



## Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z udarem mózgu

*Venous thromboembolism prevention and treatment in stroke patients*

JAN BEMBENEK<sup>1,2</sup>

Z: 1. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
2. II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

**Cel.** Żylna choroba zatorowo – zakrzepowa (ŻChZZ) to poważne powikłanie unieruchomienia po udarze mózgu. Znajomość jej objawów pozwala wcześniej wdrożyć odpowiednie leczenie. Artykuł ten ma na celu przedstawić aktualne poglądy dotyczące tego zagadnienia.

**Poglądy.** Istnieje wiele metod diagnostycznych – laboratoryjnych i obrazowych – stosowanych w wykrywaniu żylnych choroby zatorowo-zakrzepowej. W prewencji tego powikłania udaru mózgu stosowanych jest wiele metod farmakologicznych i mechanicznych. Leczenie ŻChZZ wymaga znajomości prawidłowych schematów postępowania. Od czasu pierwszych artykułów, które pojawiły się w latach 70-tych XX wieku do chwili obecnej opublikowano szereg nowych dotyczących tej problematyki u pacjentów po udarze mózgu.

**Wnioski.** U pacjentów po udarze mózgu należy rozważyć możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Prawidłowe stosowanie metod profilaktycznych, wczesne wykrywanie i prawidłowe leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych zmniejsza śmiertelność.

### SUMMARY

**Background.** Venous thromboembolism (VTE) is a serious complication of immobilization after stroke. Knowledge about VTE symptoms is necessary to initiate early treatment. The aim of this article is to overview recent approaches to this issue.

**Views.** Many methods, including laboratory tests and imaging techniques, are used in VTE diagnostics. Both pharmacological and mechanical methods are used in the prevention of this post-stroke complication. The treatment of VTE requires knowledge of appropriate management procedures. Since the first articles that appeared in the 1970s many new papers on VTE in post-stroke patients have been published.

**Conclusions.** In stroke patients the risk of VTE complication should be considered. Adequate prevention methods, early detection and proper treatment of venous thromboembolic complications reduce mortality rate.

**Słowa kluczowe:** zakrzepica żył głębokich / udar mózgu / profilaktyka / leczenie

**Key words:** deep vein thrombosis / stroke / prevention / treatment

Pacjenci po udarze niedokrwiennym mózgu należą do grupy o podwyższonym ryzyku żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Grupę szczególnego ryzyka stanowią pacjenci z niedowładami kończyn dolnych, nie będący w stanie się poruszać. Według różnych danych problem ten dotyczy od 10 do 50% pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Istnieje szereg metod laboratoryjnych i obrazowych stosowanych w celu wykrycia zakrzepicy żył głębokich, jak: flebografia, badanie ultrasonograficzne, pletyzmografia, magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), ocena poziomu D-dimerów. Wczesne wykrycie, prawidłowo przeprowadzona profilaktyka i wdrożone odpowiednie leczenie u tych pacjentów zmniejszają ryzyko zatorowości płucnej.

### PATOFIZJOLOGIA

Podane przez Virchowa w 1858 roku 3 główne przyczyny zakrzepicy: uszkodzenie ściany naczynia, zwolnienie przepływu krwi i zwiększona krzepliwość krwi są ciągle uważane za przyczynę formowania zakrzepów w naczyniach

w naczyniach żylnych [1]. Zakrzepy składają się głównie z włókien fibryny, krwinek czerwonych i płytek krwi. Formowanie zakrzepów w żyłach rozpoczyna się zazwyczaj od kieszonki zastawek i narasta w kierunku proksymalnym. U 50% pacjentów w ciągu 3 miesięcy następuje samoistna rekanalizacja poprzez lizę zakrzepu [2]. U pacjentów po pierwszym w życiu epizodzie zakrzepicy żył głębokich ryzyko roczne ponownego wystąpienia zakrzepicy wynosi 5–15% z łącznym prawdopodobieństwem po 4 latach 25%.

### ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH KOŃCZYN DOLNYCH

Od lat 70. ubiegłego wieku do chwili obecnej opublikowano szereg danych potwierdzających, że zakrzepica żył głębokich (ZŻG) jest zjawiskiem częstym u pacjentów po udarze mózgu. Spośród tej grupy szczególnym ryzykiem obciążone są osoby z niedowładami kończyn i unieruchomione. Według niektórych autorów, oceniających poziom radioaktywnie znaczonego fibrynogenu częstość występowania

zakrzepicy u pacjentów z porażeniem połowicznym będącym wynikiem udaru mózgu sięga 50% [3, 4]. W badaniach przeprowadzonych przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego sugerowano występowanie zakrzepicy u 42% pacjentów w przeciągu 3 tygodni od udaru mózgu. Badania w których wykorzystywano ultrasonografię dopplerowską w celu wykrycia ZŻG, sugerują mniejszą częstość występowania ZŻG – około 10% [5].

