUNKI DAŁSZYCH BADAŃ	
OBSZARY NIEPEWNOŚCI I KIERUNKI DAŁSZYCH BADAŃ	459
<i>Piotr Pruszczyk, Michał Ciurzyński</i>	

Najważniejsze skróty użyte w publikacji

5-HT	serotonina
ABI	(ankle-brachial index) – wskaźnik kostka-ramię
ACL	(anticardiolipin antibodies) – przeciwciała antykardiolipinowe
ACT	(activated coagulation/clotting time) – aktywowany czas krzepnięcia
ALI	(acute lung injury) – ostre uszkodzenie płuc
anty- β_2 GPI	przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I
APA	(antiphospholipid antibodies) – przeciwciała antyfosfolipidowe
APC	(activated protein C) – aktywowane białko C
APC-R	(activated protein C resistance) – oporność na aktywowane białko C
APS	(antiphospholipid syndrome) – zespół antyfosfolipidowy
APTT	(activated partial thromboplastin time) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy)
ARDS	(acute respiratory distress syndrome) – zespół ostrej niewydolności oddechowej
AT	(antithrombin) – antytrombina
AWK	antagoniści witaminy K
BMI	(body mass index) – wskaźnik masy ciała
BNP	(B-type [brain] natriuretic peptide) – peptyd natriuretyczny typu B [zwany też mózgowym]
BTS	(British Thoracic Society) – Brytyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej
cAMP	cykliczny monofosforan adenozyiny
CDT	(conventional catheter-directed thrombolysis) – konwencjonalna tromboliza miejscowa przez cewnik
CIN	(contrast induced nephropathy) – nefropatia indukowana podaniem środka cieniującego
CPET	(Cardiopulmonary Exercise Test) – sercowo-płucny test wysiłkowy
CRP	(C-reactive protein) – białko C-reaktywne
CTED	(chronic thromboembolic disease) – przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc
CTEPH	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension) – przewlekłe nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowo-zatorowej
DIC	(disseminated intravascular coagulation) – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DPK	dysfunkcja prawej komory
dRVVT	(dilute Russell's viper venom time) – czas krzepnięcia indukowany rozcieńczonym jadem daboii łańcuskowej
DSA	(digital subtraction angiography) – cyfrowa angiografia subtrakcyjna

ECMO	(extracorporeal membrane oxygenation) – pozaustrojowa oksygenacja membranowa
eGFR	(estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
ELISA	(enzyme-linked immunosorbent assay) – test immunoenzymatyczny
EPCR	(endothelial cell protein C receptor) – śródbłonkowy receptor dla białka C
ERC	(European Resuscitation Council) – Europejska Rada Resuscytacji
ESC	(European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
HIT	(heparin-induced thrombocytopenia) – małopłytkowość indukowana heparyną
HNF	heparyna niefrakcjonowana
ICOPER	rejestr International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
INR	(international normalized ratio) – międzynarodowy znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego
i.v.	infuzja dożylna
LA	(lupus anticoagulant) – antykoagulant toczniowy
MAPPET	badanie Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial
MDCT	(multi-detector computed tomography) – wielorzędowa tomografia komputerowa
MR	(magnetic resonance) – rezonans magnetyczny
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOAC	(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) – doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K
NP	nadciśnienie płucne
NPV	(negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association
OCŻ	ośrodkowe ciśnienie żyłne
OZP	ostra zatorowość płucna
PaCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
PAI	(plasminogen activator inhibitor) – inhibitor aktywatora plazminogenu
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PC	(protein C) – białko C
PChN	przewlekła choroba nerek
PDF	produkty degradacji fibrynogenu i fibryny
PEP	badanie Pulmonary Embolism Prevention Trial
PEEP	(positive end-expiratory pressure) – dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
PESI	(Pulmonary Embolism Severity Index) – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej
PFO	(patent foramen ovale) – drożny otwór owalny
PIOPED	badanie Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PMT	(percutaneous mechanical thrombectomy) – przezskórna trombektomia mechaniczna
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PS	(protein S) – białko S
PT	(prothrombin time) – czas protrombinowy
PTS	(postthrombotic syndrome) – zespół pozakrzepowy
PTT	(partial thromboplastin time) – czas częściowej tromboplastyny (kefalinowy)
PU	pończochy o stopniowanym ucisku
PUP	przerwany ucisk pneumatyczny
PVR	(pulmonary vascular resistance) – opór naczyń płucnych

RBBS	(right bundle branch block) – blok prawej odnogi pęczka Hisa
RHC	(right heart catheterization) – cewnikowanie prawych jam serca
RIETE	rejestr Registry of Patients with Venous Thromboembolism
RIHT	(right heart thrombi) – skrzepiny w prawych jamach serca
RVOT	(right ventricular outflow tract) – droga odpływu prawej komory
SaO ₂	wysycenie tlenem hemoglobiny we krwi tętniczej w pomiarze nieinwazyjnym
SIRS	(systemic inflammatory reaction syndrome) – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
SPECT	(single photon emission computed tomography) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
sPESI	(simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – uproszczony wskaźnik PESI
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TAFI	(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) – inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną
TEE	(transesophageal echocardiography) – echokardiografia przezprzełykową
TF	(tissue factor) – czynnik tkankowy
TIA	(transient ischemic attack) – przemijające niedokrwienie mózgu
TM	(thrombomodulin) – trombomodulina
TnI	troponina I
TnT	troponina T
t-PA	(tissue plasminogen activator) – tkankowy aktywator plazminogenu
TT	czas trombinowy
TTE	(transthoracic echocardiography) – echokardiografia przezklatkowa
TXA ₂	tromboksan A ₂
ZP	zatorowość płucna
ZPO	zator płynem owodniowym
ZZŻP	zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
ŻŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻŻGKD	zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
ŻGD	żyła główna dolna
ŻGG	żyła główna górna

Epidemiologia
żylnej choroby
zakrzepowo-zatorowej

Częstość występowania

ANNA WYZGAŁ-CHOJECKA, MAGDALENA PŁYWACZEWSKA

WSTĘP

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucną (ZP). Zakrzepica żył głębokich polega na powstaniu zakrzepu w układzie żył głębokich, najczęściej w kończynach dolnych. Zatorowość płucna to nagłe zamknięcie lub zwężenie tętnicy płucnej lub jej rozgałęzień, do którego dochodzi w wyniku migracji skrzeplin z układu głębokiego naczyń żylnych.

EPIDEMIOLOGIA

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz ZP stanowią ogromny problem epidemiologiczny.

Ostra ZP jest trzecią co do częstości przyczyną ostrych zespołów sercowo-naczyniowych, po zawale serca i udarze mózgu. Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu, a przede wszystkim w zapobieganiu, ostra ZP nadal jest częstą chorobą, powodującą wysoką śmiertelność.

Badania epidemiologiczne wskazują, że zapadalność roczna dla ZP wynosi 39-115 na 100 000 osób, zaś dla ZŻG 53-162 na 100 000 osób. Kobiety przed 55 r.ż. chorują częściej niż mężczyźni, co ma związek z okresem przedmenopauzalnym i wpływem estrogenu jako czynnika ryzyka ŻChZZ. Mężczyźni mają wyższą o około 20% zapadalność w wieku od 60 do 80 lat. Obserwowany wzrost częstości występowania ŻChZZ wśród kobiet po 80 r.ż. ma związek prawdopodobnie z większą oczekiwaną długością życia.

Wart podkreślenia jest fakt, że ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem. Tym bardziej jeśli wziąć pod uwagę starzenie się populacji w krajach europejskich, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa pozostaje istotną przyczyną hospitalizacji i chorobowości.

W populacji 2800 pacjentów wykazano, że częstość występowania ŻChZZ, zarówno postaci idiopatycznej, jak i wtórnej, rosła wykładniczo z wiekiem. W badanej grupie zapadalność na ŻChZZ wynosiła 1-2/1000 osób rocznie i była ponad 3 razy większa wśród osób w wieku >65 r.ż. niż wśród osób w wieku 45-55 lat. Średni wiek chorych z ZP wynosił 62 lata, a 65% stanowili pacjenci >60 r.ż. W populacji >75 r.ż. częstość występowania ZP osiągnęła 1000 przypadków/100 tys./rok. W populacji >80 r.ż. częstość występowania ZP była 8 razy większa niż u chorych <50 r.ż.

Wyniki symulacji epidemiologicznej VITAE, przeprowadzonej w latach 1994-2007 na mieszkańcach 6 państw europejskich (Niemcy, Włochy, Francja, Wielka Brytania, Hiszpania, Szwecja), sugerują, że w skali roku w szacowanej populacji ok. 310 mln mieszkańców może występować ok. 465 tys. przypadków ZŻG oraz 300 tys. ZP. Szacowana liczba zgonów może wynosić nawet 370 tys. rocznie, z czego ok. 59% jest skutkiem nierozpoznaney i nieleczoney ŻChZZ.

Szczególne ryzyko ŻChZZ dotyczy pacjentów hospitalizowanych. Szacuje się, że 50% wszystkich incydentów ŻChZZ występuje w trakcie hospitalizacji lub niedługo po wypisie.

Stein i wsp. ocenili występowanie ostrej ZP wśród 51 645 pacjentów hospitalizowanych w wieloprofilowym szpitalu w USA. Zatorowość płucną potwierdzono obiektywnymi metodami u 526 chorych, tj. u 1% populacji szpitalnej. W jednej z metaanaliz częstość występowania ostrej ZP wśród pacjentów oddziałów zabiegowych wynosiła średnio 1,6%. Ocenia się jednak, że u osób poddanych rozległym operacjom jamy brzusznej, u których nie stosowano profilaktyki pierwotnej, powikłania zakrzepowo-zatorowe występują nawet u 15–30%, a po operacjach złamania kości udowej sięgają 50–70%.

Mimo rosnącego poziomu zachorowalności zauważono zmniejszenie liczby zgonów pacjentów z ŻChZZ. W badaniach zmian trendów w czasie w populacjach Europy, Azji i Ameryki Północnej stwierdzono zmniejszenie współczynnika śmiertelności w wyniku ostrej ZP. Prawdopodobnie na poprawę rokowania ma wpływ stosowanie skutecznego leczenia, w tym interwencyjnego, i postępowanie oparte na wytycznych. Innym wytłumaczeniem może być fakt nadrozpoznawalności ZP przy skrzeplinach zlokalizowanych jedynie w pojedynczych tętnicach subsegmentalnych.

