

Wprowadzenie

„Konsensus Polski” (KP) przygotowano na podstawie *International Consensus Statement (ICS)* (Int. Angiol. 2006; 25: 101–161). W tekście KP wykorzystano i cytowano wybrane, przetłumaczone na język polski fragmenty ICS. Każde z zaleceń zamieszczonych w KP zostało przedyskutowane i zaakceptowane przez reprezentatywne grono polskich ekspertów, których nazwiska wymieniono wcześniej. Zalecenia KP, uwzględniające polską specyfikę, różnią się w wielu szczegółach od zaleceń ICS. W KP wykorzystano również cytowane w ICS piśmiennictwo. Dodatkowe piśmiennictwo wykorzystane w KP zamieszczono na końcu niniejszego dokumentu.

Dnia 15 czerwca 2007 roku odbyła się w Warszawie Konferencja Uzgodnień, na której demokratycznie przyjęto większość przedstawionych poniżej zaleceń KP. Część zaleceń jest wynikiem analizy najnowszych prac ogłoszonych na *XXI International Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis* (Genewa, 6–12 lipca 2007) rekomendowanych przez komitet redakcyjny KP.

Dnia 29 lipca 2008 roku odbyła się konferencja dotycząca aktualizacji KP (obecni członkowie zespołu redakcyjnego oraz zespołu autorów: Witold Tomkowski, Krystyna Zawilska, Paweł Chęciński, Andrzej Górecki, Jerzy Windyga, Paweł Kuca, Janusz Burakowski). Przed konferencją zmiany w KP przedyskutowali i zaakceptowali członkowie zespołu redakcyjnego: Arkadiusz Jawień i Dariusz Chmielewski. W aktualizowanym dokumencie KP wprowadzono do rekomendacji w chirurgii ortopedycznej dabigatran — nowy lek zarejestrowany w Unii Europejskiej. Zgodnie z polską rejestracją nadroparyny uściślono wskazania dotyczące stosowania tego leku u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach zachowawczych oraz intensywnej terapii. Do pierwotnego grona autorów dodano nazwisko profesora Wojciecha Marczyńskiego. Piśmiennictwo uzupełniające poszerzono o pozycje 1, 12, 13. Akceptację tekstu aktualizacji KP przez pozostałych członków uzyskano drogą elektroniczną.

Z wielkim żalem pożegnaliśmy w 2008 roku członka zespołu autorów „Konsensusu Polskiego” profesora Andrzeja Cencorę.

Dnia 26 listopada 2008 roku odbyła się w Warszawie konferencja dotycząca aktualizacji KP w chirurgii ortopedycznej (obecni członkowie zespołu redakcyjnego oraz zespołu autorów: Witold Tomkowski, Andrzej Górecki i Wojciech Marczyński). W aktualizowanym dokumencie KP wprowadzono do rekomendacji w chirurgii ortopedycznej rivaroxaban (polska nazwa: rywa-

roksaban) — kolejny nowy lek zarejestrowany w Unii Europejskiej. Piśmiennictwo uzupełniające poszerzono o pozycje 14, 22, 26.

W grudniu 2010 roku odbyła się w Warszawie konferencja dotycząca aktualizacji KP. Wprowadzono i zaakceptowano drobne zmiany porządkowe w tekście KP. Zmiany tekstu KP dotyczące chirurgii ortopedycznej przedyskutowano z prof. Marczyńskim i dr. Chmielewskim. Grono członków komitetu redakcyjnego powiększono o prof. Wojciecha Marczyńskiego, prof. Jerzego Windygę, prof. Jacka Wrońskiego oraz dr. hab. Tomasz Urbanka.

Zastrzeżenie

Do chwili publikacji dłożono wszelkich starań, aby przedstawione informacje były aktualne i dokładne. Określenie najlepszego sposobu leczenia danego pacjenta stanowi obowiązek lekarza prowadzącego. Autorzy, członkowie komitetu, redaktorzy i wydawcy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek kwestie prawne, które mogą się pojawić w związku z cytowaniem niniejszego stanowiska.

Zalecenia KP zostaną opublikowane także na stronie internetowej **Polskiej Fundacji do Walki z Zakrzepicą „THROMBOSIS”** — www.thrombosis.pl (zakładka: „Konsensus Polski”, dostęp bezpłatny) i będą aktualizowane przynajmniej raz w roku.

Przed profilaktycznym lub terapeutycznym zastosowaniem jakichkolwiek leków przeciwzakrzepowych należy w każdym przypadku wnikliwie rozważyć istnienie PRZECIWSKAZAŃ wymienionych przez ich producenta, które również zamieszczono na stronie www.thrombosis.pl (zakładka: dla lekarza, rozdział: edukacja — dostęp bezpłatny). UWAGA: LOGOWANIE WYMAGA PODANIA NUMERU PRAWA WYKONYWANIA ZAWODU.

Instytucje rejestracyjne w Europie i Ameryce Północnej traktują obecnie różne heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) jako odrębne leki i wymagają klinicznego potwierdzenia poszczególnych wskazań dla każdego leku, a każda HDCz musi być dawkowana zgodnie z informacjami i zaleceniami producenta. Wymienne stosowanie tych produktów w leczeniu jest niewłaściwe. Wybór HDCz powinien odzwierciedlać poziom dowodów klinicznych oraz zarejestrowanie danego wskazania do stosowania leku. Zostało to podkreślone w całym dokumencie.

Zalecenia producentów dotyczące dawkowania poszczególnych preparatów przeciwzakrzepowych zarejestrowanych w Polsce opublikowano na stronie **www.thrombosis.pl** (zakładka: dla lekarza, rozdział: edukacja).

Dowody i klasy zaleceń

Zalecenia klasy A są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych także należą do kategorii A.

Zalecenia klasy B są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelo-

wej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są również oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.

Zalecenia klasy C są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.

Zalecenia klasy CI są oparte na opinii polskich ekspertów (opracowujących KP) wynikających z przeprowadzonych badań lub obserwacji dotyczących polskiej populacji.

Zalecenia KP dostosowano także do możliwości logistycznych polskich oddziałów szpitalnych, przychodni lekarskich i opieki ambulatoryjnej.

Problem kliniczny i potrzeba prewencji

Zakrzepica żył głębokich (ZZG) i zator tętnicy płucnej (ZTP) stanowią ważne problemy zdrowotne, które mogą mieć poważne następstwa. Ostry ZTP może być śmiertelny. W dłuższym czasie nawracający ZTP może wywołać nadciśnienie płucne. Często zbyt mało uwagi poświęca się pozakrzepowej przewlekłej niewydolności żyłnej (PNŻ) wynikającej z ZZG, która wiąże się z zastojem żylnym, upośledzeniem drożności żył, zmianami skórnymi i owrzodzeniami. Stan ten niekorzystnie wpływa na jakość życia i przyczynia się do eskalacji kosztów opieki zdrowotnej. W Ameryce Północnej i Europie roczna zapadalność na ZZG wynosi w przybliżeniu 160 na 100 000, zapadalność na objawowy ZTP nieprzewodzący do zgonu wynosi 20 na 100 000, a na śmiertelny ZTP wykrywany podczas autopsji — 50 na 100 000. Częstość występowania owrzodzeń żylnych to co najmniej 300 na 100 000, a około 25% przypadków wynika z ZZG. Łączny roczny koszt leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej szacuje się na 600–900 milionów euro w Europie Zachodniej, co stanowi 1–2% całego budżetu opieki zdrowotnej w tych krajach, do 3 miliardów dolarów w Stanach Zjednoczonych.

Pojęcie triady Virchowa, która obejmuje czynniki sprzyjające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): zastój żylny, zmiany składników krwi oraz zmiany w śródbłonku, jest tak samo aktualne dziś, jak wtedy, kiedy postulowano je w XIX wieku. Wystąpienie ŻChZZ wymaga często współistnienia co najmniej 2 czynników. Głównymi klinicznymi czynnikami predysponującymi są: unieruchomienie, uraz, operacja, zakażenie, ciąża oraz pológ. Do innych czynników predysponujących należą: wiek powyżej 40 lat, nowotwór złośliwy, przebyta zakrzepica żylna i przebyty ZTP, odwodnienie, terapia hormonalna, żylaki i otyłość. W tle występuje skłonność do zakrzepicy wynikająca z trombofilii. Rodzaj czynnika ryzyka, czyli jego ostry lub przewlekły charakter, przesądza o typie i czasie trwania leczenia.

Szczególne ryzyko ŻChZZ dotyczy pacjentów hospitalizowanych, a problem ten występuje również po wypisie ze szpitala. Bez profilaktyki zapadalność na ŻChZZ jest duża.

Mimo że ŻChZZ stanowi atrakcyjny cel dla maksymalnie skutecznej profilaktyki, jego osiągnięcie jest trudne. Maksymalne wykorzystanie profilaktyki powinny zapewnić ponawiane działania edukacyjne w połączeniu z systemem zachęt, ostrzeżeń, a jeżeli to możliwe, również skomputeryzowanego, elektronicznego alarmowania.

Kategorie ryzyka

Definicje kategorii ryzyka oraz przykłady sytuacji klinicznych w chirurgii ogólnej, ginekologii i położnictwie związane z określonym ryzykiem przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Chirurgia ogólna

Na zwiększanie ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych wpływają wiek, nowotwory złośliwe,

przebyta zakrzepica żylna, żylaki, trombofilie oraz otyłość. Zależy ono również od charakteru i czasu trwania operacji, rodzaju znieczulenia, unieruchomienia, a także współistniejącego odwodnienia lub posocznicy. Znane kliniczne czynniki ryzyka pozwalają zaliczyć pacjentów do grup dużego, umiarkowanego lub małego ryzyka wystąpienia ŻChZZ.

W wynikach badań przeprowadzonych u pacjentów poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy stwierdzono, że ryzyko ŻChZZ utrzymuje się również po wypisie ze szpitala. Konieczne są dalsze badania, zanim będzie można sformułować zalecenia dotyczące optymalnego czasu profilaktyki.

Wydaje się, że ryzyko ŻChZZ u pacjentów poddawanych operacjom laparoskopowym jest małe. Duże grupy pacjentów w badaniach przekrojowych, rejestry, przegląd piśmiennictwa oraz badanie populacyjne wskazują na to, że w przypadku zabiegów laparoskopowych ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ w okresie pooperacyjnym wynosi mniej niż 1%.

Otyłość stanowi niezależny czynnik ryzyka nagłego, śmiertelnego ZTP w okresie pooperacyjnym. Operacje z zakresu chirurgii bariatrycznej wiążą się z występowaniem jawnej klinicznie ŻChZZ u 1,2% pacjentów, a śmiertelnego ZTP w 0,3% przypadków.

Zalecenia

Grupę małego ryzyka stanowią pacjenci bez czynników ryzyka poddawani drobnym zabiegom. Nie ma dostatecznych danych, aby sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące tej grupy. Na podstawie stosunku ryzyka do korzyści oraz ekstrapolacji badań przeprowadzonych u osób z grupy umiarkowanego ryzyka powszechną praktyką w niektórych krajach jest stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku (PSU) w połączeniu z wczesnym uruchomieniem i odpowiednim nawodnieniem (zalecenie klasy C).

Grupę umiarkowanego ryzyka stanowią pacjenci w wieku powyżej 40 lat poddawani poważnej operacji z innego powodu niż nowotwór złośliwy (szczegółowe informacje znajdują się w tab. 2). Zaleca się stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A) lub podawanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w dawce 5000 j.m. 2 lub 3 razy dziennie, rozpoczynane przed operacją (zalecenie klasy A). Alternatywną metodą, zwłaszcza u chorych z aktywnym krwawieniem lub zagrożonych jego wystąpieniem, jest ciągłe stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) i PSU do czasu uruchomienia pacjenta (zalecenie klasy A).

Duże ryzyko występuje między innymi u pacjentów w wieku powyżej 40 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka (szczegółowe informacje dotyczące ryzyka znajdują się w tab. 2). Zaleca się stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producen-

Tabela 1. Definicje kategorii ryzyka

Kategoria ryzyka	Częstość ZZG w odcinku dystalnym (%)	Częstość ZZG w odcinku proksymalnym (%)	Częstość śmiertelnego ZTP (%)
Duże	40–80	10–30	> 1
Umiarkowane	10–40	1–10	0,1–1
Małe	< 10	< 1	< 0,1

Kategoria ryzyka wiąże się z częstością zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej (ZTP) w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Szacowanie indywidualnego ryzyka każdego pacjenta jest optymalnym rozwiązaniem

Tabela 2. Kategorie ryzyka w zależności od klinicznych czynników ryzyka u pacjentów leczonych chirurgicznie poza chirurgią ortopedyczną

Kategoria ryzyka	Chirurgia ogólna	Ginekologia	Położnictwo*
Duże	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek > 60 lat Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZZG/ZTP w wywiadach Trombofilia	Poważna operacja ginekologiczna, wiek > 60 lat Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZZG/ZTP w wywiadach Trombofilia	ZZG/ZTP w wywiadach Trombofilia
Umiarkowane	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek 40–60 lat bez innych czynników ryzyka** Niewielka operacja, wiek > 60 lat Niewielka operacja, wiek 40–60 lat oraz ZZG/ZTP w wywiadach lub leczenie estrogenami	Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat Niewielka operacja, wiek > 60 lat Poważna operacja ginekologiczna, wiek < 40 lat oraz leczenie estrogenami	Wiek > 35 lat; cesarskie cięcie; otyłość
Małe	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek < 40 lat bez innych czynników ryzyka** Niewielka operacja, wiek 40–60 lat bez innych czynników ryzyka**	Niewielka operacja ginekologiczna, wiek < 40 lat bez innych czynników ryzyka** Niewielka operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat bez innych czynników ryzyka**	Wiek < 35 lat bez innych czynników ryzyka

*Ryzyko wystąpienia ZZG u kobiet ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym i innymi czynnikami ryzyka jest nieznane, ale należy rozważyć profilaktykę. **Na zwiększenie ryzyka wpływają choroby zakaźne, obecność żyłaków oraz ogólne unieruchomienie. Niewielka operacja: inna niż w obrębie jamy brzusznej oraz trwająca krócej niż 45 minut. Poważna operacja: każda w obrębie jamy brzusznej oraz wszystkie inne operacje trwające dłużej niż 45 minut. ZZG — zakrzepica żył głębokich; ZTP — zatorowość płucna

ta) (zalecenie klasy A) lub podawanie HNF (5000 jm., pierwsza dawka na 2 godziny przed operacją, a następnie 3 razy dziennie) (zalecenie klasy A). Preferowaną metodą stanowi terapia HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz dziennie, a prawdopodobieństwo wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną (HIT) jest mniejsze. Zarówno HDCz, jak i HNF można łączyć z metodami mechanicznymi (PSU lub PUP) (zalecenie klasy B). Stosowanie fondaparinyksu (oceniane w jednym badaniu) ma rangę zalecenia klasy B.