Ciekawe wyniki przedstawili autorzy badania przeprowadzonego w 2006 roku w Singapurze [6]. Do badania kwalifikowano chorych: (1) z udarem niedokrwiennym rozpoznany do 48 godzin od początku objawów przez neurologa na podstawie objawów klinicznych i badania tomografii komputerowej (CT) lub MRI, (2) niedowład kończyny dolnej w skali udarowej NIH  $\geq 1$ . W badaniu udział wzięło 49 mężczyzn i 62 kobiety. Pacjentów badało 3 radiologów za pomocą uciskowego testu USG Dopplera żył kończyn dolnych w czasie od 01.06.2002 do 31.12.2002. Badania przeprowadzono w przedziale 7–10 dni od udaru i w 25–30 dni po udarze niedokrwiennym mózgu. ZŻG wykryto u 30% pacjentów w przedziale 7–10 dni od udaru i u 45% pacjentów w 25–30 dni po udarze niedokrwiennym mózgu.

## ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Najpoważniejszym powikłaniem ZŻG, którego można uniknąć, jest zatorowość płucna (ZP) [7, 8]. Objawiająca się klinicznie zatorowość płucna występuje z różną częstością według przeprowadzonych prospektywnych badań – od 1 do 16% pacjentów z udarem niedokrwiennym. [8, 9]. Obecnie szacuje się, że u 2% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu występuje zatorowość płucna [10]. Jak podaje Wardlaw i wsp. u 50% pacjentów, którzy umierają z powodu udaru mózgu, wykazano cechy ZP w badaniach autopsyjnych [1]. Trudno jest jednak ocenić jak często i na ile ZP przyczyniła się do śmierci tych pacjentów. Nowsze badania wskazują na mniejszą częstość występowania zatorowości płucnej u pacjentów umierających z powodu udaru mózgu – rzędu 27% [11].

Od czasu publikacji części z tych artykułów zmienił się jednak sposób postępowania z pacjentem po udarze niedokrwiennym mózgu. Przeglądając piśmiennictwo dotyczące ZŻG czytelnik może natknąć się na określenia proksymalna, czy dystalna. Jeżeli ZŻG dotyczy żył poniżej żyły podkolanowej, to wówczas mówimy o zakrzepicy dystalnej, z kolei powyżej tej żyły, mówimy o zakrzepicy w odcinku proksymalnym. Wielu autorów zalicza do grupy zakrzepicy odcinka proksymalnego, także występującą w chorobach nowotworowych miednicy małej i jamy brzusznej – zakrzepicę żyły głównej dolnej oraz zakrzepicę żył głębokich miednicy małej.

Największe ryzyko zatorowości płucnej związane jest z zakrzepicą odcinka proksymalnego, która nawet w 36% może prowadzić do ZP. Najczęściej do wystąpienia ZP dochodzi pomiędzy 2 a 4 tygodniami od udaru mózgu. Nasilenie objawów klinicznych zależy od liczby i kalibru naczyń zajętych przez materiał zatorowy. Objawami, które powinny zawsze kierować myślenie w kierunku podejrzenia ZP to: pojawienie się wcześniej nie występującej duszności lub zaostrzenia przewlekłej, kaszel, krwioplucie, ból

w klatce piersiowej, który może mieć dwójaki charakter – albo jest to ból opłucnowy (kłujący, nasilający się przy ruchach klatki piersiowej i przy głębokim oddychaniu) albo ból wieńcowy, który występuje w okolicy przedsercowej. Innymi dość częstymi objawami są omdlenia i zasłabnięcia. W badaniu przedmiotowym stwierdza się tachykardię, tachypnoe, ciśnienie rozkurczowe krwi  $< 90$  mmHg. W przypadku podejrzenia ZP powinno się wykonać badania obrazowe. W wykonanym badaniu RTG klatki piersiowej możemy się spodziewać powiększenia sylwetki serca, niedodmy, uniesienia przepony, obecności płynu w opłucnej, rzadziej zubożenia rysunku płuc, zawału płuca, obrzęku płuc. Takie wyniki mogą nasuwać podejrzenie zatoru i powinny skłaniać do dalszej diagnostyki.

Jedną z podstawowych metod stosowaną w celu rozpoznawania zatorowości płucnej jest arteriografia płucna. Już w jednorazowej projekcji można stwierdzić ubytki w przepływie lub całkowite jego zamknięcie, a wynik ujemny pozwala jednoznacznie na odstąpienie od leczenia przeciwzakrzepowego.

Scyntygrafia płuc jest obecnie najczęściej wykonywanym badaniem w diagnostyce zatorowości płucnej. Jest mniej inwazyjna niż arteriografia, a przy prawidłowym wyniku daje bardzo zbliżone wartości diagnostyczne.

Tomografia komputerowa, rozumiana jako angio-TK lub spiralna tomografia komputerowa jest bardzo obiecującym badaniem. Badanie to jest szczególnie przydatne w ośrodkach, które nie mają możliwości wykonywania scyntygrafii. Należy jednak pamiętać, że ujemny wynik nie pozwala jednoznacznie na odstąpienie od leczenia przeciwzakrzepowego.

