



VII Spotkania Sercowo-Naczyniowe  
Standardy, praktyka, najnowsze wytyczne  
20 luty 2016r, Warszawa

# **Chory po ostrej zatorowości płucnej - na co uważać**

---

**Dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec**  
**Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii**  
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej**  
**Kierownik Kliniki: prof. dr n. med. Piotr Pruszczyk**

**BRAK KONFLIKTU INTERESÓW**

# Zagrożenia po ostrej zatorowości płucnej

---

1. Krwawienie związane z leczeniem przeciwzakrzepowym
2. Nawrót zatorowości płucnej
3. Przewlekłe nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowo-zatorowej (CTEPH)

# Ryzyko związane z leczeniem przeciwzakrzepowym



## Częstość ciężkich krwawień podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego

---

- Schulman i wsp. (1997) 3% rocznie
- Kearon i wsp. (1999) 3,8% rocznie

**Badania obserwacyjne 5-9% rocznie**



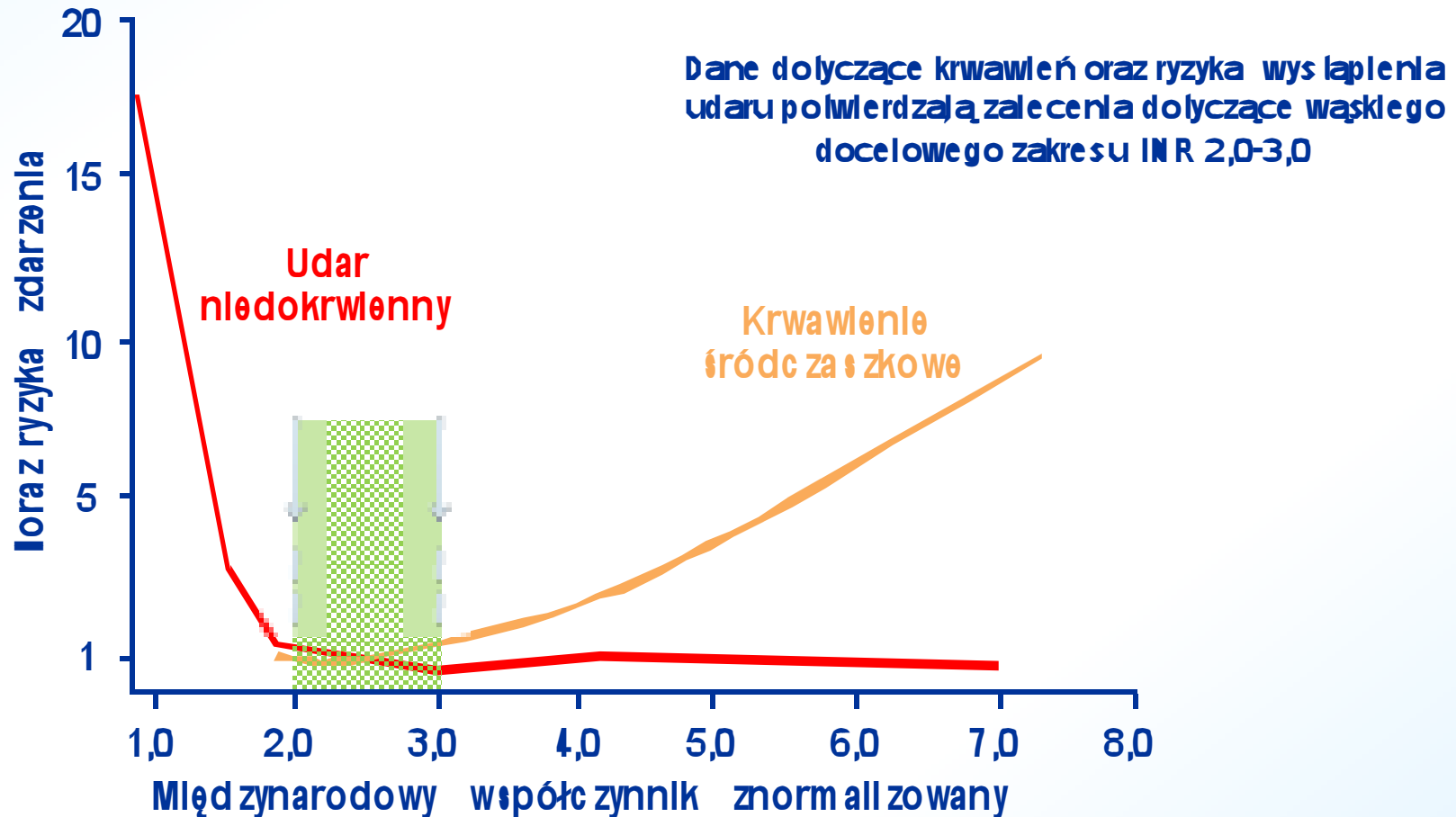
# Ryzyko krwawienia po leczeniu przeciwzakrzepowym DAK

Czas leczenia	Krwawienia śmiertelne z całkowitej liczby dużych krwawień (95% CI), %	Krwawienia wewnętrzne z całkowitej liczby dużych krwawień (95% CI), %
Całkowity czas leczenia	13.4 (9.4-17.4)	1.15 (1.14-1.16) na 100 pacjento - lat
Pierwsze 3 miesiące leczenia	9.3 (3.1-20.3)	1.48 (1.4-1.56) na 100 pacjento - lat
Leczenie po pierwszych 3 miesiącach	9.1 (2.5-21.7)	0.65 (0.63-0.68) na 100 pacjento - lat

