

# Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzalnym – część III

## *Venous thromboembolism in menopausal period – part III*

Ludomir Stefańczyk<sup>1</sup>, Aleksander Górski<sup>2</sup>, Witold Gajewicz<sup>1</sup>, Piotr Grzelak<sup>1</sup>, Grzegorz Stachowiak<sup>3</sup>, Tomasz Stetkiewicz<sup>3</sup>

*W II części pracy przedstawiono diagnostykę obrazową żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (Przegląd Menopauzalny 2004; 6: 51–54). W części III skrótowo zaprezentowane są zagadnienia związane z terapią ostrej fazy zakrzepicy i jej najgroźniejszego powikłania – zatorowości płucnej. Przedstawiono obowiązujące standardy terapii farmakologicznej opartej na stosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej, doświadczenia związane z trombolizą stosowaną najszerzej w leczeniu ciężkiej zatorowości płucnej. Przedstawiono także zagadnienia związane z implantacją filtrów na poziomie żyły głównej dolnej. Zaprezentowano zmiany, jakie zaszły w schemacie terapii zakrzepicy żylną na przestrzeni ostatnich lat.*

**Słowa kluczowe:** menopauza, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej

*(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 44–47)*

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest jednym z najgroźniejszych powikłań hormonalnej terapii substytucyjnej (HTZ). Konsekwencje procesu zakrzepowego czy to w postaci zatorowości płucnej (PE), czy przewlekłej niewydolności żylnolimfatycznej (CVD) wymagają intensywnego leczenia, które rzadko jest uwieńczone pełnym sukcesem. Najczęściej dolegliwości towarzyszą choremu do końca życia [1–4]. Po ustaleniu rozpoznania konieczne jest niezwłoczne podjęcie leczenia, gdyż to decyduje o ostatecznej rozległości procesu i stopniu nasilenia późniejszych powikłań [5].

Schemat leczenia ostrej fazy żylną choroby zakrzepowo-zatorowej uległ w ostatnim czasie istotnej zmianie ze względu na wprowadzenie do terapii heparyn drobnocząsteczkowych oraz opracowaniu nowych metod terapeutycznych, związanych z zastosowaniem aktywatorów ATIII oraz stałym doskonaleniem techniki implantacji filtrów mechanicznych do światła żyły głównej dolnej [4, 6–8]. Zasadą jest potwierdzenie rozpoznania badaniem ultrasonograficznym (dopplerowskim).

<sup>1</sup> Zakład Radiologii – Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Ludomir Stefańczyk

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Joss

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński



## Heparyna drobnocząsteczkowa

Celem leczenia przeciwkrzepliwego jest zapobieganie tworzeniu się skrzeplin, ograniczanie ich rozległości – jeśli już powstały i zapobieganie zatorowości płucnej. Podstawą terapii farmakologicznej w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest heparyna [5, 9, 10]. Heparyna bezpośrednio poprzez antytrombinę III (ATIII) katalizuje hamowanie aktywowanych czynników krzepnięcia – trombiny i czynnika Xa, zmniejsza generację trombiny i czynnika Xa. W małym stężeniu heparyna na wczesnych etapach hamuje krzepnięcie, natomiast do dezaktywacji dużych ilości trombiny konieczne jest istotne zwiększenie dawki leku. Duże stężenie heparyny jest konieczne, jeśli powstała już fibryna, ponieważ ograniczona jest wtedy penetracja kompleksu ATIII-heparyna do wnętrza skrzepliny i ograniczone jego oddziaływanie na trombinę [2, 3, 10]. Dowiedziono, że heparyna ma minimalne działanie przeciwplateletowe, nie pobudza procesów fibrynolizy oraz nie powoduje bezpośredniego działania trombolitycznego [2, 3, 10].

Heparynę frakcjonowaną stosuje się w profilaktyce ŻChZZ w dawce 20 mg/dobę u pacjentek z niskim ryzykiem i w dawce 40 mg/dobę przy wysokim ryzyku zakrzepicy. Donacja leku powinna być utrzymana przez 5–7 dni. W leczeniu zakrzepicy żyłnej zalecana jest dawka 1,5 mg/kg masy ciała. Podobna dawka zalecana jest w leczeniu lżejszych postaci PE. Podawanie leku powinno być utrzymane, przez co najmniej 7–10 dni, a w rozległych zmianach obejmujących odcinki proksymalne układu żylnego nawet do 2–3 tyg. [3, 10, 11]. Przeciwwskazaniem do stosowania heparyny są: nadwrażliwość na lek, czynne krwawienie lub współistnienie chorób obciążonych ryzykiem wystąpienia krwotoków, udar krwotoczny mózgu, zaburzenia krzepnięcia, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, ciężkie bakteryjne zapalenie wsierdza, niewydolność wątroby i nerek [2, 3, 8, 11].