W badaniu EGK, w przypadku zatorowości płucnej możemy się spodziewać wydłużenia odstępu P-Q i bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia. Z badań laboratoryjnych ważne w diagnostyce zatorowości jest oznaczenie stężenia D-dimerów. Ich prawidłowe stężenie z wysokim prawdopodobieństwem wyklucza możliwość świeżego procesu zakrzepowego.

Generalnie saturacja krwi jest obniżona, ale pamiętać należy, że nawet do 20% pacjentów może mieć prawidłową saturację krwi.

Przy podejrzeniu ZP zawsze należy wykonać badania w kierunku ZŻG. Pamiętać należy, że pacjent z niskim prawdopodobieństwem ZP, brakiem obecności ZŻG i brakiem objawów w badaniach obrazowych płuc ma niskie prawdopodobieństwo ZP.

## DIAGNOSTYKA

ZŻG i ZP cechuje niewiele swoistych objawów, a rozpoznawanie na podstawie objawów klinicznych nie powinno mieć miejsca. Niekiedy zgon spowodowany zatorą tętnicy płucnej jest pierwszym objawem ZŻG.

Do czynników ryzyka, które należy uwzględnić podejrzewając u pacjenta ZŻG, zalicza się:

- 
- długotrwałe unieruchomienie
  - starszy wiek
  - udar mózgu lub porażenie
  - nowotwory złośliwe i leczenie przeciwnowotworowe

- przebyta ZŻG w przeszłości
- otyłość
- żylaki
- obecność cewnika w żyłę główną
- niewydolność serca
- ciąża i stosowanie estrogenów
- zespół nerczycowy

Znane są też zaburzenia homeostazy usposabiające do wystąpienia ZŻG:

- dysfibrinogenemia
- oporność na aktywowane białko C (czynnik V Leiden)
- obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (antykardiolipinowych i antykoagulantu toczniowego)
- zmniejszone stężenie plazminogenu i jego aktywatorów
- niedobór lub dysfunkcja antytrombiny II, białka C, białka S lub kofaktora II heparyny
- hiperhomocysteinemia
- małopłytkowość immunologiczna zależna od heparyny (HIT)
- choroby mieloproliferacyjne, takie jak nadpłytkowość pierwotna i czerwienica prawdziwa.

U niektórych pacjentów czynniki ryzyka mogą się sumować i u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność.

Diagnostyka ZŻG należy do bardzo trudnych, gdyż niekiedy przebiega ona całkowicie bezobjawowo, a objawy, nawet jeżeli wystąpią, są niespecyficzne. Wydaje się, że przypadki objawowej ZŻG mogą stanowić „czubek góry lodowej tego problemu”.

Jeżeli chodzi o objawy kliniczne to należy do nich zaliczyć:

- obrzęk kończyny
- ból spoczynkowy
- bolesność uciskową
- objaw Homansa (ból w czasie grzbietowego zgięcia stopy)
- objaw Mozesa (znacznie napięta i bolesna część kończyny dolnej)
- zmiana zabarwienia skóry kończyny (zaczerwienienie)
- nadmierne wypełnienie żył z układu powierzchownego

Spośród badań obrazowych, „złotym standardem” nadal pozostaje zaproponowane przez Rabinova i Paulina badanie flebograficzne. Jest ono punktem odniesienia dla innych metod, jednakże ograniczenia takie jak: inwazyjność tego badania, znaczny koszt i niemożność powtarzania sprawa, iż nie może to być metoda monitorowania skuteczności leczenia.

Badaniem, które wychodzi z użycia jest pletyzmografia impedancyjna. W badaniu tym ocenia się zmiany impedancji elektrycznej związane z obecnością skrzepliny w naczyniu. Niewystarczająca czułość tej metody w wykrywaniu zakrzepicy odcinka zarówno proksymalnego, jak i dystalnego sprawa, że stosuje się ją niezwykle rzadko.

Bardzo dużą czułość i swoistość w badaniu ZŻG odcinka proksymalnego wykazuje MRI, jednakże znaczny

koszt wyklucza jego zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Pamiętać także należy, że jego przydatność i znaczenie w wykrywaniu ZŻG nie zostały jeszcze w pełni potwierdzone [12].

Oznaczanie poziomu D-dimerów, będących produktami degradacji fibrynogenu – jest bardzo czułym, ale mało specyficznym testem w diagnostyce ZŻG [13]. Pamiętać należy, że stężenie D-dimerów może być podwyższone także w innych przypadkach jak: stan zapalny, nowotwór, czy po zabiegach operacyjnych. Jednakże według aktualnej wiedzy badanie to może być używane w celu potwierdzenia ZŻG a jego czułość sprawa, że podwyższone wartości D-dimerów mogą być wskazówką do podjęcia decyzji o wykonaniu badań obrazowych [14, 15]. Stężenie D-dimerów <500 ng/mL wyklucza z dużym prawdopodobieństwem zarówno ZŻG, jak i ZP.