Autorzy zalecają rozważenie przedłużania do 28 dni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie ze szpitala u pacjentów po zabiegach dużego ryzyka z zakresu chirurgii jamy brzusznej [dalteparyna 5000 j./d. — preferowana metoda (zalecenie klasy B), enoksaparyna 40 mg/d. (zalecenie klasy B ekstrapolowane z chirurgii onkologicznej)].

Długotrwała operacja laparoskopowa powoduje zmniejszenie przepływu żylnego w kończynach dolnych

i aktywuje krzepnięcie. Profilaktyczne podskórne podawanie HDCz lub HNF bądź stosowanie PUP razem z PSU zaleca się u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka (zalecenie klasy C).

Chirurgia naczyniowa

Mimo śródoperacyjnego podawania heparyny oraz stosowania innych leków przeciwzakrzepowych w okresie okołoperacyjnym pacjenci poddawani operacjom naczyniowym również są narażeni na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Częstość występowania bezobjawowej ZZG w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym w obrębie jamy brzusznej wynosi około 18%, a u pacjentów poddawanych zabiegom rekonstrukcyjnym naczyń obwodowych 15%.

Jednak ze względu na brak jednoznacznych dowodów dyskusyjne pozostaje rutynowe stosowanie profilaktyki farmakologicznej powikłań zakrzepowo-zatorowych u wszystkich chorych kwalifikowanych do naczyniowych operacji rekonstruk-

cyjnych. Wiąże się to zarówno z powszechnym stosowaniem w okresie około- i pooperacyjnym leków antykoagulacyjnych (i często również przeciwplatekcyjnych) w dawkach leczniczych w tej grupie pacjentów, jak i z niejednoznacznymi wynikami dotychczas wykonanych prospektywnych badań klinicznych, z których jedynie część dowodzi skuteczności postępowania profilaktycznego w tej grupie. Wydaje się, że częstość występowania ŻChZZ jest większa w przypadku rozległych zabiegów rekonstrukcyjnych, a zwłaszcza u chorych poddanych rekonstrukcji w odcinku aortalnym i aortalno-biodrowym.

Do szczególnych czynników ryzyka wpływających na częstość występowania powikłań ŻChZZ u chorych naczyniowych należy zaliczyć zaawansowany wiek, nasilone (w tym krytyczne) niedokrwienie kończyn, długotrwały zabieg operacyjny, miejscowy uraz związany z rozległą rekonstrukcją naczyniową oraz ewentualne uszkodzenie naczyń żylnych. Ze względu na okołooperacyjne unieruchomienie znaczenie mają również pozostałe czynniki ryzyka ŻChZZ, w zakresie właściwym dla chorych poddanych innym zabiegom ogólnochirurgicznym.

Zalecenia

Rekomenduje się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz lub HNF u wszystkich osób poddanych rekonstrukcji naczyniowej, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ (zalecenie klasy C). U pozostałych pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ decyzję o ewentualnym wdrożeniu profilaktyki powinno się podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę okołooperacyjne leczenie antykoagulacyjne, okres unieruchomienia, postęp rehabilitacji pooperacyjnej, rozległość zabiegu i ewentualne powikłania (zalecenie klasy C1).

Chirurgia urologiczna

W latach 70. XX wieku stwierdzono, że przy braku profilaktyki częstość występowania ŻChZZ u pacjentów poddawanych adenomektomii stercza z dostępu załonowego wynosi 32%, a u pacjentów poddawanych przezcewkowej elektresekcji gruczołu krokowego 9%. Obecnie częstość występowania objawowej ŻChZZ wynosi 1–5%, a ZTP jest najczęstszą przyczyną zgonu w okresie pooperacyjnym.

Zalecenia

U chorych poddanych dużym otwartym zabiegom urologicznym rekomenduje się rutynowe stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. W tej grupie chorych powinna się ona opierać na podawaniu HNF 2 lub 3 razy dziennie (zalecenie klasy A) oraz wykorzystywaniu w okresie około- i pooperacyjnym metod mechanicznych w postaci PUP w połączeniu z PSU (B). Alternatywną metodą profilaktyki farmakologicznej HNF jest stosowanie HDCz lub fundaparinuksu w dawkach zalecanych przez producenta w połączeniu ze wspomnianymi powyżej mechanicznymi metodami profilaktyki (zalecenie klasy C).

Obecnie brak jednoznacznych danych pozwalających określić bezpieczny moment rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej w chirurgii urologicznej (przed ope-

racją czy po niej). W przypadku dużego ryzyka powikłań krwotocznych oraz występowania aktywnego krwawienia postępowanie profilaktyczne wymaga indywidualizacji uwzględniającej stosowanie metod mechanicznych oraz odroczenie momentu rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej (zalecenie klasy C).

U chorych poddawanych zabiegom przezskórnym oraz endoskopowym związanym z małym ryzykiem powikłań zakrzepowych rekomenduje się stosowanie wczesnego uruchomienia oraz profilaktyki metodami mechanicznymi (zalecenie klasy C). W przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ w tej grupie pacjentów należy rozważyć wdrożenie profilaktyki farmakologicznej HNF lub HDCz (zalecenie klasy C1).

Chirurgia plastyczna

Problem występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach z zakresu chirurgii plastycznej nie został dokładnie poznany. Na podstawie badań ankietowych ocenia się jej częstość przeciętnie na 1–2%. W zabiegach rekonstrukcji piersi zakrzepica żył głębokich pojawia się u 1,3%, w plastyce brzusznej u 1,1%, a w plastyce twarzy u 0,35% operowanych. Natomiast zatorowość płucna występuje w 0,8% przypadków plastyki brzusznej, 0,14% plastyki twarzy i 6,6% połączonych zabiegów plastyki brzusznej z operacją ginekologiczną. Śmiertelność w przebiegu plastyki tkanki tłuszczowej (1:5000 zabiegów) w 23% jest spowodowana zatorowością płucną. Zasady zapobiegania ŻChZZ w chirurgii plastycznej powinny się opierać na postępowaniu ustalonym w chirurgii ogólnej, a zagrożenie zakrzepowe należy oceniać indywidualnie w każdym przypadku.

Zalecenia

Wczesne uruchomienie, stosowanie PSU, 5° zgięcie kończyn dolnych w kolanach i regularną zmianę ułożenia kończyn podczas zabiegu oraz właściwą edukację należy zastosować u wszystkich operowanych. We wszystkich przypadkach znieczulenia ogólnego i/lub zabiegu trwającego ponad godzinę trzeba dodatkowo zastosować PUP kończyn dolnych 30–60 minut przed zabiegiem. Łącznie z metodami fizykalnymi zapobiegawcze stosowanie heparyny obowiązuje w razie współistnienia dodatkowych czynników zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, a także w szczególnych przypadkach, takich jak: zabiegi trwające ponad 4 godziny, plastyka brzuszna, zabiegi skojarzone, plastyka uda, otwarcie jam ciała, mastektomia z rekonstrukcją, lipoplastyka brzuszna lub udowa.

W każdym przypadku planowanego zabiegu z zakresu chirurgii plastycznej, w którym indywidualne ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenia się jako umiarkowane lub duże, należy zastosować metody profilaktyki przeciwzakrzepowej, takie jak rekomendowane w chirurgii ogólnej (zalecenie klasy C1).

Rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej 6–8 godzin po zabiegu operacyjnym uzasadnia obawa nasilenia miejscowego krwawienia śródoperacyjnego w przebiegu niektórych operacji estetycznych (zalecenie klasy C1).

Ginekologia

Powikłania zakrzepowo-zatorowe po operacjach ginekologicznych występują z mniej więcej taką samą częstością, jak po operacjach z zakresu chirurgii ogólnej. U chorych w wieku 40 lat lub starszych, poddawanych poważnym zabiegom ginekologicznym (np. trwającym ponad 30 minut) ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym jest istotne. Zwiększa się ono w przypadku dodatkowych czynników ryzyka, takich jak otyłość, przebyta ŻChZZ, nowotwór złośliwy lub unieruchomienie. Wydaje się jednak, że ŻChZZ występuje znacznie rzadziej, jeżeli przyczyną operacji nie jest nowotwór złośliwy lub zabieg jest ograniczony do pochwy. Zator tętnicy płucnej stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów po operacjach z powodu nowotworów narządu rodniczego i odpowiada za około 20% zgonów w okresie okołoperacyjnym u kobiet poddawanych histerektomii. Czynniki ryzyka ŻChZZ są takie same, jak w chirurgii ogólnej.

Dodatkowe ryzyko ŻChZZ wiąże się ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny, które przyjmuje około 20% kobiet. Doustne środki antykoncepcyjne zwiększają ryzyko ŻChZZ. Ryzyko bezwzględne jest jednak małe, ponieważ zwiększa się z 5 na 100 000 osobolat do zaledwie 15–30 na 100 000 osobolat. To ostatnie ryzyko jest mniejsze niż ryzyko związane z ciążą, które ocenia się na 100 przypadków na 100 000 ciąż. We wczesnych badaniach obserwowano wzrost ryzyka ŻChZZ w okresie pooperacyjnym z 0,5% wśród kobiet niestosujących doustnych środków antykoncepcyjnych do 1% wśród kobiet stosujących takie preparaty. Ten bezwzględny wzrost ryzyka u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne trzeba zestawić z ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania tych preparatów na 4–6 tygodni przed operacją, które obejmuje niepożądaną ciążę, wpływ operacji i znieczulenia na ciążę. Każdy przypadek powinno się oceniać z uwzględnieniem dodatkowych czynników ryzyka. Należy przerywać stosowanie doustnej antykoncepcji na co najmniej 4 tygodnie przed poważną operacją i zalecać stosowanie w tym okresie alternatywnych metod. Jeżeli zostanie podjęta decyzja, aby nie przerywać doustnej antykoncepcji, u pacjentki należy stosować taką profilaktykę, jak w grupie umiarkowanego ryzyka. Inne preparaty zawierające estrogeny powinno się traktować jako związane z takim samym ryzykiem, jak doustne środki antykoncepcyjne, przynajmniej do czasu przeprowadzenia odpowiednich badań. W przypadku operacji w trybie pilnym należy stosować profilaktykę jak w grupie umiarkowanego ryzyka. Nie trzeba przerywać doustnej antykoncepcji w przypadku niewielkich zabiegów, które nie wiążą się z unieruchomieniem pacjentki. Nie ma również potrzeby przerywania podawania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen, nawet jeżeli przewiduje się unieruchomienie chorej.

Oceniając pacjentki przed planową operacją lub zabiegiem wykonywanym w trybie nagłym, należy traktować hormonalną terapię zastępczą (HTZ) jako czynnik ryzyka ŻChZZ. Przed operacją nie ma potrzeby rutynowego przerywania HTZ, jeżeli stosuje się odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, na przykład za pomocą HNF lub HDCz. Wydaje się, że prze-

zskórna HTZ wywiera mniejszy wpływ na krzepnięcie i wiąże się z mniejszym ryzykiem ŻChZZ niż doustna HTZ.

Zalecenia

U pacjentek z grupy małego ryzyka stosuje się PSU w połączeniu z wczesnym uruchomieniem i odpowiednim nawodnieniem (zalecenie klasy B).

U kobiet z grupy umiarkowanego ryzyka wykorzystuje się HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), HNF (5000 jm. co 12 h) lub PUP (zalecenia klasy A). Preferowana metoda to stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze. Metodą z wyboru u pacjentek z dużym ryzykiem krwawienia jest PUP.

U pacjentek z grupy dużego ryzyka zaleca się HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A), HNF (5000 jm. co 8 h) (zalecenie klasy A) lub PUP (przez cały pobyt w szpitalu) (zalecenie klasy B). Optymalną profilaktykę zapewnia połączenie HDCz lub HNF z PUP lub PSU (zalecenie klasy B).

Położnictwo

Ciąża stanowi czynnik ryzyka ŻChZZ: częstość występowania tej choroby w ciąży jest 10-krotnie większa niż u kobiet niebędących w ciąży. Czterdzieści procent incydentów ŻChZZ występuje w pierwszym trymestrze ciąży. Okresem największego ryzyka jest połóg. Zator tętnicy płucnej pozostaje główną bezpośrednią przyczyną zgonów matek. Dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ w ciąży i połogu są: wiek powyżej 35 lat, trombofilia, cesarskie cięcie, zabiegi chirurgiczne wykonywane w tym okresie oraz otyłość. Zaleca się, aby we wczesnym okresie ciąży u wszystkich kobiet dokonywać oceny ryzyka ŻChZZ.

W tabeli 3 przedstawiono zalecane strategie postępowania w różnych sytuacjach klinicznych spotykanych w położnictwie.

Zalecenia

Kobietom z grupy dużego ryzyka ŻChZZ, włącznie z pacjentkami po uprzednio przebytej potwierdzonej ŻChZZ, należy proponować poradnictwo przed zajściem w ciążę w celu uzgodnienia planu postępowania. Ryzyko zakrzepowe wzrasta od początku ciąży.