Interesującym projektem badawczym oceniającym częstość występowania ŻChZZ w Polsce jest rejestr ZATPOL. Uczestniczyło w nim aktywnie 86 ośrodków kardiologicznych (21 ośrodków akademickich, 20 oddziałów znajdujących się w szpitalach wojewódzkich oraz 45 oddziałów szpitali miejskich i powiatowych). Do rejestru włączono chorych z klinicznym podejrzeniem ostrej ZP, łącznie 2015 osób w średnim wieku 67 lat, w tym 1207 kobiet i 808 mężczyzn. Zarejestrowano 690 chorych w wieku >75 r.ż., co stanowiło 34% badanej populacji. 1495 chorych miało objawy sugerujące ZP poza szpitalem. Zatorowość płucną wysokiego ryzyka rozpoznano u 305 (15%) pacjentów, ZP niskiego ryzyka u 1710 (85%) chorych. Do oddziałów intensywnej terapii przyjęto 1114 chorych, a 901 do oddziałów zachowawczych. Średni czas hospitalizacji wynosił 11 dni, obserwacja na oddziale intensywnej opieki trwała średnio 5 dni.

W analizowanej grupie stwierdzono współistniejące choroby:

- choroba wieńcowa (37%)
- zastoinowa niewydolność serca (29%)
- migotanie przedsionków (22%)
- przebyty udar niedokrwieny (7%)
- przewlekłe choroby płuc z niewydolnością oddechową (6,4%)
- choroba wrzodowa żołądka (4,9%)
- niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (13%)
- niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (2,5%)
- choroby nowotworowe (13%, w okresie aktywnej choroby 10,4%).

Wśród 2015 chorych zgłoszonych do rejestru ZATPOL z podejrzeniem ZP u 1316 potwierdzono rozpoznanie. W 494 przypadkach lokalnie rozpoznana ZP współistniała z zakrzepicą żył głębokich, a u 66 rozpoznano zakrzepicę żył głębokich, ale nie potwierdzono ZP. Rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich głównie opierało się na badaniu ultrasonograficznym żył głębokich kończyn dolnych. Łącznie lokalnie rozpoznano 1382 przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tzn. u 69% osób zarejestrowanych w rejestrze ZATPOL.

PODSUMOWANIE

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa stanowi ważny interdyscyplinarny problem współczesnej medycyny.
- Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1–2/1000 osób rocznie.
- Na podstawie porównania z badaniami światowymi można przypuszczać, że w Polsce co roku ok. 57 tys. osób choruje na zakrzepicę żył głębokich, a ok. 36 tys. na zatorowość płucną.

- Zatorowość płucna jest przyczyną ok. 10% zgonów pacjentów hospitalizowanych i jednocześnie najczęstszą przyczyną, której można zapobiegać.
- Szersze stosowanie profilaktyki niefarmakologicznej i farmakologicznej oraz zgodnego z wytycznymi postępowania w ŻChZZ wpływa na zmniejszanie się śmiertelności.

Piśmiennictwo

1. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):277-87.
2. Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo J. Choroby naczyń. Podręcznik towarzyszący do Braunwald's Heart Disease. Lublin: Czelej, 2008.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
4. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
5. Musiał J, Sydor WJ i badacze ENDORSE. Ryzyko i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych przyjętych w trybie nagłym do oddziałów internistycznych lub chirurgicznych - wyniki badania ENDORSE w Polsce. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008;118(10).
6. Portal: copozatorze.pl.
7. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism - recommendations on the prevention, diagnostic approach, and management. The Polish Consensus Statement 2017. *Acta Angiol* 2017;2:35-71.
8. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-7.

Czynniki predysponujące

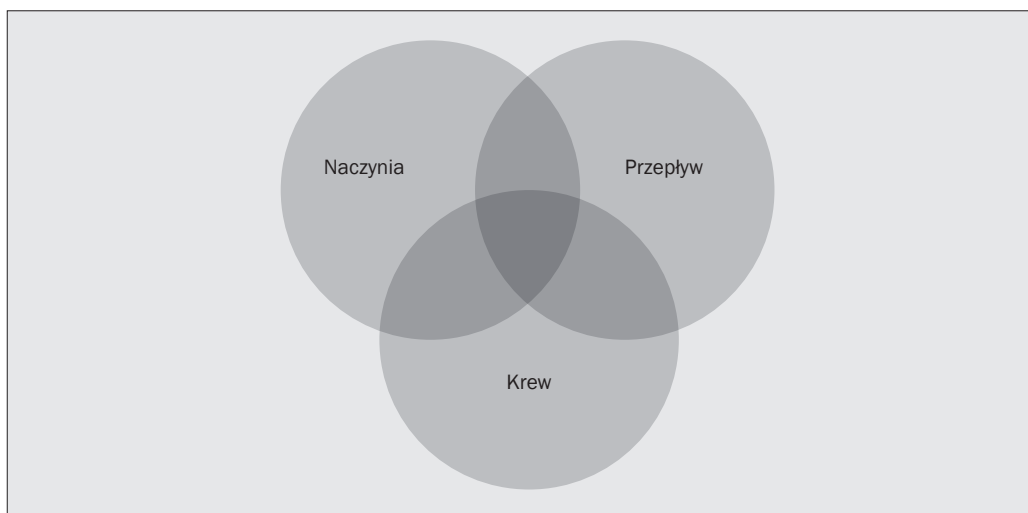
ANNA WYZGAŁ-CHOJECKA, MAGDALENA PŁYWACZEWSKA

KLASYFIKACJA CZYNNIKÓW RYZYKA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Do ŻChZZ predysponuje wiele czynników nabytych i genetycznych.

U podstaw patofizjologii zaburzeń krzepnięcia, w przebiegu których dochodzi do powstania zakrzepicy, leży triada Virchowa (ryc. 1):

- uszkodzenie ściany naczynia, np. zabieg operacyjny, naciek zapalny, naciek nowotworowy, kaniulacja żyły i inne urazy
- upośledzenie przepływu krwi, np. wskutek unieruchomienia kończyny, ucisku żyły od zewnątrz (np. przez guz, tętniaka, torbiel), ciąży, utrudnionego przepływu (np. z powodu resztkowej skrzepiny po wcześniejszej zakrzepicy, cewnika), otyłości, zastoinowej niewydolności serca, żylaków
- zmiany w składzie krwi, np. wskutek odwodnienia, poliglobulii, hiperfibrynogenemii, trombofilii dziedzicznej, przeciwciał antyfosfolipidowych, antykoagulantu toczniowego, małopłytkowości wywołanej heparyną, aktywatorów krzepnięcia wytwarzanych przez komórki nowotworowe, zmian wywołanych ciężą i połogiem oraz przyjmowania leków.



Rycina 1. Triada Virchowa

Zwykle potrzeba współistnienia dwóch składowych, aby wywołać chorobę.

Wyróżniamy wrodzone i nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ. Czynniki wrodzone zostały szerzej omówione w rozdziale o trombofiliach. Czynniki nabyte przedstawiono w tabeli 1. Obie grupy obejmują czynniki ryzyka wysokiego, umiarkowanego i małego. W zależności od stałego lub przemijającego charakteru danego czynnika zmienia się ryzyko nawrotu ŻChZZ, a tym samym czas leczenia przeciwkrzepliwego.

Długotrwałe unieruchomienie

Zatoki żylnie mięśni łydki są typowym miejscem powstawania zakrzepów. Przepływ krwi jest w tym rejonie zwolniony nawet u osób zdrowych, a jeszcze bardziej spowalnia u osób długotrwałe unieruchomionych, np. przebywających w łóżku. Wielokrotnie opisywano również przypadki zakrzepicy będącej następstwem wielogodzinnych podróży samolotem lub samochodem w długotrwałe wymuszonej pozycji zgięciowej stawów kolanowych lub biodrowych. Podobne zwolnienie przepływu krwi powoduje unieruchomienie w opatrunku gipsowym.

Urazy

Każde złamanie kości kończyny dolnej sprzyja zakrzepicy. Dotyczy to zwłaszcza kości udowej oraz kości miednicy. ŻŻG może być bezpośrednim następstwem urazu, ucisku żyły przez odłamy kostne lub krwiaki lub rozwinąć się wskutek długotrwałego unieruchomienia. Należy również pamiętać o urazach wielonarządowych, związanych z nimi zabiegach operacyjnych, maszynych przetoczeniach krwi oraz przedłużającej się hipotensji.

Tabela 1. Nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ

Czynniki wysokiego ryzyka (OR >10)	Czynniki umiarkowanego ryzyka (OR 2–9)	Czynniki małego ryzyka (OR <2)
Złamanie kości kończyny dolnej	Artroskopowe operacje stawu kolanowego	Unieruchomienie w łóżku przez >3 dni
Wymiana stawu biodrowego lub kolanowego	Choroby autoimmunologiczne	Cukrzyca
Poważny uraz	Choroba zapalna jelit	Nadciśnienie tętnicze
Uraz rdzenia kręgowego	Infekcja (np. zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i HIV)	Unieruchomienie związane z pozycją siedzącą (np. przedłużona podróż samochodem lub samolotem)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania/trzepotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 miesięcy)	Doustna antykoncepcja	Wiek
Zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 miesięcy)	Zapłodnienie in vitro	Chirurgia laparoskopowa
Przebyta ŻChZZ	Połów	Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)
	Hormonalna terapia zastępcza (w zależności od jej rodzaju)	Ciąża
	Zastoinowa niewydolność serca	Żylaki
	Niewydolność oddechowa	
	Udar z niedowładem	
	Trombofilia	
	Przetoczenie krwi	
	Czynniki stymulujące erytropoezę	
	Centralne linie żyłne	
	Cewniki i elektrody w układzie żylnym	
	Chemioterapia	

Operacje

Czas operacji ma podstawowe znaczenie. Ryzyko rozwoju ŻChZZ wyraźnie się zwiększa, gdy zabieg w znieczuleniu ogólnym trwa ponad 30 minut, a jeszcze bardziej, gdy trwa ponad 2 godziny. Szczególnie ryzykowne są zabiegi ortopedyczne na kończynach dolnych oraz operacje raka płuc, żołądka, trzustki, jelita grubego i gruczołu krokowego. W ok. 50% przypadków zakrzepy powstają już podczas operacji.