Obecnie ze względu na wygodne dawkowanie (podskórnie, 1–2 dawki/dobę) i możliwość ograniczenia się stosowanie frakcjonowanej heparyny drobnocząsteczkowej: Clexane – 20, 40, 80 lub 100 mg i Clexane forte – 120 i 150 mg, oraz Fraxiparine – 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 i 1,0 ml oraz Fraxodi 0,6, 0,8, 1,0 ml [2, 8, 11]. Skuteczność heparyny drobnocząsteczkowej oceniana w randomizowanych badaniach jest na tyle wysoka, że jedynie w przypadkach intensywnego leczenia zatorowości płucnej polecane jest nadal podawanie w ciągłym wlewie dożylnym heparyny niefrakcjonowanej [2]. Heparyny nie przechodzą przez łożysko i są z tego powodu lekiem z wyboru u kobiet ciężarnych.

## Leczenie trombolityczne

Celem leczenia trombolitycznego jest dezintegracja powstałej w wyniku procesu chorobowego skrze-

pliny. Enzymy fibrynolityczne – urokinaza, streptokinaza i tPA przyspieszają rozpuszczanie zatorów i skrzeplin [12–15].

Wskazania do leczenia trombolitycznego ze względu na istotne ryzyko powikłań krwotocznych są szeroko dyskutowane. Przyjmuje się obecnie, że leczenie to jest celowe we wczesnej fazie zakrzepicy, obejmującej naczynia segmentu udowego i biodrowego (do 3. doby od wystąpienia objawów, także później przy udowodnionej progresji rozległości skrzepliny), oraz w ciężkich postaciach PE potwierdzonych w badaniach obrazowych [12–15]. Nie poleca się stosowania leczenia trombolitycznego w obwodowej zakrzepicy żyłnej bez objawów zatorowości. Ryzykowne jest stosowanie terapii u chorych po 65. roku życia [3, 13]. Bez wątpliwości większą skutecznością od terapii stosowanej ogólnie odznacza się tromboliza celowana, gdzie zamiast dożylnego podania preparatu, podaje się go mikrocewnikiem bezpośrednio w rejon zatoru po katetyzacji naczynia pod kontrolą obrazu RTG [12].

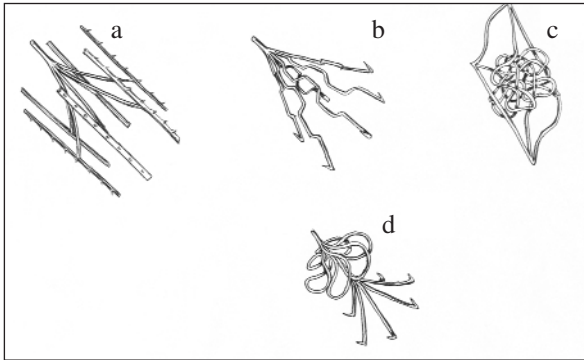
Preparaty o działaniu trombolitycznym dostępne na rynku to streptokinaza, podawana dożylnie w dawce 5 ml 2 razy dziennie oraz aktywator tkankowy plazminogenu (rtPA-Actylise). Preparat stosuje się w dawce 0,6–0,8 mg/kg jednak nie więcej niż 50 mg w bolusie przez 10 min [12, 14]. Leczenie trombolityczne znacznie ograniczyło ilość wykonywanych chirurgicznych trombektomii naczyń – najczęściej dochodziło do powtórnej zakrzepicy naczyń w wyniku silnego trombo-genego oddziaływania pozbawionej śródbłonna ściany naczynia [3].

## Filtry implantowane do światła żyły głównej dolnej

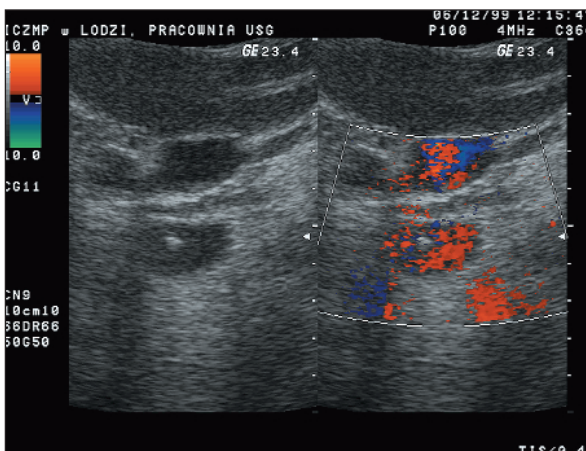
Zadaniem filtra implantowanego do światła żyły głównej dolnej jest niedopuszczenie do przedostania się materiału zatorowego w obręb krążenia płucnego poprzez zatrzymanie skrzepliny na poziomie filtra. Konieczne jest jednoczesne zachowanie drożności naczynia bez istotnego upośledzenia przepływu [15–19]. Stosuje się filtry stałe oraz coraz częściej, wprowadzone w połowie lat 80. filtry czasowe, usuwane kiedy ryzyko PE ustępuje [11, 15, 16]. Filtr czasowy zostaje w organizmie chorego przez 4.–8. tyg. System implantowany jest poniżej ujścia żył nerkowych (ok. 5 mm), co wymaga zachowania drożności żyły głównej dolnej, a najlepiej, co najmniej po jednej stronie żył biodrowych (co zapewnia najwygodniejszy dostęp poprzez żyłę udową).