U kobiet po przebytej ŻChZZ lub z udokumentowanymi wywiadami rodzinnymi w kierunku ŻChZZ, zwłaszcza w przypadku ŻChZZ, należy przed ciążą przeprowadzić przesiewowe badania w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii (zalecenie klasy C). U wszystkich kobiet powinno się oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ w początkowym okresie ciąży lub przed ciążą. Ocenę taką trzeba powtórzyć, jeżeli kobieta zostaje przyjęta do szpitala z powodu powikłań wymagających leżenia w łóżku, takich jak niepowściągliwe wymioty, stan przedrzucawkowy, plamienia lub krwawienia z dróg rodnych (zalecenie klasy C).

Tabela 3. Zalecane strategie postępowania w różnych sytuacjach klinicznych (w wielu z tych sytuacji sugeruje się konsultację specjalistą w celu indywidualizacji postępowania)

Sytuacja kliniczna	Zalecane postępowanie
Pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ (nie w związku z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka, takich jak otyłość	Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka HDCz ± PSU — przedyskutowanie z pacjentką kwestii stosowania HDCz przed porodem Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU
Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu; lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy)	Przed porodem: — profilaktyczna dawka HDCz ± PSU — bardzo wiarygodne dane przemawiają za bardziej intensywnym leczeniem za pomocą HDCz w przypadku niedoboru antytrombiny Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU
Więcej niż jeden przebyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu	Przed porodem: — profilaktyczna dawka HDCz + PSU Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + PSU
Przebyty incydent (lub incydenty) ŻChZZ u pacjentki poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)	Przed porodem: — zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę HDCz przed 6. tygodniem ciąży + PSU Po porodzie: — powrót do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania HDCz do czasu uzyskania INR w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + PSU Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka HDCz ± PSU — wskazania do stosowania HDCz przed porodem są silniejsze u kobiet z niedoborem antytrombiny niż u pacjentek z innymi trombofiliami, w przypadku objawów klinicznych u członków rodziny w porównaniu z bezobjawowymi członkami rodziny oraz w przypadku współistnienia dodatkowych czynników ryzyka Po porodzie: — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± PSU
Trombofilia, ale bez przebytej ŻChZZ	Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cięcie w trybie nagłym wykonywane po rozpoczęciu się porodu, wiek > 35 lat, duży BMI itd., należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*
Po cesarskim cięciu	Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak wiek > 35 lat, duży BMI itd., należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową ± PSU co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*
Po porodzie drogami i siłami natury	

* Jeżeli występują liczne czynniki ryzyka, należy rozważyć przedłużoną profilaktykę po wypisie ze szpitala. ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HDCz — heparyny drobnocząsteczkowe; PSU — pończochy o stopniowanym ucisku; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Autorzy przeglądów systematycznych i badań retrospektywnych doszli do wniosku, że ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leczeniem z wyboru w ciąży są obecnie HDCz, a nie HNF (zalecenie klasy B). W porównaniu z HNF stosowanie HDCz zmniejsza ryzyko HIT i zniknięcia kostnego w ciąży.

Łączne ryzyko nawrotu ZZG w ciąży oceniono na 2–3%, natomiast jest ono większe u pacjentek z trombofilią lub przebyłą idiopatyczną zakrzepicą (6%). U kobiet, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ pojawił się w związku z czynnikiem ryzyka o charakterze okresowym, który już nie występuje, a ponadto nie rozpoznano trombofilii ani nie ma dodatkowych czynników ryzyka, należy zatem stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz tylko w okresie poporodowym (zalecenie klasy C). Dodatkowo można rozważyć stosowanie PSU w czasie ciąży (zalecenie klasy C).

U pacjentek, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ wiązał się z przebyłą ciążą lub stosowaniem leków hormonalnych zawierających estrogeny (w tym dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne), bądź występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak otyłość, profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz należy rozpoczynać jak najwcześniej w czasie ciąży i kontynuować przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).

U kobiet z trombofilią ryzyko ŻChZZ w ciąży jest zwiększone i zależy od rodzaju trombofilii. U pacjentek z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz podczas całej ciąży oraz przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy B).

U kobiet, u których stosuje się długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ, oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny ryzyko w czasie

Tabela 4. Zalecenia dotyczące profilaktycznych i terapeutycznych dawek HDCz przed porodem (RCOG 2004)

Profilaktyka	Enoksaparyna [mg]	Dalteparyna [j.]
Prawidłowa masa ciała	40 mg dziennie	5000 j. dziennie
Masa ciała < 50 kg	20 mg dziennie	2500 j. dziennie
Masa ciała > 90 kg	40 mg co 12 h	5000 j. co 12 h
Dawka terapeutyczna	1 mg/kg co 12 h	90 j./kg co 12 h

RCOG — *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (Wielka Brytania)

cięży jest bardzo duże (30%). Ze względu na ryzyko embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży, pacjentkom otrzymującym doustne antykoagulanty (DA) należy zalecać zmianę tego leczenia na HDCz, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona. W obu sytuacjach dawka HDCz powinna być zbliżona do dawki stosowanej w terapii ŻChZZ (zalecenie klasy B). W przypadku planowania ciąży zaleca się przejście od DA do HDCz (zalecenie klasy C).

W tabeli 4 przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące dawek HDCz w ciąży zgodne z zaleceniami *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (Wielka Brytania).

Kobiety po przebytej ŻChZZ z trombofilią, taką jak niedobór białka C, mutacja Leiden czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny lub niedobór białka S, u których ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, powinny otrzymywać HDCz (np. enoksaparynę w dawce 40 mg dziennie, dalteparynę w dawce 5000 j. dziennie u kobiet o prawidłowej masie ciała) od wczesnego okresu ciąży (zalecenie klasy C).

Kobiety z rozpoznaną trombofilią, które nie przebyły incydentu zakrzepicy żyłnej, także mogą wymagać profilaktyki przeciwzakrzepowej. Zależy to od rodzaju trombofilii, wywiadów rodzinnych oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka (np. unieruchomienie, niepowściągliwe wymioty oraz otyłość). U wszystkich takich kobiet należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową po porodzie. Przed porodem powinno się omówić z pacjentką ryzyko zakrzepicy oraz rozważyć stosowanie PSU (zalecenie klasy C). W przypadku niedoboru antytrombiny profilaktykę zaleca się od początku ciąży (zalecenie klasy C).

U pacjentek (które nie przebyły wcześniej incydentu ŻChZZ) z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz oraz małej dawki kwasu acetylosalicylowego (75 mg/d.) od momentu rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Kobiety tym również grozi wystąpienie ŻChZZ, dlatego należy kontynuować profilaktykę za pomocą HDCz przez co najmniej 7–17 dni po porodzie. U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę powinno się kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).

W czasie porodu u pacjentek, które otrzymywały HDCz przed porodem, a chcą rodzić w znieczuleniu zewnątrzoponowym, nakłucie do znieczulenia należy wyko-

nać co najmniej 12 godzin od podania profilaktycznej dawki HDCz oraz 24 godziny od podania dawki terapeutycznej. Z kolei HDCz nie można podawać przez co najmniej 4 godziny od wprowadzenia lub usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego, a cewnika nie należy usuwać w ciągu 10–12 godzin od ostatniego wstrzyknięcia HDCz. W przypadku porodu przez planowe cesarskie cięcie pacjentka powinna otrzymać profilaktyczną dawkę HDCz w przeddzień porodu. W dniu porodu profilaktyczną dawkę HDCz podaje się po 3 godzinach od cięcia cesarskiego lub po 4 godzinach od usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego (zalecenie klasy C).

Rozważając profilaktykę w położu, oprócz przebytej ŻChZZ i trombofilii, należy wziąć pod uwagę również inne czynniki ryzyka — wiek powyżej 35 lat, otyłość, cesarskie cięcie (zwłaszcza wykonywane jako zabieg w trybie nagłym po rozpoczęciu się porodu), duże żylaki, stan przedrzucawkowy oraz unieruchomienie (zalecenie klasy C).

Profilaktykę przeciwzakrzepową w okresie poporodowym zaleca się u kobiet po przebytej ŻChZZ, z rozpoznaną trombofilią lub z innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Pierwszą dobową dawkę HDCz w tym okresie (40 mg enoksaparyny, 5000 j. dalteparyny) należy podać po 3–4 godzinach od porodu. U pacjentek po przebytej ŻChZZ lub z trombofilią profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się kontynuować przez co najmniej 6 tygodni po porodzie. U innych kobiet profilaktykę kontynuuje się do wypisu ze szpitala, rozważając ponownie potrzebę profilaktyki, jeżeli czas pobytu w szpitalu przekracza 5 dni (zalecenie klasy B).

Jeżeli pacjentka nie chce wykonywać później samodzielnych wstrzyknięć HDCz, w pierwszym lub drugim dniu po porodzie można rozpocząć podawanie doustnego antykoagulantu. Podawanie HDCz można przerwać wtedy, gdy przez 2 kolejne dni międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) mieści się w docelowym przedziale, to jest między 2 a 3. U pacjentek z grupy dużego ryzyka można stosować skojarzoną profilaktykę za pomocą HDCz i PSU, a tę ostatnią metodę wybiera się w przypadku przeciwwskazań do podawania HDCz. Jeżeli leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, PSU powinno się stosować przez co najmniej 6 tygodni po porodzie, a metodę tę można łączyć z podawaniem kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg dziennie (zalecenie klasy C).

Kobiety, u których w czasie ciąży lub położu wystąpi ŻChZZ, należy kierować do hematologa w celu prze-

przewodzenia badań przesiewowych w kierunku trombofilii. Wskazane jest też poradnictwo dotyczące zwiększonego ryzyka w związku ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. U takich pacjentek można natomiast stosować środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen. Poradnictwo powinno również dotyczyć potrzeby profilaktyki w przypadku ewentualnej przyszłej ciąży.

W czasie stosowania HDCz, HNF lub doustnego antykoagulantu nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią (zalecenie klasy C).

Chirurgia ortopedyczna i traumatologia narządu ruchu

Uszkodzenia urazowe

Szczegółowe zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu opracowano w polskim środowisku ortopedycznym z inicjatywy Konsultanta Krajowego ds. Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego oraz opublikowano w miesięczniku „Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja” (2007; 9: 555–652).

Protezoplastyka stawu biodrowego

Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, ryzyko wystąpienia ZZG u pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany dużej stawu oraz pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej wynosi w przybliżeniu 50%. Zakrzepica żył głębokich często pojawia się również w odcinku proksymalnym oraz ZTP. Częstość występowania objawowych incydentów wynosi 2–5%. Z badań dotyczących jawnej klinicznie ZZG i ZTP wynika, że zwiększone ryzyko w okresie pooperacyjnym utrzymuje się przez około 3 miesiące. Niedawne badania, w których oceniano umieralność, potwierdziły jej zwiększenie w ciągu 2–3 miesięcy po planowej wymianie stawu biodrowego (THR, total hip replacement), a największą liczbę zgonów obserwowano w najwcześniejszym okresie po operacji.

Współcześnie THR wykonuje się, stale skracając czas pobytu w szpitalu (3–6 dni), a więc pacjenci są wypisywani w okresie wciąż zwiększonego ryzyka. Większość incydentów klinicznych występuje zatem już po wypisie ze szpitala, a to daje fałszywe wrażenie zmniejszającego się problemu.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują podawanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), fondaparynuksu (może być stosowany u pacjentów z HIT), dabigatranu, rywaroksabanu oraz stosowanie PUP lub technologii impulsów stóp (FIT, foot impulse technology) w połączeniu z PSU. Preferowaną metodą profilaktyki w okresie szpitalnym jest podawanie HDCz, fondaparynuksu dabigatranu lub rywaroksabanu. Stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU stanowi postępowanie alternatywne, równoważne podawaniu HDCz, jeżeli chirurg lub anestezjolog obawia się ryzyka krwawienia u wszystkich lub niektórych pa-

cientów. Metody mechaniczne można wykorzystywać tak długo, jak długo toleruje je pacjent, a następnie zastosować profilaktykę farmakologiczną przez resztę 5-tygodniowego okresu ryzyka. Stosowanie DA wiąże się ze zwiększoną liczbą poważnych powikłań krwotocznych i nie jest zalecane przez KP (zalecenie klasy C1).

Profilaktykę za pomocą HDCz można rozpoczynać przed operacją, a w przypadku dalteparyny również po niej (w omawianym wskazaniu dalteparyna zarejestrowana jest także do podawania po zabiegu operacyjnym), zależnie od przyjętego schematu postępowania (zalecenia klasy A). Podawanie fondaparynuksu (zalecenie klasy A) należy rozpoczynać po co najmniej 6–8 godzinach od operacji. Stosowanie dabigatranu (zalecenie klasy A) powinno się rozpocząć 1–4 godzin od zakończenia zabiegu operacyjnego, natomiast rywaroksabanu — 6–10 godzin po zabiegu (zalecenie klasy A). Profilaktykę trzeba kontynuować przez 4–6 tygodni, zarówno w przypadku podawania HDCz, jak i dabigatranu, rywaroksabanu (zalecenie klasy A) oraz fondaparynuksu (zalecenie klasy C, ekstrapolowane z próby klinicznej dotyczącej złamania szyjki kości udowej).

Planowa wymiana stawu kolanowego

U pacjentów poddawanych THR obserwuje się częste występowanie ZZG w odcinku proksymalnym (18–36%), w przeciwieństwie do osób poddawanych operacji wymiany stawu kolanowego (TKR, total knee replacement), u których zakrzepica wykazuje skłonność do pojawiania się w bardziej dystalnych naczyniach.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują stosowanie HDCz oraz dabigatranu lub rywaroksabanu (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta, patrz: www.thrombosis.pl). Zalecenia klasy B dotyczą fondaparynuksu. Alternatywnym postępowaniem jest stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU (zalecenie klasy B). Sugerowany czas trwania profilaktyki to 4–6 tygodni od chwili zabiegu TKR (zalecenie klasy C1).

Stosowanie DA jest mniej skuteczne niż podawanie HDCz, fondaparynuksu, dabigatranu lub rywaroksabanu. Z wymienionych powodów KP nie rekomenduje profilaktycznego stosowania DA w TKR (zalecenie klasy C1).