Choroba nowotworowa

ŻChZZ jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei przyczyną zgonu chorych na nowotwory. Często wyprzedza rozpoznanie nowotworu o miesiące lub lata. Jednocześnie choroba nowotworowa jest silnym predyktorem zgonu z powodu ŻChZZ. Przyczyną zaburzeń przepływu krwi są: unieruchomienie, uszkodzenie ścian naczyń, niedotlenienie oraz zwiększenie lepkości krwi przez paraproteiny lub leukostazę, zmniejszona zawartość w ścianie naczyń aktywatorów plazminogenu oraz naciekanie ścian naczyń lub ucisk z zewnątrz przez masę nowotworową. U chorych na nowotwory stwierdza się we krwi aktywatory krzepnięcia, które są wytwarzane przez komórki nowotworowe.

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od rodzaju nowotworu (tab. 2), czasu przebywania w szpitalu, rodzaju terapii przeciwnowotworowej oraz zabiegów operacyjnych. Zabiegi operacyjne u chorych na nowotwory dwukrotnie zwiększają ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym w porównaniu z osobami bez nowotworów poddanymi podobnym zabiegom.

Chemioterapia zwiększa ryzyko 2-7-krotnie. Leki przeciwnowotworowe, choć powodują małopłytkowość, zwiększają ryzyko ŻChZZ. Dotyczy to przede wszystkim następujących preparatów: tamoksyfen, inhibitory angiogenezy, antagoniści śródbłonkowego czynnika wzrostu (bewacyzumab), talidomid i lenalidomid (zwłaszcza w skojarzeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów), asparaginaza (sprzyja zakrzepicy ośrodkowego układu nerwowego).

Ciąża

U ciężarnych rozwija się 2-4 częściej niż u kobiet w tym samym wieku niebędących w ciąży. U ciężarnych w krajach wysoko rozwiniętych ŻChZZ jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i zgonów. Ryzyko zwiększa się wraz z czasem trwania ciąży i jest największe w porożu. Spowodowane jest to:

- zmniejszeniem napięcia ścian żył kończyn górnych i dolnych (co zmniejsza ich elastyczność lub obniża napięcie naczynioskurczowe) prawdopodobnie o podłożu hormonalnym – ten sam problem dotyczy również kobiet stosujących środki antykoncepcyjne
- zwiększeniem o 20-30% objętości krwi, co obciąża głównie układ żylny zawierający >80% krwi
- podwyższonym ciśnieniem żylnym
- uciskiem żyły głównej dolnej przez macicę w zaawansowanej ciąży
- zmniejszeniem przepływu tętniczego w kończynach dolnych
- względną niedomykalnością zastawek żylnych, wiążącą się z poszerzeniem żył
- zwiększoną krzepliwością – podwyższonym stężeniem fibrynogenu i czynników krzepnięcia VII, VIII, IX, X i XI oraz obniżonym stężeniem antytyrombiny i białka S oraz czynnika XI.

Wśród czynników ryzyka ŻChZZ w ciąży wymienia się także: zapłodnienie in vitro, ciążę mnogą, wiek >35 r.ż., otyłość, przebytą ŻChZZ, trombofilie, zabiegi chirurgiczne w ciąży, choroby współistniejące wymagające leczenia, poród martwego płodu, stan przedrzucawkowy, krwotok po porodzie i cięcie cesarskie.

Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe niż ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu choroby. Obserwacja badawcza chorych po pierwszym epizodzie ostrej ZP wykazała 2,5% roczną częstość nawrotów po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z przejściowymi czynnikami ryzyka.

Tabela 2. Częstość występowania ŻChZZ w zależności od typu nowotworu

Typ lub umiejscowienie nowotworu	Częstość występowania (na 10 tys. pacjentów)
Jajnik	120
Mózg	117
Trzustka	110
Chłoniaki	98
Żołądek	85
Nerka	84
Białaczki	81
Jelito grube	76
Wątroba	69
Odbyt	62
Płuca	61
Prostata	55
Szyjka macicy	49
Macica	44
Przełyk	43
Piersi	22
Pęcherz moczowy	22
Głowa i szyja	16

Na podstawie: Skórkowska-Telichowska K i wsp. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wybranych sytuacjach klinicznych. Medycyna po Dyplomie 2011

U pacjentów z ZP niesprowokowaną, tzn. bez uchwytnych czynników predysponujących, roczna częstość nawrotów wyniosła 4,5%. W metaanalizie 18 badań obejmujących w sumie 7515 pacjentów opublikowanej w 2019 r. stwierdzono, że po pierwszym epizodzie niesprowokowanej ŻChZZ i co najmniej 3 miesiącach leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko nawrotu w pierwszym roku po zakończeniu leczenia wynosi 10%, 16% w ciągu dwóch lat, 25% w ciągu 5 lat i 36% w ciągu 10 lat. Jednocześnie stwierdzono, że 4% nawrotów ŻChZZ skutkuje zgonem.

Trombofilia

Trombofilia nabyta jest rodzajem trombofilii o patogenezie związanej z przeciwciałami o cechach antykoagulantów, skierowanymi przeciwko anionowym fosfolipidom błonowym. Przeciwciała, takie jak antykardiolipiny i antykoagulant toczniowy, występujące w różnych klasach, reagują z fosfolipidami w kompleksach z różnymi składnikami hemostazy. Najczęściej z antykardiolipinami reaguje białko β_2 -glikoproteina I, zwana również apolipoproteina H. Przeciwciała toczniowe wiążą się z kompleksami zawierającymi m.in. protrombinę. Oba typy immunoantykoagulantów mogą reagować z kompleksami błonowymi, w skład których wchodzi różne białka należące do układu hemostazy. Szczegółowe informacje o trombofilii znajdują się w rozdziale „Trombofilie”.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jest to najczęstszy czynnik ryzyka ŻChZZ w populacji kobiet w wieku rozrodczym. Złożone środki antykoncepcyjne podnoszą ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych 2–6 razy. Większość autorów

sugeruje, że ryzyko ŻChZZ zwiększa się zwłaszcza w pierwszym miesiącu przyjmowania antykoncepcji, później stabilizuje się i zmniejsza po jej zaniechaniu. Podkreślają również zależność częstości występowania zakrzepicy od dawki estrogenów. Ryzyko ŻChZZ jest mniejsze, gdy środek zawiera niewielką dawkę estrogenów, i znika 2–4 tygodnie po odstawieniu preparatu. Najmniejsze ryzyko występuje w przypadku stosowania wkładek wewnątrzmacicznych lub preparatów wyłącznie progestagenowych. Doustna antykoncepcja II generacji, zawierająca lewonorgestrel lub norgestrel, wiąże się z mniejszym ryzykiem niż antykoncepcja III generacji z dezogestrellem i gestodenenem. Warto podkreślić, że ryzyko zakrzepowe zwiększa się, jeśli oprócz stosowania antykoncepcji współistnieją inne czynniki ryzyka (np. otyłość, żylaki podudzi).

Wiek

Wzrost ryzyka rozwoju ŻChZZ z wiekiem pacjenta jest bardzo dobrze udokumentowany. Niemniej jednak wielu autorów uważa, że wiek nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka. Znaczenie ma nie tyle zaawansowany wiek, ile związane z nim choroby i zmiana trybu życia. Ukończenie 40 r.ż. stwarza w niesprzyjających warunkach ryzyko zakrzepicy żył głębokich. Ryzyko zwiększa się z każdą kolejną dekadą życia.

Żylaki

Zaawansowane żylaki sprzyjają powstawaniu zakrzepów w żyłach powierzchownych, które mogą rozprzestrzenić się na układ żył głębokich.

PODSUMOWANIE

- Zasadnicze znaczenie dla rozwoju ŻChZZ mają nabyte czynniki ryzyka, powodujące długotrwałe unieruchomienie, takie jak złamanie biodra lub kończyny dolnej, alloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego, duża operacja w znieczuleniu ogólnym lub uraz rdzenia kręgowego.
- Wśród wrodzonych czynników ryzyka ŻChZZ wymienia się: niedobory czynników hamujących krzepnięcie (antytrrombiny, białka C oraz kofaktora białka S), zaburzenie funkcji składników o właściwościach antykoagulacyjnych (inhibitora tkankowego, trombomoduliny i wewnątrzkomórkowego receptora białka C) oraz wzrost stężenia czynnika VIII.
- Ciąża i okres połogu zwiększają ryzyko ŻChZZ.
- Zwiększone ryzyko ŻChZZ związane jest również z występowaniem i leczeniem chorób nowotworowych. Wysokie ryzyko rozwoju ŻChZZ dotyczy zwłaszcza nowotworów: trzustki, żołądka, narządu rodnego, układu krwiotwórczego, płuc, nowotworów mózgu.
- Ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe niż ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu choroby i rośnie z upływaniem czasu od zakończenia leczenia przeciwkrzepliwego.

Piśmiennictwo

1. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:l4363. doi:10.1136/bmj.l4363.
2. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
3. Maśliński S, Ryżewski J. *Patofizjologia*. Warszawa: PZWL, 2010.
4. Moheimani F, Jackson DE. *Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis and Management*. *Hematology* 2011;2011:124610.
5. Portal: copozatorze.pl.
6. Zawilska K (przew.). *Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej*. Aktualizacja 2009. *Medycyna Praktyczna* 2009;4.