Linkins LA i wsp. Ann Intern Med. 2003

# VKA - okno terapeutyczne

Skorygowany iloraz oraz szans dla wystąpienia udaru niedokrwiennego oraz krwawień śródczaszkowych w stosunku do intensywności terapii zastosowanej terapii przeciwwkrzepliwiej



# Czynniki zwiększające ryzyko krwawień

---

1. starszy wiek (zwłaszcza  $> 75$  lat);
2. wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza niezwiązanego z przyczyną odwracalną;
3. wcześniejszy udar krwotoczny lub niedokrwienny;
4. przewlekłą chorobę nerek lub wątroby;
5. skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne
6. inne poważne ostre lub przewlekłe choroby;
7. niedostateczna antykoagulacja;
8. suboptymalne monitorowanie terapii przeciwkrzepliwnej



# Skala HASBLED

Litera	Cecha kliniczna <sup>a</sup>	Liczba punktów
H	Nadciśnienie tętnicze	1
A	Nieprawidłowa funkcja wątroby i nerek (1 punkt za każdą)	1 lub 2
S	Udar mózgu	1
B	Krwawienie	1
L	Zmienne wartości INR	1
E	Podeszły wiek (np. > 65 lat)	1
D	Leki lub alkohol (1 punkt każde)	1 lub 2
<b>Poważne ryzyko krwawienia <math>\geq 3</math> pkt.</b>		Maksymalnie 9 punktów

**Czego się boimy  
NIE lecząc  
przewlekle  
pacjenta po  
epizodzie  
żChZZ?**



# ŻChZZ pierwszy epizod– odwracalne czynniki ryzyka

---

Częstość nawrotu ŻChZZ po zaprzestaniu  
leczenia przeciwzakrzepowego niska  
– ok. 3% rocznie

# ŻChZZ pierwszy epizod – nieznane czynniki ryzyka

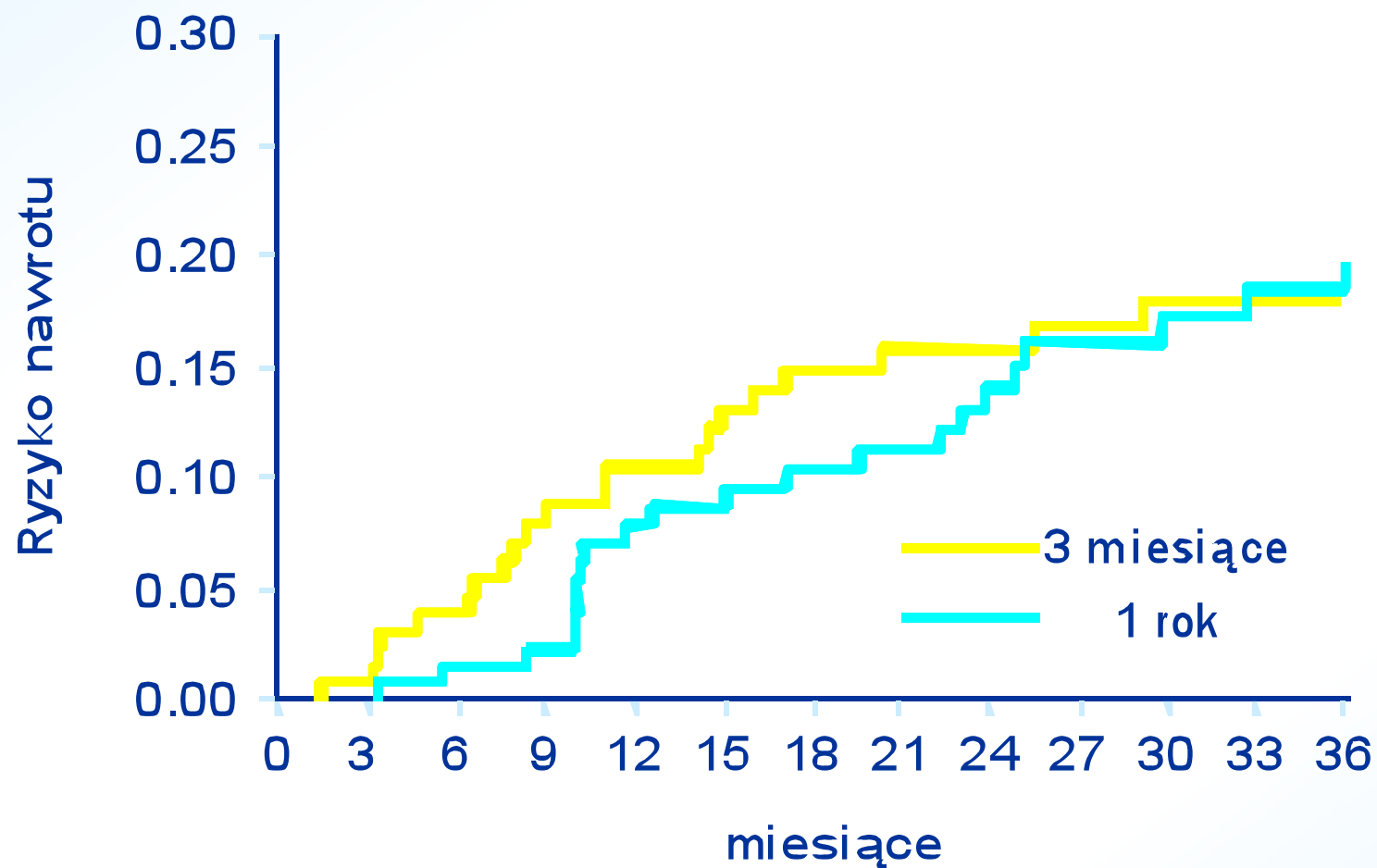
---

U około **15%** pacjentów po pierwszym epizodzie idiopatycznej ŻChZZ następuje nawrót w okresie 2 lat od zakończenia leczenia AWK