Złamania bliższego odcinka kości udowej

U pacjentów operowanych z powodu złamania szyjki kości udowej częstość występowania ZZG (46–60%) oraz śmiertelnego ZTP (2,5–7,5%) jest największa. Okres zwiększonego ryzyka ŻChZZ utrzymuje się przez 2–3 miesiące po operacji pomimo często stosowanej krótkoterminowej profilaktyki, a łączne ryzyko zgonu w ciągu 90 dni wynosi 13%. Po złamaniu szyjki kości udowej ryzyko jest większe od standaryzowanej umieralności w populacji ogólnej, a większość zgonów wywołują incydenty naczyniowe, mimo że u większości pacjentów stosuje się jakąś formę krótkoterminowej profilaktyki.

Zalecenia

Zalecenia klasy A obejmują podawanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), małych dawek HNF albo fondaparynuksu (zalecenie klasy B). W przypadku przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej należy stosować PUP lub FIT w połączeniu z PSU (zalecenie klasy B). Jeżeli może nastąpić opóźnienie leczenia chirurgicznego, należy jak najszybciej po rozpoznaniu złamania rozpocząć profilaktykę za pomocą HDCz bądź PUP lub FIT w połączeniu z PSU (zalecenie klasy C).

Artroskopia stawu kolanowego

Artroskopia stawu kolanowego jest bardzo częstym zabiegiem o różnym zakresie, od prostej procedury diagnostycznej do rozległej naprawy uszkodzonych tkanek miękkich. Zwykle stosuje się opaskę uciskową.

Jeżeli nie przeprowadza się profilaktyki, częstota występowania ZŻG wykrywanej za pomocą rutynowej flebografii lub ultrasonografii podwójnej u pacjentów poddawanych zabiegom artroskopowym wynosi w przybliżeniu 7%, a częstota występowania ZŻG w odcinku proksymalnym — 1,4%. Ryzyko związane z diagnostyczną artroskopią jest minimalne, ale zwiększa się, jeżeli opaskę uciskową założą się na ponad godzinę lub wykonuje się terapeutyczną artroskopię.

Po artroskopii wykonywanej bez profilaktyki przeciwzakrzepowej może też wystąpić objawowa ŻChZZ, ale zdarza się to bardzo rzadko.

Zalecenia

Prosta, diagnostyczna artroskopia: nie zaleca się rutynowej profilaktyki, jeżeli nie występują inne czynniki ryzyka (zalecenie klasy C).

Chirurgia artroskopowa (np. rekonstrukcja więzadeł): do czasu pełnego uruchomienia chorego sugeruje się podawanie HDCz, rozpoczynane przed operacją lub po niej (zalecenie klasy B), a w przypadku przeciwwskazań do HDCz stosowanie PUP (zalecenie klasy C).

Złamania w obrębie kończyn dolnych

U unieruchomionych pacjentów z urazem kończyny dolnej częstota występowania ZŻG wynosi 10–35%, zależnie od rodzaju oraz ciężkości urazu, a ryzyko jawnego klinicznie ZTP — 0,4–2,1%. Nie jest znana częstota występowania objawowych incydentów.

Ta grupa chorych jest tak niejednorodna, że przeprowadzenie badań i sformułowanie zaleceń jest trudne.

Zalecenia

„Konsensus Polski” zaleca stosowanie HDCz w przypadkach urazów leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C I). Profilaktyczne

dawki HDCz powinno się stosować podczas unieruchomienia i 5–7 dni po jego usunięciu (zalecenie klasy C I).

Częstota powikłań zakrzepowo-zatorowych po zastosowaniu HDCz w omawianym wskazaniu zmniejsza się o około 51%. W chwili obecnej nie ma dowodów naukowych wykazujących różnice w efektywności i bezpieczeństwie poszczególnych HDCz stosowanych w dawkach profilaktycznych w przypadkach urazów leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego.

Mnogie obrażenia urazowe

Częstota występowania ZŻG u osób, które doznały poważnego urazu, przekracza 50%, a ZTP jest trzecią pod względem częstoty występowania przyczyną zgonów wśród tych pacjentów, którzy przeżywają dłużej niż jeden dzień. Ryzyko to jest szczególnie duże u pacjentów z urazami rdzenia kręgowego, złamaniami kości miednicy, a także u chorych wymagających leczenia chirurgicznego.

Zalecenia

Zaleca się podawanie HDCz od momentu urazu, jeśli tylko ryzyko krwawienia nie będzie zbyt duże (zalecenie klasy A), a w przypadku przeciwwskazań do HDCz — stosowanie PUP (zalecenie klasy B). Profilaktykę należy kontynuować do czasu pełnego uruchomienia chorego.

Planowe operacje kręgosłupa

Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, częstota występowania ZŻG wykrywanej za pomocą rutynowo wykonywanej flebografii wynosi 18%. W przeglądzie badań dotyczących powikłań u pacjentów poddawanych operacyjnemu usztywnieniu kręgosłupa stwierdzono, że częstota występowania objawowej ZŻG wynosi 3,7%, a ZTP — 2,2%.

Zalecenia

Spośród metod mechanicznych zaleca się PUP (zalecenie klasy B); w farmakoterapii zaś podawanie HDCz (zalecenie klasy B). Profilaktykę rozpoczyna się przed operacją w przypadku PUP lub po operacji w przypadku HDCz, które należy podawać w czasie hospitalizacji (zalecenie klasy C).

Urazy rdzenia kręgowego

Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, częstota występowania niemej klinicznej ZŻG wynosi 35–90%. W tej grupie pacjentów ZTP jest trzecią pod względem częstoty występowania przyczyną zgonów.

Zalecenia

Stosuje się PUP i PSU w połączeniu z HDCz (zalecenie klasy B). Profilaktykę rozpoczyna się PUP i PSU przy przyjęciu do szpitala, HDCz po zmniejszeniu się ryzyka krwawienia do dopuszczalnego (zalecenie klasy C). He-

paryny drobnocząsteczkowe i PUP stosuje się przez 3 miesiące, PSU — dożywotnio (zalecenie klasy C).

Oparzenia

Ryzyko u pacjentów z oparzeniami jest bardzo zróżnicowane, od niewielkiego do dużego. W populacji tej reprezentowane są wszystkie grupy wiekowe. U części pacjentów występują dodatkowe uszkodzenia innych narządów lub choroby współistniejące, które wymagają wielodyscyplinarnego podejścia i intensywnej opieki. Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, częstość występowania ZŻG w rutynowej przesiewowej ocenie za pomocą ultrasonografii podwójnej wynosi 6–27%. Objawowa ŻChZZ występuje u 2,4–7% pacjentów.

Ze względu na brak danych z badań naukowych profilaktyka musi być indywidualizowana, podobnie jak u pacjentów z mnogimi urazami. Zalecenia odnoszące się do pacjentów z oparzeniami są więc ekstrapolowane z tamtej grupy chorych.

Zalecenia

Zaleca się stosowanie HDCz (zalecenie klasy C). Profilaktykę rozpoczyna się, kiedy tylko zostanie to uznane za bezpieczne; czas trwania — dopóki istnieje zwiększone ryzyko u pacjenta (zalecenie klasy C).

Neurochirurgia

Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, częstość występowania bezobjawowej ZŻG wykrywanej w skautygrafii z użyciem znakowanego fibrynogenu wynosi w przybliżeniu 22%, a proksymalną zakrzepicę stwierdza się u 5% chorych. Ryzyko jest szczególnie duże (21–32%) u pacjentów z glejakiem i utrzymuje się przez rok lub dłużej.

Zalecenia

W ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie zaleca się PUP u wszystkich chorych, a metodę tę można łączyć ze stosowaniem PSU (zalecenie klasy A). Dołączenie HDCz wiąże się z poprawą skuteczności (zalecenie klasy A). Stosowanie oraz moment podania HDCz należy jednak indywidualizować ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Torakochirurgia

Zabiegi z zakresu torakochirurgii wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie pooperacyjnym. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u chorych operowanych z powodu nowotworów płuca. Brak jednak prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie oceniających skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii klatki piersiowej.

Rekomendacje oparto na ekstrapolacji badań z chirurgii ogólnej i onkologicznej.

W każdym przypadku planowanego zabiegu z zakresu torakochirurgii, w którym indywidualne ryzyko

rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych oceniono jako umiarkowane lub wysokie, należy zastosować metody profilaktyki przeciwzakrzepowej, takie jak rekomendowane w chirurgii ogólnej (zalecenie klasy C1).

Pacjenci leczenia zachowawczo Neurologia

Ostry udar krwotoczny

Zapobieganie ZŻG/ZTP jest bardzo ważnym elementem opieki nad każdym pacjentem z udarem mózgu. Chorzy z krwotokiem śródmózgowym nie stanowią wyjątku. Mimo że stosowanie PSU jest skuteczne u osób po zabiegach chirurgicznych, nie zweryfikowano ich skuteczności w udarze krwotocznym. Heparyny niefrakcjonowane i HDCz zmniejszają częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwiększając jednocześnie częstość powikłań krwotocznych. Stosowanie HNF i HDCz u chorych z krwotokiem śródmózgowym we wstępnej fazie może się wiązać z nasileniem krwawienia śródmózgowego.

Zalecenia

Autorzy rekomendują stosowanie PSU i PUP od początku udaru krwotocznego (zalecenie klasy B).

Podawanie podskórne HDCz lub małych dawek HNF może nasilić krwawienie śródmózgowe. Dopuszczalne jest jednak stosowanie małych dawek HNF i HDCz po 24 godzinach od początku udaru krwotocznego u chorych obciążonych dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (zalecenie klasy C).

Ostry udar niedokrwienny

Istnieje kilka metod zmniejszających częstość występowania ZŻG/ZTP u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu. Obejmują one stosowanie HDCz, małych dawek HNF, PSU oraz PUP oraz wczesne uruchomienie pacjenta. Chodzenie z asystą lub bez niej nawet 20 m dziennie znacząco redukuje częstość ZŻG. Stosowanie małych dawek HNF i HDCz oceniono w kilku badaniach klinicznych.

Zalecenia

1. Autorzy rekomendują jak najwcześniejsze uruchomienie pacjenta najpierw w obrębie łóżka, a następnie w zakresie stania i chodzenia (zalecenie klasy C).
2. Autorzy rekomendują podskórne stosowanie 40 mg enoksaparyny podanej w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego (preferowana metoda, zalecenie klasy B), podawanej podskórnie HNF 2 razy 5000 j.m. na dobę (zalecenie klasy B) lub innych HDCz (dalteparyna lub nadroparyna) w dawkach profilaktycznych (zalecenie klasy C1).
3. Zaleca się stosowanie PSU oraz PUP jako uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej lub jako metodę z wyboru u chorych, u których antykoagulacja jest przeciwwskazana (zalecenie klasy B).

Ostre schorzenia internistyczne

Ostre choroby, zastoinowa niewydolność serca, choroba układu oddechowego, zakażenia oraz zawał serca wiążą się z dużym ryzykiem ŻChZZ. Na łączne ryzyko wpływają: ograniczenie zdolności poruszania się, nowotwór, zarówno poddawany chemioterapii, jak i nieleczonej w taki sposób (patrz dalej), a także czynniki ryzyka związane z pacjentem, takie jak przebyta ŻChZZ, podeszły wiek, otyłość i zaburzenia krzepnięcia, które mogą być zarówno dziedziczne, jak i nabyte.

W kilku badaniach stwierdzono dużą częstość występowania ŻŻG (28–33%) u osób leczonych w warunkach intensywnej opieki.

W trzech dużych randomizowanych próbach klinicznych u pacjentów ogólnointernistycznych częstość występowania ŻŻG w grupach kontrolnych wynosiła 10–15%. Wykazano, że u hospitalizowanych pacjentów internistycznych bezobjawowa proksymalna ŻŻG wiąże się z większą śmiertelnością niż izolowana ŻŻG w obrębie podudzia.

W wynikach badań autopsyjnych dowodzi się, że tylko 25% pacjentów umierających z powodu ZTP w szpitalach ogólnych przeżyło niedawno operację. Resztę stanowili unieruchomieni pacjenci z chorobami internistycznymi. Łączna umieralność wśród pacjentów z chorobami internistycznymi przyjmowanych do szpitali ogólnych wynosi w przybliżeniu 10%, a około 1 na 10 zgonów szpitalnych (1% wszystkich przyjęć do szpitala) wynika z ZTP. Śmiertelny ZTP jest główną przyczyną nagłych zgonów hospitalizowanych pacjentów. Ocenia się, że przy braku odpowiedniej profilaktyki ŻChZZ śmiertelny ZTP może wystąpić u 1 na 20 hospitalizowanych pacjentów internistycznych.

Zalecenia

U wszystkich pacjentów z ostrą chorobą internistyczną należy rutynowo oceniać ryzyko ŻChZZ i rozważać profilaktykę przeciwzakrzepową. Rozważenia profilaktyki wymagają zwłaszcza pacjenci w wieku powyżej 40 lat z ostrym schorzeniem i/lub ograniczoną zdolnością poruszania się oraz jedną z następujących chorób: ostrą niewydolnością serca w III–IV klasie czynnościowej według New York Health Association (NYHA), chorobą układu oddechowego (niewydolnością oddechową z wentylacją mechaniczną bądź bez niej lub nasileniem przewlekłej choroby układu oddechowego), chorobą nowotworową, ostrą chorobą zakaźną, w tym ciężkim zakażeniem i posocznicą, chorobą reumatyczną, ostrym zawałem serca i nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Profilaktykę należy również przemysleć u pacjentów z ostrą chorobą internistyczną powodującą ograniczone zdolności poruszania się oraz z jednym z następujących czynników ryzyka: ŻChZZ w wywiadach, nowotwór złośliwy lub wiek powyżej 75 lat.

W profilaktyce u pacjentów z ostrą chorobą internistyczną zaleca się (klasa A) stosowanie HDCz (enoksaparyny 40 mg raz dziennie lub dalteparyny 5000 j. raz dziennie), podawanie HNF w dawce 5000 j.m. 3 razy dziennie albo fondaparynuksu 2,5 mg raz dziennie (zalece-

nie klasy B). Zalecenia klasy C I obejmują stosowanie nadroparyny w dawce 2850 j.m. anty-Xa (0,3 ml) raz dziennie w grupie umiarkowanego ryzyka oraz 3800 j.m. anty-Xa (0,4 ml) lub 5700 j.m. anty-Xa (0,6 ml) w grupie dużego ryzyka (dawkowanie poszczególnych leków przeciwzakrzepowych umieszczono na stronie: www.thrombosis.pl, zakładka: dla lekarza, rozdział: edukacja).