Trombofilia wrodzona i zespół antyfosfolipidowy

JERZY WINDYGA

WSTĘP

Termin „trombofilia” oznacza skłonność do zakrzepicy. Przyczyną trombofilii wrodzonej jest defekt genetyczny jednego białka lub większej liczby białek uczestniczących w procesach hemostazy. Trombofilia wrodzona zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej, ale wydaje się nie mieć istotnego związku ze skłonnością do zakrzepicy tętniczej. Trombofilia nabyta z kolei może być związana z chorobą, np. nowotworem złośliwym, ekspozycją na leki, np. doustne środki antykoncepcyjne, lub stanem klinicznym, np. ciążą i porodem. U podstaw trombofilii nabytej leży zazwyczaj nie tylko upośledzenie mechanizmów krzepnięcia krwi lub – szerzej – hemostazy, ale także inne zaburzenia, np. zastój krwi (w zaawansowanej ciąży i porożu szybkość przepływu krwi w żyłach kończyn dolnych zmniejsza się o ok. 50%). Skutkiem trombofilii nabytej jest przede wszystkim żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, choć w niektórych przypadkach mogą wystąpić powikłania zakrzepowe w łożysku tętniczym. Przykładem nabytej trombofilii, która rozwinęła się wskutek zaburzenia mechanizmów hemostazy, jest zespół antyfosfolipidowy (APS – antiphospholipid syndrome). Ponieważ wrodzona trombofilia nie jest jednostką chorobową, samo jej wykrycie nie oznacza automatycznie konieczności rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego.

KLASYFIKACJA TROMBOFILII

Powszechnie uznanymi przyczynami wrodzonej trombofilii są genetycznie uwarunkowane niedobory antytrombiny (AT – antithrombin), białka C (PC – protein C) i białka S (PS – protein S) oraz mutacja typu Leiden genu czynnika krzepnięcia V i mutacja G20210A genu protrombiny (tab. 1). Przyczyną wrodzonej trombofilii są także niektóre postacie genetycznie uwarunkowanej dysfibrinogenemii, ale występują one niezmiernie rzadko.

Dane z piśmiennictwa na temat związku innych defektów hemostazy, np. podwyższonej aktywności czynników krzepnięcia albo zwiększonego stężenia homocysteiny ze skłonnością do zakrzepicy, są sprzeczne. Niedawno przeprowadzona analiza wykazała, że spośród wszystkich czynników krzepnięcia najsilniejszy związek z rozwojem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ma zwiększona zawartość czynnika VIII i czynnika von Willebranda. Ciężka hiperhomocysteinemia wywołana mutacją w genie β -syntazy cystationinowej, czyli tzw. homozygotyczna homocystynuria, jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju zakrzepicy żyłnej (i tętniczej), natomiast związek często występującej w ogólnej populacji łagodnej hiperhomocysteinemii ze skłonnością do zakrzepicy żyłnej jest już dość kontrowersyjny. Warto podkreślić, że niewielkie zwiększenie stężenia homocysteiny w surowicy wynika znacznie częściej z diety ubogiej w witaminy B₆, B₁₂ i foliany niż z defektów genów kodujących enzymy biorące udział w metabolizmie homocysteiny.

Tabela 1. Przyczyny wrodzonej i nabytej trombofilii**Pewne przyczyny wrodzonej trombofilii**

Niedobór antytrombiny

Niedobór białka C

Niedobór białka S

Mutacja G1691A genu czynnika V (czynnik V Leiden)

Mutacja G20210A genu protrombiny

Niektóre postacie dysfibrinogenemii (występują bardzo rzadko)

Homocystynuria – homozygotyczny niedobór – syntazy cystationinowej (występuje bardzo rzadko)

Niepewne przyczyny wrodzonej trombofilii (brak dostatecznie silnych dowodów naukowych)

Oporność na aktywowane białko C niezwiązana z czynnikiem V Leiden

Zwiększona aktywność w osoczu czynnika krzepnięcia VIII

Zwiększona aktywność w osoczu czynnika von Willebranda

Zwiększona aktywność w osoczu czynników krzepnięcia IX i XI

Zwiększona aktywność w osoczu inhibitora fibrynolizy aktywowanego przez trombinę (TAFI)

Hiperhomocysteinemia uwarunkowana genetycznie (w tym polimorfizmy 677T>C i 1298A>C w genie *MTHFR*)

Niedobór i dysfunkcje plazminogenu

Zwiększona zawartość inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1)

Polimorfizm 4G/5G PAI-1

Wybrane przyczyny nabytej trombofilii

Zespół antyfosfolipidowy

Nowotwory złośliwe

Nowotwory mieloproliferacyjne (czerwieńca prawdziwa, nadpłytkowość samoistna)

Doustne środki antykoncepcyjne

Cięża i połóg

Nocna napadowa hemoglobinuria

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Zespół nercycowy

Immunologiczna małopłytkowość indukowana przez heparynę

MTHFR – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa; PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

Wśród nabytych zaburzeń hemostazy, które wiążą się ze skłonnością do występowania żyłnej i tętniczej zakrzepicy, należy wyróżnić zespół antyfosfolipidowy. Jest on chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której pojawiają się przeciwciała przeciwko kompleksom białkowo-fosfolipidowym (APA – antiphospholipid antibodies); kompleksom tym przypisuje się właściwości prozakrzepowe. Najważniejsze APA to antykoagulant toczniowy (LA – lupus anticoagulant), przeciwciała antykardiolipinowe (ACL) oraz przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I (anty- β_2 GPI). Do rozpoznania APS nie wystarczy sama obecność APA. APA muszą towarzyszyć objawy kliniczne. Laboratoryjne i kliniczne kryteria rozpoznania APS przedstawiono w tabeli 2.

W zależności od rodzaju i liczby wykrytych przeciwciał antyfosfolipidowych oraz ich miana wyodrębnia się różne profile ryzyka prozakrzepowego w APS. W ostatnio opublikowanych wytycznych EULAR za profil wysokiego ryzyka uznano:

- obecność LA
- lub obecność ≥ 2 dowolnych APA
- lub stałą obecność APA o wysokim mianie.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy (APS) stwierdza się, jeżeli spełnione jest przynajmniej 1 kryterium kliniczne i 1 laboratoryjne: ¹
Kryteria kliniczne
Zakrzepica: Co najmniej jeden epizod zakrzepicy tętniczej, żylniej lub drobnych naczyń w jakimkolwiek narządzie lub tkance. Zakrzepica musi być potwierdzona badaniem obrazowym lub histopatologicznym. W obrazie histopatologicznym zakrzepicy nie powinny towarzyszyć wyraźne cechy zapalenia ściany naczyniowej
Powikłania położnicze: a) co najmniej jeden niewyjaśniony epizod obumarcia prawidłowo rozwijającego się płodu w wieku ≥ 10 tygodni; prawidłowa morfologia płodu powinna być udokumentowana badaniem ultrasonograficznym lub autopsyjnym lub b) co najmniej jeden lub więcej przedwczesnych porodów morfologicznie prawidłowego noworodka < 34 tygodnia ciąży w związku z ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub ciężką niewydolnością łożyska lub c) co najmniej 3 kolejne poronienia o niewyjaśnionej przyczynie przed 10 tygodniem ciąży, z wykluczeniem anatomicznych i hormonalnych zaburzeń u matki oraz nieprawidłowości chromosomalnych u matki i ojca
Kryteria laboratoryjne
Obecność w osoczu antykoagulantu toczeniowego (LA) potwierdzona co najmniej 2-krotnie w odstępach ≥ 12 tygodni metodami zaleconymi przez International Society on Thrombosis and Haemostasis
Obecność w surowicy lub osoczu przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM o mianie średnim lub wysokim (tzn. > 40 GPL lub MPL, bądź > 99 percentyla), wykazana co najmniej 2-krotnie w odstępie ≥ 12 tygodni standaryzowaną metodą immunoenzymatyczną (ELISA)
Obecność w surowicy lub osoczu przeciwciał przeciwko β_2 -glikoproteinie I klasy IgG lub IgM (o mianie > 99 percentyla), wykazana co najmniej 2-krotnie w odstępie ≥ 12 tygodni standaryzowaną metodą immunoenzymatyczną (ELISA)

¹ Kryteriów tych nie należy stosować, gdy objawy kliniczne wystąpiły w okresie < 12 tygodni lub > 5 lat od momentu wykrycia przeciwciał antyfosfolipidowych

Z kolei za profil niskiego ryzyka uważa się izolowaną obecność ACL lub anty- β_2 GPI o niskim mianie. Definicję średniego i wysokiego miana ACL oraz anty- β_2 GPI przedstawiono w tabeli 2. Niskie miano ACL lub anty- β_2 GPI oznacza wartość powyżej górnej granicy normy, ale poniżej wartości miana średniego i wysokiego, czyli 20–39 jednostek fosfolipidowych IgG lub IgM (GPL lub MPL).

PATOFIZJOLOGIA I WYSTĘPOWANIE

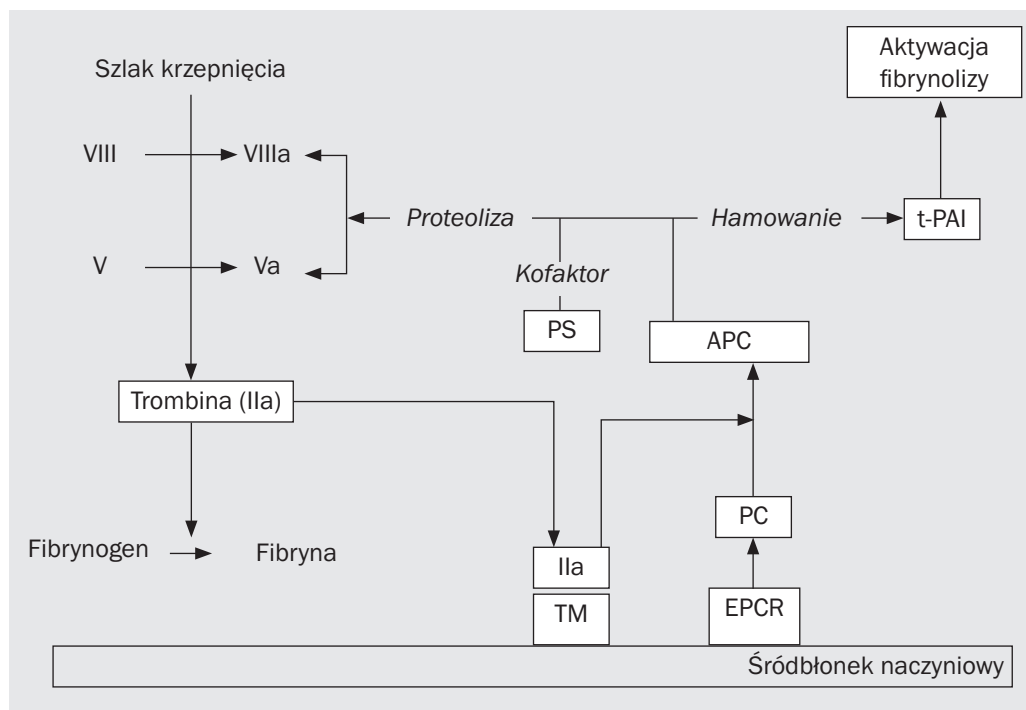
W patofizjologii wrodzonej trombofilii główną rolę odgrywa zaburzenie kontroli wytwarzania trombiny. Zwiększona produkcja trombiny prowadzi do tzw. pogotowia zakrzepowego. Ostatecznie o wystąpieniu zakrzepicy decydują najczęściej dodatkowe, tzw. nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ.

