

***Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej***

***„Konsensus Polski”***

***Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych***

***oraz opiniach polskich ekspertów***

Warszawa 2007

*Tekst Konsensusu Polskiego dedykujemy  
Panu Profesorowi Stanisławowi Filipeckiemu  
wielkiemu animatorowi profilaktyki przeciwzakrzepowej  
obchodzącemu 80 rocznicę urodzin*

*Autorzy*

**Konsensus Polski** objęły swymi auspicjami następujące organizacje i towarzystwa naukowe:

- Polska Fundacja do Walki z Zakrzepicą „THROMBOSIS”
- Stowarzyszenie Pomocy Chorych na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne „THROMBUS”
- Polskie Towarzystwo Angiologiczne
- Polskie Towarzystwo Flebologiczne
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej
- Towarzystwo Chirurgów Polskich
- Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne

**Komitet redakcyjny:**

Przewodniczący: Prof. dr hab. med. Witold Z. Tomkowski

Współprzewodniczący: Prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska, prof. dr hab. med. Paweł Chęciński, prof. dr hab. med. Arkadiusz Jawień, dr n. med. Dariusz Chmielewski

Sekretarz redakcji: Dr n. med. Paweł Kuca

**Członkowie** (w kolejności alfabetycznej):

Prof. dr hab. med. Rajmund Adamiec

Dr n. med. Janusz Burakowski

Prof. dr hab. med. Andrzej Cencora

Prof. dr hab. med. Andrzej Dorobisz

Prof. dr hab. med. Dorota Górecka

Prof. dr hab. med. Andrzej Górecki

Dr n. med. Bogdan Hajduk

Prof. dr hab. med. Jacek Jastrzębski

Prof. dr hab. med. Hubert Kwieciński

Prof. dr hab. med. Alfred J. Meissner

Prof. dr hab. med. Marek Motyka

Prof. dr hab. med. Rafał Nizankowski

Prof. dr hab. med. Piotr Psuja

Prof. dr hab. med. Stanisław Radowicki

Prof. dr hab. med. Stefan Sajdak

Prof. dr hab. med. Walerian Staszkiwicz

Prof. dr hab. med. Janusz Strzelczyk

Doc. dr hab. med. Anetta Undas

Doc. dr hab. med. Tomasz Urbanek

Doc. dr hab. med. Liliana Wawrzyńska

Dr n. med. Jerzy Windyga

Prof. dr hab. med. Wojciech Witkiewicz

Prof. dr hab. med. Jacek Wroński

**Członkowie korespondencyjni** (w kolejności alfabetycznej):

Prof. dr hab. med. Andrzej Borówka

Prof. dr hab. med. Janusz Kłoczko

Prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

Doc. dr hab. med. Maciej Zaniewski

Prof. dr hab. med. Krzysztof Ziaja

## Spis treści:

Skróty.....	5
Wprowadzenie.....	8
• Zastrzeżenie	
• Dowody i klasy zaleceń	
• Kategorie ryzyka	
Problem kliniczny i potrzeba prewencji.....	10
• Chirurgia ogólna	
• Chirurgia naczyniowa	
• Chirurgia urologiczna	
• Chirurgia plastyczna	
• Ginekologia	
• Położnictwo	
• Chirurgia ortopedyczna i traumatologia narządu ruchu. Uszkodzenia urazowe	
• Neurochirurgia	
• Torakochirurgia	
• Pacjenci leczeni zachowawczo	
• Intensywna opieka	
• Chorzy na nowotwory	
• Trombofilia	
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej.....	35
• Rozpoznanie	
• Rozważania ogólne	
• Leki przeciwzakrzepowe	
• Leczenie trombolityczne	
• Chirurgiczna trombektomia	
• Mechaniczne zabiegi przecewnikowe	
• Filtry wszczepiane dożyły głównej dolnej	
• Nawracająca idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo - zatorowa	
• Leczenie żylny choroby zakrzepowo – zatorowej u pacjentów z nowotworem	
• Nadmierne krwawienia i inne powikłania leczenia przeciwkrzepliwego	
• Małopłytkowość wywołana heparyną	
• Edukacja chorych leczonych doustnymi antykoagulantami	
• Zasady zamiany przewlekłej terapii doustnymi antykoagulantami na heparynę drobnocząsteczkową lub heparynę niefrakcjonowaną	
Piśmiennictwo uzupełniające ICS wykorzystane w KP.....	50

### **Skróty (w kolejności alfabetycznej) oraz stosowane terminy**

aPTT – ang. activated partial thromboplastin time, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

BMI – ang. body mass index, wskaźnik masy ciała

DA – doustne antykoagulanty (synonim ang. VKA – vitamin K antagonists, preparaty stosowane w Polsce: acenocumarol i warfaryna)

FIT – ang. foot impulse technology, technologia impulse stóp

HDCz – heparyny drobnocząsteczkowe (synonim ang. LMWH, preparaty stosowane w Polsce: dalteparyna, enoksaparyna i nadroparyna)

HIT – ang. heparin induced thrombocytopenia, małopłytkowość wywołana heparyną

HNF – heparyna niefrakcjonowana, synonim ang. UFH

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

ICS – ang. International Consensus Statement

INR – ang. international normalized ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany

KP – Konsensus Polski

PNŻ – przewlekła niewydolność żylna

PSU – pończochy o stopniowanym ucisku

PUP – przerywany ucisk pneumatyczny

THR – ang. total hip replacement, protezoplastyka stawu biodrowego

TK – tomografia komputerowa

TKR – ang. total knee replacement, protezoplastyka stawu kolanowego

ZTP – zator tętnicy płucnej

ZŻG – zakrzepica żył głębokich

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo - zatorowa

j.m.- jednostki międzynarodowe

**pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa** – stosowanie metod farmakologicznych lub fizycznych u chorych, u których istnieje ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych np. przed zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadkach ostrych chorób internistycznych czy neurologicznych

**leczenie ostrej fazy ZŻG/ZTP** – stosowanie leków w przyjętych dawkach leczniczych w początkowym okresie terapii ZŻG/ZTP trwającym zazwyczaj 5-7 dni

**przewlekła faza terapii ZZG/ZTP** – wielomiesięczne stosowanie antykoagulacji nazwane inaczej wtórną profilaktyką przeciwzakrzepową

**wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa (synonim przewlekłej fazy terapii)** - (kontynuacja leczenia ostrej fazy ZZG/ZTP) – stosowanie leków w przyjętych dla wtórnej profilaktyki dawkach, stanowiące kontynuacje leczenia ostrej fazy ZZG/ZTP

**przedłużona wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa** – stosowanie leków stanowiące kontynuację leczenia (przedłużenie obowiązkowego okresu wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej). Trwają intensywne badania, które określą zarówno grupy leków, dawki oraz okres ich stosowania w tym wskazaniu.

## **Wprowadzenie**

Konsensus Polski (KP) przygotowano na podstawie International Consensus Statement (ICS) (Int Angiol 2006; 25: 101–161). W tekście KP wykorzystano i zacytowano wybrane, przetłumaczone na język polski fragmenty ICS. Każde z zaleceń zamieszczonych w KP zostało przedyskutowane i zaakceptowane przez reprezentatywne grono polskich ekspertów, których nazwiska wymienione są powyżej. 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.

15 czerwca 2007 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.

## **Zastrzeżenie**

Do chwili publikacji dołożono wszelkich starań, aby przedstawione informacje były aktualne i dokładne. Określenie najlepszego sposobu leczenia danego pacjenta jest obowiązkiem lekarza prowadzącego. Autorzy, członkowie komitetu, redaktorzy i wydawcy nie mogą ponosić 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](http://www.thrombosis.pl) i będą aktualizowane przynajmniej raz do roku.

**Przed profilaktycznym lub terapeutycznym zastosowaniem jakichkolwiek leków przeciwzakrzepowych należy w każdym przypadku wnikliwie rozważyć istnienie PRZECIWWSKAZŃ, wymienionych przez ich producenta.**

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.

### **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 odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych należą także do kategorii A.

