

CZĘŚĆ

V

# Choroby naczyń

**REDAKTOR**

**Esther S.H. Kim**

## Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa i stany nadkrzepliwości

### I. ŻYŁNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA I STANY NADKRZEPLIWOŚCI

**A. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE).** Zakrzepica żył głębokich (DVT) oraz zatorowość płucna (PE) są różnymi przejawami klinicznymi tej samej jednostki chorobowej określanej jako VTE. Jest to częsta, śmiertelna choroba występująca zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych. Często nawraca, często pozostaje nierozpoznana i może prowadzić do odległych powikłań, takich jak przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz zespół pozakrzepowy (PTS).

**1. Zakrzepica żył głębokich.** Najczęstszym miejscem występowania DVT są żyły kończyn dolnych, ale zakrzepica może także wystąpić w żyłach kończyn górnych, żyłach kregkowych i żyłach miednicy. Głównym celem leczenia DVT jest zapobieganie PE i PTS. Ocenia się, że bez leczenia proksymalna DVT kończyn dolnych (żyła podkolanowa i powyżej) wiąże się z 50% ryzykiem PE. Bez leczenia w przybliżeniu 25% przypadków zakrzepicy żył podudzia ulega progresji i zajmuje żyłę podkolanową lub wyżej.

**2. Patogeneza i czynniki ryzyka.** Patogenezę zakrzepicy żyłnej wciąż można najlepiej opisać triadą Virchowa. Obejmuje ona *zastój krwi, nadkrzepliwość i uszkodzenie ściany naczynia*. Występują zarówno dziedziczne, jak i nabyte czynniki ryzyka nadkrzepliwości. Do najczęstszych **dziedzicznych** czynników ryzyka należą: mutacja **Leiden czynnika V (FVL)** oraz **mutacja genu protrombiny (G20210A)**, niedobory naturalnych **antykoagulantów: białka C, białka S i antytrombiny, hiperhomocysteinemia** oraz zwiększone **stężenie czynnika VIII**. Do nabytych czynników ryzyka należą: **unieruchomienie, operacja, uraz, ciąża**, stosowanie doustnych środków **antykoniecznych (OCP)** lub **hormonalna terapia zastępcza (HTZ)**, **nowotwór złośliwy, zespół antyfosfolipidowy** (antykoagulant tocznia i/lub przeciwciała antykardiolipinowe), **małopłytkowość wywołana heparyną (HIT)**, **zespoły mieloproliferacyjne, nikotynizm, otyłość** (wskaźnik masy ciała [BMI] > 30 kg/m<sup>2</sup>), **zapalne choroby jelit, obecność cewnika lub elektrody w żyłę centralnej** oraz **zespół nerczycowy**.

**3. Objawy kliniczne.** Typowymi objawami DVT zarówno kończyn górnych, jak i dolnych są ból i obrzęk. Objawami przedmiotowymi DVT mogą być: wzmożone ucieplenie skóry, bolesność uciskowa, obrzęk, poszerzenie żył krążenia obocznego, rumień, a w skrajnych postaciach również sinica lub zgorzel. Postacią DVT grożącą utratą kończyny jest sinicy bolesny obrzęk kończyny (*phlegmasia cerulea dolens*) występujący najczęściej u chorych z nowotworem złośliwym, HIT lub innymi stanami nadkrzepliwości. Dochodzi wówczas do całkowitego zamknięcia odpływu żylnego przez skrzepliny, co prowadzi do masywnego obrzęku kończyny, nadciśnienia w łożysku naczyń włosowatych, a ostatecznie do niedokrwienia i martwicy. Jest to stan zagrożenia wymagający uniesienia kończyny, leczenia przeciwzakrzepowego, a w wybranych

przypadkach, zastosowania leczenia trombolitycznego, chirurgicznego lub przezcewnikowej trombektomii. W celu zmniejszenia objawów wynikających z zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych (*compartmental syndrome*) konieczne może być też nacięcie powięzi.