Antytrombina jest glikoproteiną syntetyzowaną w wątrobie pod kontrolą genu znajdującego się w chromosomie 1. Jej rolą jest wiązanie i unieczynnianie trombiny (IIa), czynników krzepnięcia Xa, IXa, XIa i XIIa oraz czynnika VIIa związanego z czynnikiem tkankowym (TF - tissue factor). Heparyna zwiększa ok. 1000 razy szybkość inaktywacji IIa przez antytrombinę.

Białka C i S to glikoproteiny syntetyzowane głównie w hepatocytach przy udziale witaminy K. Gen kodujący PC znajduje się w chromosomie 2, a gen dla białka S w chromosomie 3. Białka te tworzą fizjologiczny układ hamujący nadmierną aktywację krzepnięcia krwi, zwany układem inhibitorowym białka C. W skład tego układu, oprócz PC i PS, wchodzi dwa białka zlokalizowane na śródbłonku – trombo-modulina (TM – thrombomodulin) i śródbłonkowy receptor dla białka C (EPCR – endothelial protein C receptor). Układ białka C jest uruchamiany z chwilą pojawienia się w krwiobiegu trombiny. Trombina wiąże się z TM i traci zdolność wykrzepiania fibrynogenu oraz aktywacji czynników krzepnięcia i płytek krwi, natomiast szybko przekształca białko C w aktywowane białko C (APC – activated protein C). APC wraz ze swoim kofaktorem PS hamuje krzepnięcie krwi na drodze częściowej proteolizy czynników krzepnięcia Va i VIIIa. Na rycinie 1 przedstawiono schemat układu inhibitorowego białka C.

Wrodzone niedobory AT, PC i PS są dziedziczone autosomalnie recesywnie. Osoby z wrodzonym niedoborem jednego z endogennych inhibitorów krzepnięcia to zwykle heterozygotyczni nosiciele nieprawidłowego genu, u których aktywność niedoborowego białka wynosi 40–60% (40–60 j./dl) aktywności prawidłowej, choć niekiedy może obniżyć się do wartości poniżej 20 j./dl. Homozygotyczny niedobór AT jest uważany za cechę letalną (zgon in utero). Zdarzają się natomiast przypadki homozygotycznego niedoboru PC i PS. Jeżeli stężenie jednego z tych białek wynosi <1 j./dl, to choroba ma bardzo ciężki przebieg i już u noworodków przejawia się zagrażającą życiu płamicą piorunującą.

Inaktywacja aktywnego czynnika V (FVa – activated factor V) przez APC następuje wskutek rozerwania jego wiązania peptydowego Arg506, a potem rozerwania dwóch innych wiązań – Arg306 i Arg679. W wyniku punktowej mutacji w 1691 nukleotydzie genu czynnika V (G1691A) nazywanej mutacją typu Leiden i powodującej zastąpienie argininy przez glutaminę w 506 pozycji łańcucha



Rycina 1. Układ inhibitorowy białka C

APC – aktywowane białko C; EPCR – endotelialny receptor dla białka C; PC – białko; PS – białko; TM – trombo-modulina; t-PAI – inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu

aminokwasowego (FVR506Q) nie dochodzi do hydrolizy wiązania w pozycji 506. Czynniki V Leiden (FVL - factor V Leiden) jest zatem oporny na działanie APC, czym tłumaczy się występującą u nosicieli mutacji skłonność do zakrzepicy żyłnej.

Tranzykcja guaniny na adeninę w regionie 3' genu protrombiny (PT) w pozycji 20210 (G20210A) nie ma wpływu na strukturę syntetyzowanego białka, ale może wpływać na jego ekspresję. U nosicieli allelu *PT20210A* stężenie protrombiny w osoczu jest zwiększone, co wynika z większej wydajności translacji lub większej stabilności transkrybowanego mRNA.

Mechanizmy prozakrzepowego działania APA nie zostały do końca wyjaśnione, ale najprawdopodobniej w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego także dochodzi do niekontrolowanej nadmiernej generacji trombiny, choć wskazuje się ponadto na:

- zwiększoną ekspresję cząstek cząstek proadhezyjnych (np. selektyny E) oraz czynnika tkankowego
- hamowanie funkcji TFPI
- zmniejszenie aktywności APC
- aktywację układu dopełniacza
- aktywację płytek krwi (np. zwiększoną ekspresję glikoproteiny IIb/IIIa)
- uwalnianie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NET - neutrophil extracellular traps) i interleukiny 8
- zwiększoną ekspresję TF przez monocyty i pochodzące z monocytów mikrocząstki
- pobudzenie mTOR (mechanistic target of rapamycin) na komórkach endotelium.

Wrodzone niedobory endogennych inhibitorów krzepnięcia krwi (AT, PC i PS) wykrywa się w populacji ogólnej bardzo rzadko (u <1% osób). Mutacje G1691A genu czynnika V i G20210A genu protrombiny występują głównie w populacji białej i są niezwykle rzadkie w innych populacjach. Spośród wszystkich wrodzonych defektów hemostazy mutacja typu Leiden jest najczęstszą przyczyną skłonności do zakrzepicy żyłnej w populacji białej (3-7% populacji ogólnej). Allel *PT20210A* jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną wrodzonej trombofilii w populacji białej (1-3%). Oba defekty występują przede wszystkim w postaci heterozygotycznej, a stan homozygotyczny należy do rzadkości.

Dokładna częstość występowania podwyższonego miana APA w populacji ogólnej nie jest znana. Podwyższone miano ACL i LA wykrywa się u zdrowych dawców krwi z częstością odpowiednio około 10% i 1%. Jednak po upływie 1 roku mniej niż 1% dawców ma wciąż dodatnie wyniki. W opinii wielu ekspertów, która jest zgodna z doświadczeniem autora tego rozdziału, bardzo rzadko dochodzi do wykrycia APA o profilu odpowiadającym wysokiemu ryzyku zakrzepowemu u zdrowej osoby. Natomiast u 20-30% pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE - systemic lupus erythematosus) wykrywa się stale obecne APA w mianie średnim lub wysokim. W jednym badaniu oszacowano częstość występowania podwyższonego miana APA wśród pacjentów bez współistniejących chorób autoimmunologicznych na: 6% u kobiet z powikłaniami ciąży, 10% u pacjentów z ŻChZZ, 11% u pacjentów z zawałem serca oraz 17% u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu przed 50 r.ż. Trzeba jednak podkreślić, że do tego badania włączono pacjentów, u których APA oznaczano tylko raz oraz że nieznaczne podwyższenie ACL lub anty- β_2 GPI interpretowano jako wynik dodatni.

Największe ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu ŻChZZ u chorych na wrodzoną trombofilie wiąże się z niedoborami endogennych inhibitorów krzepnięcia, a najmniejsze - ze stanem heterozygotycznym wobec mutacji FVR506Q i G20210A genu protrombiny (tab. 3). Ponieważ częstość występowania mutacji typu Leiden i *PTG20210A* jest duża, nierzadko stwierdza się współistnienie tych mutacji z innymi defektami odpowiedzialnymi za wrodzoną trombofilie. W takich przypadkach zwiększa się ryzyko zakrzepicy. Jak już wcześniej wspomniano, bardzo silnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żyłnej (i tętniczej) jest antykoagulant toczniowy, który w opinii ekspertów silniej wiąże się ze skłonnością do zakrzepów niż podwyższone miano ACL lub anty- β_2 GPI.

Tabela 3. Wrodzona trombofilia a ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich u osób z trombofilia

Trombofilia	Roczne ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu ZŻG	Wzrost ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu ZŻG w porównaniu z populacją ogólną	Ryzyko nawrotu ZŻG w ciągu:
Niedobór antytrombiny Niedobór białka C Niedobór białka S	1,52–1,90%	15–19x	5 lat – 40% 10 lat – 55%
Czynnik V Leiden (stan heterozygotyczny) Mutacja G20210A genu protrombiny (stan heterozygotyczny) Zwiększona aktywność czynnika VIII	0,34–0,49%	3–5x	5 lat – 11% 10 lat – 25%

OBRAZ KLINICZNY

Najczęstszym objawem wrodzonej trombofilii jest zakrzepica żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych, w niemałej części przypadków powikłana zatorom tętnicy płucnej (ZP). W 30–50% przypadków zakrzepicę wywołują nabyte czynniki ryzyka, takie jak zabieg chirurgiczny, ciąża, połów, długotrwałe unieruchomienie czy przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Zakrzepica o nietypowym umiejscowieniu (np. żyły trzewne, zatoki żyłne mózgu, żyły kończyny górnej) stanowi mniej niż 5% wszystkich incydentów zakrzepowych. Zapalenie zakrzepowe żył powierzchownych u osób z wrodzoną trombofilia często wywołują nabyte czynniki ryzyka; ocenia się, że ryzyko jego wystąpienia u heterozygotycznych nosicieli czynnika V Leiden jest 6-krotnie większe, a u heterozygotycznych nosicieli allele *PT20210A* 4-krotnie większe niż u osób zdrowych.