**Zalecenia klasy B** są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są także 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 C1** 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

ZŻG i ZTP są ważnymi problemami zdrowotnymi, które mogą mieć poważne następstwa. Ostry ZTP może być śmiertelny. W dłuższym czasie nawracający ZTP może wywołać nadciśnienie płucne. Często pomijana jest pozakrzepowa przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) wynikająca z ZŻG, która wiąże się z zastojem żylnym, upośledzeniem drożności żył, zmianami skórnymi i owrzodzeniami. Stan ten wywiera niekorzystny wpływ na jakość życia i przyczynia się do eskalacji kosztów opieki zdrowotnej. W Ameryce Północnej i Europie roczna zapadalność na ZŻG wynosi w przybliżeniu 160 na 100 000, zapadalność na objawowy ZTP nieprowadzący do zgonu stanowi 20 na 100 000, a zapadalność na śmiertelny ZTP wykrywany podczas autopsji 50 na 100 000. Częstość występowania owrzodzeń żylnych wynosi co najmniej 300 na 100 000, a w przybliżeniu 25% przypadków wynika z ZŻG. Łączny roczny koszt leczenia przewlekłej niewydolności żylniej szacuje się na od 600–900 milionów euro w Europie Zachodniej, tj. 1–2% całego budżetu opieki zdrowotnej w tych krajach, do 3 miliardów dolarów w USA.

Pojęcie triady Virchowa, która obejmuje czynniki sprzyjające ŻChZZ: zastój żylny, zmiany składników krwi oraz zmiany w śródbłonku, jest równie aktualne dziś, jak wtedy, kiedy postulowano je w XIX wieku. Wystąpienie ŻChZZ wymaga często współistnienia co najmniej dwóch czynników. Głównymi klinicznymi czynnikami predysponującymi są: unieruchomienie, uraz, operacja, zakażenie, ciąża oraz połów. Do innych czynników predysponujących należą wiek powyżej 40 lat, nowotwór złośliwy, przebyta zakrzepica żylna i przebyty zator tętnicy płucnej, odwodnienie, terapia hormonalna, żyłaki i otyłość. W tle występuje skłonność do zakrzepicy wynikająca z trombofilii. Rodzaj czynnika ryzyka, tj. 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 iż ŻChZZ stanowi atrakcyjny cel dla maksymalnie skutecznej profilaktyki, osiągnięcie tego celu 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 tabeli 1. i 2.

**Tabela 1.** Definicje kategorii ryzyka

Kategoria	Częstość ZŻG w odcinku dystalnym (%)	Częstość ZŻG w odcinku proksymalnym (%)	Częstość śmiertelnego ZTP (%)
Wysokie ryzyko	40 – 80	10-30	> 1
Umiarkowane ryzyko	10-40	1-10	0,1 – 1
Małe ryzyko	< 10	< 1	< 0,1

Kategoria ryzyka związaną jest z częstością ZŻG oraz śmiertelnego 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 chirurgicznych poza chirurgią ortopedyczną

Kategoria ryzyka	Chirurgia ogólna	Ginekologia	Położnictwo *
Wysokie	Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek > 60 lat Poważna operacja z zakresu chirurgii ogólnej, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZŻG/ZTP w wywiadach Trombofilia	Poważna operacja ginekologiczna, wiek > 60 lat  Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat oraz nowotwór lub ZŻG/ZTP w wywiadach Trombofilia	ZŻG/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 ZŻG/ZTP w wywiadach lub leczenie estrogenami	Poważna operacja ginekologiczna, wiek 40–60 lat  Poważna operacja ginekologiczna, wiek < 40 lat oraz leczenie estrogenami Niewielka operacja, wiek > 60 lat	Wiek > 35 lat; cięcie cesarskie; 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 ZŻG u pacjentek położniczych ze stanem przedrzucawkowym i innymi czynnikami ryzyka jest nieznane, ale należy rozważyć profilaktykę. **Ryzyko jest zwiększane przez choroby zakaźne, obecność żylaków 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. ZŻG – zakrzepica żył głębokich; ZTP – zatorowość płucna.			

### **Chirurgia ogólna**

*Ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych zwiększane jest przez wiek, nowotwory złośliwe, przebytą zakrzepicę żylną, 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.*

*Badania przeprowadzone u pacjentów poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy dowodzą, 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 serie 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 jest niezależnym czynnikiem 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 dotyczącej tej grupy. Na podstawie stosunku ryzyka do korzyści oraz ekstrapolacji badań przeprowadzonych u pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka powszechną praktyką w niektórych krajach jest stosowanie 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 powodu innego niż nowotwór złośliwy (szczegółowe informacje znajdują się w tabeli 2). Zaleca się stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A) lub podawanie HNF w dawce 5000 j.m. dwa lub trzy razy dziennie, rozpoczynane przed operacją (zalecenie klasy A). Alternatywną metodą, zwłaszcza u chorych z aktywnym krwawieniem lub zagrożonych jego wystąpieniem, jest ciągle stosowanie PUP i PSU do czasu uruchomienia pacjenta (zalecenie klasy A).

Wysokie ryzyko występuje między innymi u pacjentów w wieku powyżej 40 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka (szczegółowe informacje dotyczące ryzyka znajdują się w tabeli 2). Zaleca się stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A) lub podawanie HNF (5000 j.m., pierwsza dawka na 2 godziny przed operacją, a następnie trzy razy dziennie) (zalecenie klasy A). Preferowaną metodą jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia 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.

Zalecamy rozważenie przedłużania do 28 dni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie ze szpitala u pacjentów po zabiegach wysokiego ryzyka z zakresu chirurgii jamy brzusznej [dalteparyna 5000 jednostek./dobę – preferowana metoda (zalecenie klasy B), enoksaparyna 40 mg/dobę (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 pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (zalecenie klasy C).

### **Chirurgia naczyniowa**

*Pomimo śródoperacyjnego podawania heparyny oraz stosowania innych leków przeciwzakrzepowych w okresie okołoperacyjnym pacjenci poddawani operacjom naczyniowym stanowią grupę umiarkowanego ryzyka. Częstość występowania bezobjawowej ŻŻG w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym w obrębie jamy brzusznej wynosi około 18%, a u pacjentów poddawanych zabiegom rekonstrukcyjnym naczyń obwodowych 15%.*

*Ze względu jednak na brak jednoznacznych dowodów, rutynowe stosowanie profilaktyki farmakologicznej powikłań zakrzepowo-zatorowych u wszystkich chorych kwalifikowanych do naczyniowych operacji rekonstrukcyjnych pozostaje nadal dyskusyjne. Wiąże się to zarówno z powszechnym stosowaniem w okresie około i pooperacyjnym leków antykoagulacyjnych (i często również przeciwplatek) w dawkach leczniczych w tej grupie pacjentów, jak i niejednoznacznymi wynikami dotychczas wykonanych prospektywnych badań klinicznych, z których jedynie część dowodzi skuteczności postępowania profilaktycznego tej grupie. Częstość występowania ŻChZZ wydaje się być 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 zaliczyć należy 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 okołoperacyjne unieruchomienie znaczenie odgrywają również pozostałe czynniki ryzyka ŻChZZ, w zakresie, jak u chorych poddawanych innym zabiegom ogólnochirurgicznym.*

### **Zalecenia**

Rekomenduje się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz lub HNF u wszystkich chorych poddawanych rekonstrukcji naczyniowej, u których występują czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo – zatorowych (zalecenie klasy C). U pozostałych pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ decyzja o ewentualnym wdrożeniu

profilaktyki powinna być podejmowana indywidualnie, biorąc pod uwagę okołoperacyjne leczenie antykoagulacyjne, okres unieruchomienia, postęp rehabilitacji pooperacyjnej, rozległość zabiegu i ewentualne powikłania. (zalecenie klasy C1)

## **Chirurgia urologiczna**

*W latach siedemdziesiątych stwierdzono, że przy braku profilaktyki częstość występowania ŻŻG u pacjentów poddawanych adenomektomii stercza z dostępu zalonowego wynosi 32%, a u pacjentów podawanych przezcewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego 9%. Obecnie częstość występowania objawowej ŻChZZ wynosi 1–5%, a ZTP jest najczęstszą przyczyną zgonu w okresie pooperacyjnym.*

### **Zalecenia**

U chorych poddawanych dużym otwartym zabiegom urologicznym rekomenduje się podawanie HNF dwa lub trzy razy dziennie (zalecenie klasy A) oraz stosowanie w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym metod mechanicznych pod postacią PUP w połączeniu z PSU (B). Alternatywną metodą profilaktyki farmakologicznej HNF jest stosowanie HDCz w dawkach zalecanych przez producenta (zalecenie klasy C).