Autorzy zalecają **rozważenie** przedłużenia do 28 dni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, po wypisie ze szpitala z zastosowaniem 40 mg enoksaparyny podawanej podskórnie raz na dobę, u pacjentów z ostrą chorobą leczoną zachowawczo, u których utrzymują się czynniki ryzyka ŻChZZ i współistniejące całkowite lub częściowe unieruchomienie (zalecenie klasy B).

Jednocześnie należy ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań tego typu terapii (szczególnie powikłań krwotocznych).

Skuteczność i bezpieczeństwo innych HDCz w omawianym wskazaniu nie było oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych. Autorzy KP uważają jednak, że w przypadku istnienia wskazań do przedłużonej pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, po wypisie ze szpitala można rozważyć stosowanie dalteparyny i nadroparyny oraz fondaparynuksu (zalecenie klasy C I), oceniając jednocześnie prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań tego typu terapii (szczególnie powikłań krwotocznych).

Intensywna opieka

Częstość występowania ŻŻG u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki wynosi 25–32%. U większości z tych chorych występuje kilka czynników ryzyka ŻChZZ, a w przybliżeniu u 5% osób ŻŻG rozwija się przed przyjęciem na oddział intensywnej opieki.

Chorzy ci stwarzają szczególne problemy w profilaktyce ŻChZZ, ponieważ często występują u nich problemy dotyczące wielu układów i narządów, które utrudniają stosowanie rutynowych metod profilaktyki. Na przykład małopłytkowość, niewydolność nerek lub czynne krwawienie (często z przewodu pokarmowego) mogą uniemożliwiać stosowanie profilaktyki farmakologicznej. Z kolei choroba tętnic obwodowych lub amputacja kończyny mogą powodować, że profilaktyka mechaniczna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Paradoksalnie więc w tej grupie pacjentów niektóre standardowe metody profilaktyki są niebezpieczne lub nieskuteczne.

Zalecenia

Zaleca się podawanie HDCz lub małych dawek HNF, chyba że występują przeciwwskazania ograniczające stosowanie tych metod (zalecenie klasy A). Preferowaną metodą jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze. Pacjenci hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii to z reguły osoby z grupy dużego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, w której HDCz mają przewagę nad HNF. Należy rozważyć

zwiększenie dawek HDCz [np. nadroparyny 3800 j.m. anty-Xa (0,4 ml) ml lub 5700 j.m. anty-Xa (0,6 ml) raz na dobę u pacjentów wymagających sztucznej wentylacji z powodu całkowitej niewydolności oddechowej w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc].

U pacjentów z przeciwwskazaniami do profilaktyki farmakologicznej alternatywnym rozwiązaniem jest stosowanie PSU razem z PUP (zalecenie klasy C). Jeżeli nie ma przeciwwskazań, proponuje się łączenie profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej (zalecenie klasy C). U pacjentów z przeciwwskazaniami do profilaktyki należy rozważyć monitorowanie za pomocą ultrasonografii.

Chorzy na nowotwory

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest ważnym i potencjalnie śmiertelnym powikłaniem u pacjentów z nowotworami. W jednym z kliniczno-kontrolnych badań iloraz szans wystąpienia ŻChZZ u osób z nowotworem wyniósł 6,5. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych różni się w zależności od typu nowotworu: u chorych z nowotworami jajnika opisywano śmiertelność na ŻChZZ wynoszącą 120 na 10 000, a u chorych z pierwotnymi nowotworami mózgu oraz rakiem trzustki odpowiednio 117 na 10 000 i 110 na 10 000. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u pacjentów z nowotworem poddawanych operacji jest około 2-krotnie większe niż u pacjentów bez nowotworu. Częstość występowania śmiertelnego ZTP wynosi 1–5%, a bezobjawowej ŻŻG około 30–50%.

Wydaje się, że u ambulatoryjnych chorych z nowotworem poddawanych chemio- lub radioterapii dochodzi do zwiększenia z tym leczeniem wzrostu częstości występowania ŻChZZ. To zwiększone ryzyko zależy od rodzaju guza i stopnia jego zaawansowania. W próbie klinicznej dotyczącej leczenia raka sutka, w której kobiety z grupy dużego ryzyka tego nowotworu przypisywano losowo do podawania placebo lub terapii hormonalnej tamoksyfenem, obserwowano wzrost ryzyka ŻŻG z 0,084% rocznie w grupie otrzymującej placebo do 0,13% w grupie leczonej tamoksyfenem. Wzrost obciążenia zakrzepicą w raku sutka wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy związanej z leczeniem, której częstość występowania wynosi od 1% w chorobie bez zajęcia węzłów chłonnych do 17% w przypadku zaawansowanego, rozsianego procesu nowotworowego. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z innymi typami nowotworów: w pierwotnych nowotworach mózgu opisywano częstość występowania ŻChZZ wynoszącą 8–26%.

Zalecenia

U pacjentów chirurgicznych z nowotworem należy stosować HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A). U chorych z grupy dużego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie po wypisie ze szpitala (czyli u pacjentów z pozostałym rozległym nowotworem lub ŻChZZ w wywiadach) trzeba rozważyć przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową enoksa-

paryną w dawce 40 mg raz dziennie lub dalteparyną stosowaną w dawce 5000 j.m. raz dziennie przez okres do 4 tygodni po operacji (zalecenie klasy A).

U pacjentów z nowotworami hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna zależeć od ryzyka ŻChZZ związanego ze współistniejącą ostrą chorobą. Należy stosować HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) lub HNF (5000 j.m. co 8 h) (zalecenie klasy A).

U pacjentów nowotworowych z cewnikiem wprowadzonym do żyły centralnej istnieje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie zakrzepicy żył głębokich kończyn górnych. Autorzy nie rekomendują jednak rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tym wskazaniu (zalecenie klasy B).

Heparyny drobnocząsteczkowe zaleca się u pacjentów z cewnikiem wprowadzonym do żyły centralnej, gdy współistnieją dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak: przebyta ŻChZZ, zespół antyfosfolipidowy, trombofilia wrodzona oraz uogólniony proces nowotworowy (zalecenie klasy C1).

Pacjent z nowotworem złośliwym bez wywiadu ŻChZZ

U pacjentów z rozpoznany nowotworem złośliwym istnieje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, jednak autorzy nie rekomendują rutynowego stosowania HDCz w tej grupie chorych.

W przypadku współistnienia innych czynników ryzyka rozwoju ŻChZZ u chorych z nowotworem złośliwym należy rozważyć stosowanie Hucz, jeśli prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań krwotocznych jest niskie (zalecenie klasy C).

Autorzy KP zalecają stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem HDCz u chorych otrzymujących chemioterapię inhibitorami angiogenezy (np. talidomid, lenalidomid, bewacyzumab, skojarzoną z deksametazonem) (zalecenie klasy C).

Trombofilia

Wartość pierwotnej profilaktyki u osób z wrodzoną trombofilią, u których nie występują objawy, nie została dotychczas jednoznacznie określona.

Pacjenci z trombofilią wymagają zabezpieczenia w czasie operacji, nawet jeżeli operacja lub uraz są niewielkie, na przykład skręcenie kostki, a także w przypadku występowania dowolnego stanu związanego ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, takiego jak ciąża. Po pierwszym incydencie zakrzepowym dodatkowa profilaktyka jest konieczna u pacjentów z niedoborami naturalnych inhibitorów krzepnięcia lub mnogimi zaburzeniami. U chorych z nabytymi trombofiliami decyzje dotyczące profilaktyki powinno się podejmować indywidualnie (zalecenie klasy C).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatoru tętnicy płucnej (ZTP)

Rozpoznanie

Klinicysta powinien zachowywać czujność kliniczną, pamiętając o możliwości wystąpienia ZZG lub ZTP, które objawiają się odpowiednio bólem kończyny dolnej lub dusznością, ale mogą też być przyczyną słabo nasilonych lub nietypowych objawów, a nawet przebiegać bezobjawowo.

Główną metodą obrazowania, służącą do rozpoznawania lub wykluczania ZZG, jest ultrasonografia żył. Nie zaleca się stosowania tej metody jako metody przesiewowej u chorych na oddziałach zachowawczych. W przypadku podejrzenia ZTP pomocna może być skala Wellsa, oparta na ważonej ocenie 8 parametrów klinicznych, która pozwala sklasyfikować kliniczne prawdopodobieństwo ZTP jako małe, umiarkowane lub duże. Początkowym badaniem krwi w przypadku małego lub umiarkowanego prawdopodobieństwa ZTP powinno być oznaczenie dimeru D metodą ELISA. Badanie to pozwala wykluczyć ZTP. Jeżeli wynik jest prawidłowy, prawdopodobieństwo ZTP jest niezwykle małe. Wzrost stężenia dimeru D jest jednak mało swoisty i oprócz ZTP może następować również w wielu innych sytuacjach, takich jak zawał serca, nowotwory czy posocznica, po operacji, w ciąży oraz po porodzie. Najlepszym badaniem obrazowym w diagnostyce ZTP jest wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Scyntygrafia płuc odgrywa obecnie rolę metody drugiego wyboru, zarezerwowanej dla pacjentów, u których podanie środka kontrastowego mogłoby być niebezpieczne, między innymi chorych z niewydolnością nerek. Na przykład 16-rzędowa spiralna TK umożliwia obrazowanie całej klatki piersiowej w czasie pojedynczego zatrzymania oddechu na mniej niż 10 sekund i pozwala na wykrywanie całego spektrum ZTP, od masywnego zatoru typu jeździec do subsegmentalnego ZTP w rozgałęzieniach tętnic płucnych szóstego rzędu, o średnicy poniżej milimetra.

Rozważania ogólne

Cele leczenia ostrej ZZG obejmują zapobieganie zgonom i inwalidztwu z powodu ZTP, a także zapobieganie nadciśnieniu płucnemu i chorobie żył obwodowych. Dalszym celem jest zapobieganie nawrotom ŻChZZ oraz rozwojowi PNŻ z powodu utrzymującego się upośledzenia drożności żył i/lub dysfunkcji zastawek żylnych. Ostre szerzenie się ZZG i postępujący obrzęk kończyny dolnej mogą spowodować wzrost ciśnienia w obrębie przedziałów międzypowięziowych, prowadząc niekiedy do bolesnego siniczego obrzęku kończyn, zgorzeli żyłnej i utraty kończyny.

Leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów z ZZG początkowe leczenie tylko za pomocą DA wiąże się z niedopuszczalnie dużą często-

ścią występowania nawrotów ŻChZZ. Konieczne jest zarówno początkowe parenteralne podawanie heparyny, jak i późniejsza długotrwała wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa (zalecenie klasy A).

Leczenie ostrej fazy ZZG/ZTP

Dożylne podawanie HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m. na godzinę) musi być poprzedzone podaniem bolusa HNF (nie mniej niż 5000 j.m.). Opisane postępowanie zwykle wymaga hospitalizacji i obecnie rzadko się je stosuje. Jeżeli jednak podaje się HNF w początkowym leczeniu ZZG, szybkie uzyskanie (w ciągu 24 h) i utrzymanie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) w przedziale terapeutycznym (wydłużenie 1,5–2,5 razy w stosunku do wartości kontrolnej) zmniejsza częstość występowania nawrotów zakrzepicy żyłnej (zalecenie klasy A).

Wyniki randomizowanych prób klinicznych wskazują na to, że HDCz podawane podskórnie powinny zastąpić HNF w leczeniu ZZG. Heparyny drobnocząsteczkowe są również skuteczne u pacjentów z ZTP. Leczenie przeciwzakrzepowe należy więc zwykle rozpocząć od podawania HDCz (zalecenie klasy A).

Heparyny drobnocząsteczkowe charakteryzują się stałą zależnością efektu od dawki oraz przewidywalną dostępnością biologiczną po podaniu podskórnym. Nie wymagają monitorowania laboratoryjnego poza oceną liczby płytek. Potrzeba monitorowania aktywności anty-Xa jest ograniczona do indywidualnego dawkowania poszczególnych preparatów w sytuacji niewydolności nerek lub otyłości (patrz szczegółowe informacje o poszczególnych lekach, dostępne w farmakopeach). Leki te można podawać raz na dobę. Te właściwości sprawiają, że HDCz stanowią preferowane leki u pacjentów z niepowikłaną ZZG leczonych w trybie ambulatoryjnym.

Na podstawie dwóch niedawnych prób klinicznych nową możliwością leczenia ZZG i ZTP jest podawanie fondaparinyksu. Lek ten stosuje się raz na dobę. Dotychczas nie stwierdzono, aby wywoływał on HIT.

Dawkę DA powinno się modyfikować w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (docelowy INR 2,5) (zalecenie klasy A).

Wartości INR powyżej 4 wiążą się ze wzrostem częstości występowania powikłań krwotocznych. Podawanie DA można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.

Heparynę niefrakcjonowaną lub HDCz należy podawać przez co najmniej 5 dni, a jej stosowanie przerwać, kiedy u chorego uzyska się stabilne wartości INR w przedziale terapeutycznym (2–3).

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa (przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe)

U pacjentów z pierwszym epizodem ZZG bez utrzymujących się czynników ryzyka podawanie DA należy zasadniczo kontynuować przez 3–6 miesięcy. Chorzy z utrzymującymi się czynnikami ryzyka mogą wymagać dłuższego leczenia. U pacjentów z nawrotem idiopatycznej ZZG leczenie powinno się prowadzić bezterminowo. Optymalna długość doustnego leczenia przeciwzakrzepowego zależy od ryzyka nawrotu ŻChZZ. W procesie podejmowania decyzji dotyczącej zaprzestania długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego (profilaktyki wtórnej) pomocne może być oznaczenie stężenia dimeru D przed planowaną decyzją oraz miesiąc po odstawieniu antykoagulacji, a także stwierdzenie obecności rezydualnych skrzeplin zlokalizowanych w układzie żył głębokich potwierdzonych badaniem ultrasonograficznym (zalecenie klasy C).