# Leczenie przewlekłe – zalecenia ESC

U pacjentów z PE wtórną do przejściowej (odwracalnej) obecności czynnika ryzyka zaleca się stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przez 3 miesiące	<b>I</b>	<b>B</b>
U pacjentów z idiopatyczną PE zaleca się stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 3 miesiące	<b>I</b>	<b>A</b>
U pacjentów z pierwszym epizodem idiopatycznej PE i niskim ryzykiem krwawienia należy rozważyć stosowanie długotrwałej antykoagulacji	<b>IIa</b>	<b>B</b>
U pacjentów z drugim epizodem idiopatycznej PE zaleca się bezterminowe leczenie przeciwkrzepliwie	<b>I</b>	<b>B</b>

# Idiopatyczna ŻChZZ



Agnelli et al., N Engl J Med 2001

# Leczenie przewlekłe – zalecenia ESC

---

**U pacjentów poddanych długotrwałej antykoagulacji stosunek ryzyka do korzyści kontynuacji leczenia powinien być regularnie oceniany**

**I**

**B**

# ACCP 2012

---

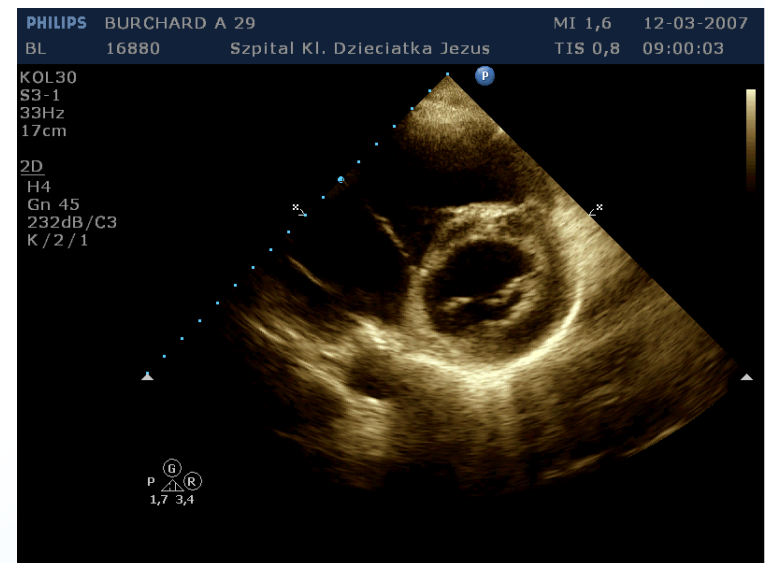
Anticoagulant therapy for VTE should be continued until

- (1) the reduction of recurrent VTE no longer clearly outweighs the increase in bleeding or
- (2) it is patient preference (which may be influenced by financial burden) to stop treatment, even if the reduction in VTE would outweigh the increase in bleeding.