Wysoce przydatna do wykrywania zakrzepicy zlokalizowanej w miednicy małej i jamie brzusznej jest tomografia komputerowa. Badanie to umożliwia różnicowanie tzw. „starych” skrzeplin od „nowych”. Przy użyciu tomografii komputerowej można także niejednokrotnie wykazać przyczynę zakrzepicy: np. ucisk na naczynie przez guz lub torbiel.

Badaniem dostatecznie czułym i swoistym w wykrywaniu ZŻG a także nieinwazyjnym, tanim i powtarzalnym u pacjentów symptomatycznych badanie tzw. *Doppler duplex* [16]. Badanie to stanowi skojarzenie dwuwymiarowej ultrasonografii z wykorzystaniem zjawiska Dopplera i znakowania przepływu krwi przy użyciu koloru. W wykrywaniu ZŻG wykorzystuje się także ocenę podatności naczyń żylnych na ucisk, jaki badający wywołuje uciskając głowicą na naczynie poprzez skórę. Badanie to jest coraz częściej i chętniej wykonywane, gdyż cechuje je czułość rzędu 97–100% i specyficzność rzędu 98–99% w wykrywaniu zakrzepicy odcinka proksymalnego [17]. U pacjentów objawowych jest to badanie wystarczająco czułe i co ważne powtarzalne, a z racji nieinwazyjności staje się ono badaniem z wyboru wykonywanym w celu potwierdzenia diagnozy ZŻG [18]. Pamiętać jednak należy, że u asymptomatycznych pacjentów czułość tego badania jest szacowana od 42% do 70%. Dokładność badania ultrasonograficznego w wykrywaniu zakrzepicy odcinka dystalnego jest mniejsza – czułość wynosi około 70%, a specyficzność około 60%. Mniejsza czułość niesie ryzyko fałszywie negatywnych wyników badań, podczas gdy mniejsza specyficzność może być przyczyną niepotrzebnego włączenia leczenia.

Należy pamiętać, iż wczesne rozpoznanie i prawidłowe leczenie są podstawą do uniknięcia odległych następstw, takich jak zespół pozakrzepowy, czy nawroty ZŻG w przyszłości.

## PROFILAKTYKA

Istnieją dwie grupy metod profilaktyki ZŻG: fizyczne i farmakologiczne.

Do metod fizycznych zaliczyć należy aktywność fizyczną, noszenie pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku (TED) i stosowanie aparatów powodujących sekwencyjnie powtarzany, przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych.

Od wielu lat znany jest fakt mniejszej liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów wcześniej uruchamianych po zabiegach chirurgicznych. Z pewnością prawidłowość ta dotyczy także pacjentów po udarach mózgu.

Stosowanie pończoch uciskowych o stopniowanym ucisku wiąże się z mniejszą ilością powikłań zakrzepowo-zatorowych. Opublikowano co najmniej 2 systematyczne przeglądy randomizowanych badań klinicznych potwierdzające ich skuteczność u pacjentów w okresie okołoperacyjnym [19, 20]. W opublikowanym przez Wellsa i wsp. w 1994 roku przeglądzie autorzy wskazują na redukcję ryzyka ZŻG u pacjentów operowanych o 68% (95% przedział ufności 53–73%). Agu i wsp. stwierdzają 53% (95% przedział ufności 3–83%) redukcję zatorowości płucnej spośród 1466 pacjentów zakwalifikowanych do 12 badań.

Badań dotyczących stosowania pończoch uciskowych u pacjentów po udarze mózgu jest niewiele. Opublikowano tylko jedno badanie dotyczące tego problemu [21]. W tym małym jednoosobowym badaniu 98 pacjentów podzielono na 3 grupy: poddawanych rutynowej opiece, rutynowa opieka plus pończochy Kendall TED i rutynowa opieka plus pończochy Brevett TX. W trakcie randomizacji u 9 z 97 pacjentów (9%) wykryto zakrzepicę badaniem USG Doppler, a u kolejnych pięciu wykryto ZŻG w przedziale 5–9 dni. U tych 14 z 97 (14%) pacjentów wykryto ZŻG w przeciągu 10 dni od udaru. Spośród tych pięciu pacjentów, u których ZŻG wykryto po randomizacji, 4 należało do grupy nie stosującej pończoch uciskowych. 15 spośród 65 pacjentów przydzielonych do grupy noszącej pończochy pełnej długości (od kostki do pachwiny) i 10 spośród 32 pacjentów nie noszących pończoch zmarło lub miało wykrytą badaniem USG Doppler zakrzepicę (OR 0,66, 95% przedział ufności 0.26–1.70). Niestety to badanie było zbyt małe aby pokazać istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami stosującymi pończochy elastyczne lub nie. Konieczne są więc dalsze badania oceniające skuteczność pończoch uciskowych w zapobieganiu ZŻG u pacjentów po udarze mózgu.