#### 4. Diagnostyka

- a. **Badanie kliniczne** jest niemiarodajne w rozpoznawaniu DVT, gdyż objawy są często mało czułe i nieswoiste. Skale oceniające prawdopodobieństwo choroby przed testem zwiększają użyteczność wykonywania dalszych badań. Na przykład, w przypadku zastosowania skali Wellsa (Tabela 25.1) u pacjentów z małym prawdopodobieństwem choroby przed testem ujemna wartość predykcyjna dla rozpoznania DVT wynosi 96% (99%, jeśli uzyskano również prawidłowy wynik oznaczenia dimeru D), natomiast dodatnia wartość predykcyjna u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem choroby przed testem wynosi < 75%, co wskazuje na konieczność dalszych badań diagnostycznych w celu zidentyfikowania pacjentów z zakrzepicą.
- b. **Flebografia** była w przeszłości referencyjną metodą rozpoznawania DVT. Ponieważ jednak jest to badanie inwazyjne i wymaga zastosowania potencjalnie szkodliwego środka kontrastowego, zostało w znacznym stopniu zastąpione przez badania nieinwazyjne, takie jak ultrasonografia.
- c. **Ultrasonografia. Ultrasonografia podwójna** charakteryzuje się mniej więcej 95% czułością oraz 98% swoistością w wykrywaniu proksymalnej DVT u objawowych pacjentów, ale jest zależna od operatora i mniej czuła u pacjentów bezobjawowych oraz w przypadku skrzepliny znajdujących się w żyłach podudzi. **Wartość diagnostyczną ma**

**Tabela 25.1** Prawdopodobieństwo zakrzepicy żył głębokich przed testem (skala Wellsa)

| Cecha kliniczna <sup>a</sup>  | Punktacja    |
|---|--------------|
| Aktywna choroba nowotworowa (leczenie trwające lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy bądź leczenie paliatywne)                 | 1            |
| Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym                                    | 1            |
| Niedawne unieruchomienie w łóżku przez > 3 dni lub duża operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni                              | 1            |
| Miejscowa bolesność na przebiegu żył głębokich kończyny dolnej  | 1            |
| Obrzęk całej kończyny dolnej  | 1            |
| Obwód podudzia większy o > 3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości kości piszczelowej) | 1            |
| Obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie)  | 1            |
| Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe)  | 1            |
| Inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż DVT  | -2           |
| <b>Prawdopodobieństwo:</b>  |              |
| duże  | 3 lub więcej |
| umiarkowane   | 1 lub 2      |
| małe  | 0 lub mniej  |
| <b>Zmodyfikowana ocena prawdopodobieństwa (dodaj 1 punkt, jeśli uprzednio udokumentowano DVT)</b>                         |              |
| DVT prawdopodobna   | 2 lub więcej |
| DVT mało prawdopodobna  | 1 lub mniej  |

DVT – zakrzepica żył głębokich.

<sup>a</sup> U pacjenta z objawami w obrębie obu kończyn dolnych należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.

Przedrukowano z: Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094): 1795; Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1227.

**niepodatność żyły na ucisk głowicą ultrasonograficzną (ultrasonograficzny test uciskowy)**. Trudniejsze jest rozpoznawanie nawrotów DVT ze względu na dużą częstość sytuacji, w których żyły pozostają trwale niepodatne na ucisk po początkowym incydencie DVT. Wyniki fałszywie dodatnie mogą wystąpić, gdy nieprawidłowe masy w miednicy powodują izolowaną niepodatność żył udowych wspólnych na ucisk.