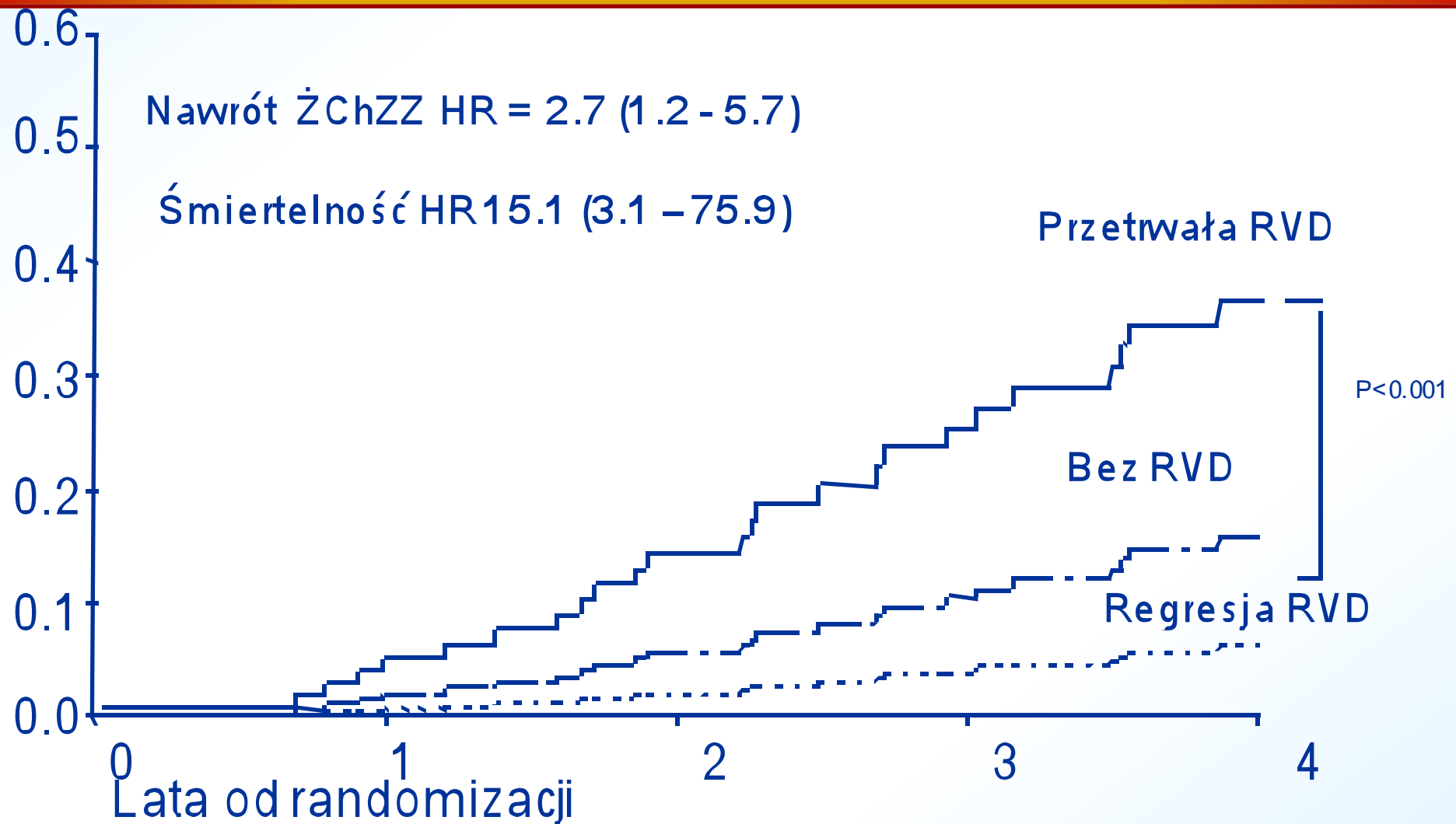


# Stratyfikacja ryzyka u chorych z idiopatyczną ZP – czynniki szczególnie przydatne

- Stężenie D- dimeru
- Obecność resztkowych skrzeplin w układzie żył głębokich
- Dysfunkcja prawej komory serca

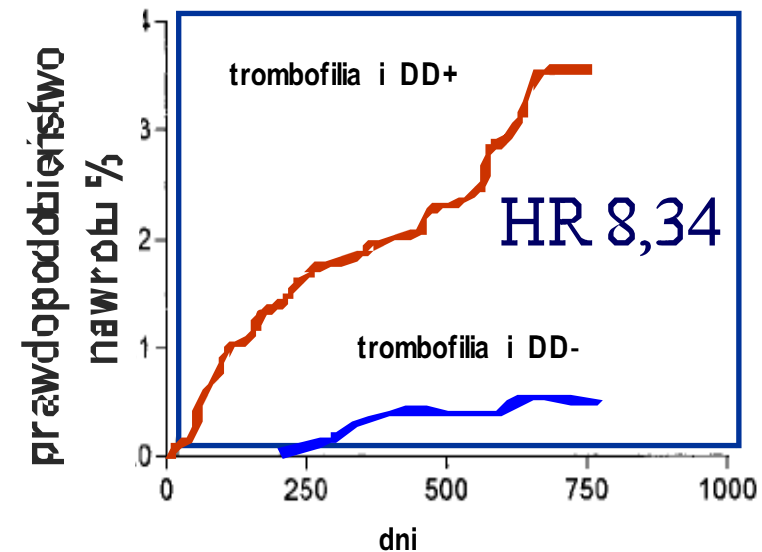
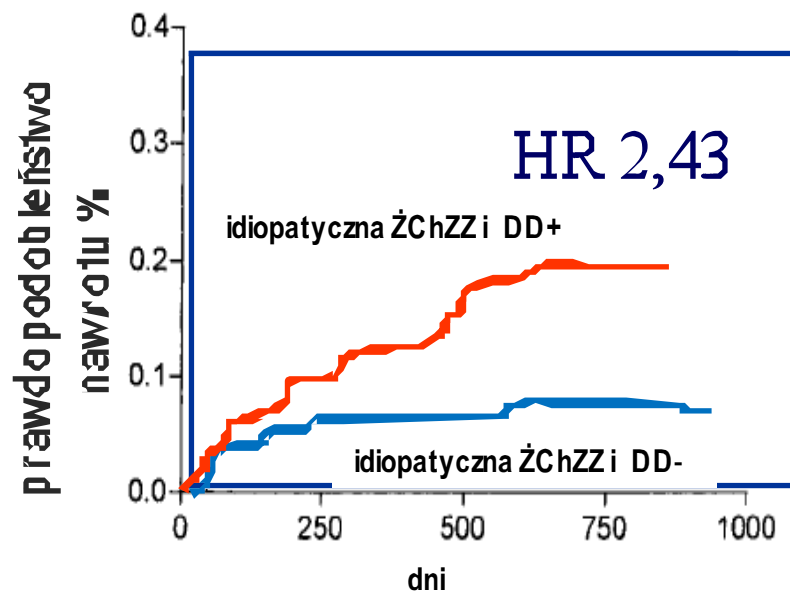