Pamiętać jednak należy, że stosowanie pończoch uciskowych ma pewne ograniczenia: nie można ich stosować u pacjentów z chorobami tętnic obwodowych, cukrzycą i neuropatią obwodową, gdyż u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia martwicy skóry wymagającej w skrajnych przypadkach amputacji kończyny. U pacjentów z nietrzymaniem moczu stosowanie pończoch może wiązać się z dyskomfortem.

Proponowane jest także łączne stosowanie pończoch uciskowych i heparyn drobnocząsteczkowych, w celu prewencji ZŻG u pacjentów po udarze mózgu. Niektórzy z autorów popierają ten schemat [22], podczas gdy inni nie [23].

Zarówno w USA jak i Europie Zachodniej coraz popularniejsze staje się stosowanie aparatów powodujących sekwencyjnie powtarzany, przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych, u pacjentów po operacjach. Aparat ten oddziałuje na układ żylny poprzez ciśnienie uzyskane wskutek napompowania mankieta obejmującego kończynę. Ucisk początkowo ma miejsce wokół kostki, potem podudzia, a w końcu uda. Zarówno wysokość ciśnienia, jak i czas trwania poszczególnych faz podlegają regulacji i mają na celu przesuwanie krwi dośrodkowo. Kompresja mechaniczna kończyn zwiększa aktywność trombolityczną.

Zastosowanie tej metody łącznie z pończochami o stopniowanym ucisku i heparyną zwiększa jej efektywność, co wykazano w badaniu Kamrana i wsp. [24].

Zastosowanie sekwencyjnie powtarzanego przerywanego ucisku pneumatycznego kończyn dolnych u pacjentów po udarach mózgu jest jeszcze słabo przebadane, jakkolwiek w wytycznych EUSI znalazły one swoje miejsce jako korzystne w profilaktyce ZŻG.

Należy także pamiętać o właściwym nawadnianiu pacjentów po udarze mózgu, gdyż od dawna znane jest zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów odwodnionych. Od czasu badania Kelly'ego i wsp. mamy jednak konkretne dowody na zwiększoną częstość występowania ZŻG u pacjentów po udarze mózgu, którzy nie byli właściwie nawadniani od momentu przyjęcia do szpitala [25]. Jest to bardzo istotny element w profilaktyce ZŻG, gdyż jak pokazują wyniki badania Brandstatera i wsp. zakrzepica rzadko tworzy się wcześniej niż w dwa dni od udaru, a najczęściej w ciągu kolejnych kilku dni [26]. Należy także pamiętać, że stosowanie leków przeciwobrzękowych (moczopędne, mannitol) zwiększa ryzyko powstania ZŻG.

Doustne antykoagulanty i standardowe heparyny są od dawna stosowanymi metodami w profilaktyce ZŻG i ZP, jednakże konieczność przeliczania dawki na wagę pacjenta i monitorowanie czasu APTT sprawiły, że zaczęto się zastanawiać nad możliwością zastąpienia tej metody stosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH – *Low-Molecular-Weight Heparin*). Pierwszą pracą, w której porównano bezpośrednio stosowanie heparyn niefrakcjonowanych (UFH – *unfractionated heparine*) z LMWH było badanie Hillboma i wsp. [27]. Dużym badaniem potwierdzającym skuteczność LMWH w profilaktyce ZŻG u pacjentów z udarem, opublikowanym w *Stroke* w 2006 roku przez Dienera i wsp. było badanie PROTECT [28]. W badaniu udział wzięło 545 pacjentów, z których 272 otrzymywało heparynę drobnocząsteczkową – certoparynę, a 248 heparynę niefrakcjonowaną. Jako pierwotny punkt końcowy określono wystąpienie incydentów zakrzepowo-zatorowych. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 17 pacjentów (7,0%) stosujących certoparynę i 24 pacjentów (9,7%) pacjentów stosujących heparynę niefrakcjonowaną. W 2007 roku w *Lancet* ukazała się praca Shermana i wsp. [29], w której porównywano skuteczność enoksaparyny *versus* heparyna niefrakcjonowana w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. W badaniu udział wzięło 1762 pacjentów – enoksaparynę otrzymywało 666 pacjentów, a heparynę niefrakcjonowaną 669. Wykazano, że enoksaparyna redukowała ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w sposób istotny statystycznie w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej (ryzyko względne [RR] 43%, różnica 7.9%. 95% CI –11.6 do –4.2). Powikłania krwotoczne występowały w obu grupach chorych z podobną częstością (enoksaparyna – 69 [8%], heparyna niefrakcjonowana – 71 [8%]). LMWH w profilaktyce ZŻG u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu mają już ugruntowaną, potwierdzoną wynikami badań pozycję. Według najnowszych (opublikowanych w maju 2007 w *Stroke*) wytycznych *American Heart Association* dotyczących postępowania z pacjentami po udarze niedokrwiennym mózgu, u pacjentów leżących powinno się stosować podskórną podawaną antykoagulan-

ty w celu prewencji ZŻG [30]. Jest to zalecenie klasy 1A. Autorzy jednocześnie wskazują, że nie jest znany optymalny czas włączenia profilaktyki.