Brak w chwili obecnej jednoznacznych danych pozwalających określić bezpieczny moment rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej w chirurgii urologicznej (przed czy po operacji). W przypadkach związanych z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych oraz w przypadku 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 niskim 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 sugeruje się rozważenie wdrożenia profilaktyki farmakologicznej HNF lub HDCz (zalecenie klasy C1).

## **Chirurgia plastyczna**

*Występowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej po zabiegach z zakresu chirurgii plastycznej nie jest dokładnie poznane. 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 % spowodowana jest zatorowością płucną. Zasady zapobiegania żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej w chirurgii plastycznej powinny być oparte na postępowaniu ustalonym w chirurgii ogólnej a zagrożenie zakrzepowe oceniane indywidualnie w każdym przypadku.*

### **Zalecenia**

Wczesne uruchomienie, stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku, 5<sup>o</sup> zgięcie nóg w kolanach, regularne zmienianie ułożenia nóg podczas zabiegu oraz właściwą edukację należy zastosować u wszystkich operowanych. We wszystkich przypadkach znieczulenia ogólnego i/lub zabiegu trwającego ponad 1 h należy dodatkowo zastosować 30-60 min przed zabiegiem przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych. Łącznie z metodami fizykalnymi, zapobiegawcze stosowanie heparyn obowiązuje w razie współistnienia dodatkowych czynników zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi a także w szczególnych przypadkach, takich jak: zabiegi trwające ponad 4 h, plastyka brzuszna, zabiegi skojarzone, plastyka uda, otwarcie jam ciała, mastektomia z rekonstrukcją, lipoplastyka brzuszna lub udowa.

W każdym przypadku planowanego zabiegu z akcesu chirurgii plastycznej, w którym indywidualne ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenione jest jako umiarkowane lub wysokie 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 powyżej 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 częstość występowania ŻChZZ jest znacznie mniejsza, jeżeli przyczyną operacji nie jest nowotwór złośliwy lub zabieg jest ograniczony do pochwy. ZTP jest jedną z głównych przyczyn zgonów po operacjach z powodu nowotworów narządu rodowego i odpowiada za mniej więcej 20% zgonów w okresie okołoperacyjnym u kobiet poddawanych histerektomii. Czynniki ryzyka ŻG są takie same, jak w chirurgii ogólnej.*

*Dodatkowe ryzyko ŻChZZ wiąże się ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny, które w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii były przyjmowane przez 18% 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 należy 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 podjęta zostanie decyzja, aby nie przerywać doustnej antykoncepcji, u pacjentki należy stosować taką profilaktykę, jak w grupie umiarkowanego ryzyka. Inne preparaty zawierające estrogeny należy 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 przeszłorna HTZ wywiera mniejszy wpływ na krzepnięcie i wiąże się z mniejszym ryzykiem ŻChZZ niż doustna HTZ.*

### **Zalecenia**

Pacjentki z grupy małego ryzyka: PSU w połączeniu z wczesnym uruchomieniem i odpowiednim nawodnieniem (zalecenie klasy B).

Pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka: HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta), HNF (5000 j.m. co 12 godzin) lub PUP (zalecenia klasy A). Preferowaną metodą jest 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.

Pacjentki z grupy wysokiego ryzyka: zaleca się HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A), HNF (5000 j.m. co 8

godzin) (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

**Tabela 3.** Zalecane strategie postępowania w różnych sytuacjach klinicznych (w wielu z tych sytuacji zaleca się konsultację specjalisty 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 bądź ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki nieotrzymującej przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego; lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy)	Przed porodem: profilaktyczna dawka HDCz ± PSU. Silne 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 nieotrzymującej przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego	Przed porodem: profilaktyczna dawka HDCz + PSU. Po porodzie: leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + PSU.
Przebyty incydent (lub incydenty) ŻChZZ u pacjentki otrzymującej przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe (np. z trombofilią)	Przed porodem: zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę HDCz przed 6 tygodniami ciąży + PSU. Po porodzie: powrót do przewlekłego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania HDCz do czasu uzyskania INR w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + PSU.
Trombofilia (potwierdzona nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych), ale bez przebytej ŻChZZ	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.
Po cięciu cesarskim	Ocena ryzyka ŻChZZ. Jeżeli występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cięcie w trybie nagłym wykonywane po rozpoczęciu się porodu, wiek powyżej 35 lat, duży BMI itd., należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową co najmniej do czasu wypisu ze szpitala.*
Po porodzie drogami natury	Ocena ryzyka ŻChZZ. Jeżeli występują co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak wiek powyżej 35 lat, duży BMI itd., należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową ± PSU co najmniej do czasu wypisu ze szpitala.*
*Jeżeli występują liczne czynniki ryzyka, rozważyć przedłużoną profilaktykę po wypisie ze szpitala.	

*Ciąża jest czynnikiem ryzyka ŻChZZ: częstość występowania tej choroby w ciąży jest dziesięciokrotnie większa niż u kobiet niebędących w ciąży. 40% incydentów ŻChZZ występuje w pierwszym trymestrze ciąży. Okresem największego ryzyka jest połóg. ZTP pozostaje główną bezpośrednią przyczyną zgonów matek w Wielkiej Brytanii. Dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ w ciąży i porożu są: wiek powyżej 35 lat, trombofília, cięcie cesarskie, zabiegi chirurgiczne wykonywane w tym okresie oraz otyłość. Zaleca się, aby we wczesnym okresie ciąży dokonywać u wszystkich kobiet oceny ryzyka ŻChZZ.*

## **Zalecenia**

U kobiet z grupy wysokiego 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 należy oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ w początkowym okresie ciąży lub przed ciążą. Ocenę taką należy powtarzać, 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).

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 zanku 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 wystąpił w związku z czasowym czynnikiem ryzyka, 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 kobiet, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ był związany 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 kobiet z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz w czasie całej ciąży oraz przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy B).

U kobiet otrzymujących długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny ryzyko w czasie ciąży jest bardzo duże (30%). Ze względu na ryzyko embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży, pacjentkom otrzymującym DA należy zalecać zamianę tego leczenia na HDCz, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona. W obu sytuacjach dawka HDCz powinna być zbliżona do dawki stosowanej w leczeniu ŻChZZ (zalecenie klasy B). W przypadku planowania ciąży zalecane jest przejście z DA na HDCz (zalecenie klasy C).

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

Profilaktyka	Enoksaparyna (mg)	Dalteparyna
Prawidłowa masa ciała	40 mg dziennie	5000 jednostek dziennie
Masa ciała < 50 kg	20 mg dziennie	2500 jednostek. dziennie
Masa ciała > 90 kg	40 mg co 12 godzin	5000 jednostek. co 12 godzin
Dawka terapeutyczna	1 mg/kg co 12 godzin	90 jednostek./kg co 12 godzin
RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Wielka Brytania)		

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 oraz niepowściągliwe wymioty oraz otyłość). U wszystkich takich kobiet należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową po porodzie. Przed porodem należy omówić z pacjentką ryzyko

zakrzepicy oraz rozważyć stosowanie PSU (zalecenie klasy C). W przypadku niedoboru antytrombiny profilaktyka zalecana jest od początku ciąży (zalecenie klasy C).

U kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz oraz małej dawki kwasu acetylosalicylowego (75 mg dziennie) od momentu rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Kobiety te są również zagrożone wystąpieniem ŻChZZ i należy kontynuować profilaktykę za pomocą HDCz przez co najmniej 2–5 dni po porodzie. U kobiet z zespołem antyfosfolipidowym, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę należy kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).

Postępowanie w czasie porodu: u pacjentek, które otrzymywały HDCz przed porodem, a chcą rodzić w znieczuleniu zewnątrzoponowym, nakłucie do znieczulenia należy wykonać co najmniej 12 godzin od podania profilaktycznej dawki HDCz oraz 24 godzin od podania dawki terapeutycznej. Z kolei HDCz nie należy 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 cięcie cesarskie 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).