# Prognostyczne znaczenie dysfunkcji prawej komory na nawrót ŻChZZ



# Predictive Value of D-Dimer Test for Recurrent Venous Thromboembolism After Anticoagulation Withdrawal in Subjects With a Previous Idiopathic Event and in Carriers of Congenital Thrombophilia

Gualtiero Palareti, MD; Cristina Legnani, MS; Benilde Cosmi, MD; Lelia Valdré, MD; Barbara Lunghi, MS; Francesco Bernardi, MS; Sergio Coccheri, MD



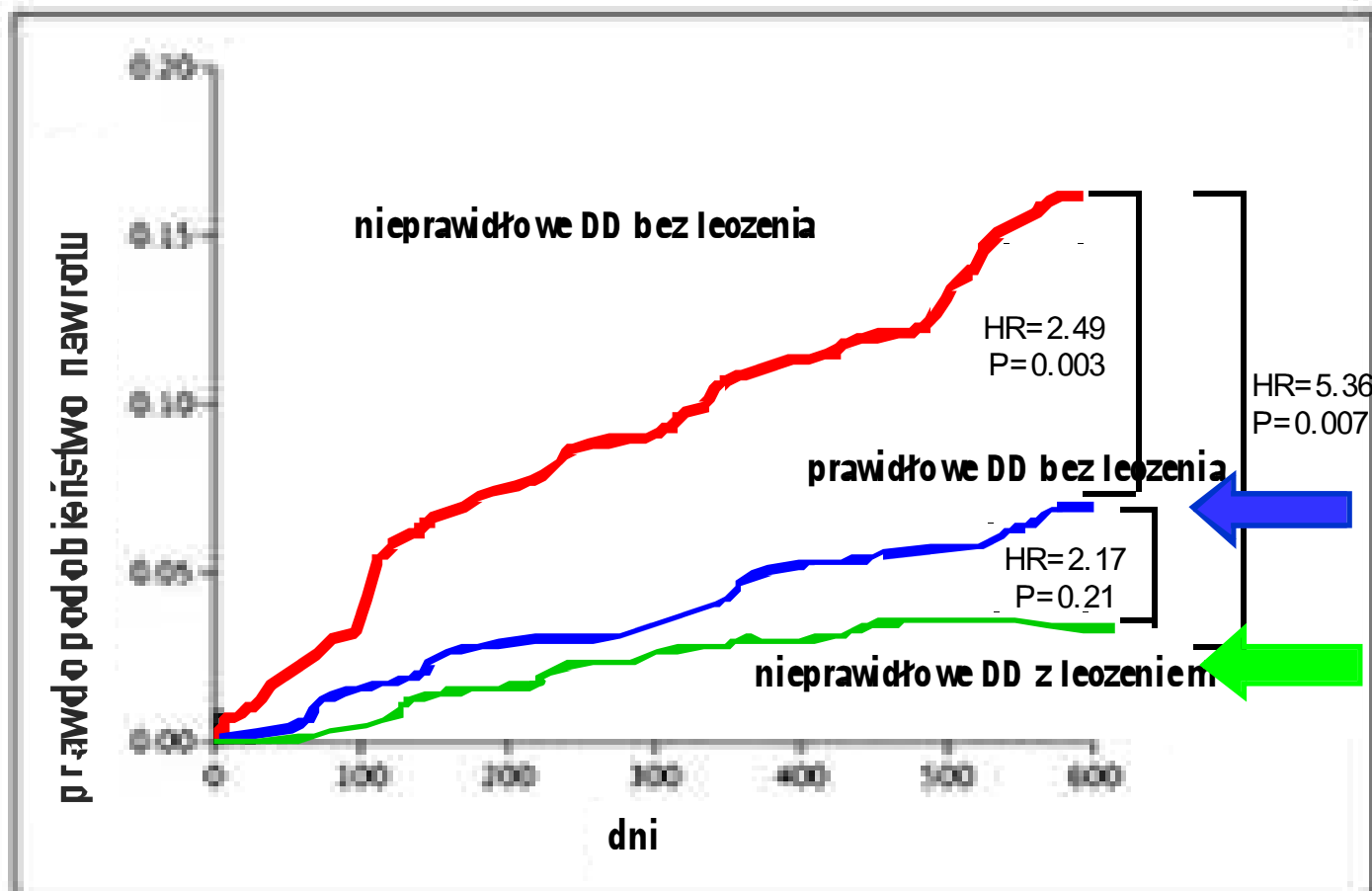
- 599 pts po przebytej ŻChZZ leczeni przez co najmniej 3 miesiące
- badanie w kierunku trombofilii (21.7%)

(*Circulation*. 2003;108:313-318.)