Także leki z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny, takie jak Ximelagatran, mogą pełnić rolę w profilaktyce ZŻG. Na razie mamy jednak zbyt mało danych dotyczących ich skuteczności u pacjentów po udarze mózgu [31].

Stosowanie dekstranu w prewencji ZŻG u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu jest praktykowane w niektórych ośrodkach. Brak jest jednak dowodów w postaci wyników dużych badań klinicznych przeprowadzonych metodą randomizacji, które by wskazywały na jego skuteczność w tej grupie pacjentów.

Bardzo ciekawe są opublikowane w 2007 roku wyniki badania *The Women's Health Study* [32], do którego włączone drogą randomizacji zostało 39 876 kobiet w wieku 45 lat, które przyjmowały dziennie 600 IU witaminy E pochodzącej z naturalnego źródła lub placebo co drugi dzień. Prospektywnie oceniano udokumentowane wystąpienia ŻChZZ (pod postacią ZŻG lub ZP) i ZŻG (nie będącej skutkiem przebytego zabiegu operacyjnego, urazu czy wykrytego procesu nowotworowego). Był to drugorzędowy punkt końcowy tego badania. W czasie średniego czasu trwania katamnezy trwającej 10,2 lat ZŻG wystąpiła u 482 kobiet: 213 z grupy przyjmującej wit. E i 269 z grupy placebo. Oznaczało to znaczącą redukcję ryzyka – 21% (ryzyko względne – 0,79; 95% CI, 0,66 do 0,94;  $p = 0,010$ ). W podgrupie pacjentów, u których stwierdzano ŻChZZ przed randomizacją do badania (3%) redukcja ryzyka wyniosła 44% (ryzyko względne – 0,56; 95% CI, 0,31 do 1,00;  $p = 0,048$ ), podczas gdy u kobiet bez wcześniejszej ŻChZZ redukcja ryzyka wyniosła 18% (ryzyko względne – 0,82; 95% CI, 0,68 do 0,99;  $P = 0,040$ ). Dane te mogą sugerować korzyść z przyjmowania profilaktycznie witaminy E w prewencji ŻChZZ.

## LECZENIE

W przypadku wystąpienia zakrzepicy w żyłach kończyn dolnych, a zwłaszcza odcinka proksymalnego (żyła podkolanowa, udowa i biodrowa) należy przystąpić niezwłocznie do leczenia, gdyż zakrzepica tego właśnie odcinka jest źródłem około 90% przypadków zatorowości płucnej. W leczeniu powinno się stosować LMWH jeden raz dziennie 150–200 U/kg m.c. antagonisty czynnika Xa. Tak samo skuteczne jest podawanie 2 razy dziennie (co 12 godzin) 100 U/kg m.c. antagonisty czynnika Xa [33]. U pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu leczenie drobnocząsteczkową heparyną powinno się utrzymać do 2 tygodni od jego wystąpienia. Pamiętać należy o ograniczeniach w stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych – brak efektywności u pacjentów z dużą ilością tkanki tłuszczowej, przeciwwskazanie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Istnieje także możliwość leczenia heparyną niefrakcjonowaną, jednak ze względu na krótki czas jej działania powinno się ją podawać we wlewie ciągłym w dawce 18 j.m./kg m.c./godz., co stanowi ok. 30000 j.m./kg m.c./dobę. Wlew ciągły poprzedza się bolusem 5000 j.m. i.v. W celu oceny skuteczności leczenia powinno się monitorować APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), który powinien mieścić się w przedziale 1,5–2,3. W trakcie leczenia

powinno się także kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych w trakcie stosowania heparyn niefrakcjonowanych w stosunku do drobnocząsteczkowych, stąd te ostatnie powinny być zalecane jako pierwszego rzutu u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu.

W podtrzymywaniu leczenia przeciwzakrzepowego stosuje się antykoagulanty doustne. Powinno się je włączać u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu nie wcześniej niż po 7–14 dniach od zachorowania. W trakcie pierwszych 5 dni ich stosowania podaje się je łącznie z heparyną. W pierwszej dobie stosowane dawki to 6–8 mg, w drugiej 4 mg. Od trzeciej doby rozpoczyna się monitorowanie wskaźnika INR w celu oceny skuteczności leczenia. Zalecana wartość to przedział 2,0–3,0.

