

Profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób w podeszłym wieku.

Primary prophylaxis of venous thromboembolism in the elderly

Maciej Ciebiada¹, Marcin Barylski², Dorota Kierszniewska-Stępień¹,
Małgorzata Górską-Ciebiada³

¹ Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), pod postacią zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i jej najgroźniejszego powikłania, jakim jest zatorowość płucna, jest niejednokrotnie powodem hospitalizacji, bardzo często występuje u chorych hospitalizowanych z powodu innych wskazań i jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów, której można zapobiec poprzez przestrzeganie zaleceń profilaktyki. Ryzyko jej wystąpienia wzrasta wraz z wiekiem. W artykule przedstawiono najnowsze dane epidemiologiczne i zasady pierwotnej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych w podeszłym wieku leczonych zachowawczo. *Geriatrics 2012; 6: 144-152.*

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, zakrzepica żylna, profilaktyka pierwotna, wiek podeszły

Abstract

Venous thromboembolism (VTE), in the form of deep vein thrombosis of lower limbs and it's the most dangerous complication which is a pulmonary embolism constitutes a frequent reason of hospitalization, often occurs in patients hospitalized due to the other causes and is one of the most common cause of death which can be prevented by profilactic treatment. Its frequency increases with patients' age. The article presents the latest epidemiological data and the principle of prevention of venous thromboembolism in elderly patients treated conservatively. *Geriatrics 2012; 6: 144-152.*

Keywords: pulmonary embolism, vein thrombosis, primary prophylaxis, elderly

Definicja

Zakrzepica żył głębokich oznacza powstanie zakrzepów w układzie żył znajdujących się pod powiezią głęboką (żyły głębokie) i najczęściej rozwija się w obrębie kończyn dolnych. Określenie to obejmuje także zakrzepicę żył biodrowych i przeszywających. Pojęcie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oznacza zakrzepicę żył głębokich i jej powikłanie pod postacią zatorowości płucnej [1,2].

Epidemiologia

Podeszły wiek jest jednym z czynników predysponujących do wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W populacji ogólnej krajów Ameryki Północnej i Europy roczna zapadalność na zakrzepicę żył głębokich szacowana jest na 120-350 tysięcy przypadków (108-120/100000 mieszkańców/rok) [2,3]. Natomiast zapadalność na zatorowość płucną nieprowadzącą do zgonu wynosi około 20/100000 mieszkańców/rok, a zapadalność na zatorowość płucną prowadzącą do zgonu i rozpoznawaną w czasie

autopsji wynosi 50/100000/rok [4,5]. Częstość ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem [1-4,6] i wynosi od 25 przypadków/100000 mieszkańców/rok u osób poniżej 40 roku życia do około 300/100000 mieszkańców/rok u osób w wieku 85-89 lat, co stanowi 70% wszystkich przypadków ŻChZZ [7].

Aż 75% incydentów zakrzepowo-zatorowych jest następstwem hospitalizacji [8]. Zakrzepica żył głębokich rozwija się u 10-15% chorych przyjmowanych do szpitala z powodów internistycznych i 28-33% chorych leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej. W przypadku współwystępowania choroby nowotworowej iloraz szans wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego jest wysoki i wynosi ok. 6.5 [3,4].

Zatorowość płucna, będąca powikłaniem zakrzepicy żyłnej, od wielu lat jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów wśród osób hospitalizowanych [6] oraz wiodącą przyczyną zgonów w okresie pooperacyjnym i połogu. Częstość występowania ZP szacowana jest na 0,5/1000/rok, a ryzyko zgonu z powodu tej choroby u osób nieleczonych jest wysokie i waha się od 15 do 25% [2]. Ryzyko ulega istotnemu zmniejszeniu (do 3-8%) w przypadku szybkiej i poprawnej diagnostyki oraz zastosowania odpowiedniego leczenia [10].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa często początkowo przebiega w sposób utajony a jej pierwszym objawem może być nagły zgon, któremu można skutecznie zapobiec stosując odpowiednie metody profilaktyki i leczenia [2,9,10]. Niestety, ze względu na niedocenianie zagrożeń wynikających z ŻChZZ i obawę przed wystąpieniem powikłań krwotocznych związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym odpowiednia profilaktyka nadal stosowana jest u zbyt małego odsetka chorych [2,10]. Mimo znajomości skali zagrożenia i ryzyka powikłań, tylko u 66% pacjentów w oddziałach chirurgicznych i u 35% pacjentów w oddziałach internistycznych obarczonych wysokim ryzykiem ŻChZZ rzeczywiście profilaktyka była stosowana [10].