Indywidualnie dobierane dawki HDCz można stosować jako leki w szczególnych sytuacjach, takich jak ciąża, kiedy podawanie DA jest przeciwwskazane, a także u pacjentów z chorobą nowotworową, którzy często wykazują oporność na działanie DA oraz u chorych niewspółpracujących, u których istnieją poważne trudności w utrzymaniu terapeutycznych wartości INR podczas stosowania DA (sytuacja ta często dotyczy polskich pacjentów).

Trwają intensywne badania dotyczące przedłużonej (poza minimalny — opisany powyżej okres) wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie można określić jednoznacznych zaleceń wskazujących rodzaj leków, ich dawki oraz okres podawania w przedłużonej wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Zalecenia

W przypadku rozpoznania ZZG w obrębie łydki zaleca się podawanie HDCz, a następnie DA przez 3 miesiące. Idiopatyczną ZZG podudzi należy leczyć przez dłuższy czas (zalecenie klasy A).

Natychmiastowe uruchomienie chorego oraz stosowanie przez co najmniej 2 lata pończoch uciskowych wytwarzających ciśnienie 30–40 mm Hg w okolicy kostki (klasa II) powoduje szybsze ustępowanie bólu i obrzęku, a także ogranicza występowanie PNŻ (zalecenie klasy B). Fondaparynuks jest równie skuteczny i bezpieczny w początkowym okresie leczenia ZZG, jak HDCz lub HNF podawana dożylnie (zalecenie klasy A).

U pacjentów z niewydolnością nerek terapeutyczne dawki HDCz wiążą się z dużym ryzykiem poważnego krwawienia, ponieważ czas półtrwania tych leków jest

wydłużony. U chorych z niewydolnością nerek z kliresem kreatyniny powyżej 30 ml/min można bezpiecznie stosować pełne dawki lecznicze HNF. Mimo że siarczan protaminy skutecznie hamuje krwawienia wywołane przez HDCz w niektórych modelach zwierzęcych, są dostępne jedynie ograniczone dane odnoszące się do ludzi.

Wyrażono pogląd, że w przypadku konieczności pełnej antykoagulacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jako lek przeciwzakrzepowy należy w większości sytuacji wybierać HNF, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z HDCz, a także dobrze znaną skuteczność siarczanu protaminy u pacjentów otrzymujących HNF.

Zasady stosowania HDCz, HNF, fondaparynuksu i DA w przypadkach stabilnego hemodynamicznie ZTP są takie same jak w przypadku leczenia ZZG (zalecenia klasy A). Zalecany minimalny okres wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien jednak w przypadku ZTP wynosić 6 miesięcy (zalecenie klasy C1).

Dopuszczalne jest stosowanie HDCz w wielomiesięcznej profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym epizodem ZZG lub ZTP (zalecenie klasy C). Nie określono jednoznacznie zalecanej dawki. Na podstawie wyników dotychczasowych badań oraz bardzo rozległej codziennej praktyki klinicznej wynosi ona około 50–80% dawki terapeutycznej odpowiedniej HDCz (zalecenie klasy C1).

Jeśli HDCz stosuje się we wtórnej profilaktyce ZZG lub ZTP u chorego ze współistniejącą chorobą nowotworową, zalecana dawka HDCz wynosi 100% dawki terapeutycznej przez pierwszy miesiąc od początku terapii [200 j. dalteparyny/kg mc./dobę — preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub dawki terapeutyczne innych HDCz (zalecenie klasy C1)], następnie około 75–80% dawki terapeutycznej przez 5 kolejnych miesięcy [dalteparyna 150–160 j./kg mc./dobę — preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub 75–80% dawki terapeutycznej innych HDCz (zalecenie klasy C1)], a następnie można podawać HDCz, stosując połowę dawki terapeutycznej (zalecenie klasy C1). Dopuszczalne jest podawanie DA u chorych z wyleczonym procesem nowotworowym.

Leczenie trombolityczne

Tromboliza w zatorowości płucnej

Tromboliza jest wskazana u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z masywnym ZTP, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do tego leczenia (zalecenie klasy A). Można ją rozważać u chorych w stabilnym stanie hemodynamicznym z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją prawej komory ze względu na zwiększone ryzyko zgonu w tej grupie chorych (zalecenie klasy C). Jeżeli tromboliza jest przeciwwskazana, można stosować mechaniczne techniki przezcewnikowe lub otwartą chirurgiczną trombektomię (zalecenie klasy C).

Leczenie trombolityczne w zakrzepicy żył głębokich

Trombolizę przezcewnikową należy rozważać w przypadku ZZG w odcinku proksymalnym, a zwłaszcza zakrzepicy w odcinku udowo-biodrowym u młodych pacjentów z małym ryzykiem krwawienia, gdyż w tej sytuacji ryzyko PNŻ jest większe niż w przypadku bardziej dystalnej ZZG (zalecenie klasy B). Powinno się unikać systemowej trombolizy, ponieważ jest mniej skuteczna, a dłuższy czas terapeutycznej infuzji zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

Chirurgiczna trombektomia

Chirurgiczną trombektomię żylną należy rozważać u pacjentów z objawową ZZG w odcinku udowo-biodrowym, którzy nie są kandydatami do przezcewnikowej trombolizy (zalecenie klasy C).

Mechaniczne zabiegi przezcewnikowe

Przezskórną trombektomię mechaniczną obecnie wykorzystuje się do rozpuszczania, fragmentacji i aspiracji zakrzepów oraz zatorów u pacjentów z ostrą masywną ZZG lub ZTP. Metoda ta najlepiej nadaje się do leczenia świeżych skrzeplin powstałych przed mniej niż 10–14 dniami. Jej skuteczność w dłuższej trwającej chorobie zakrzepowo-zatorowej jest mniej przewidywalna. Nie ma danych na temat wpływu mechanicznych interwencji przezcewnikowych na ścianę naczynia, zastawki żyłne oraz naczynia płucne w krótko- i długoterminowej obserwacji. Uzyskanie takich informacji jest konieczne, aby można było jednoznacznie określić rolę tej metody. Technika ta wymaga dalszej oceny w krótko- i długoterminowych badaniach, a ostatecznie również randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych, zanim będzie można sformułować jakiegokolwiek zalecenia.

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej

Wszczepienie filtra do żyły głównej dolnej jest wskazane u pacjentów z ZTP lub ZZG w odcinku proksymalnym, u których występują przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego lub doszło do powikłań uniemożliwiających kontynuację terapii przeciwzakrzepowej oraz nawrotu ZTP pomimo odpowiedniej terapeutycznej antykoagulacji (zalecenie klasy B). Należy rozważyć wszczepienie filtra u pacjentów z poważnymi urazami lub złamaniami kości miednicy (zalecenie klasy C). Dotychczas nie ustalono wskazań do wprowadzania i usuwania filtrów czasowych.

Nawracająca idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zalecenia

U pacjentów z nawrotem idiopatycznej ŻChZZ należy we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej roz-

ważyć podawanie DA przez czas nieokreślony (zalecenie klasy B). Ustalenie optymalnej intensywności antykoagulacji wymaga dalszych badań.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworem

Zalecenia

Jako początkowe leczenie ŻChZZ u chorych z nowotworem autorzy zalecają podskórne podawanie HDCz w dawce dostosowanej do masy ciała tych osób, zgodnie z zaleceniami producenta (zalecenie klasy A).

Stosowanie HDCz to metoda z wyboru we wtórnej profilaktyce ZZG lub ZTP u pacjenta ze współistniejącą chorobą nowotworową. Zalecana dawka HDCz wynosi 100% dawki terapeutycznej przez pierwszy miesiąc od początku terapii [200 j. dalteparyny/kg mc./dobę — preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub dawki terapeutyczne innych HDCz (zalecenie klasy C1)], następnie około 75–80% dawki terapeutycznej przez 5 kolejnych miesięcy [dalteparyna 150–160 j./kg mc./dobę — preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub 75–80% dawki terapeutycznej innych HDCz (zalecenie klasy C1)], a w dalszej kolejności można zastosować HDCz, podając połowę dawki terapeutycznej (zalecenie klasy C1). Dopuszczalne jest stosowanie DA u chorych z wyleczonym procesem nowotworowym.

Krwawienia i inne powikłania leczenia przeciwkrzepliwego

Najpoważniejszym powikłaniem po stosowaniu heparyn, antagonistów witaminy K (DA) i innych leków przeciwkrzepliwych są krwawienia. Ocenia się, że u około 4,9% pacjentów otrzymujących lecznicze dawki heparyn oraz u 2–3% osób długotrwale przyjmujących DA występują groźne krwawienia wewnętrzne, takie jak krwotok z przewodu pokarmowego, krwiak zaotrzewnowy czy krwawienie śródczaszkowe, które wymagają natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego postępowania przeciwkrwotocznego w warunkach szpitalnych. Krwawienia występują najczęściej u osób w podeszłym wieku, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi (np. nowotworem złośliwym, niewydolnością nerek, chorobą wrzodową), przyjmujących leki upośledzające hemostazę (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne blokujące funkcję płytek krwi), u których leczenie przeciwkrzepliwe nie jest właściwie monitorowane. Przyczyną krwawienia może być także inwazyjny zabieg diagnostyczny lub operacja chirurgiczna, jeżeli nie dostosowano do sytuacji klinicznej dawek leku przeciwkrzepliwego. Częstość powikłań krwotocznych zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu leczenia przeciwkrzepliwego.

W wynikach badań ostatnich lat wskazuje się, że częstość występowania powikłań krwotocznych u pacjentów otrzymujących lecznicze dawki HNF w ciągłym wlewie dożylnym i u chorych, którym wstrzykuje się podskórnie lecznicze dawki HDCz, nie różni się istotnie statystycznie. Podobna jest także częstość występowania krwawień u pa-

pacjentów otrzymujących lecznicze dawki HDCz co 12 i co 24 godziny. U pacjentów przyjmujących DA, u których INR utrzymuje się w przedziale 2,0–3,0, ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień jest o ponad 50% mniejsze niż u pacjentów z INR przekraczających 3,0. Porównanie fondapariny z HNF i enoksaparyną w leczeniu wstępnym ŻChZZ wykazało, że każdy lek niesie takie samo ryzyko (1,1–1,3%) wystąpienia dużych krwawień.

Inne działania niepożądane heparyn, takie jak łagodny hipoadosteronizm, przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i ALAT) w surowicy, odczyn alergiczny i przejściowe łysienie, nie stanowią wskazania do odstawienia heparyny lub wdrożenia dodatkowego leczenia. Przy stosowaniu HNF lub HDCz w dawce dobowej, odpowiednio 20 000 j.m. lub 20 000 j. anty-Xa, dłużej niż 3 miesiące, pojawia się ryzyko wystąpienia osteoporozy. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że ryzyko osteoporozy jest mniejsze przy stosowaniu HDCz niż HNF. Zagadnienia związane z małopłytkowością wywołaną heparyną (HIT) omówiono w odrębnym rozdziale.

Ze stosowaniem pochodnych dihydroksykumaryny bardzo rzadko wiążą się takie działania niepożądane, jak skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancja zimna, priapizm, zwężenie chrząstek tchawicy czy zespół purpurowych stóp. Niegroźnym, ale nieco częściej spotykanym i trudnym do zaakceptowania przez pacjentów przyjmujących DA powikłaniem jest nadmierne wypadanie włosów. Rzadko występujące, ale bardzo niebezpieczne powikłanie stosowania DA to martwica skóry. Dochodzi do niej w 3–10. dobie podawania DA. Martwica skóry stanowi wynik tworzenia się zakrzepów w drobnych żyłach i kapilarach podskórnej tkanki tłuszczowej pośladków, ud, genitaliów, klatki piersiowej, twarzy i kończyn górnych. U podstaw tej patologii leży paradoksalny stan nadkrzepliwości, wynikający z szybko postępującego zmniejszenia aktywności białka C — zależnego od witaminy K, naturalnego inhibitora krzepnięcia, którego biologiczny czas półtrwania wynosi zaledwie około 6 godzin. Do wystąpienia martwicy skóry usposabiają wrodzone niedobory białka C lub S.

Zalecenia

Postępowanie w krwawieniach lub innych powikłaniach spowodowanych zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej (HNF) lub drobnocząsteczkowej (HDCz)

W przypadku wystąpienia dużego krwawienia należy natychmiast zaprzestać stosowanie HNF/HDCz (zalecenie klasy A). Zatrzymanie dożylnego wlewu HNF prowadzi do eliminacji leku z krwioobiegu w ciągu kilkunastu minut. Jeśli natychmiast trzeba odwrócić przeciwkrzepliwy wpływ HNF, podaje się dożylnie środek zobojętniający heparynę — siarczan protaminy. Ponieważ czas eliminacji HDCz z organizmu po jej podskórnym wstrzyknięciu jest znacznie dłuższy niż czas eliminacji HNF podanej dożylnie, a siarczan protaminy słabiej neutralizuje HDCz niż HNF, u pacjentów wymagających zastosowania heparyny, a jednocześnie obarczonych istotnym

ryzykiem wystąpienia krwawień, zaleca się podanie HNF w ciągłym wlewie dożylnym zamiast HDCz we wstrzyknięciach podskórnych (zalecenie klasy C1).

Ponieważ HDCz są eliminowane z ustroju przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek, których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 30 ml/min i którzy wymagają leczniczych dawek heparyn, preferuje się podawanie HNF pod kontrolą pomiarów aPTT (zalecenie klasy C). Jeśli jednak zastosuje się HDCz, konieczna jest kontrola aktywności anty-Xa (zalecenie klasy C).

U osób długotrwale leczonych dużymi dawkami heparyn należy rozważyć zastosowanie preparatów wapnia i alfafalcydolu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia osteoporozy (zalecenie klasy C). Jeśli czas stosowania heparyny przekracza rok, wskazane jest przeprowadzanie badań gęstości kości co 12 miesięcy aż do zakończenia podawania heparyny (zalecenie klasy C1). W przypadku stwierdzenia zmniejszenia masy kostnej u osoby wymagającej kontynuacji stosowania heparyny sugeruje się włączenie alendronianu (zalecenie klasy C1).