# D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy

Gualtiero Palareti, M.D., Benilde Cosmi, M.D., Ph.D.,  
Cristina Legnani, D.Sci., Ph.D., Alberto Tosetto, M.D., Carlotta Brusi, M.D.,  
Alfonso Iorio, M.D., Vittorio Pengo, M.D., Angelo Ghirarduzzi, M.D.,  
Corrado Pattacini, M.D., Sophie Testa, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D.,  
and Armando Tripodi, D.Sci., Ph.D., for the PROLONG Investigators\*

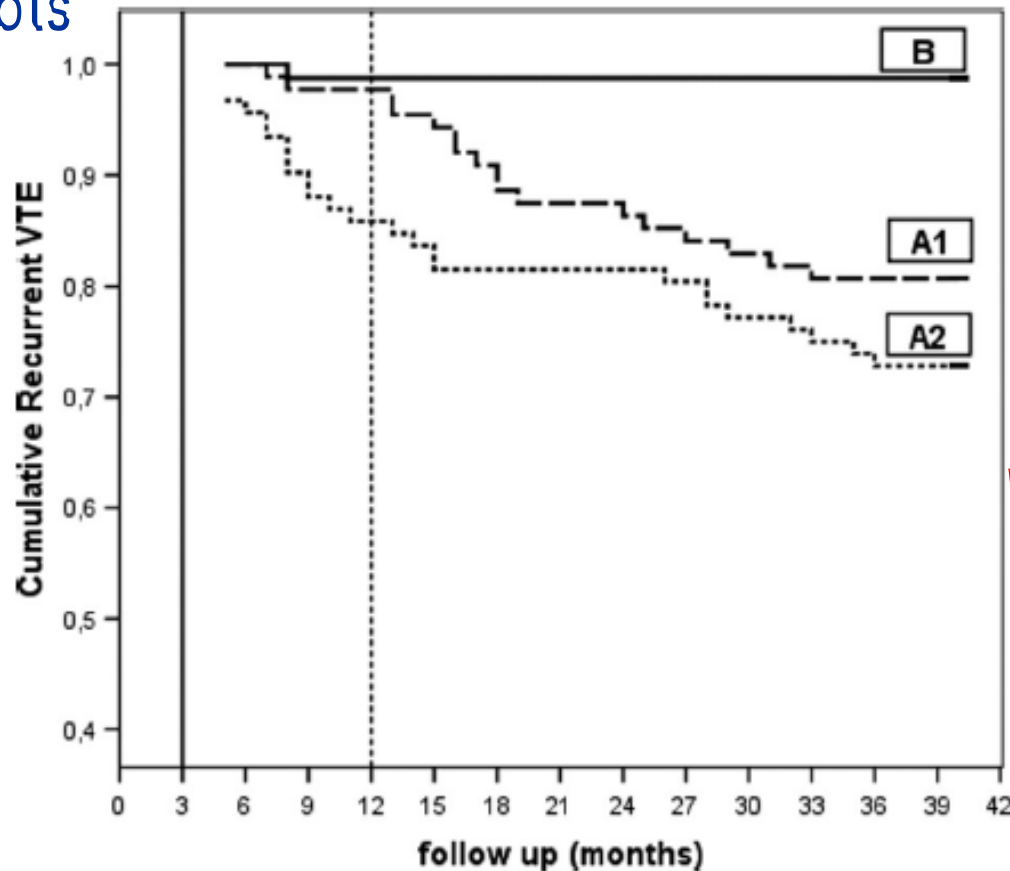
608 pts z idiopatyczną ŻChZZ leczonych przez co najmniej 3 miesiące



# Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study

Sergio Siragusa, Alessandra Malato, Raffaella Anastasio, Valeria Cigna, Glauco Milio, Corrado Amato, Mario Bellisi, Maria Teresa Attanzio, Oreste Cormaci, Massimo Pellegrino, Alberto Dolce, Alessandra Casuccio, Guido Bajardi and Guglielmo Mariani

258 pts



Bez rezydualnych skrzeplin, leczenie 3 m-ce

Rezydualne skrzepliny, leczenie 12 m-cy

Rezydualne skrzepliny, leczenie 3 m-ce

# Leczenie przewlekłe – zalecenia ESC

Jeśli konieczne jest stosowanie przedłużonej antykoagulacji, jako alternatywę dla leczenia za pomocą VKA, należy rozważyć zastosowanie riwaroksabanu (20 mg raz dziennie), dabigatranu (150 mg 2 razy dziennie lub 110 mg 2 razy dziennie u chorych  $\geq$  80. rż. lub przyjmujących jednocześnie werapamil) lub apiksabanu (2,5 mg 2 razy dziennie); zalecenie to nie dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek

**IIa**

**B**

## Przedłużone leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Badanie	Substancja aktywna <sup>a</sup>	Substancja porównywana	Projekt	Oczekiwane zmniejszenie	Czas trwania leczenia	Liczba pacjentów włączonych	Częstość VTE w grupie kontrolnej	Zmniejszenie ryzyka nawrotu VTE	Krwawienia duże lub CRNM w grupie otrzymującej substancję aktywną <sup>a</sup>
RE-SONATE [370]	dabigatran 150 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	Placebo	Wyższość	70%	6 miesięcy	1343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY [370]	dabigatran 150 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	warfaryna (INR 2–3)	Równoważność	Bezwzględny wzrost < 2,8	18–36 miesięcy	2856	1,3%	Różnica ryzyka 0,38% vs. VKA	5,6% (vs. 10,2% w ramieniu z warfaryną)
EINSTEIN Ext [295]	riwaroksaban 20 mg dziennie	Placebo	Wyższość	70%	6–12 miesięcy	1196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext [371]	apiksaban 5,0 mg <i>b.i.d.</i>	Placebo	Wyższość	41%	12 miesięcy	2486	8,8%	80%	4,2%
	apiksaban 2,5 mg <i>b.i.d.</i> <sup>d</sup>							81%	3,0%
WAFASA [368]	kwas acetylosalicylowy	Placebo	Wyższość	40%	≥ 24 miesiące	402	11,2% <sup>b</sup>	40%	1,0% <sup>b</sup>
ASPIRE [369]	kwas acetylosalicylowy	Placebo	Wyższość	30%	4 lata (ostatecznie 27 miesięcy)	822	6,5% <sup>b</sup>	26%	1,7% <sup>b</sup>