Patogeneza

Zakrzepica żył głębokich rozwija się w następstwie zwolnienia przepływu krwi w naczyniach i/lub uszkodzenia śródbłonka naczyń i/lub stanów nadkrzepliwości krwi (triada Virchowa) [1]. Do uszkodzenia ściany naczynia może dojść w następstwie urazu, nacieku nowotworowego, zabiegu lub niedotlenienia. Ze względu na istotne zwolnienie przepływu w dystalnych częściach kończyn dolnych, naczynia te stanowią najczęstsze miejsce pierwotnego formowania

się zakrzepów [11]. U osób starszych występuje wiele fizjologicznych czynników zwiększających ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wzrasta stężenie czynników V, VII, VIII, IX, fibrynogenu [12,13] i czynnika von Willebranda [14] przy jednoczesnym spadku aktywności fibrynolitycznej wynikającym ze wzrostu stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) [15], który jest głównym inhibitorem fibrynolizy i jednoczesnym niedoborem naturalnych antykoagulantów (jak białko C, S, antytrombina) [9]. U osób w podeszłym wieku wzrasta reaktywność płytek i dodatkowo pojawiają się zmiany w śródbłonku i ścianach naczyń krwionośnych sprzyjające tworzeniu zakrzepów [1,12,13].

Populacja osób starszych jest obarczona większym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej także z powodu osłabienia siły mięśniowej, ograniczenia aktywności fizycznej i niepełnosprawności a także współwystępowania chorób internistycznych pod postacią niewydolności oddechowej, zawału serca, niewydolności serca oraz udarów mózgu, zakażeń i chorób nowotworowych (Tabele: 1 i 2).

Tabela 1. Nowotwory, którym najczęściej towarzyszy zakrzepica żył głębokich

Table 1. Cancers which usually associates the deep vein thrombosis

Mężczyźni	Kobiety
rak płuc rak okrężnicy rak prostaty	rak sutka rak płuc rak jajnika

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Zgodnie z najnowszymi danymi epidemiologicznymi, ryzyko ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem [4,6]. Choroba występuje u 2% populacji w wieku 14-40 lat, 5% populacji w wieku 40-60 lat i 15% w wieku powyżej 65 roku życia [4,6]. ŻChZZ częściej występuje u osób otyłych (przy BMI > 30 względne ryzyko 2.39 vs osoby z prawidłowym BMI), u chorych na ostre choroby internistyczne (niewydolność serca, niewydolność nerek, niewydolność oddechowa), z chorobami nowotworowymi, chorobami mieloproliferacyjnymi, nieswoistymi zapaleniami jelit, u chorych unieruchomionych a także poddawanych zabiegom chirurgicznym, leczeniu hormonalnemu czy chemioterapii [2]. Ryzyko ŻChZZ wzrasta 2-4 razy w czasie lotów trwających dłużej niż 4 godziny. Każdy czynnik ryzyka w różnym stopniu zwiększa prawdopodobieństwo

wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego, w przypadku współistnienia kilku czynników prawdopodobieństwo proporcjonalnie wzrasta [2].

Czynniki ryzyka ŻChZZ przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej
Opracowano na podstawie [2]

Table 2. Risk factors for the thromboembolism disease

1. Czynniki osobnicze	
a)	wiek > 40 roku życia
b)	ŻChZZ w rodzinie
c)	przebyte ŻChZZ
d)	otyłość (BMI > 30 kg/m ²)
e)	długotrwałe unieruchomienie (podróże, niedowład kończyn, unieruchomienie w łóżku)
f)	urazy (szczególnie w obrębie miednicy, bliższego odcinka kości udowej i wielonarządowe)
g)	nowotwory złośliwe
h)	nabyta lub wrodzona trombofilia
i)	posocznica
j)	niewydolność serca (III i IV wg NYHA)
k)	choroby internistyczne o ciężkim przebiegu leczone zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
l)	niewydolność oddechowa
m)	choroby zapalne jelit (<i>colitis ulcerosa</i> , choroba Leśniowskiego Crohna)
n)	ciąża i poród
o)	choroby mieloproliferacyjne
p)	żylaki kończyn dolnych
q)	ucisk na naczynia żyłne (guz, krwiak)
r)	zespół nerczycowy
2. Czynniki zwiększające ryzyko związane z leczeniem farmakologicznym, chirurgicznym i profilaktyką:	
1)	duże zabiegi operacyjne, szczególnie przeprowadzane w obrębie miednicy, kończyn dolnych i jamy brzusznej
2)	umieszczenie cewnika w dużych żyłach
3)	leczenie przeciwnowotworowe, w tym hormonoterapia, chemioterapia, leczenie inhibitorami angiogenezy
4)	przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego lub hormonalnej terapii zastępczej
5)	leczenie preparatami stymulującymi erytropozę.