- d. **Dimer D**. Czulość i ujemna wartość predykcyjna tego testu są duże. Połączenie **małego prawdopodobieństwa choroby przed testem oraz prawidłowego wyniku oznaczenia dimeru D** charakteryzuje się **bardzo dużą ujemną wartością predykcijną dla rozpoznania VTE (około 99%)**. Natomiast nieprawidłowe (zwiększone) stężenie dimeru D jest nieswoiste i należy wykonać dodatkowe badania.
- e. Do innych metod diagnostycznych rzadziej wykorzystywanych w diagnostyce DVT należą rezonans magnetyczny żył oraz tomografia komputerowa (CT). Badania te są przede wszystkim pomocne w rozpoznawaniu DVT w żyłach miednicy, żyłe głównej dolnej (IVC) oraz żyłach kręzkowych.

## 5. Leczenie

- a. **Leczenie przeciwzakrzepowe**. Główne cele leczenia DVT obejmują zmniejszenie objawów oraz zapobieganie PE, PTS i nawrotom VTE. Kiedy rozpoznanie DVT zostanie potwierdzone, **należy natychmiast rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe, jeżeli nie ma do niego przeciwwskazań**. W początkowym okresie należy stosować heparynę niefrakcjonowaną (UFH), heparynę drobnocząsteczkową (LMWH), fondaparinuks lub nowy doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K (NOAC). Wykazano, że dawkowanie **UFH** w zależności od masy ciała (bolus 80 j./kg, a następnie wlew z prędkością 18 j./kg/h) umożliwiłszy szybsze uzyskanie terapeutycznego wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) niż stosowanie stałej dawki. Nie należy posługiwać się wydłużeniem aPTT u pacjentów, u których parametr ten jest wyjściowo nieprawidłowy (np. u pacjentów z antykoagulantem tocznia) oraz u pacjentów, którzy wymagają stosowania wyjątkowo dużych dawek heparyny, jak w przypadku niedoboru antytrombiny. W takich sytuacjach należy oznaczyć aktywność anty-Xa.

- (1) **LMWH** jest podawana we wstrzyknięciach podskórnych w dawce zależnej od masy ciała. Enoksaparynę można podawać raz na dobę (1,5 mg/kg/d) lub dwa razy dziennie (1 mg/kg co 12 godzin). Nie ma potrzeby monitorowania, z wyjątkiem pacjentów otyłych, dzieci i kobiet w ciąży oraz pacjentów z niewydolnością nerek. W razie konieczności aktywność anty-Xa należy oznaczać po 4 godzinach od podania LMWH. Zakres terapeutyczny wynosi od 0,5 do 1,0 IU/ml w przypadku dawkowania co 12 godzin oraz  $\geq 1,0$  IU/ml w przypadku dawkowania raz na dobę.
- (2) Po rozpoczęciu leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą UFH lub LMWH, można wdrożyć leczenie **antagonistą witaminy K (VKA)**. Oba leki należy stosować razem przez co najmniej 5 dni oraz do czasu, aż międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego będzie mieścił się w docelowym przedziale 2,0–3,0 przez dwa kolejne dni, aby zapewnić odpowiednie zużycie czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.
- (3) **Fondaparinuks**, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, został zarejestrowany do leczenia ostrej DVT i PE w połączeniu z VKA. Fondaparynuks podaje się w leczeniu DVT lub PE raz na dobę podskórnie w dawce 5, 7,5 lub 10 mg w zależności od masy ciała (odpowiednio  $< 50$  kg, 50–100 kg,  $> 100$  kg). Fondaparinuks jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) i z bakteryjnym zapaleniem wsierdzia.
- (4) **Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC)**. U pacjentów z VTE oceniono wiele nowych NOAC o różnych mechanizmach działania. Do tej grupy należą riwaroksaban, apiksaban, edoksaban (bezpośrednie inhibitory czynnika Xa) oraz dabigatran (bezpośredni inhibitor trombiny). Wyniki tych badań zestawiono w Tabeli 25.2. **Ogólnie**