Wskazaniem do implantacji stałej jest nawracająca zatorowość płucna, zwłaszcza jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego lub przeciwzakrzepowego lub leczenie to jest nieskuteczne. Filtracja czasowa jest polecana w ostrej fazie ŻChZZ, obej-

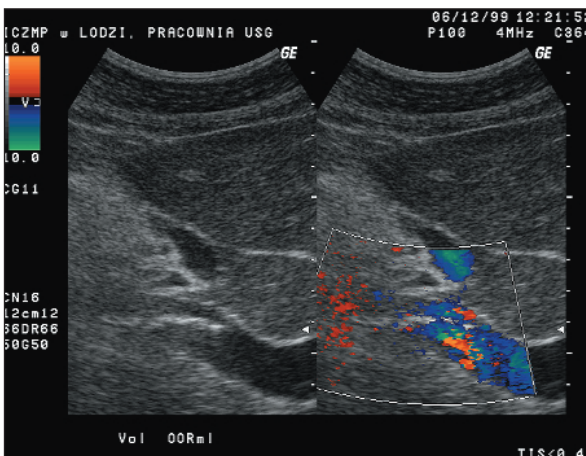




Ryc. 1. Schemat stosowanych współcześnie filtrów: a. Vena Tech-LGM, b. filtr Greenfielda, c. Bird's Nest, d. Simon-Nitinol



Ryc. 2. Obraz filtra implantowanego do żyły głównej dolnej – przekrój poprzeczny (drożność naczynia zachowana – w świetle żyły widoczne echo centralnej części implantu typu Vena Tech-LGM)



Ryc. 3. Obraz filtra implantowanego do żyły głównej dolnej – przekrój podłużny (drożność naczynia zachowana – w świetle żyły widoczne echo centralnej części implantu typu Vena Tech-LGM)

mującej naczynia segmentu udowego i biodrowego, zwłaszcza w wypadku uwidocznienia skrzepliny baltującej [15, 18]. Rozważa się stosowanie filtrów czasowych u osób obciążonych czynnikami ryzyka przed planowanymi ciężkimi zabiegami operacyjnymi lub skazanych na unieruchomienie. Rozważa się także stosowanie filtrów u osób poddawanych terapii trombolitycznej, ze względu na ryzyko fragmentacji i uruchomienia materiału zatorowego [11, 15, 18].

W dobie obecnej, w wyniku upowszechnienia się filtrów cavalnych nie praktykuje się chirurgicznego przerwania ciągłości żyły głównej dolnej i żył biodrowych [3]. Powikłania związane ze stosowaniem implantów związane są z zakrzepicą żyły głównej dolnej, jej zwężeniem, migracją filtru lub perforacją ściany naczynia. Częstość powikłań przy zastosowaniu współczesnych filtrów szacuje się na 5–20% [19].

Obecnie najszerzej stosowane są filtry Vena Tech-LGM, Greenfielda, Bird's Nest oraz Simon-Nitinol (ryc. 1.). Implanty te są stale doskonalone zarówno w sferze konstrukcyjnej, co pozwala na zredukowanie średnicy zestawu wprowadzającego, podniesienie ich skuteczności i niezawodności, oraz w sferze materiałowej, co skutkuje większą trwałością, zmniejsza traumatyzację tkanek i oddziaływanie chemiczne, fizyczne i biologiczne na organizm [17, 19]. Skuteczność zabiegu i wydolność systemu można kontrolować przy pomocy badania TK lub USG-CD (ryc. 2.–3.). Wyjątkowo konieczne jest wykonanie flebo-cavografii [15, 19]. Stosowanie filtrów zapobiega zatorowości płucnej ale może być powodem wzrostu częstości występowania zakrzepicy żyłnej.