Ocena ryzyka ŻChZZ u chorych leczonych zachowawczo

Wytczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecają opracowanie w każdym szpitalu pisemnych schematów oceny ryzyka, profilaktyki i leczenia ŻChZZ. W celu zwiększenia stosowania profilaktyki i ułatwienia podjęcia decyzji co do konieczności jej stosowania zalecane jest korzystanie

z komputerowych systemów oceny ryzyka (np. www.qthrombosis.org, CERAD [16]), odpowiednich kart zleceń, wieloczynnikowych wskaźników stratyfikacji ryzyka i okresowych kontroli przestrzegania zaleceń.

Jedną z metod szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych hospitalizowanych jest wskaźnik padewski. Wskaźnik został opublikowany w 2010 r. [17]. Uwzględnia wybrane czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (Tabela 3) i pomaga w codziennej praktyce klinicznej w ocenie ryzyka ŻChZZ u chorych leczonych zachowawczo. Wartość wskaźnika < 4 oznacza niskie ryzyko powikłań zakrzepowych (0.3%), natomiast wartość ≥ 4 wiąże się z wysokim ryzykiem choroby (2.2-11%) i jest wskazaniem do rozpoczęcia profilaktyki [17].

Tabela 3. Parametry niezbędne do oceny wskaźnika padewskiego

Table 3. The parameters which are necessary to assess the padua' index

3 punkty	czynna choroba nowotworowa, (z przerzutami, leczenie chemio i/lub radioterapią w czasie ostatnich 6 miesięcy), przebyta ŻChZZ (z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchniowych), unieruchomienie trwające co najmniej 3 dni, trombofilia (niedobór białka S, białka C, antytrombiny, mutacja Leiden, mutacja genu protrombiny, zespół antyfosfolipidowy)
2 punkty	przebyty w czasie ostatniego miesiąca uraz lub zabieg operacyjny
1 punkt	wiek ≥ 70 lat, niewydolność serca i/lub niewydolność oddechowa, świeży udar niedokrwieny mózgu lub zawał serca, ostra choroba infekcyjna i/lub choroba reumatologiczna, otyłość (BMI ≥ 30), leczenie hormonalne.

Profilaktyka

Współczesne standardy profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej kładą szczególny nacisk na ocenę indywidualnego poziomu ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej u każdego pacjenta. Przed rozpoczęciem profilaktycznego lub terapeutycznego stosowania leków przeciwzakrzepowych konieczne jest w każdym przypadku rozważenie istnienia przeciwwskazań do takiego leczenia, natomiast każda heparyna drobno-

częsteczkowa musi być dawkowana zgodnie z zaleceniami i informacjami producenta [2]. Przy wyborze heparyny drobnocząsteczkowej lekarz powinien kierować się poziomem dowodów klinicznych i wskazaniami zarejestrowanymi dla tego leku.

ASA nie jest zalecana jako jedyna metoda profilaktyki ŻCHZZ w żadnej grupie chorych. Stosowanie heparyn zgodnie z zaleceniami producentów przedstawiono w Tabeli 4 [2].

W przypadku wysokiego ryzyka krwawienia u chorych wymagających zastosowania profilaktyki

przeciwnzakrzepowej zalecane jest stosowanie mechanicznych metod profilaktyki (przerwany ucisk pneumatyczny – PUP i/lub pończochy o stopniowanym ucisku) przynajmniej w początkowym okresie, do czasu zmniejszenia ryzyka krwawienia [2].

U chorych bez wysokiego ryzyka krwawienia otrzymujących profilaktykę farmakologiczną zalecenia sugerują jednoczesne stosowanie mechanicznych metod zapobiegawczych (pończochy o stopniowanym ucisku i/lub PUP)

Tabela 4. Wskazania, dawki i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych w pierwotnej profilaktyce ŻCHZZ tylko dla chorych leczonych zachowawczo, ze szczególnym uwzględnieniem chorych w podeszłym wieku

Nie przedstawiono wskazań do stosowania leków przeciwkrzepliwych w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ani w profilaktyce u chorych leczonych operacyjnie.