Postępowanie w połogu: rozważając profilaktykę w połogu, oprócz przebytej ŻChZZ i trombofilii należy wziąć pod uwagę również inne czynniki ryzyka — wiek powyżej 35 lat, otyłość, cięcie cesarskie (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 jednostek dalteparyny) należy podać po 3–4 godzinach od porodu. U pacjentek po przebytej ŻChZZ lub z trombofilią profilaktykę przeciwzakrzepową należy kontynuować przez co najmniej 6 tygodni po porodzie. U innych pacjentek profilaktykę należy kontynuować 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 wtedy przerwać, jeśli przez dwa kolejne dni międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) mieści się w docelowym przedziale, tj. między 2 a 3. U pacjentek z grupy wysokiego ryzyka można stosować skojarzoną profilaktykę za pomocą HDCz i PSU, a tę ostatnią metodę należy wybierać w przypadku przeciwwskazań do podawania HDCz. Jeżeli leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, PSU należy 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).

Pacjentki, u których w czasie ciąży lub połogu wystąpi ŻChZZ, należy kierować do hematologa w celu przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku trombofilii. Wskazane jest też poradnictwo dotyczące zwiększonego ryzyka w związku ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. U takich kobiet 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 doustny antykoagulant 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 zostały opracowane w polskim środowisku ortopedycznym z inicjatywy Konsultanta Krajowego ds. ortopedii i traumatologii narządu ruchu i Prezesa Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego oraz opublikowane w miesięczniku „Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja” (2004, 6, 6).*

### **Protezoplastyka stawu biodrowego**

*Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, ryzyko wystąpienia ZŻG u pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany dużego stawu oraz pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej wynosi w przybliżeniu 50%. Często jest również ZŻG w odcinku proksymalnym oraz ZTP. Częstość występowania objawowych incydentów wynosi 2–5%. Z badań dotyczących jawnej klinicznie ZŻG i ZTP wynika, że zwiększone ryzyko w okresie pooperacyjnym utrzymuje się przez mniej więcej 3 miesiące. Niedawne badania, w których oceniano umieralność, potwierdziły jej zwiększenie w ciągu 2–3 miesięcy po planowej wymianie stawu biodrowego (total hip replacement, THR), a największą częstość zgonów obserwowano we 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 więc 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) oraz stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU. Preferowaną metodą profilaktyki w okresie szpitalnym jest podawanie HDCz lub fondaparynuksu. Stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU jest alternatywnym postępowaniem, równoważnym podawaniu HDCz, jeżeli chirurg lub anestezjolog obawia się ryzyka krwawienia u wszystkich lub niektórych pacjentów. Metody mechaniczne można stosować tak długo, jak długo toleruje je pacjent, a następnie zastosować profilaktykę farmakologiczną przez resztę 5-tygodniowego okresu ryzyka. Stosowanie DA wiąże się ze zwiększoną ilością poważnych powikłań krwotocznych i nie jest zalecane przez KP (zalecenie klasy C1).

Profilaktykę za pomocą HDCz można rozpoczynać przed operacją lub po niej, zależnie od przyjętego schematu postępowania (zalecenia klasy A). Podawanie fondaparynuksu należy



rozpoczynać po co najmniej 6–8 godzinach od operacji. Profilaktykę należy kontynuować przez 4–6 tygodni zarówno w przypadku podawania HDCz (zalecenie klasy A), jak i fondaparynuksu (zalecenie klasy C, ekstrapolowane z próby klinicznej dotyczącej złamania szyjki kości udowej).

### **Planowa wymiana stawu kolanowego**

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

#### **Zalecenia**

Zalecenia klasy A obejmują stosowanie HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) albo fondaparynuksu (zalecenie klasy B). Alternatywnym postępowaniem jest stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU (zalecenie klasy B). Zalecany czas trwania profilaktyki to 4-6 tygodni od chwili zabiegu TKR (zalecenie klasy C).

Stosowanie DA jest mniej skuteczne niż podawanie HDCz i fondaparynuksu. Z wymienionych powodów KP nie rekomenduje profilaktycznego stosowania DA w TKR.

### **Złamania bliższego odcinka kości udowej**

*Pacjenci operowani z powodu złamania szyjki kości udowej charakteryzują się największą częstością występowania ZZG (46–60%) oraz śmiertelnego ZTP (2,5–7,5%). 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 jest spowodowana incydentami naczyniowymi, mimo iż u większości pacjentów stosuje się jakąś formę krótkoterminowej profilaktyki.*

#### **Zalecenia**

Zalecenia klasy A obejmują stosowanie 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 prawdopodobne jest opóźnienie leczenia chirurgicznego, jak najszybciej po rozpoznaniu złamania należy 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 stosuje się profilaktyki, łączna częstość występowania ZZG wykrywanej za pomocą rutynowej flebografii lub ultrasonografii podwójnej u pacjentów poddawanych zabiegom artroskopowym wynosi w przybliżeniu 7%, a częstość występowania ZZG w odcinku proksymalnym — 1,4%. Ryzyko związane z diagnostyczną artroskopią jest minimalne, ale zwiększa się, jeżeli opaska uciskowa jest założona przez 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 zaleca 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 częstość występowania ZZG wynosi 10–35%, zależnie od rodzaju oraz ciężkości urazu, a ryzyko jawnego klinicznie ZTP wynosi 0,4–2,1%. Częstość występowania objawowych incydentów jest nieznana.*

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

### **Zalecenia**

KP zaleca stosowanie HDCz w przypadkach urazów leczonych przy pomocy unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C1). Profilaktyczne dawki HDCz zaleca się stosować przez czas trwania unieruchomienia i 5-7 dni po jego usunięciu (zalecenie klasy C1)

## **Mnogie obrażenia urazowe**

*Częstość występowania ZZG u pacjentów, którzy doznali poważnego urazu, przekracza 50%, a ZTP jest trzecią pod względem częstości występowania przyczyną zgonów wśród tych pacjentów, którzy przeżywają więcej 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 chwili 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, częstość występowania ZZG wykrywanej za pomocą rutynowo wykonywanej flebografii wynosi 18%. W przeglądzie badań dotyczących powikłań u pacjentów poddawanych operacyjnemu usztywnieniu kręgosłupa stwierdzono, że częstość występowania objawowej ZZG wynosi 3,7%, a częstość występowania ZTP — 2,2%.*

## **Zalecenia**

Metoda mechaniczna: PUP (zalecenie klasy B); lek: HDCz (zalecenie klasy B); rozpoczęcie profilaktyki: 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, częstość występowania niemej klinicznej ZZG jest rzędu 35 do 90%. W tej grupie pacjentów ZTP jest trzecią pod względem częstości występowania przyczyną zgonów.*

## **Zalecenia**

Metody: PUP i PSU w połączeniu z HDCz (zalecenie klasy B); rozpoczęcie profilaktyki: PUP i PSU przy przyjęciu do szpitala, HDCz po zmniejszeniu się ryzyka krwawienia do dopuszczalnego (zalecenie klasy C); czas trwania: HDCz i PUP 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 ZZG 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**

Lek: HDCz (zalecenie klasy C); rozpoczęcie profilaktyki: kiedy tylko zostanie to uznane za bezpieczne; czas trwania: dopóki ryzyko u pacjenta jest zwiększone (zalecenie klasy C).

## **Neurochirurgia**

*Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, częstość występowania bezobjawowej ZZG wykrywanej w scyntygrafii 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 u wszystkich chorych PUP, 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.

## **Torako chirurgia**

Zabiegi z zakresu torako chirurgii 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 oceniających jednoznacznie skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowych w chirurgii klatki piersiowej.

Rekomendacje oparte są na ekstrapolacji badań z chirurgii ogólnej i onkologicznej.

W każdym przypadku planowanego zabiegu z akcesu torako chirurgii, w którym indywidualne ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenione jest 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 chorym z udarem mózgu. Chorzy z krwotokiem śródmózgowym nie stanowią wyjątku. Mimo, że stosowanie PSU jest skuteczne u chorych po zabiegach chirurgicznych, ich skuteczność w udarze krwotocznym nie została zweryfikowana. HNF 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 wiązać się z nasileniem krwawienia śródmózgowego.*

#### **Zalecenia**

Rekomendujemy 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 podawanie małych dawek HNF i HDCz po 24 godzinach od początku udaru krwotocznego u chorych obarczonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (zalecenie klasy C).