Postępowanie w krwawieniach lub innych powikłaniach spowodowanych zastosowaniem antagonistów witaminy K (DA)

W przypadku wystąpienia dużego krwawienia należy natychmiast odstawić DA oraz podać dożylnie witaminę K (5–10 mg) i przetoczyć świeżo mrożone osocze lub koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) (zalecenie klasy C). Jeśli krwawienie zagraża życiu, korzystne może się okazać dożylnie podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VIIa (rVIIa) (zalecenie klasy C).

Jeśli u osoby przyjmującej DA wartość INR istotnie przewyższa górną granicę wyznaczonego zakresu terapeutycznego, ale nie towarzyszą temu powikłania krwotoczne, zaleca się: zmniejszenie lub opuszczenie jednej lub więcej dawek DA, częstsze kontrolowanie INR, ewentualnie podanie doustnie 1–2 mg witaminy K₁, a po powrocie INR do wartości mieszczącej się w zakresie terapeutycznym kontynuację podawania DA w odpowiednio zmniejszonej dawce (zalecenie klasy C).

W przypadku wystąpienia martwicy skóry indukowanej przez DA należy natychmiast odstawić DA i włączyć HNF lub HDCz w dawkach leczniczych (zalecenie klasy C). Powinno się także rozważyć dożylnie podanie witaminy K oraz dożylnie przetoczenie świeżo mrożonego osocza lub koncentratu białka C, lub koncentratu aktywowanego białka C (zalecenie klasy C). Ponowne zastosowanie DA jest możliwe, ale pod warunkiem 10–14-dniowego równoczesnego stosowania heparyny w dawkach leczniczych i DA w bardzo małych dawkach (np. warfaryny 3–5 mg lub acenokumarolu 1–2 mg dziennie przez pierwsze 3–4 dni, następnie minimalnie zwiększając dawkę, aż do osiągnięcia i utrzymania INR w przedziale terapeutycznym) (zalecenie klasy C1).

Pochodne dihydroksykumaryny są przeciwwskazane w ciąży (wykazują działanie teratogenne), natomiast mogą być stosowane w okresie karmienia, ponieważ nie przenikają do mleka matki (zalecenie klasy B).

Nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwkrzepliwe fondaparynuksu (siarczan protaminy nie wykazuje właściwości neutralizujących wobec fondaparynuksu). W przypadku wystąpienia dużego krwawienia zaleca się odstawić fondaparynuks, wyrównywać niedokrwistość przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych, a w przypadku krwawienia zagrażającego życiu należy rozważyć zastosowanie rVIIa (zalecenie klasy C1).

Dabigatran i rywaroksaban

Nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwkrzepliwe dabigatranu lub rywaroksabanu. W przypadku wystąpienia dużego krwawienia zaleca się odstawić dabigatran lub rywaroksaban, podać świeżo mrożone osocze, wyrównywać niedokrwistość przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych, a w przypadku krwawienia zagrażającego życiu należy rozważyć zastosowanie rVIIa (zalecenie klasy C1).

Małopłytkowość wywołana heparyną

Małopłytkowość wywołana heparyną jest ważnym niepożądanym działaniem heparyny. Opisywano występowanie HIT u 1% pacjentów z chorobami internistycznymi, 3% pacjentów po zabiegach chirurgicznych oraz 5% osób poddawanych operacjom kardiochirurgicznym i ortopedycznym, ale stan ten rozpoznawano również w innych populacjach chorych. Najpoważniejszym powikłaniem, stwierdzanym u około 1/3 pacjentów z HIT, jest progresja do jawnej zakrzepicy, która może być przyczyną amputacji lub zgonu. Zakrzepica występuje w dowolnej części łożyska żylnego lub tętniczego. Samoistne krwawienia i wybroczyny w skórze opisywano bardzo rzadko.

Małopłytkowość wywołana heparyną występuje w następstwie ekspozycji na HNF podawaną w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, a także stosowaną w inny sposób (np. wykorzystywaną do przepłukiwania cewników). Heparyny drobnocząsteczkowe także wywołują HIT, ale z 2–3-krotnie mniejszą częstością niż HNF. Wydaje się, że częstość występowania HIT zmniejsza się z powodu rzadszego stosowania HNF i częstszego stosowania HDCz oraz alternatywnych leków przeciwzakrzepowych. Środki zapobiegawcze obejmują podawanie HDCz lub fondaparynuksu zamiast HNF w profilaktyce po zabiegach chirurgicznych, wybieranie świńskiej, a nie wołowej HNF oraz unikanie niepotrzebnej i długotrwałej ekspozycji na HNF. U pacjentów leczonych obecnie lub niedawno heparyną należy podejrzewać HIT, jeżeli liczba płytek zmniejszy się o 30% w stosunku do wartości początkowej przy braku innych przyczyn małopłytkowości. Diagnozę można postawić, jeżeli liczba płytek zmniejszy się o 50% w stosunku do wartości początkowej, zakładając, że nie ma innych przyczyn małopłytkowości. U pacjentów z HIT nie musi występować małopłytkowość, to znaczy liczba płytek nie musi zmniejszyć się poniżej 100 000/ μ l (np. spadek z 350 000/ μ l do 175 000/ μ l). Charakterystycznymi cechami HIT są również nagły spadek liczby płytek przy braku innych przyczyn oraz niewyjaśniona zakrzepica. Objawy występują zwykle po

4–14 dniach od ekspozycji na HNF lub po 8–14 dniach od ekspozycji na HDCz. U pacjentów, którzy otrzymywali heparynę w ciągu ostatnich 100 dni, możliwa jest natychmiastowa HIT po ponownym podaniu HNF lub HDCz. Obserwowano również HIT o opóźnionym początku, kiedy objawy pojawiały się po kilku dniach od przzerwania podawania HNF.

Zalecenia

Wczesne rozpoznanie i leczenie ma duże znaczenie dla poprawy klinicznych wyników terapii. Rozpoznanie HIT opiera się na wszechstronnej interpretacji danych klinicznych i laboratoryjnych.

W ciągu pierwszych 14 dni leczenia należy oceniać liczbę płytek co 2 dni u pacjentów otrzymujących HDCz, codziennie u pacjentów otrzymujących HNF oraz codziennie, jeżeli ryzyko wystąpienia HIT u pacjenta jest duże (zalecenie klasy C). U pacjentów z chorobami internistycznymi i położniczymi otrzymujących tylko HDCz, bez wcześniejszej ekspozycji na HNF, monitorowania liczby płytek nie uważa się już za konieczne. U osób z współistniejącymi chorobami zagrożenie niekorzystnymi klinicznymi wynikami leczenia jest największe. Na wszystkich oddziałach klinicznych, włącznie z na przykład izbą przyjęć/oddziałem pomocy doraźnej, informacja o rozpoznaniu HIT u danego pacjenta oraz wcześniejszej ekspozycji na HNF/HDCz powinna być znana.

W przypadku poważnego podejrzenia HIT należy przeprowadzić badania laboratoryjne (oznaczenie zależnych od heparyny przeciwciał HIT). Służą one do potwierdzenia HIT, ale ich negatywne wyniki nie wykluczają tego rozpoznania. Przydatne jest wykonywanie całego zestawu badań i powtarzanie ich w ciągu kilku dni (zalecenie klasy B). Początkowe decyzje terapeutyczne nie powinny zależeć od dodatniego wyniku badania laboratoryjnego, ale od obrazu klinicznego (małopłytkowości i/lub nowych incydentów zakrzepowo-zatorowych).

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania HIT należy przerwać podawanie HNF i HDCz (zalecenie klasy A). Samo przerwanie stosowania heparyny jest jednak niewystarczające. Ze względu na nasilony stan nadkrzepliwości oraz duże ryzyko zakrzepicy związane z HIT zaleca się, aby wszyscy pacjenci z HIT byli leczeni antykoagulantem innym niż heparyna, takim jak argatroban, lepirudyna, danaparoid lub fondaparynuks (zalecenie klasy C). W Polsce dostępny jest tylko fondaparynuks. Podejmując decyzję kliniczną o terapii, należy uwzględnić różnice między tymi lekami, to znaczy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak eliminacja leku przez nerki lub wątrobę, farmakokinetyka leku, ryzyko krwawienia u pacjenta, wcześniejsza ekspozycja pacjenta na lepirudynę, doświadczenie lekarza z danym lekiem, dostępność leku, krzyżowa reaktywność z przeciwciałami występującymi w HIT itd. Jeżeli w leczeniu stosuje się danaparoid, a codzienne oznaczanie płytek nie wskazuje na zwiększanie się ich liczby w ciągu pierwszych 3 dni, konieczne jest skontrolowanie krzyżowej reaktywności danaparoidu z prze-

ciwciałami obecnymi u pacjenta za pomocą testu czynności płytek, a w przypadku uzyskania dodatniego wyniku przerwanie leczenia. Heparyny drobnocząsteczkowe są przeciwwskazane u pacjentów z HIT (zalecenie klasy A).

W długotrwałym leczeniu przeciwzakrzepowym można stosować DA. Aby uniknąć zgorzeli kończyny lub martwicy skóry wywołanej przez DA, leki te podaje się pacjentom z HIT dopiero po zwiększeniu się liczby płytek do ponad 100 000/ μ l lub do wartości sprzed wystąpienia HIT (zalecenie klasy C). Początkowa dawka powinna być mała (5 mg warfaryny lub 4 mg acenokumarolu) i stosowana jednocześnie z argatrobanem, lepirudyną, danaparydem lub fondaparynyksem przez co najmniej 5 dni. W szczególnych grupach chorych z HIT wymagających antykoagulacji, takich jak kobiety w ciąży, dzieci oraz pacjenci poddawani interwencji wieńcowym lub innym zabiegom naczyniowym, operacjom kardiochirurgicznym bądź hemodializom, trzeba uwzględnić odrębne czynniki dotyczące wyboru leku oraz jego dawki.

Edukacja chorych leczonych doustnymi antykoagulantami

Poprawne stosowanie doustnego antykoagulantu jest szczególnie istotnym elementem leczenia przeciwzakrzepowego i nastręcza wiele trudności w codziennej praktyce lekarskiej. Ocenia się, że w krajach rozwiniętych blisko 1% społeczeństwa jest leczony przeciwzakrzepowo doustnym antykoagulantem. Niestety, aż około 3% tych chorych jest corocznie hospitalizowanych z powodu powikłań krwotocznych. Niepożądane następstwa po stosowaniu doustnego antykoagulantu są najczęstszym polekowym powodem przyjęć szpitalnych spośród wszystkich powikłań farmakoterapii. Podczas najpowszechniej stosowanego systemu leczenia polegającego na pomiarach współczynnika INR i wizytach u lekarza rodzinnego co 3–6 tygodni, tylko 40–60% wszystkich oznaczeń INR mieści się w zakresie pożądanego poziomu antykoagulacji (INR 2,0–3,0). Terapia doustnym antykoagulantem nie może się ograniczyć do zapisania leku i zalecenia okresowych pomiarów INR. Optymalizację skuteczności i bezpieczeństwa leczenia doustnym antykoagulantem należy zapewnić przez skrupulatne przestrzeganie obowiązujących standardów postępowania, stosowanie urządzeń umożliwiających oznaczenie INR w domu oraz programów komputerowych optymalizujących dawkowanie DA.

Wobec narastającej liczby chorych podejmujących leczenie doustnym antykoagulantem celowe jest zwiększenie liczby specjalistycznych ośrodków leczenia przeciwzakrzepowego. Przeznaczone są one do koordynowania i doskonalenia terapii przeciwzakrzepowej.

Skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego w znacznej mierze zależy od świadomej i aktywnej współpracy chorego i jego rodziny. W tym celu nieodzowne jest prowadzenie edukacji chorych według programu zapewniającego przekaza-

nie koniecznych wiadomości i zdobycie przydatnych umiejętności praktycznych. Przystwojenie tych wiadomości jest niezbędne nie tylko dla pacjenta, ale także dla personelu medycznego i rodziny sprawującej opiekę nad chorym leczonym przeciwzakrzepowo. Informacje, które powinny zostać uwzględnione w procesie nauczania, są następujące:

- rodzaje leków przeciwzakrzepowych,
- wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego, korzyści i niebezpieczeństwa,
- istota procesu krzepnięcia krwi,
- sposób i pożądaný zakres działania leków przeciwzakrzepowych na układ krzepnięcia krwi,
- leczniczy zakres współczynnika INR,
- znaczenie systematycznej kontroli laboratoryjnej leczenia,
- konieczność prowadzenia dziennika antykoagulacji,
- wpływ leczenia towarzyszącego,
- wpływ żywienia,
- postępowanie w przypadku krwawienia, zabiegu chirurgicznego i ciąży,
- postępowanie w nagłym zachorowaniu i opuszczeniu przyjęcia leku,
- rozrywki a leczenie przeciwkrzepliwe.

Zakres nauczania można poszerzyć o umiejętność współpracy chorego posługującego się osobistym koagulometrem z programem komputerowym ustalającym indywidualną dawkę doustnego antykoagulantu i kolejny termin jej weryfikacji.