Wrodzona trombofilia zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej podczas ciąży i porożu. We wrodzonym niedoborze inhibitora krzepnięcia ryzyko ZŻG w ciąży i porożu jest 8-krotnie większe niż u zdrowych kobiet. Częstość występowania żyłnej zakrzepicy u heterozygotycznych nosicielek czynnika V Leiden w ciąży i porożu szacuje się na 1:400–500 (u zdrowych kobiet w ciąży ŻChZZ występuje z częstością 0,13–0,7:1000, a podczas porożu ryzyko wzrasta 3–4-krotnie). Jednak w dużym badaniu kohortowym przeprowadzonym w USA stan heterozygotyczny wobec czynnika V Leiden nie zwiększał ryzyka wystąpienia ŻChZZ w ciąży i porożu. Wrodzona trombofilia może także sprzyjać późnym utratom ciąży oraz innym komplikacjom ciąży, np. stanowi przedrzucawkowemu; powikłania te tłumaczy się zakrzepicą naczyń łożyska. Wyniki badań nad związkami wrodzonej trombofilii z nawykowymi poronieniami są niejednoznaczne.

U osób z wrodzonym niedoborem białka C w pierwszych dniach stosowania antagonistów witaminy K (VKA – vitamin K antagonists) może pojawić się martwica skóry spowodowana mnogimi zakrzepami w naczyniach włosowatych i żylnych. Jest ona wynikiem przejściowego stanu nadkrzepliwości związanego z szybszym obniżeniem aktywności antykoagulacyjnej białka C w stosunku do zmniejszenia aktywności czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (czynniki II, VII, IX i X). Powikłanie takie może także wystąpić u osób z wrodzonym niedoborem białka S, które tak jak białko C i czynniki krzepnięcia zespołu protrombiny wymaga witaminy K do prawidłowej syntezy.

Ryzyko zakrzepicy żyłnej u osób z wrodzoną trombofilia zwiększa się z wiekiem. Incydenty zakrzepowe występują przed 50 r.ż. u około 50% osób z niedoborem inhibitora krzepnięcia. Zagrożenie

zakrzepowe jest wyraźnie mniejsze u heterozygotycznych nosicieli mutacji typu Leiden lub allele *PT20210A*. Ocenia się, że u ponad 90% heterozygot z mutacją typu Leiden genu czynnika V nie rozwiną się żadne powikłania zakrzepowe do 60 r.ż. U homozygot zakrzepica żylna pojawia się wcześniej niż u heterozygot i częściej nawraca.

Przebieg kliniczny wrodzonej trombofilii może być różny nawet u członków tej samej rodziny. U jednej osoby zaburzenie może przejawiać się skłonnością do zakrzepicy, podczas gdy u innej pozostaje bezobjawowe. Udowodniono, że zakrzepica żylna pojawia się częściej i wcześniej u podwójnych heterozygot niż u nosicieli tylko jednej mutacji. W grupie podwyższonego ryzyka znajdują się osoby, u których współistnieją genetyczne i środowiskowe czynniki ryzyka (np. heterozygotyczne nosicielki mutacji typu Leiden przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne są obarczone ponad 7-krotnie większym ryzykiem $\dot{Z}ChZZ$ niż zdrowe kobiety stosujące tę formę antykoncepcji, choć jeśli wziąć pod uwagę, że $\dot{Z}ChZZ$ występuje rzadko u młodych osób w populacji ogólnej, nawet 7-krotny wzrost ryzyka wciąż nie oznacza istotnego przyrostu zdarzeń zakrzepowych u młodych nosicielek czynnika V Leiden stosujących doustną antykoncepcję).

Wrodzona trombofilia może zwiększyć nie tylko ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu zakrzepicy, ale także jej nawrotu (tab. 3). Na nawrót $\dot{Z}ZG$ najbardziej narażeni są pacjenci, u których występuje niedobór inhibitora krzepnięcia krwi bądź stwierdza się więcej niż jeden defekt trombofilowy, a także homozygotyczni nosiciele mutacji typu Leiden lub mutacji G20210A genu protrombiny. W przypadku stanu heterozygotycznego wobec mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji G20210A genu protrombiny dane epidemiologiczne wskazują na niewielki (na granicy istotności statystycznej) wzrost ryzyka wystąpienia nawrotu $\dot{Z}ChZZ$ w porównaniu z osobami po epizodzie $\dot{Z}ChZZ$ bez żadnego z tych dwóch defektów genetycznych.

Także w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego $\dot{Z}ChZZ$ najczęściej manifestuje się zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych. Rzadziej zakrzepica rozwija się w żyłach kończyn górnych i obręczy barkowej, w żyłach jamy brzusznej, miednicy, w zatokach żylnych mózgu. Bardzo często pierwszy epizod zakrzepicy żylny występuje u osób w młodym wieku. Charakterystyczną cechą $\dot{Z}ChZZ$ w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego jest duża skłonność do nawrotów. Zakrzepica tętnicza jest wykrywana w zespole antyfosfolipidowym 2–3-krotnie rzadziej niż zakrzepica żylna. Zakrzepcy tętnicze najczęściej występują w naczyniach mózgu i prowadzą do udaru niedokrwiennego lub incydentów przemijającego niedokrwienia mózgu. Zakrzepica może także objąć tętnice obwodowe kończyn dolnych, aortę w odcinku piersiowym bądź brzuszny, naczynia wieńcowe, tętniczki kłębuszków nerkowych i inne naczynia.

Przyczyną niepowodzeń położniczych u kobiet z podwyższonym mianem APA jest przede wszystkim zakrzepica naczyń łożyska. Zespół antyfosfolipidowy u ciężarnej może objawić się także stanem przedrzucawkowym, rzucawką, przedwczesnym odklejeniem łożyska, wewnątrzmacicznym opóźnieniem rozwoju płodu oraz zespołem HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count – hemoliza plus zwiększona aktywność enzymów wątrobowych plus małopłytkowość).

Czasami przebieg kliniczny APS gwałtownie się zaostrza. Rozprzestrzenianie się zakrzepicy w drobnych naczyniach jest wówczas bardzo szybkie i prowadzi do narastania niedokrwiennego uszkodzenia tkanek i narządów. Obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych przypominają ostry zespół rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego. Tę postać APS określa się jako zespół katastrofalny. Przyczyna tak gwałtownego zaostrzenia przebiegu APS jest nieznaną. Niektórzy badacze dopatrują się czynnika wywołującego w infekcji, przyjmowanych lekach, przebytych zabiegu chirurgicznym lub nagłym przerwaniu leczenia przeciwkrzepliwego.

ROZPOZNANIE

W tabeli 4 przedstawiono wskazania do przeprowadzenia badań w kierunku trombofilii oraz wskazano, kiedy diagnostyka nie ma uzasadnienia. Ekspertcy mają rozbieżne poglądy odnośnie do wskazań

Tabela 4. Zalecenia prowadzenia badań w kierunku trombofilii

1. Badania w kierunku trombofilii często są zasadne u pacjentów z:
 - nawrotami zakrzepicy żył głębokich lub zapalenia zakrzepowego żył powierzchownych
 - pierwszym niesprovokowanym (samoistnym) epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zwłaszcza u pacjentów przed 50 r.ż.
 - pierwszym epizodem zakrzepicy w nietypowym miejscu (np. w żyłach trzewnych, w żyłach mózgowia)
 - pierwszym epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanym z ciążą, porodem, stosowaniem doustnej antykoncepcji lub hormonalną terapią zastępczą
 - niewyjaśnioną zakrzepicą w okresie noworodkowym
 - martwicą skóry w czasie stosowania antagonistów witaminy K
 - u kobiet z niewyjaśnionymi utratami ciąży oraz w wybranych, niewyjaśnionych przypadkach stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego odklejenia łożyska i opóźnionego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu (szczególnie uzasadnione są badania w kierunku zespołu antyfosfolipidowego)
2. Badania w kierunku trombofilii mogą być zasadne u:
 - bezobjawowych krewnych osoby, u której rozpoznano wrodzoną trombofilie (np. kobiety, która jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, lub planuje przyjmowanie doustnej antykoncepcji)
 - osoby, w rodzinie której często występuje/występowała żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
 - bardzo młodych pacjentów z zakrzepicą tętniczą lub pacjentów bez cech nasilonej miażdżycy z niewyjaśnioną zakrzepicą tętniczą
3. Badań w kierunku trombofilii nie wykonuje się:
 - jako testu przesiewowego w populacji ogólnej
 - jako rutynowego testu poprzedzającego rozpoczęcie doustnej antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej lub leków modulujących wybiórczo receptor estrogenowy
 - jako testu prenatalnego lub rutynowego testu u noworodków
 - jako rutynowego testu u pacjentów z zakrzepicą tętniczą
4. Badań w kierunku trombofilii raczej nie zaleca się:
 - u pacjentów >50 r.ż. po pierwszym epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z przemijającymi czynnikami ryzyka tej choroby

do przeprowadzenia tych badań. O ile przed ok. 20 laty wskazania te były dość rozbudowane, o tyle obecnie w wielu ośrodkach zostały one mocno zawężone. Informacje zebrane w tabeli 4 odzwierciedlają raczej „liberalne” niż „restrykcyjne” podejście do badań w kierunku trombofilii.

U osób z podejrzeniem trombofilii przeprowadza się rutynowe badania laboratoryjne: bada morfologię krwi, ocenia rozmaz krwi obwodowej i wykonuje testy przesiewowe krzepnięcia krwi, po czym swoje testy diagnostyczne (tab. 5). Wstępne badania pozwalają wykryć np. poliglobulię i nadpłytkowość, które mogą być przyczyną skłonności do zakrzepicy. Wydłużenie czasu protrombinowego może z kolei świadczyć o marskości wątroby, której wynikiem jest m.in. nabyty niedobór endogennych inhibitorów krzepnięcia. Przyczyną wydłużenia czasu trombinowego i czasu reptylazowego jest dysfibrinogenemia.