Table 4. Indications, dosage and contraindications to the use of anticoagulants in the primary prevention of VTE only for patients treated conservatively with particular emphasis on elderly patients

Not reported, the indications for use of anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism nor for prophylaxis in patients treated surgically

	Wskazania	Dawkowanie	Przeciwwskazania	Sytuacje szczególne
Arixtra (fondaparynuks) [18] 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.	Zapobieganie żylnym incyden- tom zakrzepo- wo-zatorowym (VTE) w gru- pach pacjentów internistycznych z dużym ryzy- kiem wystąpie- nia incydentu VTE i u chorych unieruchomio- nych z powodu ostrej choroby, jak niewydol- ność serca i/lub ostre zaburze- nia oddechowe i/lub ostre zaka- żenia lub choro- ba zapalna.	Dawkowanie u chorych interni- stycznych zawsze w oparciu o indy- widualną ocenę ryzyka. Zalecana jest daw- ka 2,5 mg podawa- na podskórnie raz na dobę. Zalecany przez producenta czas trwania leczenia - 6-14 dni.	Jak dla wszystkich leków prze- ciwnkrzepli- wych (Ta- bela 1). Nie należy stosować w przypadku klirensu kreatyniny < 20 ml/min.	Ze względu na zmniejszoną czynność nerek, możliwe zmniejszenie eliminacji leku i zwiększenie ekspozycji na fonda- parynuks u pacjentów w wieku podo- szłym występuje zwiększone ryzyko krwawień. W tej grupie wiekowej zalecane jest zachowanie ostrożności w czasie sto- sowania fondaparynuksu. Dodatkowo, eliminacja leku zmniejsza się wraz z masą ciała, dlatego pacjenci z masą ciała < 50 kg są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień. Także w tej grupie chorych zalecane jest zachowanie ostrożności w czasie stosowania fondaparynuksu. Niewydolność nerek: u pacjentów z klirensiem 20-50 ml/min zalecana jest redukcja dawki do 1.5 mg raz na dobę. U pacjentów z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min redukcja dawki fondapary- nuksu nie jest wymagana. Leku nie należy stosować w przypadku klirensu kreatyniny < 20ml/min. Wskazane jest zachowanie ostrożności u chorych z ciężkim zaburzeniem funkcji wątroby (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień spowodowanych niedoborem czynników krzepnięcia, w tej grupie chorych zalecane jest wnikliwe rozważenie wskazań do stosowania fondaparynuksu).

Clexane <i>Enoxaparinum natri-cum</i> [19] Dawka 40 mg/0,4 ml	Zapobieganie incyidentom żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych unieruchomionych z powodu ostrych chorób internistycznych pod postacią ostrej niewydolności oddechowej, ostrej niewydolności serca, ciężkich infekcji, zaostrzenia chorób reumatycznych prowadzących do unieruchomienia.	Zalecana jest dawka 40 mg enoksaparyny podawanej podskórnie raz na dobę. Zgodnie z zaleceniami producenta, leczenie trwa co najmniej 6 dni i jest kontynuowane do czasu, kiedy chory będzie mógł chodzić jednak nie należy podawać dłużej niż 14 dni.	Jak dla wszystkich leków przeciwkrzepliwych (Tabela 1).	U osób w wieku podeszłym z prawidłową funkcją nerek nie ma konieczności zmniejszania dawkowania. W grupie chorych w podeszłym wieku w przypadku stosowania enoksaparyny w celach profilaktycznych nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień jednak w grupie chorych >80 r. życia może wystąpić zwiększenie ryzyka krwotoku po zastoso-waniu zalecanych dawek enoksaparyny. W tej grupie chorych zalecane jest wnikliwe monitorowanie. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), zalecane jest odpowiednie dostosowa-nie dawkowania. U chorych z niewydolnością wątroby, ze względu na brak badań klinicznych, wskazane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania enoksaparyny.
Fraxiparine [20] <i>Nadroparinum cal-cicum</i>.	Zapobieganie zakrzepicy żylniej u chorych unieruchomionych z powodu innych przyczyn niż zabiegi chirurgiczne przy średnim lub wysokim ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np., niewydolność serca, ciężkie zaostrzenie PO-ChP, ciężkie za-każenia).	U pacjentów, którzy nie są poddawani zabiegom chirurgicznym zalecane jest podawanie fraxiparyny podskórnie w dawce zależnej od stopnia ryzyka i masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami producenta: Średni stopień ryzyka: 0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa) Wysoki stopień ryzyka: m. ciała 50-70 kg: 0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa) m. ciała > 70 kg: 0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa). Producent zaleca ustalenie czasu trwania profilaktyki na podstawie oceny ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego [11].	Jak dla wszystkich leków przeciwkrzepliwych (Tabela 1). a także: [20] i www.thrombosis.pl.	U osób w podeszłym wieku należy rozważyć możliwość współwystępowania niewydolności nerek. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 50 $\geq$ 30) przy współistnieniu indywidualnych czynników ryzyka krwawienia zasadne może być zmniejszenie dawki o 25-33%. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy dawkę zmniejszyć o 25-33%.