Założenie filtra do żyły głównej dolnej nie zmniejsza śmiertelności i jest skuteczne jedynie w krótkoterminowej prewencji zatorowości płucnej. Filtry te są trombogenne i mogą powodować zakrzepy, stąd ich użycie powinno być ograniczone do pacjentów z nawracającą zatorowością płucną, przeciwwskazaniami do leczenia antykoagulacyjnego lub przewlekłym nadciśnieniem płucnym będącym efektem zatorowości płucnej [34]. W trakcie profilaktyki długoterminowej, po 5–6 dniach stosowania LMWH powinno się włączyć leczenie antagonistami witaminy K tak, aby utrzymać INR docelowy w przedziale 2,0–3,0, przez okres 3 miesięcy, co zabezpiecza 95% pacjentów przed nawrotami a jednocześnie ryzyko krwawienia jest na poziomie 1% [35].

## NAWROTY ZAKRZEPICY

Nawroty zakrzepicy występują ze średnią częstością 5,5% w okresie 3 miesięcy [36]. Co ciekawe, lokalizacja zakrzepicy ma wpływ na częstość nawrotów. Doukets i wsp. przeprowadzili badanie, w trakcie którego obserwowali 1149 pacjentów z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych potwierdzoną badaniem USG lub wenograficznym. Zakrzepicę u pacjentów podzielili na 3 kategorie: podkolanową (tylko żyła podkolanowa), udową (żyła udowa powierzchowna lub wspólna), biodrowo-udową (żyła biodrowa lub udowa). Wszyscy pacjenci w 1 lub 2 dniu od wykrycia zakrzepicy otrzymywali leczenie przeciwzakrzepowe – acenokumarol, utrzymywane przez 3 miesiące. INR utrzymywano w przedziale 2,0–3,0. Całkowita częstość nawrotów po 3 miesiącach wyniosła 5,5%, a w poszczególnych grupach: podkolanowa 5,1%, udowa 5,3%, biodrowo-udowa 11,8%. Jak wynika z tej pracy miejsce wystąpienia zakrzepicy ma wpływ na częstość nawrotów.

W diagnostyce nawrotów zakrzepicy, powinno się badać poziom D-dimerów. Jednak ten rodzaj badania oceniono tylko w jednej próbie [37]. Niewątpliwie przydatnym badaniem do wykrywania nawrotów zakrzepicy jest badanie USG. Niestety u 50% pacjentów po przebytej zakrzepicy zmiany w proksymalnych żyłach mogą się utrzymywać do 1 roku. W takiej sytuacji potrzebny jest do porównania poprzedni wynik badania. Jeżeli natomiast w badaniu USG metodą uciskową pojawi się nowy segment nie poddający się uciskowi, może to świadczyć o nawrocie zakrzepicy. W przypadkach wątpliwych lub gdy wynik badania jest

negatywny, lub gdy występuje wysokie ryzyko kliniczne u pacjenta z niediagnostycznym wynikiem badania konieczne jest wykonanie wenografii. Obecnie czekamy na wyniki badań dotyczące alternatywnych metod diagnostycznych, takich jak wenografia MRI i wenografia CT.

## ZESPÓŁ POZAKRZEPOWY

Zespół pozakrzepowy występuje u 1/3 pacjentów po pierwszorazowej zakrzepicy żył kończyn dolnych, otrzymujących standardowe leczenie przeciwzakrzepowe [38, 39]. Najczęściej rozwija się on w przebiegu pierwszych 2 lat [40]. Jego objawy to: obrzęk, ból i zmiany na skórze. Czynnikiem ryzyka są: nawrót w toższonej kończynie i zajęcie proksymalnych żył. Zespół pozakrzepowy zwykle nie przebiega ciężko. W przeprowadzonym badaniu kohortowym łączna ilość ciężkich nawrotów wynosiła 8% w przebiegu 5 lat [40]. Wyniki 2 badań [38, 39] wskazują na możliwość redukcji ryzyka zespołu pozakrzepowego u pacjentów z pierwszorazową proksymalną zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych poprzez zastosowanie krótkich pończoch uciskowych (od kostki do kolana – 30–40 mmHg w okolicach kostki). Wydaje się, że każdy pacjent po przebyciu zakrzepicy żył kończyn dolnych powinien nosić krótkie pończochy, przez okres 2 lat. Nowe wytyczne odnośnie wtórnej profilaktyki pozakrzepowej, powinny wnieść wyniki koordynowanego przez ośrodek w Edynburgu badania CLOTS.

## PODSUMOWANIE

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu jest nierzadkim i poważnym powikłaniem unieruchomienia. Pamiętać należy, że często może ona sprawiać trudności diagnostyczne, ponieważ objawy tej choroby są nieswoiste. Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej pozwoli ograniczyć częstość jej występowania, a wczesne włączenie leczenia zmniejsza ryzyko powikłań. Na chwilę obecną obiecujące wydaje się stosowanie profilaktyki przy pomocy łącznego stosowania kilku różnych metod, jak pończochy uciskowe różnej długości, heparyny, czy aparaty powodujące sekwencyjnie powtarzany, przerywany ucisk pneumatyczny. Konieczne są jednak nowe badania, przeprowadzone na dużych grupach chorych, metodą randomizacji, które pokażą, jakimi metodami powinno się prawidłowo zapobiegać ZZG, a w przypadku jej wystąpienia, jak prowadzić leczenie przeciwzakrzepowe – kiedy je włączać i jak długo kontynuować.