We wstępnych oznaczeniach AT i PC stosuje się metody funkcjonalne (koagulacyjne, amidolityczne). W przypadku białka S najważniejsze jest oznaczenie w osoczu jego wolnego antygeny. Badaniem przesiewowym dla czynnika V Leiden jest test koagulacyjny oparty na pomiarze APTT. Jeżeli dodanie APC nie powoduje istotnego wydłużenia APTT w stosunku do APTT kontrolnego (bez APC), test uważa się za dodatni i rozpoznaje oporność na APC (APC-R – APC resistance). U osób z APC-R

Tabela 5. Zalecane testy laboratoryjne w przypadku podejrzenia wrodzonej i nabytej trombofilii**Testy wstępne:**

- morfologia krwi z rozmazem krwi obwodowej, odczyn opadania krwinek czerwonych
- czas protrombinowy
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) z użyciem tromboplastyny wrażliwej na antykoagulant toczniowy (LA)
- czas trombinowy i/lub reptylazowy (pozwalają wykryć heparynę w próbce krwi oraz są testami przesiewowymi w kierunku dysfibrinogenemii)
- stężenie fibrynogenu
- stężenie homocysteiny

Testy specyficzne:

- oporność na aktywowane białko C (APC-R) – test drugiej generacji (z użyciem osocza bez czynnika V), który jest badaniem przesiewowym w kierunku czynnika V Leiden
- czynnik V Leiden (test genetyczny)
- antytrombina – aktywność (antygen oznacza się w przypadku obniżonej aktywności)
- białko C – stężenie (antygen oznacza się w przypadku obniżonego stężenia)
- białko S – oznaczenie stężenia wolnej frakcji; oznaczenia aktywności i stężenia całkowitego antygeny białka S wykonuje się rzadziej
- mutacja G20210A genu protrombiny (test genetyczny)
- antykoagulant toczniowy (LA wykluczają prawidłowe czasy krzepnięcia, uzyskane dwiema różnymi metodami pomiarowymi, w których wykorzystuje się odczynniki wrażliwe na obecność LA, np. APTT i dRVVT)
- przeciwciała antykardiolipinowe i anty- β_2 GPI w klasie IgG i IgM
- aktywność czynnika VIII (znaczenie kliniczne może mieć wartość >200 j./dl)

APC-R – oporność na aktywowane białko C; APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; dRVVT – czas krzepnięcia indukowany rozcieńczonym jadem żmii Russella; LA – antykoagulant toczniowy

należy wykonać analizę DNA w celu wykrycia mutacji typu Leiden genu czynnika krzepnięcia V. W $<5\%$ przypadków nie stwierdza się tej mutacji. Mutację G20210A genu protrombiny wykrywa się wyłącznie metodami biologii molekularnej.

Badań inhibitorów krzepnięcia nie powinno się wykonywać w okresie aktywnej zakrzepicy (pierwsze 8–12 tygodni). We wczesnym okresie zakrzepicy może dojść do przejściowego zmniejszenia aktywności AT i PS. Dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej może spowodować zmniejszenie aktywności antytrombiny. Zwykle nie stwierdza się zmniejszania aktywności AT podczas stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH – low-molecular-weight heparin). U osób leczonych antagonistami witaminy K aktywność białka C i białka S jest zmniejszona w podobnym stopniu jak aktywność czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X). PC i PS powinno się oznaczać dopiero po upływie 10–14 dni od odstawienia antagonisty witaminy K. Powyższe ograniczenia generalnie nie dotyczą badań mutacji typu Leiden genu czynnika V i mutacji G20210A genu protrombiny, gdyż polegają one na analizie DNA (tab. 6). Jeżeli badania wykonuje się noworodkom, w ocenie wyników należy pamiętać, że stężenie AT, PC i PS w osoczu noworodków jest fizjologicznie mniejsze niż u dorosłych. W ciąży i podczas porodu może w niewielkim stopniu wzrosnąć stężenie białka C, zaś stężenie białka S może się znacznie zmniejszyć.

Doustne bezpośrednie antykoagulanty (DOAC – direct oral anticoagulants) także mogą wpłynąć na wyniki oznaczeń endogennych inhibitorów krzepnięcia (tab. 6). Dlatego zaleca się odstawienie DOAC na co najmniej 48 godzin przed planowanym pobraniem próbki krwi (u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek ten czas trzeba wydłużyć).

Tabela 6. Czynniki zakłócające wyniki badań w kierunku trombofilii i APS

Test	Heparyna	AWK	Ciąża lub doustna koncepcja	NOAC (anty-Xa)	NOAC (anty-IIa)
APCR	– ¹	–	–	Fałszywie prawidłowy	Fałszywie prawidłowy
Czynnik V Leiden i PT G20210A	Hamowanie PCR ²	–	–	–	–
Białko C aktywność (metoda koagulacyjna)	Fałszywie zawyżona	Zmniejszona	–	Fałszywie zawyżona	Fałszywie zawyżona
Białko C aktywność (metoda chromogenna)	–	Zmniejszona	–	–	–
Białko C antygen	–	Zmniejszony	–	–	–
Białko S aktywność	Zwiększona	Zmniejszona	Zmniejszona	Fałszywie zawyżona	Fałszywie zawyżona
Antygen wolnego białka S	–	Zmniejszony	Zmniejszony	–	–
Antytrombina aktywność anty-IIa	Zmniejszona	–	–	–	Fałszywie zawyżona
Antytrombina aktywność anty-Xa	Zmniejszona	–	–	Fałszywie zawyżona	–
LA	Fałszywie dodatni/nieokreślony	Fałszywie dodatni/nieokreślony	–	Fałszywie dodatni/nieokreślony	Fałszywie dodatni/nieokreślony
ACL i anty-β ₂ GPI	–	–	Przejęściowo dodatnie	–	–

„–” – bez wpływu; ACL – antykardiolipiny; APCR – oporność na aktywne białko C; APS – zespół antyfosfolipidowy; AWK – antagoniści witaminy K; NOAC – nowe doustne antykoagulanty; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy; PT – protrombina

¹ Wybrane zestawy neutralizują heparynę do maksymalnego stężenia 1 j./ml

² Zwiększające się stężenia heparyny mogą wpływać na wyniki testów opartych na PCR

Jeśli oznaczenia endogennych inhibitorów krzepnięcia (także LA) chcemy wykonać w okresie, kiedy odstawienie leków przeciwkrzepliwych mogłoby w naszej ocenie narazić pacjenta na nawrót zakrzepicy, można zastosować terapię pomostową, polegającą na odpowiednio wczesnym odstawieniu leku doustnego i włączeniu heparyny drobnocząsteczkowej (najczęściej połowy dawki terapeutycznej). Sugeruje się, by odstęp między ostatnim wstrzyknięciem LMWH a pobraniem próbki krwi na badania wynosił co najmniej 24 godziny.

Diagnostując wrodzoną trombofilję, zawsze należy dodatkowo oznaczyć APA w celu poszukiwania APS jako bardzo ważnej przyczyny skłonności do rozwoju ŻChZZ (tab. 2 i 4). Warto dodać, że podejrzenie APS nasuwa występowanie objawów, których co prawda nie zalicza się do kryteriów rozpoznania tego zespołu, ale które nierzadko mu towarzyszą, np. małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, siność siatkowata (livedo reticularis), zaburzenia poznawcze przy braku wywiadu udaru niedokrwinnego mózgu, zmiany wegetacyjne na zastawkach serca.

O ile ACL i anty- β_2 GPI można oznaczać u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe, gdyż do tych badań wykorzystuje się testy immunoenzymatyczne (ELISA), a materiałem badanym jest surowica, o tyle oznaczenie LA jest obwarowane pewnymi wymogami. Zarówno heparyna, jak i VKA oraz leki z grupy NOAC mogą wpływać na wyniki testu na LA. Z tego powodu przed wykonaniem oznaczenia LA należy odstawić wymienione leki przeciwkrzepliwe odpowiednio wcześniej przed pobraniem próbki krwi na badanie, aby wykluczyć ich wpływ na wynik oznaczenia, ewentualnie zastosować terapię pomostową z LMWH, jak wcześniej opisano. W tabeli 6 przedstawiono wpływ wybranych leków i stanów klinicznych na wyniki oznaczeń w kierunku wrodzonej trombofilii i APA.

LECZENIE

Ostry epizod ŻChZZ u osób z wrodzoną trombofilią leczy się standardowo. W zależności od umiejscowienia zakrzepicy, rozległości procesu zakrzepowo-zatorowego oraz innych czynników, takich jak choroby współistniejące, stosuje się LMWH lub heparynę niefrakcjonowaną (UFH - unfractionated heparin), jeden z bezpośrednich doustnych antykoagulantów, który nie wymaga wstępnego zastosowania antykoagulantu parenteralnego, czyli rywaroksaban lub apiksaban, znacznie rzadziej fondaparinux i wyjątkowo rzadko - u pacjentów, w przypadku których konieczne jest bardziej agresywne leczenie - lek trombolityczny bądź wykonuje się zabieg trombektomii lub embolektomii.

W stanach znacznego niedoboru antytrombiny (<30 j./dl) może wystąpić oporność na heparynę, objawiająca się np. nawrotami zakrzepicy pomimo właściwej antykoagulacji. W takiej sytuacji wskazane jest wyrównanie niedoboru antytrombiny. Przetoczenie dożylnie koncentratu AT w dawce 50 j.m./kg m.c. powoduje zazwyczaj zwiększenie aktywności antytrombiny w osoczu do ok. 120% normy u osób z heterozygotycznym niedoborem tego inhibitora. Biologiczny czas półtrwania AT wynosi 2,8-4,8 dnia, ale jest krótszy u osób z epizodem ostrej zakrzepicy oraz u pacjentów otrzymujących heparynę, dlatego po wstępnej dawce antytrombiny kolejne (ok. 30 j.m./kg m.c.) należy powtarzać co 24 h, tak aby utrzymywać aktywność AT w osoczu biorcy >80% normy. W przypadku braku dostępności koncentratu AT można zastosować świeżo mrożone osocze (FFP - fresh frozen plasma), które zawiera AT w stężeniu około 100 j./dl. U pacjentów z opornością na heparynę wynikającą z niedoboru antytrombiny można także zastosować rywaroksaban lub apiksaban, choć trzeba podkreślić, że w piśmiennictwie nie ma wielu dowodów na skuteczność takiego postępowania.

Jeśli u pacjenta z niedoborem PC lub PS i ŻChZZ podejmie się decyzję, by leczenie wstępne heparyną kontynuować za pomocą antagonisty witaminy K, to okres równoczesnego podawania heparyny w dawkach terapeutycznych i AWK powinien być nie krótszy niż 7-10 dni, aby uchronić chorego przed rozwojem martwicy skóry (p. wyżej). Początkowe dawki AWK powinny być małe, a ich zwiększanie, aż do uzyskania wymaganej wartości INR (international normalized ratio - międzynarodowy znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego) - stopniowe. Zalecany przedział terapeutyczny INR to 2,0-3,0. Stężenie białka C w osoczu można zwiększyć, przetaczając dożylnie koncentrat tego białka lub świeżo mrożone osocze. To ostatnie jest także źródłem białka S.