Wybrane sytuacje kliniczne Profilaktyka pierwotna u chorych na ostre choroby internistyczne

Zalecane jest ocenianie ryzyka ŻChZZ u każdego chorego z ostrą chorobą internistyczną w celu wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej [2]. Na szczególną uwagę zasługują osoby powyżej 40 r. życia (szczególnie > 75 roku życia) o ograniczonej zdolności poruszania się lub z ostrą chorobą internistyczną, jak:

niewydolność serca III/IV klasy wg NYHA, świeżym zawałem mięśnia sercowego, chorobą układu oddechowego (niewydolność oddechowa z lub bez wentylacji mechanicznej, nasilenie przewlekłej choroby układu oddechowego), chorobą nowotworową, ostrą chorobą zakaźną, (także ciężkie zakażenie i posocznica), chorobą reumatyczną, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit [2].

W tej grupie chorych zalecane jest stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (zgodnie z zaleceniami producenta, Tabela 4: enoksaparyna 40 mg 1 x dziennie lub deltaparyna 5000 j. jeden raz dziennie, klasa zalecenia A, lub heparyna niefrakcjonowana (HNF) w dawce 5000 j. trzy razy dziennie lub fondaparynuks 2.5 mg raz dziennie, klasa zalecenia B lub nadroparyna 2850 j.m. antyXa (0.3 ml) jeden raz dziennie w grupie o średnim ryzyku ŻChZZ i 3800 j.m. antyXa (0.4 ml) lub 5700 j.m. anty Xa (0.6 ml) w grupie wysokiego ryzyka, klasa zalecenia C (Tabela 4). Leki powinny być podawane przez 7-14 dni, natomiast w przypadku utrzymujących się czynników ryzyka (w tym u chorych na choroby internistyczne całkowicie lub częściowo unieruchomionych) zalecane jest przedłużenie profilaktyki do 28 dni po wypisie ze szpitala (zwykle enoksaparyna 40 mg 1 x dziennie) i stosowanie pończoch uciskowych [2].

W przypadku konieczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej przy współistniejącym u chorego dużym ryzyku krwawienia zalecane jest stosowanie pończoch uciskowych i/lub PUP do czasu zmniejszenia ryzyka krwawienia [2].

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ u chorych na udar niedokrwienny mózgu.

U chorych na udar niedokrwienny w celu pierwotnego zmniejszenia ryzyka ŻChZZ (ale nie w celu leczenia udaru!) możliwe jest stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (preferowana enoksaparyna 40 mg 1 x dz., podawana w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia udaru, rzadziej inne heparyny drobnocząsteczkowe - HDCz), małych dawek heparyny niefrakcjonowanej (podawanej podskórnie HNF 2 x 5000 j.m./dobę), pończochy o stopniowanym ucisku (PSU) i PUP (jako uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej i u osób, u których leczenie antykoagulacyjne jest przeciwwskazane) [22] i wczesne uruchamianie chorych - początkowo w obrębie łóżka a następnie w zakresie stania i chodzenia (codzienne spacerowanie 20 m z pomocą/asystą, istotnie redukują częstość ŻChZZ) [2].

W przypadku przeciwwskazań do stosowania leku przeciwkrzepliwego zalecane są mechaniczne metody zapobiegawcze (pończochy o stopniowanym ucisku i/lub PUP). Heparyny drobnocząsteczkowe są preferowaną formą profilaktyki farmakologicznej jednak nie jest zalecane stosowanie heparyny w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym udaru mózgu. Heparyna w dawce profilaktycznej może być bezpiecznie stosowana z ASA [2].

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ u chorych na udar krwotoczny mózgu.