Zasady zamiany długotrwałej terapii doustnymi antykoagulantami na heparyny drobnocząsteczkowe lub heparynę niefrakcjonowaną

Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych związane ze stosowaniem doustnych antykoagulantów u chorych poddawanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym i terapeutycznym (ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wymagających leczenia operacyjnego) zwykle istnieje konieczność modyfikacji dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliowego. Proponowane postępowanie powinno uwzględniać zarówno ryzyko ewentualnych powikłań krwotocznych związanych z wykonaniem planowanego zabiegu, jak i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (w tym nawrotu ŻChZZ) w przypadku odstawienia lub redukcji dawki antykoagulantu. Do grupy chorych dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ należy zaliczyć pacjentów z epizodem ŻChZZ w okresie ostatnich 3 miesięcy, chorych z ŻŻG w przebiegu choroby nowotworowej, pacjentów z ciężkimi postaciami trombofilii (niedobór antytrombiny oraz białka C lub S, zespół antyfosfolipidowy, a także złożone postacie trombofilii) oraz inne sytuacje kliniczne, w których utrzymuje się działanie istotnych czynników ryzyka nawrotu ŻChZZ. Chorzy z małym ryzykiem nawrotu zakrzepicy to najprawdopodobniej pacjenci z przebyłym pojedynczym epizodem

ŻChZZ w okresie dłuższym niż 12 miesięcy — pamiętać jednak należy, że u części pacjentów z tej grupy ryzyko nawrotu ZZG lub ZTP pozostaje trwale podwyższone. Dotyczy to szczególnie osób z idiopatyczną zakrzepicą żylną oraz chorych bez całkowitej rekanalizacji układu żył głębokich stwierdzonej w badaniu ultrasonograficznym, wykonanym pod koniec planowanego okresu wtórnej profilaktyki. Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem to pozostali chorzy niemieszczący się w wymienionych kategoriach.

Obecnie nadal brakuje randomizowanych badań klinicznych pozwalających jednoznacznie określić zalecenia postępowania okołoperacyjnego w grupie chorych stosujących doustne leki antykoagulacyjne w rekomendacji klasy A. Istniejące zalecenia oparto na doświadczeniu ekspertów oraz na prospektywnych badaniach klinicznych dotyczących obserwacji niewielkich liczebnie grup pacjentów.

Zalecenia

U chorych z małym ryzykiem nawrotu ŻChZZ sugeruje się przerwanie terapii antykoagulacyjnej lekami doustnymi przed planowanym dniem zabiegu (na 3 dni w przypadku acenokumarolu i 5 dni w przypadku warfaryny), pozwala to uzyskać zbliżone do prawidłowych wartości INR w dniu operacji. W przypadku utrzymywania się wartości INR powyżej 1,5 w dniu poprzedzającym zabieg zaleca się podanie doustnej dawki witaminy K (1–2 mg). W okresie przed- i pooperacyjnym ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu ŻChZZ związane z przebytem uprzednio epizodem choroby proponuje się stosowanie profilaktycznych dawek HDCz lub HNF do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR (leczenie acenokumarelem lub warfaryną należy wznowić po zabiegu i uzyskaniu zadowalającej hemostazy — zalecenie klasy C1).

W grupie chorych dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ zaleca się odstawienie doustnych leków przeciwkrzepliwych przed zabiegiem (na 3 dni w przypadku acenokumarolu i na 5 dni w przypadku warfaryny) i rozpoczęcie stosowania HDCz w dawkach terapeutycznych (podskórnio) lub terapeutycznych dawek HNF (we wlewie dożylnym). Wlew dożylny heparyny należy zakończyć około 4–5 godzin przed planowanym zabiegiem. Ze względu na możliwość utrzymywania się przedłużonego działania leczniczych dawek HDCz w okresie okołoperacyjnym w przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w 2 wstrzyknięciach na dobę sugeruje się podanie ostatniej dawki HDCz na 24 godziny przed zabiegiem. W przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w jednym wstrzyknięciu dobowym zaleca się podanie ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej na 24 godziny przed zabiegiem i zredukowanie jej o 50% (zalecenie klasy C). Po zabiegu i uzyskaniu prawidłowej hemostazy należy jak najszybciej włączyć dożylny wlew HNF lub też terapeutyczne dawki HDCz jednocześnie z doustnym antykoagulantem — do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR (zalecenie klasy C). U chorych poddawanych niewielkim zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym z małym ryzykiem krwawienia, u których terapię „pomostową” prowadzi się za pomocą terapeutycznych dawek HDCz,

sugeruje się rozpoczęcie leczenia dawkami terapeutycznymi HDCz około 24 godziny po zabiegu (przy prawidłowej hemostazie). U pacjentów poddawanych „dużym” zabiegom chirurgicznym oraz u chorych z dużym ryzykiem krwawienia zaleca się opóźnienie ponownego podawania terapeutycznych dawek HDCz do 48–72 godzin po zabiegu (o ile uzyska się prawidłową hemostazę; w przypadku braku właściwej hemostazy należy postępować na podstawie oceny korzyści stosowania leków i ryzyka powikłań: czasowe zaprzestanie terapii antykoagulacyjnej lub stosowanie dawek profilaktycznych HDCz lub HNF) (zalecenie klasy C).

W grupie chorych umiarkowanego ryzyka nawrotu ŻChZZ sugeruje się odstawienie doustnych leków przeciwzakrzepowych przed zabiegiem (na 3 dni w przypadku acenokumarolu i na 5 dni w przypadku warfaryny) oraz stosowanie leczniczych lub profilaktycznych dawek HDCz lub HNF*. W przypadku dawek leczniczych postępuje się jak u chorych dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku stosowania dawek profilaktycznych — HNF 3 razy 5000 j. podskórnio lub HDCz w dawkach profilaktycznych (rozpoczęcie stosowania — w przypadku gdy INR < 2). W okresie pooperacyjnym w przypadku dawek terapeutycznych HNF lub HDCz należy postępować jak w grupie pacjentów dużego ryzyka. W przypadku dawek profilaktycznych HNF lub HDCz kontynuować terapię dawkami profilaktycznymi (pod warunkiem adekwatnej hemostazy) oraz powrócić do doustnych antykoagulantów (stosowanie HDCz lub HNF zaleca się do momentu powrotu INR do wartości terapeutycznych — zalecenie klasy C).

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku chorych z dużym i umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ, zaprzestając podawania terapeutycznych dawek HDCz tuż przed zabiegiem operacyjnym i po nim, należy każdorazowo rozważyć stosowanie profilaktycznych dawek HDCz w okresie okołoperacyjnym (do momentu uzyskania prawidłowej hemostazy i wdrożenia dawek leczniczych HDCz) (zalecenie klasy C1).

W przypadku zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia i nawrotu ŻChZZ sugeruje się zmniejszenie dawki doustnego antykoagulantu (acenokumarol 2–3 dni przed zabiegiem, warfaryna — 4–5 dni przed zabiegiem) w celu uzyskania wartości INR poniżej 1,5. Po zabiegu należy zwiększyć dawkę doustnego antykoagulantu do czasu uzyskania wartości terapeutycznych, w razie potrzeby w połączeniu ze stosowaniem profilaktycznych dawek HNF lub HDCz (jak wspomniano, nie dotyczy to chorych z dużym lub umiarkowanym ryzykiem nawrotu zakrzepicy) (zalecenie klasy C).

W zabiegach stomatologicznych wymagających jedynie miejscowej kontroli krwawienia zaleca się miejscowe stosowanie środków hemostatycznych, bez przerywania leczenia doustnym antykoagulantem (zalecenie klasy C). W przypadku rozległych zabiegów stomatologicznych lub zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej związanych z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się postępowanie zależne od stopnia ryzyka nawrotu ŻChZZ zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami (zalecenie klasy C).

U chorych z bardzo dużym ryzykiem nawrotu ZTP należy w każdym przypadku przed planowanym zabiegiem chirurgicznym rozważyć wskazania do wszczepienia czasowego (preferowana metoda — zalecenie klasy C1) lub stałego filtru implantowanego do żyły głównej dolnej (zalecenie klasy C1) wspomagającego stosowaną w takich przypadkach terapię przeciwzakrzepową.

*w piśmiennictwie ostatnich lat zwraca uwagę coraz częstsze stosowanie w terapii pomostowej terapeutycznych dawek HDCz/HNF także w grupie pacjentów umiarkowanego ryzyka

PIŚMIENICTWO UZUPEŁNIAJĄCE INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT WYKORZYSTANE W „KONSENSUSIE POLSKIM”:

- Altinbas M, Coskun HS, Er O et al (2004) A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without lowmolecular- weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost*, 2: 1266–1271.
- Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (2008) ACCP Guidelines. 8th Edition. Chest, 133 (Suppl.): 67S–968S.
- Arnason T, Wells PS, Forster AJ (2007) Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 97 (2): 195–201.
- Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacomio O et al (2007) Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the oedema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 18 (2): 131–137.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J et al (2007) for the RIETE Investigators: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 97 (2): 186–190.
- Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ et al (2007) Anticoagulation for three versus six month in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomized trial. *BMJ*, 334: 674.
- Castro DJ, Diaz G, Marti D et al (2007) Monotherapy with enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 18 (2): 173–177.
- Cittanova-Pansard ML, Droupy S, Susen S et al (2005) Prophylaxis of thromboembolic events during urologic surgery. *Annales Francaises d’Anesthesie et de Renimation*, 24: 902–910.
- Comerota AJ, Paolini D (2007) Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis: a strategy of thrombus removal. *Eur J Vasc Surg*, 33 (3): 351–360.
- Davidson BL, Buller H, Decousus H et al (2007) Effect of obesity on outcomes after fonaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost*, 5 (6): 1191–1194.
- Davison SP, Venturi ML, Attinger CE et al (2004) Prevention of venous thromboembolism in the plastic surgery patient. *Plast Reconstr Surg*, 114: 43E–51E.
- DiNisio M, Middeldorp S, Wichers I (2007) Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD004982.
- Eriksson BJ, Dahl OE, Rosencher N et al (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 370: 949–956.
- Eriksson BJ, Dahl OE, Rosencher N et al (2007) Dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 5: 2178–2185.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 358: 2765–2775.
- Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud JM et al (2000) Nadroparin in prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1109–1114.
- Gadisseur AP, Christiansen SC, van der Meer FJ et al (2007) The quality of oral anticoagulant therapy and recurrent venous thrombotic events in the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *J Thromb Haemost*, 5: 931–936.
- Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen RW et al (2007) Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells’ simplified decision rule. *Thromb Haemost*, 97 (1): 146–150.
- Guilbert JP, Manzur DN, Tarrasa MJ et al (2007) Can multislice CT alone rule reliably embolism? A prospective study. *Eur J Radiol*, (Epub ahead of print).
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al (2006) Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*, 119 (12): 1062–1072.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al (2007) Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefit and harms. *Am J Med*, 120 (1): 72–82.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al (2007) Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: THE EXCLAIM Study. *J Thromb Haemost*, (5 Suppl.) 2: O-S001.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al (2008) Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 372: 31–39.
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al (2004) Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol*, 22: 1944–1948.
- Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H et al (2006) Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*, 17 (2): 289–296.
- Keijzer MB, Borm GF, Blom HJ et al (2007) No interaction between factor V Leiden and hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis. Results of meta-analysis of published studies and a large case-only study. *Thromb Haemost*, 97 (1): 32–37.
- Khouli H, Shapiro J, Pham VP et al (2006) Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 21 (6): 352–358.
- Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM et al (2005) The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*, 23: 2130–2135.
- Krauth D, Holden A, Knapic N et al (1987) Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients. *Cancer*, 59: 983–985.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 358: 2776–2786.

31. Lin PH, Zhou W, Dardik A et al (2006) Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg*, 192 (6): 782–788.
32. Lyman GH (2010) Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*, [Epub ahead of print].
33. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology (2007) American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 25: 5490–5505.
34. Monreal M, Falga C, Valle R et al (2006) Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med*, 119 (12): 1073–1079.
35. Monreal M, Munoz FJ, Rosa V et al (2006) Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE registry. *Exp Oncol*, 28 (3): 245–247.
36. Most D, Kozlow J, Heller J et al (2005) Thromboembolism in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 115: 20–30.
37. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J et al (2007) Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med*, 146 (3): 184–187.
38. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al (2006) D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 355 (17): 1780–1789.
39. Prandoni P, Lensing AW, Prins M et al (2002) Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 137 (12): 955–960.
40. Psuja P (2001) Konieczność edukacji chorych leczonych doustnym antykoagulantem. *Acta Haematol Pol*, 32 (1 Suppl.): 220–227.
41. Psuja P (2002) O czym powinien wiedzieć chory otrzymujący leki przeciwzakrzepowe. *Acta Haematol Pol*, 33 (1 Suppl.): 15–26.
42. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P et al (2006) Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*, 4 (11): 2384–2390.
43. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE Clinical Guideline 92 Jan 2010; www.nice.org.uk/gc92.
44. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D et al (2006) Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetric: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol*, 23: 95–116.
45. Sawicki PT (1999) A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working group for the study of patient self-management of oral anticoagulation. *JAMA*, 281: 145–150.
46. Sherman DG, Albert GW, Bladin C et al (2007) The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*, 369 (9570): 1347–1355.
47. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH et al (2006) Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc*, 81: 758–767.
48. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P et al (2006) A randomised study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*, 4 (8): 1693–1700.
49. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T et al (2007) Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 99 (30): 415–420.
50. Slavik RS, Chan E, Gorman SK et al (2007) Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: DETECT trial. *J Trauma*, 62 (5): 1075–1081.
51. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M (2006) Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin*, 22 (6): 1109–1122.
52. Spyropoulos AC (2005) Bridging of oral anticoagulation therapy for invasive procedures. *Curr Hematol Rep*, 4 (5): 405–413.
53. Stefanidis D, Paton BL, Jacobs DG et al (2006) Extended interval for retrieval of vena cava filters is safe and may maximize protection against pulmonary embolism. *Am J Surg*, 192 (96): 789–794.
54. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR (2007) Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol*, 99 (3): 421–423.
55. Testroote M, Stigter WAH, de Visser DC, Janzing HMJ (2008) Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4: CD006681.
56. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wiśniewska J et al (2007) Accuracy of compression ultrasound in screening for deep vein thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost*, 97 (2): 191–194.
57. Turpie AG (2007) Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? *J Thromb Haemost*, 5: 5–11.
58. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B (2000) A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost*, 83: 661–665.
59. Windyga J (2007) Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego. *Medycyna po Dyplomie*, 16 (4): 37–42.
60. Yamagami T, Kato T, Hirota T et al (2007) Evaluation of retrievability of the gunther tulip vena cava filter. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30 (2): 226–231.
61. Young VL, Watson ME (2006) The need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in plastic surgery. *Aesthetic Surg J*, 26: 157–175.
62. Zhang Y, Sun T, He B et al (2007) Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics. *Med Sci Monit*, 13 (1): 20–23.