## PIŚMIENNICTWO

- Virchow R. Die cellularpathologie in ihrer begründung auf physiologische und pathologische gewebisleher. Berlin: Hirschwald A, 1858.
- Killewich PA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep vein thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg.* 1989; 9: 89–97.
- Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part 1. Incidence and predisposing factors. *BMJ.* 1976; 1: 1178–1181.
- Cope C, Tyrone MR, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology.* 1973; 109: 581–4.
- Oczkowski WJ, Ginsberg JS, Shin A, Panju A. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73: 712–716.
- Deidre A, Huey BP, Meng ChW, Hui MCh, Christopher PLHCh. Deep vein thrombosis following ischemic stroke among Asians. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 245–250.
- Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H. Mechanism and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke.* 1981; 12 (4): 474–477.
- Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library Issue 3.* Oxford: Update Software; 2000.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications following acute stroke. *Stroke.* 1996; 27: 415–420.
- McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age & Ageing.* 1986; 15: 85–88.
- Svigelj V, Steblaj S, Grad A. Low-dose subcutaneous heparin decreases mortality from pulmonary embolism in patients with ischemic stroke. *Neurologia Croatica.* 1991; 40: 23–29.
- Moody AR. Direct imaging of deep-vein thrombosis with magnetic resonance imaging. *The Lancet.* 1997; 350: 1073.
- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *O J Med.* 1997; 90: 437–442.
- Harvey RL, Roth EJ, Yarnold PR, Durham JR, Green D. Deep vein thrombosis in stroke. The use of plasma D-dimer level as a screening test in the rehabilitation setting. *Stroke.* 1996; 27: 1516–1520.
- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G et al. D-dimer testing as adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ.* 1998; 317: 1037–1040.
- Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, Wouter Ten Cate J, Huisman MV, Büller HR. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med.* 1989; 320: 342–345.
- Quintawalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, Ugolotti U, Pattacini C, Pini M. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol.* 1992; 15: 32–36.
- Baxter GM. The role of ultrasound in deep venous thrombosis. *Clinical Radiology.* 1997; 52: 1–3.
- Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in prevention of postoperative venous thromboembolism: a metaanalysis. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 67–72.
- Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomised trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *Q J Med.* 2000; 93: 359–364.
- Agu O, Hamilton G, Backer D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg.* 1999; 86: 992–1004.
- Harold P. Effective prophylaxis for deep vein thrombosis after stroke. Low-dose anticoagulation rather than stockings alone: for. *Stroke.* 2004; 35: 2911–2912.
- Dennis MS. Effective prophylaxis for deep vein thrombosis after stroke. Low-dose anticoagulation rather than stockings alone: against. *Stroke.* 2004; 35: 2912–2913.
- Kamran S, Downey D, Ruff R. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology.* 1998; 50 (6): 1683–1688.
- Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, Rudd A. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *Q J Med.* 2004; 97: 293–296.

26. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practise. *Arch Phys Rehabil.* 1992; 73: 379–391.
27. Hillbom M, Eirilä T, Sdotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized double-blind study. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106: 84–92.
28. Diener HC, Ringelstein E, von Kummer R, Langraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csányi A, Schneider D, Klingelhöfer J, Brom J, Weidinger G. for the PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischaemic stroke with Low-Molecular-Weight Heparin Certoparin Results of the PROTECT Trial. *Stroke.* 2006; 37: 139–144.
29. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O’Riordan W, Pineo GF, on behalf of the PREVAIL Investigators. 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; 369: 1347–55.
30. Adams HP, Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell Ch, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EFM. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007; 38(5): 1655–1711.
31. Victor G. Ximelagatran – promises and concerns. *JAMA.* 2005; 293: 736–739.
32. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RYL, Buring JE. Effects of Random Allocation to Vitamin E Supplementation on the Occurrence of Venous Thromboembolism Report From the Women’s Health Study. *Circulation.* 2007; 116: 1497–1503.
33. Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for initial treatment of venous thromboembolism (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 1: CD003074.
34. Kyrle A, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005; 356: 1265–1274.
35. Van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD001100.
36. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the Location of Thrombosis Determine the Risk of Disease Recurrence in Patients with Proximal Deep Vein Thrombosis? *Am J Med.* 2001; 110: 515–519.
37. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-Dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med.* 2004, 141: 839–845.
38. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal thrombosis. *Lancet.* 1997, 349: 759–762.
39. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomised, controlled trial. *Ann Intern med.* 2004; 141: 249–256.
40. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 1–7.

*Nadesłano: 09.04.2008. Zrecenzowano: 28.04.2008. Przyjęto: 12.05.2008.*

*Adres: Jan Bemberek, II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl, Tel.: 022-4582537, Fax.: 022-8424023.*