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu farmakologicznej pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z ostrym krwawieniem śródmózgowym jest bardzo trudne. W takich przypadkach heparyna (HNF lub HDCz) podawana w dawkach profilaktycznych zmniejsza częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych, jednocześnie zwiększając ryzyko powikłań krwotocznych. Rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej (lub leczenia przeciwkrzepliwego) możliwe jest po wnikliwej ocenie stanu chorego i rozważeniu ryzyka zakrzepicy i ponownego krwawienia. Amerykańskie towarzystwo ACCP, kładąc większy nacisk na profilaktykę powikłań zakrzepowych niż na ryzyko ponownego krwawienia, sugeruje podawanie profilaktycznej dawki heparyny już w 2 dniu po incydencie krwotocznym. Natomiast American Stroke Association i American Heart Association sugerują możliwość rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej heparyną dopiero w 3 lub 4 dniu [2].

Zgodnie z polskimi zaleceniami, we wczesnym okresie ostrego udaru krwotocznego zalecana jest profilaktyka z wykorzystaniem metod mechanicznych (PUP) [22]. Profilaktyczna dawka heparyny (5000 j.m. s.c. co 12 h) lub HDCz w zalecanej przez producenta dawce profilaktycznej, powinna być podana choremu w stabilnym stanie klinicznym 2-4 dni po krwawieniu, wówczas gdy uzna się, że jest to bezpieczne.

Chorzy hospitalizowani w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Większość osób hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej wymaga profilaktyki przeciwzakrzepowej. Analizując ryzyko zakrzepicy np. u chorych w podeszłym wieku hospitalizowanych w oddziałach IT należy zwrócić uwagę, że już sam wiek powyżej 70 r. życia (1 punkt) i unieruchomienie trwające powyżej 3 dni (3 punkty) stwarzają wysokie ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego (4 punkty w skali padewskiej) i są wskazaniem do wdrożenia profilaktyki [17]. W przypadku wysokiego ryzyka krwawienia zalecane jest stosowanie PUP i/lub pończoch o stopniowanym ucisku przynajmniej do czasu zmniejszenia ryzyka krwawienia [2].

W przypadku wyjściowo niewielkiego ryzyka krwawienia i po zmniejszeniu ryzyka u osób z początkowo dużym prawdopodobieństwem krwawienia

wskazana jest profilaktyka farmakologiczna stosowana samodzielnie lub w połączeniu z mechanicznymi metodami zapobiegania ŻChZZ. Wśród metod farmakologicznych u chorych obciążonych średnim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej preferowana jest HNF lub HDCz w dawkach zalecanych przez producenta, natomiast w przypadku wysokiego ryzyka incydentu zakrzepowego zalecane są HDCz w dawkach profilaktycznych (Tabela 4). U chorych należących do grupy wysokiego ryzyka, w tym u chorych wymagających sztucznej wentylacji z powodu niewydolności oddechowej wklajającej przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, zalecane jest rozważenie zwiększenia dawek HDCz (Tabela 4).

Ze względu na jednorazową w ciągu doby formę podawania HDCz, taka forma profilaktyki jest preferowana [2].

Profilaktyka pierwotna ŻCHZZ u chorych na nowotwory złośliwe

U chorych na chorobę nowotworową, bez współistniejących dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ profilaktyka farmakologiczna z zastosowaniem heparyny nie jest rutynowo zalecana w celu przedłużenia życia chorego a także u chorych poddawanych chemio- lub hormonoterapii (z wyjątkiem równoczesnego leczenia lenalidomidem lub talidomidem) i nie jest rutynowo zalecana u takich chorych z cewnikiem umieszczonym w żyłę centralnej. Rutynowo profilaktyki wymagają chorzy chirurgiczni ze współistniejącym nowotworem (dawkowanie leków zgodnie z wytycznymi i zaleceniami producenta) [2,18-20].

W przypadku chorych na chorobę nowotworową hospitalizowanych z powodów internistycznych, wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej powinno opierać się o ocenę ryzyka ŻChZZ związanego z ostrą chorobą internistyczną. Dawkowanie HNF i HDCz przedstawiono w Tabeli 4.

Trombofilia

Pierwotne zaburzenia krzepnięcia u bezobjawowych osób (także u osób starszych) nie stanowią jednoznacznego wskazania do rozpoczęcia profilaktyki a określenie takich wskazań jest wysoce zindywidualizowane. Wszystkie osoby z potwierdzoną trombofiliją wymagają jednak wnikliwej oceny i profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku leczenia chirurgicznego, w przypadku doznania urazu (nawet niewielkiego, jak skręcenie kostki), unieruchomienia (np. z powodu

grypy) a także w przypadku współistnienia innych czynników zwiększających możliwość wystąpienia zakrzepicy, jak długotrwałe podróże, złamania, ciąża [2].