U pacjentów z wrodzoną trombofilią można stosować bezpośrednio doustne antykoagulanty. Ich dawkowanie jest takie samo jak u pacjentów z ŻChZZ bez wrodzonej trombofilii. Trzeba jednak zaznaczyć, że o ile stosowanie NOAC w łagodnej trombofilii (stan heterozygotyczny wobec czynnika V Leiden i stan heterozygotyczny wobec mutacji G20210A genu protrombiny) nie budzi praktycznie żadnych kontrowersji, o tyle doświadczenia ze stosowaniem DOAC u pacjentów z wrodzonym niedoborem AT, białka C lub białka S są wciąż bardzo skromne.

Podstawowym sposobem postępowania w zespole antyfosfolipidowym jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Dzięki intensywnemu leczeniu immunosupresyjnemu udaje się wprawdzie obniżyć miano APA, ale po odstawieniu leku ponownie się ono zwiększa. Leki immunosupresyjne stosuje się we wtórnym zespole antyfosfolipidowym, np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

Leczenie ZZG i ostrej zatorowości płucnej u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym powinno przebiegać zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów, u których stwierdzono antykoagulant toczeniowy, może okazać się trudne, gdyż LA uniemożliwia monitorowanie leczenia za pomocą APTT. W takiej sytuacji należy monitorować leczenie przeciwkrzepliwe inną metodą laboratoryjną (np. badając aktywność anty-Xa), użyć takiego odczynnika do pomiaru APTT, który nie zawiera fosfolipidów wrażliwych na antykoagulant toczeniowy lub zastosować heparynę drobnocząsteczkową bądź fondaparynuks w dawkach terapeutycznych.

Zwykle już w pierwszych dniach podawania parenteralnego leku przeciwkrzepliwego dołącza się AWK, który stanowi podstawę długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z APS. Ze względu na dużą skłonność do nawrotów zakrzepicy w przebiegu APS, AWK stosuje się najczęściej bezterminowo, utrzymując INR w granicach 2,0–3,0 (pacjentom z zakrzepicą tętniczą w przebiegu APS niekiedy dodaje się małą dawkę kwasu acetylosalicylowego lub utrzymuje się wartość INR w przedziale 3,0–4,0).

Trzeba jednak nadmienić, że eksperci zalecają odmienne podejście do pacjentów z APS w zależności od tego, czy epizod ŻChZZ był samoistny, czy też związany z dodatkowymi, okolicznościowymi czynnikami ryzyka; w pierwszym przypadku wskazuje się na konieczność bezterminowej antykoagulacji, a w drugim bezterminowa antykoagulacja powinna być rozważana wyłącznie u chorych na APS z profilem APA wskazującym na duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (p. wyżej).

W przeciwieństwie do wrodzonej trombofilii w APS odradza się stosowanie NOAC. Wytyczne ISTH i EULAR wskazują na większą skuteczność AWK niż NOAC u chorych na APS z żylną lub tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową, zwłaszcza u pacjentów z:

- profilem APA wskazującym na duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (p. wyżej)
- przebyłym epizodem zakrzepicy tętniczej
- zakrzepicą narządową w drobnych naczyniach
- zajęciem zastawek serca, zgodnie z kryteriami rozpoznania APS z Sydney.

U pacjentów z APS, u których doszło do nawrotu zakrzepicy pomimo właściwej antykoagulacji z zastosowaniem AWK, można rozważyć następujące metody postępowania:

- zwiększenie docelowego INR do 3,5 (zakres 3,0–4,0)
- zamiast AWK zastosować LMWH w dawce stanowiącej 125% lub 133% dawki terapeutycznej
- zastosować fondaparynuks
- rozważyć dołączenie do leku przeciwkrzepliwego leków antyagregacyjnych, hydroksychlorochiny, statyny, dożylnych immunoglobulin, terapii hamującej limfocyty B (np. rytuksymab), leków hamujących układ dopełniacza (np. ekulizumab) lub zastosować leczniczą wymianę osocza (plazmaferezę).

U pacjentów z katastrofalnym APS zaleca się zastosowanie terapii wielolekowej, obejmującej glikokortykosteroidy, heparynę, leczniczą wymianę osocza, ewentualnie dożylnie immunoglobuliny. Należy równocześnie zwalczać wszystkie czynniki precipitujące wystąpienie CAPS (np. antybiotykoterapia w zakażeniach bakteryjnych, chemioterapia u pacjentów z nowotworem złośliwym). Ponadto trzeba rozważyć zastosowanie terapii hamującej limfocyty B (np. rytuksymab) oraz leków hamujących układ dopełniacza (np. ekulizumab).

Zgodnie z wytycznymi American Society of Hematology (ASH) z 2020 roku, sugeruje się stosowanie bezterminowej antykoagulacji u chorych na ŻChZZ spowodowaną przez przewlekłe występujący czynnik ryzyka (np. aktywna choroba nowotworowa, APS) oraz u chorych z niesprowokowaną (samoistną) ŻChZZ. Jeśli chodzi o pacjentów z trombofilią, to bezterminową wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową po epizodzie ŻChZZ należy przede wszystkim rozważyć u osób:

- z niedoborem AT lub z APS
- z ≥ 1 defektem trombofilowym

- po epizodzie ŻChZZ zagrażającym życiu
- po epizodzie zakrzepicy o nietypowym umiejscowieniu (np. żyły trzewne, żyły mózgowia)
- osób z niedoborem białka C lub białka S
- z rodzin, w których występowanie defektu trombofilowego jest związane z bardzo silną predyspozycją do ŻChZZ (np. wielu członków rodziny z wywiadem ŻChZZ lub rodzinne występowanie ŻChZZ o bardzo ciężkim przebiegu klinicznym).

Zdaniem niemałej części ekspertów do podjęcia decyzji o czasie stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po epizodzie ŻChZZ nie jest potrzebna wiedza na temat genetycznej predyspozycji do ŻChZZ, lecz określenie, czy epizod ŻChZZ był samoistny (beztęminowa antykoagulacja), spowodowany przez przejściowy czynnik ryzyka (3–6 miesięcy antykoagulacji) czy przez stale obecny czynnik ryzyka ŻChZZ (antykoagulacja do czasu wyeliminowania czynnika ryzyka). Jednak inni autorzy podkreślają, że niekiedy trudno jednoznacznie stwierdzić, czy epizod ŻChZZ był samoistny czy spowodowany (np. ŻChZZ po kilkugodzinnej podróży w niewygodnej pozycji lub po niewielkim urazie kończyny z minimalnym ograniczeniem mobilności itp.). W opinii autora tego rozdziału nie jest właściwa całkowita negacja sensu wykonywania badań w kierunku wrodzonej trombofilii u pacjentów po epizodzie ŻChZZ. Niemniej kwalifikowanie każdego pacjenta po epizodzie ŻChZZ do badań w kierunku trombofilii jest niedopuszczalne (tab. 4).

Heterozygotyczne nosicielstwo mutacji Leiden genu czynnika krzepnięcia V lub mutacji PTG20210A nie stanowi wskazania do beztęminowej wtórnej tromboprofilaktyki. Część ekspertów uważa za zasadne przedłużenie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób z utrzymującą się zwiększoną aktywnością czynnika VIII >200 j./dl. Doustne środki antykoncepcyjne są generalnie przeciwwskazane u kobiet z ŻChZZ i wrodzoną trombofilia, choć ostatnio opublikowano wyniki badania, które wykazało, że u nosicielek czynnika V Leiden w postaci heterozygotycznej, jak również u nosicielek mutacji PTG20210A w postaci heterozygotycznej ryzyko wystąpienia ŻChZZ w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji jest podwyższone w minimalnym stopniu, o ile wywiad rodzinny w kierunku skłonności do ŻChZZ w rodzinach tych nosicielek jest ujemny.

Ostateczna decyzja o czasie trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po epizodzie ŻChZZ powinna zapaść po rozmowie z pacjentem. Niekiedy obawa chorego przed nawrotem ŻChZZ jest tak duża, że pomimo braku ewidentnych wskazań medycznych do przedłużenia antykoagulacji podejmuje się decyzję o beztęminowym stosowaniu leków przeciwkrzepliwych. Nie można jednak zapomnieć, że wydłużanie czasu stosowania antykoagulacji wiąże się ze wzrostem ryzyka krwawień. Z tego powodu, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych przeważa nad korzyścią z antykoagulacji, rozsądne jest zaprzestanie stosowania leku przeciwkrzepliwego. Chorych stale przyjmujących lek przeciwkrzepliwym powinno się co najmniej raz w roku poddać dokładnej ocenie pod kątem wskazań i przeciwwskazań do kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego.

Osoby z bezobjawowym niedoborem AT, PC lub PS i bezobjawowi nosiciele mutacji Leiden genu czynnika krzepnięcia V lub mutacji G20210A genu protrombiny powinny otrzymywać lek przeciwkrzepliwym tylko w sytuacjach zwiększonego ryzyka zakrzepicy, takich jak zabieg operacyjny lub dłuższe unieruchomienie, przy czym sposób dawkowania antykoagulantu jest taki sam jak u osób nieobciążonych wrodzoną trombofilia. Dane z piśmiennictwa wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia ŻChZZ u dzieci <15 r.ż. obciążonych wrodzoną trombofilia, w tym heterozygotycznym niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S, jest minimalne. Niemniej niektórzy zalecają w przypadku najmłodszych pacjentów z trombofilia krótkookresową profilaktykę przeciwzakrzepową w sytuacjach zwiększonego zagrożenia zakrzepowego.

Przedmiotem kontrowersji pozostaje postępowanie u kobiet w ciąży będących bezobjawowymi nosicielkami defektów odpowiedzialnych za wrodzoną trombofilia. Ostatnio przeprowadzone badanie wykazało, że homozygotyczne nosicielki czynnika V Leiden lub mutacji PTG20210A, jak również