#### **Ostry udar niedokrwienny**

*Istnieje kilka metod zmniejszających częstość 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 ocenione zostało w kilku badaniach klinicznych.*

#### **Zalecenia**

1. Rekomendujemy jak najwcześniejsze uruchomienie pacjenta najpierw w obrębie łóżka, a następnie w zakresie stania i chodzenia (zalecenie klasy C).
2. Rekomendujemy stosowanie podskórne 40 mg enoksapary podanej w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia objawów udaru skrzeplinowego (preferowana metoda, zalecenie klasy B), podawanej podskórnie HNF 2x5000 j.m./dobę (zalecenie klasy B) lub innych HDCz (zalecenie klasy C1).

3. Stosowanie PSU oraz PUP jest rekomendowane jako uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej lub jako metoda z wyboru u chorych, u których antykoagulacja jest przeciwwskazana (zalecenie klasy B)

### **Ostre schorzenia internistyczne**

*Ostre choroby, zastoinowa niewydolność serca, choroby układu oddechowego, zakażenia oraz zawał mięśnia sercowego, wiążą się z dużym ryzykiem ŻChZZ. Na łączne ryzyko wpływają: ograniczenie zdolności poruszania się; nowotwór, zarówno poddawany chemioterapii, jak i nieleczony w taki sposób (patrz niżej); 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 pacjentów leczonych w warunkach intensywnej opieki.*

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

*Badania autopsyjne dowodzą, 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 internistycznych przyjmowanych do szpitali ogólnych wynosi w przybliżeniu 10%, a mniej więcej jeden 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 jednego 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 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, świeżym zawałem mięśnia sercowego i nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Profilaktykę należy również rozważać 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 jednostek raz dziennie),

stosowanie HNF w dawce 5000 j.m. trzy razy dziennie albo fondaparynuksu 2,5 mg raz dziennie (klasa B).

Zalecamy rozważenie przedłużenia do 28 dni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, po wypisie ze szpitala z zastosowaniem 40 mg enoksaparyny podawanej podskórnie 1x/dobę, u pacjentów z ostrą chorobą leczoną zachowawczo, u których utrzymują się czynniki ryzyka ŻChZZ i współistnieje całkowite lub częściowe unieruchomienie (zalecenie klasy B).

### **Intensywna opieka**

*Częstość występowania ZZG u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki wynosi 25-32%. U większości z tych chorych występuje kilka czynników ryzyka ŻChZZ, a w przybliżeniu u 5% pacjentów ZZG rozwija się przed przyjęciem do oddziału intensywnej opieki.*

*Chorzy ci stwarzają szczególne problemy w profilaktyce ŻChZZ, ponieważ często występują u nich problemy dotyczące wielu układów narządów, które utrudniają stosowanie rutynowych metod profilaktyki. Na przykład malopłytkowość, 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 mogą nie być bezpieczne lub skuteczne.*

### **Zalecenia**

Zaleca się podawanie HDCz lub małe dawki 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 w oddziałach intensywnej terapii są z reguły chorymi z grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, w której HDCz mają przewagę nad HNF. Należy rozważyć zwiększenie dawek HDCz.

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



## **Chorzy na nowotwory**

*Szczegółowe zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory zostały opracowane w polskim środowisku onkologicznym z inicjatywy Konsultanta Krajowego ds. chirurgii onkologicznej oraz opublikowane w miesięczniku „Nowotwory” (2007, 57, 2).*

*ŻChZZ jest ważnym i potencjalnie śmiertelnym powikłaniem u pacjentów z nowotworami. W jednym z kliniczno-kontrolnym badaniu iloraz szans wystąpienia ŻChZZ u pacjentów z nowotworem wyniósł 6,5. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych różni się w zależności od typu nowotworu: u chorych z nowotworami jajnika opisywano zapadalność na ŻChZZ wynoszącą 120 na 10 000, a u chorych z pierwotnym 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 mniej więcej dwukrotnie większe niż u pacjentów bez nowotworu. Częstość występowania śmiertelnego ZTP wynosi 1–5% a częstość występowania bezobjawowej ZZG około 30–50%.*

*Wydaje się, że u ambulatoryjnych pacjentów nowotworowych poddawanych chemio- lub radioterapii dochodzi do związanego z tym leczeniem wzrostu częstości występowania ŻChZZ. To zwiększone ryzyko jest zależne 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 ZZG z 0,084% rocznie w grupie placebo do 0,13% w grupie otrzymującej tamoksyfen. 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, rozlanego procesu nowotworowego. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat pacjentów z innymi typami nowotworów: w pierwotnych nowotworach mózgu opisywano częstość występowania ŻChZZ wynoszącą od 8% do 26%.*

*W badaniach chirurgicznych przeprowadzonych w Sztokholmie oceniano potencjalne korzyści z przedoperacyjnej radioterapii w celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych nawrotów u pacjentów z rakiem odbytnicy poddawanych interwencji chirurgicznej. U pacjentów, u których zastosowano radioterapię, częstość występowania ŻChZZ w ciągu trzech miesięcy od tego leczenia i operacji była większa niż wśród pacjentów, których nie leczono w taki sposób (7,5% w porównaniu z 3,5%).*

### **Zalecenia**

U pacjentów chirurgicznych z nowotworem należy stosować HDCz (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta) (zalecenie klasy A). U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie po wypisie ze szpitala (tj. u pacjentów z pozostałym rozległym nowotworem lub ŻChZZ w wywiadach) należy rozważyć przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową enoksaparyną w dawce 40 mg raz dziennie przez okres do 4 tygodni po operacji (zalecenie klasy A).

U pacjentów nowotworowych hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być zależna 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 godzin) (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. Nie rekomendujemy jednak rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (zalecenie klasy B).

HDCz zalecane są 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)

## **Trombofilia**

Wartość pierwotnej profilaktyki u bezobjawowych osób z wrodzoną trombofilią nie została dotychczas jednoznacznie określona.

Pacjenci z trombofilią wymagają zabezpieczenia w czasie operacji, nawet jeżeli operacja lub uraz są niewielkie, np. 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 pacjentów z nabytymi trombofiliami decyzje dotyczące profilaktyki powinny być podejmowane indywidualnie (zalecenie klasy C).

## **Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatoru tętnicy płucnej (ZTP)**

### **Rozpoznanie**

*Klinicysta powinien zachowywać czujność kliniczną, pamiętając o możliwości ZŻG lub ZTP, które manifestują 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 ZŻG jest ultrasonografia żył. Stosowanie tej metody jako metody przesiewowej u chorych w oddziałach zachowawczych nie jest zalecane. 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. Jest to badanie pozwalające 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 mięśnia sercowego, 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, np. 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-jeźdźca do subsegmentalnego ZTP w rozgałęzieniach tętnic płucnych szóstego rzędu, o średnicy poniżej milimetra.*

### **Rozważania ogólne**

*Cele leczenia ostrej ZŻG 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 ZŻG 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 ZŻG początkowe leczenie tylko za pomocą DA wiąże się z niedopuszczalnie dużą częstością występowania nawrotów ŻChZZ. Konieczne jest zarówno początkowe parenteralne podawanie heparyn, jak i późniejsza długotrwała wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa (zalecenie klasy A).

### **Leczenie ostrej fazy ZŻG/ZTP**

Dożylnie podawanie HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m. na godzinę) poprzedzone być musi podaniem bolusa HNF (nie mniej niż 5000 j.m). Opisane postępowanie zwykle wymaga hospitalizacji i jest obecnie rzadko stosowane. Jeżeli jednak stosuje się HNF w początkowym leczeniu ZŻG, szybkie uzyskanie (w ciągu 24 godzin) i utrzymanie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (activated partial thrombolastin time,

APTT) 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 podskórnym powinny zastąpić HNF w leczeniu ZZG. HDCz są również skuteczne u pacjentów z ZTP. Leczenie przeciwzakrzepowe należy więc zwykle rozpoczynać od podawania HDCz (zalecenie klasy A).

HDCz 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 są preferowanymi lekami u pacjentów z niepowikłaną ZZG leczonych w trybie ambulatoryjnym.

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

Dawka DA powinna być modyfikowana 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 rozpoczynać w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.