# Leczenie przewlekłe – zalecenia ESC

---

U pacjentów, którzy odmawiają stosowania jakiegokolwiek doustnego leczenia przeciwkrzepliwego lub nie tolerują takiej terapii, można rozważyć długoterminowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego w ramach przedłużonej profilaktyki wtórnej VTE

**IIa**

**B**



# Zatorowość płucna pierwszy epizod– nieodwracalne czynniki ryzyka

---

- Choroba **nowotworowa, trombofilia (szczególnie zespół antyfosfolipidowy)**, przewlekła zaawansowana niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa.
- **Wysokie ryzyko nawrotu – > 10% rocznie**

# ŻChZZ i nowotwór-epidemiologia

---

- Wśród wszystkich przypadków ŻChZZ:
  - ok. 20% występuje u pacjentów z neo
  - rocznie u pacjentów z neo 1/250 ŻChZZ
- Wśród wszystkich przypadków neo:
  - 15% będzie miało objawowe ŻChZZ
  - chociaż w autopsji ŻChZZ ok.50%
- W porównaniu do pacjentów bez raka:
  - wyższe ryzyko pierwszego epizodu i nawrotu ŻChZZ
  - wyższe ryzyko powikłań krwotocznych
  - wyższe ryzyko zgonu

## Wzrastająca częstość żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród hospitalizowanych pacjentów z nowotworami złośliwymi

---

Najczęściej ŻChZZ występowała w przebiegu raka:

trzustki	8.2%
nerki	5.7%
jajnika	5.6%
płuc	5.1%
żołądka	4.9%
szpiczak	5%
chłoniak non-Hodgkin	4.8%
choroba Hodgkina	4.6%

# Leczenie przewlekłe – zalecenia ESC

Pacjentom z PE i chorobą nowotworową powinno się podawać LMWH podskórną w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 3–6 miesięcy	<b>IIa</b>	<b>B</b>
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową po 3–6 miesiącach antykoagulacja powinna być kontynuowana bezterminowo lub do czasu wyleczenia choroby	<b>IIa</b>	<b>C</b>

# Trombofilie

**dotyczą około 15% populacji**

## Trombofilia wrodzona

- niedobór antytrombiny,
- niedobór białka C,
- niedobór białka S,
- czynnik V Leiden,
- gen protrombiny G20210A

## Trombofilia nabyta

- zespół antyfosfolipidowy (antykardiopino we)

### Badanie w kierunku trombofilii

- ŻChZZ bez czynnikarzykaponieżej 45rż
- dodatni wywiad rodzinny
- nawracająca ŻChZZ
- nie typowa lokalizacja zakrzepów np . I.kreżkowa

# Trombofilie

Kandydaci do przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego po pierwszym epizodzie idiopatycznej VTE:

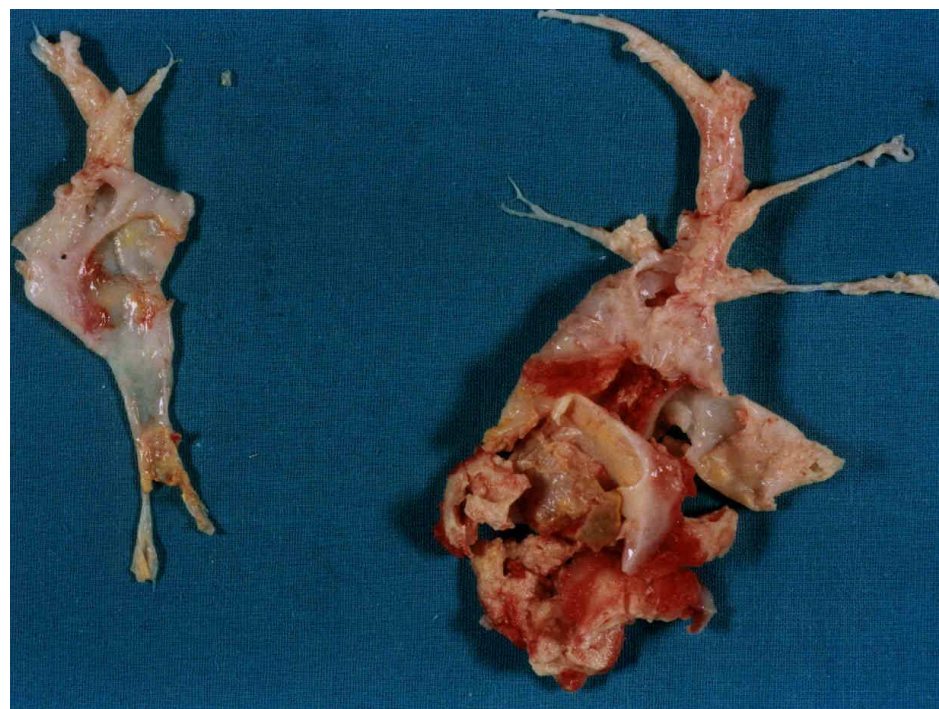
- chorzy z **antykoagulantem toczniovym**,
- osoby z potwierdzonym **niedoborem białka C lub S**,
- pacjenci **homozygotyczni** pod względem czynnika V Leiden lub protrombiny G20210A (PTG20210A)

Nie ma obecnie dostępnych dowodów świadczących o korzyściach klinicznych płynących z poszerzonego leczenia antykoagulacyjnego u heterozygotycznych nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G20210A.

# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

---

Okolo 4% pts po przebytej OZP



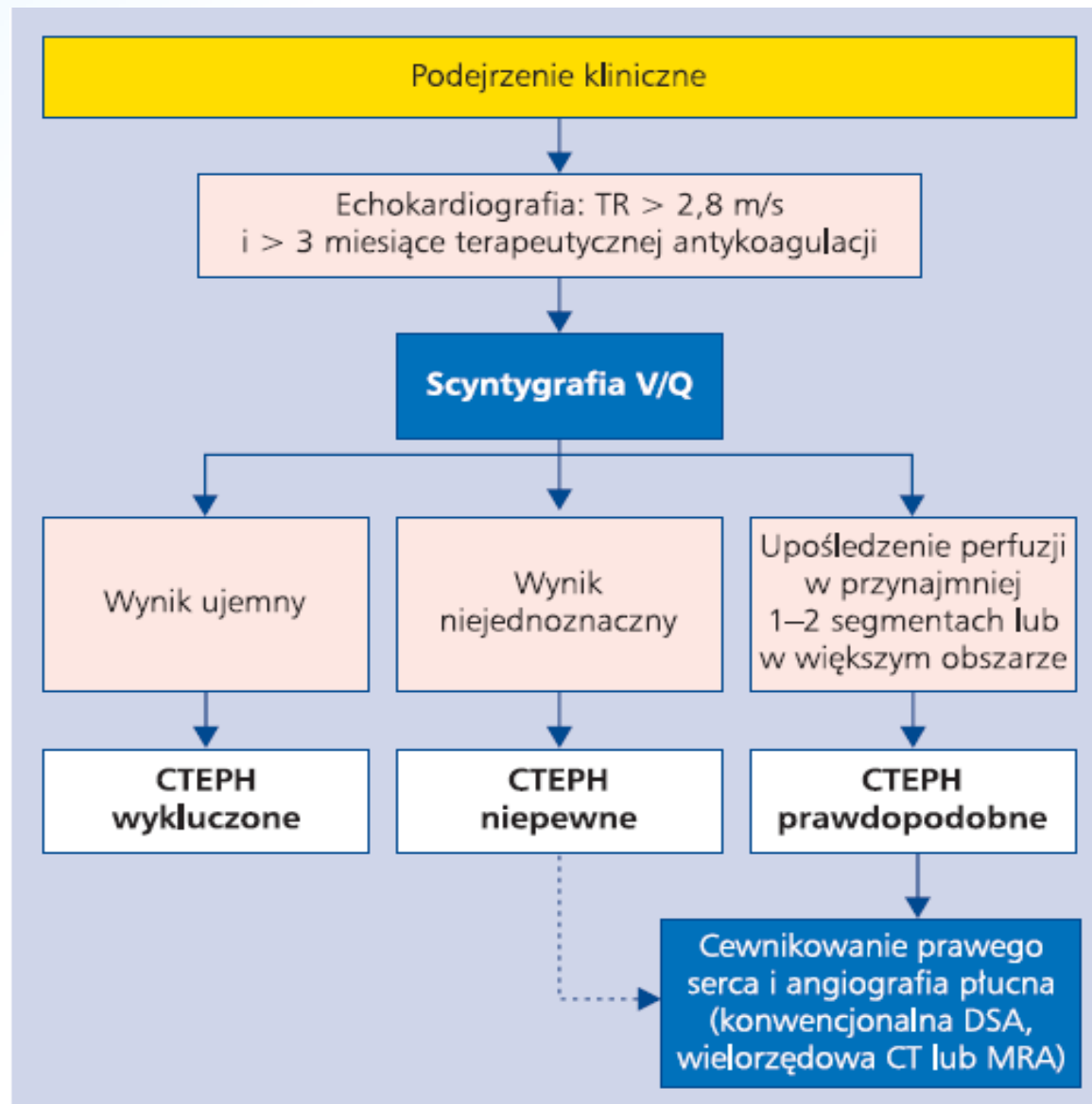
# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)- patogeneza

---

- Upośledzenie aktywności fibrynolitycznej osocza
  - Tworzenie skrzeplin in situ
  - Nawroty zatorowości
- 
- Remodeling dystalnych naczyń płucnych



# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)



# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

U pacjentów z przetrwałą dusznością po incydencie PE należy rozważyć diagnostykę CTEPH	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku CTEPH u bezobjawowych pacjentów po incydencie PE	<b>III</b>	<b>C</b>

# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

---

Poradnia Przeciwzakrzepowa i Poradnia Nadciśnienia Płucnego  
przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus  
ul. Oczki 6, 02-005 Warszawa  
tel. 22 502 13 96 lub 22 502 16 87

# Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

---

U wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe do końca życia

I

C

# Podsumowanie

---

1. Każde leczenie przeciwzakrzepowe to większe ryzyko krwawienia
2. Czy ustąpiły czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ?
  - choroba nowotworowa
  - trombofilia
3. Analiza dodatkowych czynników ryzyka nawrotu:
  - skrzepliny rezydualne
  - d-dimer
  - dysfunkcja prawej komory

Dziękuję za uwagę