Unieruchomienie w czasie długotrwałych podróży samolotem.

W przypadku długotrwałej podróży samolotem, nie jest zalecane stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce incydentów zakrzepowo zatorowych. Wszystkim osobom, które podróżują samolotem zalecane jest noszenie luźnych ubrań, które nie uciskają kończyn dolnych, wykonywanie ćwiczeń mięśni podudzi poprzez systematyczne ich napinanie i unikanie odwodnienia [2].

W szczególnych sytuacjach, u osób obciążonych ≥ 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻCHZZ (w tym u osób starszych! - Tabela 1), w przypadku podróży samolotem trwającej > 8 godzin wytyczne sugerują dodatkowo noszenie podkolanówek uciskowych zapewniających ucisk na poziomie kostki 15-30 mmHg, lub podanie przed odlotem jednej, profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej (zgodnie z zaleceniami producenta, Tabela 4).

Powikłania farmakoterapii

U wszystkich chorych w podeszłym wieku zalecana jest ocena czynności nerek przed rozpoczęciem farmakoterapii [1,2]. U chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem potasu w surowicy krwi, a także: u chorych na cukrzycę, z przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniej występującą kwasicą metaboliczną oraz u chorych otrzymujących leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi (np. spironolaktony, ACE, NLPZ) występuje wysokie ryzyko hiperkaliemii w trakcie leczenia heparyną, w wyniku poheparynowego hamowania wydzielania aldosteronu przez nadnercza. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz z czasem trwania leczenia i jest znacznie wyższe u chorych otrzymujących dawki lecznicze heparyny [2].

U takich chorych (szczególnie w podeszłym wieku), a także przy podwyższonym ryzyku krwawienia, zależnie od sytuacji klinicznej i zaleceniami producenta, możliwe jest zmniejszenie dawki leku, laboratoryjne monitorowanie efektu przeciwwkrzeplowego lub unikanie leku, który ma większą skłonność do gromadzenia się w ustroju - w przypadku niewydolności nerek.

W czasie zarówno profilaktyki, jak i leczenia za pomocą heparyn zwiększa się ryzyko krwawienia a także małopłytkowości indukowanej heparyną.

Przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliwego

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu stosowania profilaktyki i leczenia przeciwkrzepliwego jest procesem złożonym, wymagającym oceny spodziewanych korzyści, bezpieczeństwa terapii i rozważenia ryzyka wystąpienia powikłań. W każdym przypadku musi opierać się na określeniu indywidualnego ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego i wymaga szczegółowego uwzględnienia przeciwwskazań do takiego leczenia. Przedstawione w tabeli 5 przeciwwskazania (jakkolwiek niekompletne i nieostateczne) pomagają w podjęciu decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii. Dodatkowo, wytyczne kładą nacisk na konieczność przestrzegania przeciwwskazań podanych przez producenta danego leku. Autorzy wytycznych unikają obecnie określania przeciwwskazań do leczenia jako bezwzględne i względne, w zamian proponując określenia „silne” i „inne stany związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia”. Takie stanowisko wynika z konieczności wysoko zindywidualizowanego podejścia do każdego pacjenta, ze szczegółową oceną aktualnej sytuacji klinicznej. Przeciwwskazania, dawniej oceniane jako bezwzględne (np. krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie ostatniego miesiąca), stają się względne w przypadku incydentu ŻCHZZ z bezpośrednim zagrożeniem życia pacjenta (np. w przypadku wystąpienia zatoru tętnicy płucnej z wysokim ryzykiem zgonu chorego) [2].

Przy rozpoczęciu profilaktyki ŻCHZZ (lub leczenia) należy zawsze uwzględnić stan ogólny chorego, choroby współistniejące, rodzaj stosowanego leku przeciwkrzepliwego i jego dawkę (zgodnie z zaleceniami producenta), ryzyko wystąpienia powikłań, leczenie współistniejące (np. stosowanie leków przeciwplatekcyjnych) i rozważyć korzyści z zastosowania leków przeciwkrzepliwych w świetle spodziewanych skutków ubocznych.