HNF lub HDCz należy podawać przez co najmniej 5 dni, a jej podawanie przerwać, kiedy u pacjenta uzyskane zostaną 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. Pacjenci z utrzymującymi się czynnikami ryzyka mogą wymagać dłuższego leczenia. U pacjentów z nawrotem idiopatycznej ZZG leczenie powinno być prowadzone bezterminowo. Optymalna długość doustnego leczenia przeciwzakrzepowego zależy od ryzyka nawrotu ŻChZZ. W procesie

podejmowania decyzji dotyczącej zaprzestania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego (profilaktyki wtórnej) pomocne może być oznaczenie stężenia D-dimeru przed planowaną decyzją oraz miesiąc po odstawieniu antykoagencji, a także stwierdzenie obecności rezydualnych skrzepin zlokalizowanych w układzie żył głębokich potwierdzonych badaniem ultrasonograficznym (zalecenie klasy C).

Indywidualnie dobierane dawki HDCz mogą być stosowane jako leczenie 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).

Prowadzone są intensywne badania dotyczące przedłużonej (poza minimalny – opisany powyżej okres) wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań brak jednoznacznych zaleceń dotyczących rodzaju leków, ich dawek oraz okresu 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 dwa 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).

Fondaparynux 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 klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min można bezpiecznie stosować pełne dawki lecznicze HNF. Mimo iż siarczan protaminy skutecznie hamuje

krwawienia wywołane przez HDCz w niektórych modelach zwierzęcych, dostępne są 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 NFH.

Zasady stosowania HDCz, HNF, fondaparuneksu 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 w przypadku ZTP wynosić jednak 6 miesięcy (zalecenie klasy C1).

Dopuszczalne jest stosownie HDCz w wielomiesięcznej profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym epizodem ZZG lub ZTP (zalecenie klasy C). Zalecana dawka nie została jednoznacznie określona. Oceniając dotychczasowe badania oraz bardzo rozległą codzienną praktykę kliniczną wynosi ona około 50-80% dawki terapeutycznej odpowiedniej HDCz (zalecenie klasy C1).

Jeśli HDCz stosowane są 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 jednostek dalteparyny/kg masy ciała/dobę- preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub dawki terapeutyczne innych HDCz (zalecenie klasy C1)], następnie około 75%-80% dawki terapeutycznej przez pięć kolejnych miesięcy [dalteparyna 150-160 jednostek/ /kg masy ciała /dobę – preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub 75%-80% dawki terapeutycznej innych HDCz (zalecenie klasy C1)], a następnie można zastosować HDCz stosując połowę dawki terapeutycznej (zalecenie klasy C1). Dopuszczalne jest stosowanie 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 pacjentów 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, należy rozważyć mechaniczne techniki przezcewnikowe lub otwartą chirurgiczną trombektomię (zalecenie klasy C).

### **Leczenie trombolityczne w zakrzepicy żył głębokich**

Trombolizę przezcewnikową należy rozważać w przypadku ZŻG 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 ZŻG (zalecenie klasy B). Należy unikać systemowej trombolizy, ponieważ jest ona mniej skuteczna, a dłuższy czas terapeutycznej infuzji zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

### **Chirurgiczna trombektomia**

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

### **Mechaniczne zabiegi przezcewnikowe**

Przeskórna trombektomia mechaniczna jest obecnie wykorzystywana do rozpuszczania, fragmentacji i aspiracji zakrzepów oraz zatorów u pacjentów z ostrą masywną ZŻG lub ZTP. Metoda ta nadaje się najlepiej do leczenia świeżych skrzeplin, powstałych przed mniej niż 10–14 dniami. Jej skuteczność w dłużej trwającej chorobie zakrzepowo-zatorowej jest mniej przewidywalna. Nie ma danych na temat wpływu mechanicznych interwencji przezcewnikowych na ścianę naczyń, zastawki żyłne oraz naczynia płucne w krótko- i długoterminowej obserwacji. Uzyskanie takich danych 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 ZŻG 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). Wskazania do wprowadzania i usuwania filtrów czasowych nie zostały na razie ustalone.

### **Nawracająca idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

#### **Zalecenia**

U pacjentów z nawrotem idiopatycznej ŻChZZ należy rozważyć podawanie DA przez czas nieokreślony (zalecenie klasy B). Określenie optymalnej intensywności antykoagulacji wymaga dalszych badań.

### **Leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworem**

#### **Zalecenia**

Jako początkowe leczenie ŻChZZ u pacjentów z nowotworem zalecamy podskórne podawanie HDCz w dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami producenta (zalecenie klasy A). Preferowane jest stosowanie HDCz, ponieważ umożliwia to leczenie ambulatoryjne.

HDCz są metodą z wyboru we wtórnej profilaktyce ZŻG lub ZTP u chorego ze współistniejącą chorobą nowotworową. Zalecana dawka HDCz wynosi 100% dawki

terapeutycznej przez pierwszy miesiąc od początku terapii [200 jednostek dalteparyny//kg masy ciała /dobę- preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub dawki terapeutyczne innych HDCz (zalecenie klasy C1)], następnie około 75%-80% dawki terapeutycznej przez pięć kolejnych miesięcy [dalteparyna 150-160 jednostek/ /kg masy ciała /dobę – preferowana metoda (zalecenie klasy B) lub 75%-80% dawki terapeutycznej innych HDCz (zalecenie klasy C1)], a następnie można zastosować HDCz stosując 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 przewlekle 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. niesterydowe leki przeciwzapalne blokujące funkcję płytek krwi), u których leczenie przeciwkrzepliwie nie jest właściwie monitorowane. Przyczyną krwawienia może być także inwazyjny zabieg diagnostyczny lub operacja chirurgiczna, jeżeli dawki leku przeciwkrzepliwego nie zostały dostosowane do sytuacji klinicznej. Częstość powikłań krwotocznych zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu leczenia przeciwkrzepliwego.*

*Wyniki badań ostatnich lat wskazują, 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 pacjentów otrzymujących lecznicze dawki HDCz w reżimie co 12 i co 24 h. 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 >3,0. Porównanie fondaparynsu 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, przez czas dłuższy niż 3 miesiące, pojawia się ryzyko wystąpienia osteoporozy. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że ryzyko osteoporozy jest mniejsze przy stosowaniu LMWH niż UFH. Zagadnienia związane z małopłytkowością wywołaną heparyną (HIT) zostały omówione w odrębnym rozdziale.*

*Ze stosowaniem pochodnych dihydroksykumaryny wiążą się bardzo rzadko takie działania niepożądane, jak skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancja zimna, priapizm, zwapnienie 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 występującym, ale bardzo niebezpiecznym powikłaniem stosowania DA jest martwica skóry. Dochodzi do niej w 3-10 dobie podawania DA. Martwica skóry jest wynikiem 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 ok. 6 h.*

## **Zalecenia**

### **Postępowanie w krwawieniach lub innych powikłaniach spowodowanych zastosowaniem HNF lub HDCz**

W przypadku wystąpienia dużego krwawienia należy natychmiast zaprzestać stosowania HNF/HDCz (zalecenie klasy A). Zatrzymanie dożylnego wlewu HNF prowadzi do eliminacji leku z krwiobiegu w ciągu kilkadziesiąt minut. Jeśli wymagane jest natychmiastowe odwrócenie przeciwkrzepliwego wpływu 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, sugerowane jest podanie HNF w ciągłym wlewie dożylnym zamiast HDCz we wstrzyknięciach podskórnych (zalecenie klasy C1).

Ponieważ heparyny drobnocząsteczkowe są eliminowane z ustroju przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $<30$  ml/min i którzy wymagają leczniczych dawek heparyn, preferuje się stosowanie HNF pod kontrolą pomiarów APTT (zalecenie klasy C). Jeśli jednak zostanie zastosowana HDCz, konieczna jest kontrola aktywności anty-Xa (zalecenie klasy C).

U pacjentów przewlekle leczonych dużymi dawkami heparyn należy rozważyć zastosowanie preparatów wapnia i alfacalcydolu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia osteoporozy (zalecenie klasy C). Jeśli czas stosowania heparyny przekracza 1 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, należy rozważyć 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 i przetoczyć świeżo mrożone osocze lub koncentrat czynników

zespołu protrombiny (PCC) (zalecenie klasy C). Jeśli krwawienie zagraża życiu, korzystne może okazać się dożylne 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 1 lub więcej dawek DA, częstsze sprawdzanie INR, ewentualnie podanie doustnie 1-10 mg witaminy K<sub>1</sub>, 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). Należy także rozważyć dożylne podanie witaminy K oraz dożylne 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 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 pierwszym (wykazują działanie teratogenne) i trzecim (duże ryzyko krwawień u płodu) trymestrze ciąży, natomiast mogą być stosowane w drugim trymestrze ciąży oraz w okresie karmienia, gdyż nie przenikają do mleka matki (zalecenie klasy B).