Tabela 25.2

**Przegląd badań klinicznych III fazy z nowymi dostępnymi antykoagulantami nienależącymi do grupy antagonistów witaminy K (NOAC) stosowanymi w ostrej fazie leczenia oraz przez standardowy czas po epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

| Lek          | Badanie      | Schemat badania                            | Leczenie i dawkowanie   | Długość leczenia        | Pacjenci                            | Skuteczność (wyniki)  | Bezpieczeństwo (wyniki)  |
|--------------|--------------|--|---|-------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Dabigatran   | RE-COVER     | podwójnie zasłepione, podwójnie pozorowane | Enoksaparyna/dabigatran (150 mg 2 × dz.) <sup>a</sup> vs. enoksaparyna/warfaryna  | 6 miesięcy              | 2539 pacjentów z ostrą VTE          | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: dabigatran 2,4% vs. warfaryna 2,1%   | poważne krwawienie: dabigatran 1,6% vs. warfaryna 1,9%                     |
|              | RE-COVER IP  | podwójnie zasłepione, podwójnie pozorowane | Enoksaparyna/dabigatran (150 mg 2 × dz.) <sup>a</sup> vs. enoksaparyna/warfaryna  | 6 miesięcy              | 2589 pacjentów z ostrą VTE          | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: dabigatran 2,3% vs. warfaryna 2,2%   | poważne krwawienie: dabigatran – 15 pacjentów vs. warfaryna – 22 pacjentów |
| Riwaroksaban | EINSTEIN-DVT | otwarte                                    | Riwaroksaban (15 mg 2 × dz. przez 3 tyg., potem 20 mg 1 × dz.) vs. enoksaparyna/warfaryna   | 3, 6 lub 12 miesięcy    | 3449 pacjentów z ostrą DVT          | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: riwaroksaban 2,1% vs. warfaryna 3,0% | krwawienie poważne lub CRNM: riwaroksaban 8,1% vs. warfaryna 8,1%          |
|              | EINSTEIN-PE  | otwarte                                    | Riwaroksaban (15 mg 2 × dz. przez 3 tyg., potem 20 mg 1 × dz.) vs. enoksaparyna/warfaryna   | 3, 6 lub 12 miesięcy    | 4832 pacjentów z ostrą PE           | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: riwaroksaban 2,1% vs. warfaryna 1,8% | krwawienie poważne lub CRNM: riwaroksaban 10,3% vs. warfaryna 11,4%        |
| Apiksaban    | AMPLIFY      | podwójnie zasłepione, podwójnie pozorowane | Apiksaban (10 mg 2 × dz. przez 7 dni, potem 5 mg 2 × dz.) vs. enoksaparyna/warfaryna  | 6 miesięcy              | 5395 pacjentów z ostrą DVT lub PE   | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: apiksaban 2,3% vs. warfaryna 2,7%    | poważne krwawienie: apiksaban 0,6% vs. warfaryna 1,8%                      |
| Edoksaban    | Hokusai-VTE  | podwójnie zasłepione, podwójnie pozorowane | LMWH/edoksaban (60 mg 1 × dz.; 30 mg 1 × dz., jeśli kilirens kreatyniny 30–50 ml/min lub masa ciała < 60 kg) vs. UFH lub LMWH/warfaryna | zmiennie, 3–12 miesięcy | 8240 pacjentów z ostrą DVT i/lub PE | nawrót VTE lub PE zakończona zgonem: edoksaban 3,2% vs. warfaryna 3,5%    | krwawienie poważne lub CRNM: edoksaban 8,5% vs. warfaryna 10,3%            |

CRNM – klinicznie istotne, imię nie; poważne; DVT – zakrzepica żył głębokich; dz. – dziennie; LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa; PE – zatorowość płucna; UFH – heparyna niefrakcjonowana; vs. – w porównaniu z; VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

<sup>a</sup> Dabigatran jest zarejestrowany w dawkach 150 mg 2 × dziennie oraz 110 mg 2 × dziennie.

Źródło: Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–3073.