Podsumowanie

Długotrwałe unieruchomienie, ostre choroby internistyczne często będące przyczyną hospitalizacji, udary mózgu, choroby nowotworowe czy trombofilie to tylko niektóre z predyktorów istotnie zwiększających ryzyko ŻCHZZ. Kumulacja niekorzystnych

czynników wynikających zarówno z naturalnego procesu starzenia się, jak i częstszego występowania chorób u osób w podeszłym wieku sprawia, że osoby starsze najbardziej narażone są na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Świadomość tych zjawisk jest niezbędna w procesie diagnostyczno-terapeutycznym prowadzonym przez każdego lekarza w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych i zawsze powinna być przesłanką do określenia u pacjenta (szczególnie w podeszłym wieku!) indywidualnego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w celu wdrożenia odpowiedniej profilaktyki lub leczenia.

Tabela 5. Przeciwwskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych (HNF, HDCz)

W tabeli nie uwzględniono VKA i bezpośrednich inhibitorów trombiny, które nie są stosowane w profilaktyce pierwotnej ŻCHZZ. Dodatkowo nie uwzględniono przeciwwskazań w grupie kobiet ciężarnych i chorych poddanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym i operacyjnym. Szczegółowe przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliwego można znaleźć na stronie: www.thrombosis.pl

Table 5. Contraindications to anticoagulants

Przeciwwskazania silne:
a) istotne klinicznie, aktywne krwawienie b) świeże krwawienie podpajęczynówkowe lub świeży udar krwotoczny pourazowy, lub samostny (przy czym „świeży” oznacza kilka dni przy planowanym podaniu dawki profilaktycznej lub kilka tygodni, przy planowanym podaniu dawki leczniczej) c) niewyrównana skaza krwotoczna nabyta lub wrodzona d) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub jego składnik (dotyczy INF i HDCz) e) immunologiczna małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) w wywiadzie (dotyczy HDCz i HNF)
Inne stany kliniczne, które są związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:
a) nadciśnienie wrotne objawowe b) choroba przewodu pokarmowego związana z wysokim ryzykiem krwawienia lub niedawno przebyte krwawienie do przewodu pokarmowego c) ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dotyczy HDCz, fondaparinyksu i r-hirudyny. d) ostre, pozawałowe zapalenie osierdza e) zaawansowana niewydolność wątroby d) jednoczesne leczenie lekami przeciwplatekcyjnymi e) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 180 mmHg i/lub rozkurczowe > 110 mm Hg) f) guz mózgu g) rozwarstwienie aorty h) retinopatia cukrzycowa

Adres do korespondencji:

✉ Maciej Ciebiada

Klinika Pneumonologii i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Kopcińskiego 22; 90-153 Łódź

☎ (+48 42) 678 21 29

💻 maciej_ciebiada@op.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A i wsp. Choroby wewnętrzne. Kompendium medycyny praktycznej 2010. Wydanie II zaktualizowane i rozszerzone. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010.
2. Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Medycyna Praktyczna, Wyd. specjalne. 2009;1:1-55.
3. Deitelzweig S, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Prevalence of venous thromboembolism in the USA: now and future. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009;7:Abstract OC-WE-018.
4. Heit J, Petterson T, Farmer S, Bailey K, Melton L. Trends in incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 35-year population-based study. Blood 2006;108:430.
5. Heit J, Cohen A, Anderson FJ. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. Blood 2005;106:267.
6. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham Study. JAMA 1972;221:661-6.
7. Qaseem A, Vincenza S, Barry P i wsp. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Family Med 2007;5:57-62.
8. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002(11):1245-8.
9. Sagripanti A, Carpi A. Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism. Exp Gerontol 1998;33:891-6.
10. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. Arch Intern Med 1988;148:173-6.
11. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, et al. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. J Thromb Haemost 2006;4:982-7.
12. Franchini M. Hemostasis and aging. Crit Rev Oncol Hematol 2006;60:144-51.
13. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis Blood Transfus 2011;9:120-38.
14. Coppola R, Mari D, Lattuada A, Franceschi C. von Willebrand factor in Italian centenarians. Haematologica 2003;88:39-43.
15. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. Sem Thromb Hemost 2002;28:555-67.
16. Julia Hippisley-Cox, Julia Hippisley-Cox. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. BMJ 2011;343:1-12.
17. Barbar S, Noventa F, Rossetto V. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8:2450-7.
18. www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=575
19. <http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Clexane%20-%20charakterystyka%20produktu.pdf>
20. http://www.thrombosis.pl/Dla_lekarza-edukacja_files/Fraxiparine%20nowe%20SPC.pdf