### III. Fondaparynuks

Nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwkrzepliwie 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).

### **Małopłytkowość wywołana heparyną**

*Małopłytkowość wywołana heparyną jest ważnym niepożądanym efektem działania heparyny. Opisywano występowanie HIT u 1% pacjentów internistycznych, 3% pacjentów chirurgicznych oraz 5% pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym i ortopedycznym,*

ale stan ten rozpoznawano również w innych populacjach pacjentów. Najpoważniejszym powikłaniem, występującym u około 1/3 pacjentów z HIT, jest progresja do jawnej zakrzepicy, która może być przyczyną amputacji lub zgonu. Zakrzepica może wystąpić w dowolnej części łożyska żylnego lub tętniczego. Samoistne krwawienia i wybroczyny w skórze opisywano bardzo rzadko.

HIT występuje w następstwie ekspozycji na HNF podawaną w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, a także stosowaną w inny sposób (np. wykorzystywaną do przepłukiwania cewników). HDCz także wywołują HIT, ale z dwu- do trzykrotnie mniejszą częstością niż HNF. Wydaje się, że częstość występowania HIT zmniejsza się z powodu rzadszego stosowania HNF, natomiast częstszego stosowania HDCz i alternatywnych leków przeciwzakrzepowych. Środki zapobiegawcze obejmują stosowanie HDCz lub fondaparynuksu zamiast HNF w profilaktyce po zabiegach chirurgicznych, stosowanie świńskiej, a nie wołowej HNF oraz unikanie niepotrzebnej i długotrwałej ekspozycji na HNF. U pacjentów leczonych heparyną lub otrzymujących ją niedawno należy podejrzewać HIT, jeżeli liczba płytek zmniejszy się o 30% w stosunku do wartości początkowej przy braku innych przyczyn małopłytkowości. Rozpoznanie 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, tj. liczba płytek nie musi zmniejszyć się poniżej 100 000 w  $\mu\text{l}$  (np. spadek z 350 000/ $\mu\text{l}$  do 175 000/ $\mu\text{l}$ ). 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 poprzednich 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 przerwania podawania HNF.

## Zalecenia

Wczesne rozpoznanie i leczenie ma duże znaczenie dla poprawy klinicznych wyników leczenia. 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 chorych internistycznych i położniczych otrzymujących tylko HDCz, bez wcześniejszej ekspozycji na HNF, monitorowania liczby płytek nie uważa się już za konieczne. Pacjenci z chorobami współistniejącymi są bardziej zagrożeni niekorzystnymi klinicznymi wynikami leczenia. Wszystkie oddziały kliniczne, włącznie z np. izbą przyjęć/oddziałem pomocy doraźnej, powinny wiedzieć o rozpoznaniu HIT u danego pacjenta oraz wcześniejszej ekspozycji na HNF/HDCz.

W przypadku silnego podejrzenia HIT należy przeprowadzić badania laboratoryjne. Służą one do potwierdzania 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 (tj. małopłytkowości i/lub nowych incydentów zakrzepowo-zatorowych).

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania HIT należy przerwać podawanie HNF i HDCz (zalecenie klasy A). Samo przerwanie podawania 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 leczeniu, należy uwzględnić różnice między tymi lekami, tj. 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 przeciwciałami obecnymi u pacjenta za pomocą testu czynności płytek, a w przypadku uzyskania dodatniego wyniku przerwanie leczenia. HDCz 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 można podawać pacjentom z HIT dopiero po zwiększeniu się liczby płytek, do ponad 100 000 w  $\mu$ l lub do wartości sprzed wystąpienia HIT (zalecenie klasy C). Początkowa dawka powinna być mała (5 mg warfaryny lub 4 mg acenokumarolu) i podawana jednocześnie z argatrobanem, lepirudyną, danaparoidem lub fondaparynuksiem przez co najmniej 5 dni. W szczególnych grupach chorych z HIT wymagających antykoagulacji, takich jak kobiety w ciąży, dzieci oraz pacjenci poddawani interwencjom 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 wrażliwym elementem leczenia przeciwzakrzepowego i nastęcza wiele trudności w codziennej praktyce lekarskiej. Ocenia się, że w krajach rozwiniętych blisko 1% społeczeństwa jest leczona 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 ograniczyć się do zapisania leku i zalecenia okresowych pomiarów INR. Optymalizację skuteczności i bezpieczeństwa leczenia doustnym antykoagulantem należy zapewnić przez skrupulatne przestrzeganie obowiązujących standardów postępowania.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego w znacznej mierze zależy od świadomej i aktywnej współpracy chorego i jego rodziny. W tym celu nieodzowne jest prowadzenie edukacji chorych według programu zapewniającego przekazanie koniecznych wiadomości i zdobycie przydatnych umiejętności praktycznych. Nieodzowne jest przyswojenie tych wiadomości nie tylko przez chorego, ale także przez personel medyczny i rodzinę sprawującą opiekę nad chorym leczonym przeciwzakrzepowo. Informacje, które powinny zostać uwzględnione w procesie nauczania, są następujące:

- rodzaje leków przeciwzakrzepowych
- wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego, 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 może zostać poszerzony o umiejętność współpracy chorego posługującego się osobistym koagulometrem z programem komputerowym ustalającym indywidualną dawkę doustnego antykoagulantu i kolejny termin jej weryfikacji.

### **Zasady zamiany przewlekłej 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) istnieje zwykle konieczność modyfikacji dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego. 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 wysokiego ryzyka nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej zaliczyć należy pacjentów z epizodem ŻChZZ w okresie ostatnich 3 miesięcy, chorych z zakrzepicą żył głębokich 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 (posocznica, przewlekłe unieruchomienie w opatrunku gipsowym u chorego z rozpoznaną zakrzepicą w drugiej kończynie). Chorzy niskiego ryzyka nawrotu zakrzepicy to najprawdopodobniej pacjenci z przebyłym epizodem ŻChZZ w okresie powyżej 6 miesięcy – pamiętać jednak należy że u części pacjentów z tej grupy, ryzyko nawrotu ŻChZZ lub ZTP pozostaje trwale podwyższone. Dotyczy to w szczególności chorych z idiopatyczną zakrzepicą żylną oraz chorych bez całkowitej rekanalizacji układu żył głębokich stwierdzonej w badaniu ultrasonograficznym, wykonanym po koniec planowanego okresu wtórnej profilaktyki. Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem to pozostali chorzy nie mieszczący się w wymienionych uprzednio kategoriach.*

*W chwili obecnej brak jest nadal randomizowanych badań klinicznych pozwalających jednoznacznie określić zalecenia postępowania okołoperacyjnego w grupie chorych stosujących doustne leki antykoagulacyjne w rekomendacji klasy A. Istniejące zalecenia oparte są na doświadczeniu ekspertów oraz na prospektywnych badaniach klinicznych dotyczących obserwacji niewielkich ilościowo grup pacjentów.*

#### **Zalecenia**

U chorych z niskim ryzykiem nawrotu ŻChZZ sugeruje się przerwanie terapii antykoagulacyjnej lekami doustnymi 4 dni przed planowanym dniem zabiegu, co pozwoli uzyskać zbliżone do prawidłowych wartości INR w dniu operacji. W okresie przed i pooperacyjnym ze względu na podwyższone ryzyko nawrotu ŻChZZ proponuje się stosowanie profilaktycznych dawek HDCz lub podskórnie 2x /dobę 5000 j.m. HNF do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR (leczenie acenokumerolem lub warfaryną należy wznowić po zabiegu i uzyskaniu zadowalającej hemostazy – zalecenie klasy C).

W grupie chorych średniego ryzyka nawrotu ŻChZZ sugeruje się odstawienie doustnych leków przeciwkrzepliwych na 4 dni przed zabiegiem oraz włączenie na 2-3 dni przed planowaną procedurą 2-3 x /dobę 5000 j.m. HNF we wstrzyknięciach podskórnych lub dawek profilaktycznych HDCz. W okresie pooperacyjnym sugeruje się kontynuowanie profilaktyki



przeciwwkrzepowej HDCz lub HNF w dawkach profilaktycznych oraz ponowne włączenie doustnych antykoagulantów (stosowanie HDCz lub HNF zalecane jest do momentu powrotu INR do wartości terapeutycznych – zalecenie klasy C).

W grupie chorych wysokiego ryzyka nawrotu ŻChZZ sugeruje się zaprzestanie leczenia doustnym antykoagulantem na 4 dni przed planowanym zabiegiem i rozpoczęcie stosowania heparyny niefrakcjonowanej we wlewie dożylnym lub podawanie terapeutycznych dawek HDCz. Wlew dożylny heparyny zakończyć należy na około 5 godzin przed planowanym zabiegiem a stosowanie podskórnych dawek HDCz na 12-24 godziny od momentu operacji (zalecenie klasy C).

Według niektórych badaczy, ze względu na utrzymujący się przewlekły efekt antykoagulacyjny stosowanych w dawkach terapeutycznych HDCz w schemacie 2x na dobę, podanie ostatniej dawki przedoperacyjnej powinno nastąpić rano w dniu poprzedzającym zabieg, a w przypadku stosowania 1x na dobę poranna dawka HDCz w dniu poprzedzającym zabieg powinna zostać zredukowana o połowę (zalecenie klasy C).

Po zabiegu i uzyskaniu prawidłowej hemostazy zaleca się jak najszybsze włączenie dożylnego wlewu HNF lub terapeutycznych dawek HDCz jednocześnie z doustnym antykoagulantem do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR >2 (zalecenie klasy C).

W przypadku zabiegów związanych z niskim ryzykiem krwawienia i niskim ryzykiem nawrotu ŻChZZ sugeruje się zmniejszenie dawki doustnego antykoagulantu na 4-5 dni przed zabiegiem celem uzyskania wartości INR <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 chorych z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem nawrotu zakrzepicy) – (zalecenie klasy C).

W zabiegach stomatologicznych wymagających jedynie miejscowej kontroli krwawienia sugeruje się płukanie jamy ustnej roztworem kwasu traneksamowego lub ε-aminokapronowego, 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 przedstawionymi powyżej zaleceniami (zalecenie klasy C).

U chorych z bardzo wysokim ryzykiem nawrotu ZTP należy w każdym przypadku przed planowanym zabiegiem chirurgicznym rozważyć wskazania do wszczęcia czasowego (preferowana metoda – zalecenie klasy C1) lub stałego filtra implantowanego do żyły głównej dolnej (zalecenie klasy C1), wspomagającego stosowaną w takich przypadkach terapię przeciwwkrzepową.

### **Piśmiennictwo uzupełniające ICS wykorzystane w KP:**

1. Arnason T, Wells PS, Forster AJ: Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007; 97 (2): 195 – 201.
2. Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogicomo O i wsp.: 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* 2007; 18 (2): 131 – 137.
3. Blanco – Molina A, Trujillo – Santos J, Criado J i wsp. for the RIETE Investigators: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97 (2): 186 – 190.
4. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ i wsp.: Anticoagulation for three versus six month in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomized trial. *BMJ* 2007; Feb 8 (Epub ahead of print).
5. Castro DJ, Diaz G, Marti D i wsp.: Monotherapy with enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18 (2): 173 – 177.
6. Cittanova –Pansard ML, Droupy S, Susen S i wsp.: Prophylaxis of thromboembolic events during urologic surgery. *Annales Francaises d’Anesthesie et de Renimation* 2005; 24; 902-910.
7. Comerota AJ, Paolini D: Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis: a strategy of thrombus removal. *Eur J Vasc Surg* 2007; 33 (3): 351 – 360.
8. Davidson BL, Buller H, Decousus H i wsp.: Effect of obesity on outcomes after fonaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost* 2007 Jun; 5(6): 1191-1194.
9. Davison SP, Venturi ML, Attinger CE i wsp.: Prevention of venous thromboembolism in the plastic surgery patient. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 43E-51E.
10. DiNisio M, Middeldorp S, Wichers I: Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Jan 24; (1): CD004982.
11. Gadisseur AP, Christiansen SC, van der Meer FJ i wsp.: The quality of oral anticoagulant therapy and recurrent venous thrombotic events in the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *J Thromb Haemost* 2007; Jan 9 (Epub ahead of print).
12. Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen RW i wsp.: Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells’ simplified decision rule. *Thromb Haemost* 2007; 97 (1): 146 – 150.
13. Guilabert JP, Manzur DN, Tarrasa MJ i wsp.: Can multislice CT alone rule reliably embolism? A prospective study. *Eur J Radiol* 2007; Jan 18 (Epub ahead of print).
14. Hull RD, Pineo GF, Brant RF i wsp.: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119 (12): 1062 – 1072.

15. Hull RD, Pineo GF, Brant RF i wsp.: Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefit and harms. *Am J Med* 2007; 120 (1): 72 – 82.
16. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: THE EXCLAIM Study. *J Thromb Haemost* 2007;5 Supplement 2: O-S001.
17. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H i wsp.: 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* 2006 Feb; 17 (2): 289-296.
18. Keijzer MB, Borm GF, Blom HJ i wsp.: 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* 2007; 97 (1): 32 – 37.
19. Khouli H, Shapiro J, Pham VP i wsp.: Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2006; 21 (6): 352 – 358.
20. Lin PH, Zhou W, Dardik A i wsp.: Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 2006; 192 (6): 782 0 788.
21. Monreal M, Falga C, valle R i wsp.: Venous thromboembolism inpatients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006; 119 (12): 1073 – 1079.
22. Monreal M, Munoz FJ, Rosa V i wsp.: Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE registry. *Exp Oncol* 2006; 28 (3): 245 - 247.
23. Most D, Kozlow J, Heller J i wsp.: Thromboembolism in plastic surgery. *Plast Rekontr Surg* 2005; 115: 20E-30E.
24. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, Turpie AG.: Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med*. 2007;146(3):184-7
25. Palareti G, Cosmi B, Legnani C i wsp.: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (17): 1780 – 1789.
26. Prandoni P, Lensing AW, Prins M i wsp.: Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137 (12): 955 – 960.
27. Psuja P: Konieczność edukacji chorych leczonych doustnym antykoagulantem. *Acta Haematol Pol* 2001; 32 (Supl 1): 220-227.
28. Psuja P: O czym powinien wiedzieć chory otrzymujący leki przeciwzakrzepowe. *Acta Haematol Pol* 2002; 33 (Supl 1): 15-26.
29. Rasmusen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P i wsp.: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006 Nov; 4(11): 2384-2390.

30. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D i wsp.: Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 95-116.
31. Sawicki PT: 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* 1999; 281: 145-150.
32. Sherman DG, Albert GW, Bladin C i wsp.: 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* 2007 Apr 21; 369 (9570): 1347-1355.
33. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P i wsp.: 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* 2006 Aug; 4 (8): 1693-1700.
34. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T i wsp.: Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007; 99 (30): 415 – 420.
35. Slavik RS, Chan E, Gorman SK i wsp.: Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: DETECT trial. *J Trauma* 2007 May; 62(5): 1075-1081.
36. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. : Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1109-22.
37. Spyropoulos AC. : Bridging of oral anticoagulation therapy for invasive procedures. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(5):405-13.
38. Stefanidis D, Paton BL, Jacobs DG i wsp.: Extended interval for retrieval of vena cava filters is safe and may maximize protection against pulmonary embolism. *Am J Surg* 2006; 192 (6): 789 – 794.
39. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR: Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (3): 421 0 423.
40. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wisniewska J i wsp.: Accuracy of compression ultrasound in screening for deep vein thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost* 2007; 97 (2): 191 – 194.
41. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B: A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661-665.
42. Windyga J. Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego. *Medycyna po Dyplomie* 2007; 16/4:37-42.
43. Yamagami T, Kato T, Hirota T i wsp.: Evaluation of retrievability of the gunther tulip vena cava filter. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30 (2): 226 – 231.
44. Young VL, Watson ME: The need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in plastic surgery. *Aesthetic Surg J* 2006; 26: 157-175.

45. Zhang Y, Sun T, He B i wsp.: Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics. *Med Sci Monit* 2007 Jan; 13(1): CR20-23.