Standard leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ulega stałej modyfikacji. Ostatnio wydłużono czas stosowanego intensywnego leczenia przeciwkrzepliwego z 5 do 10 dni, wprowadzono szeroko heparyny frakcjonowane, ograniczono wskazania do stosowania filtrów stałych na rzecz filtrów czasowych [2, 8–10]. Ma na to wpływ z jednej strony doskonalenie narzędzi diagnostycznych (ultrasonografii dopplerowskiej, tomografii komputerowej, tomografii rezonansu magnetycznego), a z drugiej – wprowadzanie coraz skuteczniejszych w działaniu i wygodniejszych w stosowaniu leków i zestawów endowaskularnych [5, 7, 8, 15, 19]. Postęp technologiczny ostatnich lat zrewolucjonizował schemat diagnostyczny żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wpłynęło to istotnie na obraz tej choroby [5, 7]. Pełniejsza stała się wiedza na temat jej przebiegu, rozległości procesu, rzeczywistej częstości towarzyszących jej powikłań [1]. Możliwość pełnego monitorowania skutków leczenia znacznie przyspiesza proces opracowania optymalnego schematu farmakoterapii. Jest to niezwykle ważne zagadnienie, ponieważ poza bezpośrednim zagrożeniem życia wynikającym z zatorowości płucnej, ogromne są społeczne koszty le-





czenia konsekwencji zespołu pozakrzepowego w przewlekłej fazie ŻChZZ. Dolegliwości związane z owrzodzeniami podudzi czy przewlekłym nadciśnieniem płucnym prowadzą do inwalidztwa i towarzyszą cho-

rym do końca życia [5, 6]. Tylko niezwłoczne włączenie nowoczesnego leczenia w ostrej fazie choroby pozwala na ograniczenie stopnia jej rozległości i ograniczenie uciążliwości konsekwencji [1, 8].

### Summary

*In the second part of our paper sonographic diagnostics of thromboembolic disease was presented (Przegląd Menopauzalny 2004; 6: 51-54). In the third part issues concerned with acute phase of thrombosis and its the most dangerous complication - pulmonary embolism are raised. Pharmacotherapy standards based on low-molecular-weight heparin use and experiences concerned with thrombolytic therapy of massive pulmonary embolism were presented. There are also informations about temporary inferior vena cava filters implantation. Changes in thromboembolic disease therapeutic guidelines during last years were also presented.*

**Key words:** menopause, thromboembolic disease, thromboembolic therapy

### Piśmiennictwo

1. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. *Deep venous thrombosis. Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). 2004; 0: 439-56.
2. Filipiecki S, Hajduk B, Tomkowski W. *Standard postępowania diagnostycznego i leczniczego w zatorowości płucnej. Med Po Dypl* 1996; 3: 34-6.
3. Hirsh J, Hoak J. *Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Circulation* 1996; 93: 2212-45.
4. Kearon C. *Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vasc Med* 2001; 1: 7-25.
5. Goldhaber SZ. *Treatment of pulmonary thromboembolism. Intern Med* 1999; 38: 620-5.
6. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. *Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.
7. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. *New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 265S-286S.
8. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schunemann HJ. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 172S-173S.
9. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. *New anticoagulants. Blood* 2004; 0: 200312419 (Epub ahead of print).
10. Hirsh J, Raschke R. *Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S.
11. Hirsh J. *Advances and contemporary issues in prophylaxis for deep vein thrombosis. Chest* 2003; 124 (6 Suppl): 347S-348S.
12. Marder VJ, Stewart D. *Towards safer thrombolytic therapy. Semin Hematol* 2002; 39: 206-216.
13. Katchan BM. *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Can J Surg* 2000; 43: 411-416.
14. Hamel E, Pacouret G, Vincetelli D, et al. *Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. Chest* 2001; 120: 120-1.
15. Rosenthal D, Wellons ED, Levitt AB, et al. *Role of prophylactic temporary inferior vena cava filters placed at the ICU bedside under intravascular ultrasound guidance in patients with multiple trauma. J Vasc Surg* 2004; 40: 958-64.
16. Hoff WS, Hoey BA, Wainwright GA, et al. *Early experience with retrievable inferior vena cava filters in high-risk trauma patients. J Am Coll Surg* 2004; 199: 869-74.
17. Goldhaber SZ, Bounameaux H. *Thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Semin Vasc Med* 2001; 1: 213-220.
18. Rzeszowska-Sieczka M, Krzyżanowski W, Szczerbo-Trojanowska M. *Filtry stałe żyły głównej dolnej. Pol Przegl Radiol* 1997; 62: 145-8.
19. Krzyżanowski W, Rzeszowska-Sieczka M, Szczerbo-Trojanowska M. *Zapobieganie zatorowości płucnej za pomocą filtrów stałych żyły głównej dolnej. Pol Przegl Radiol* 1997; 62: 149-53.

### Adres do korespondencji

prof. dr hab. **Ludomir Stefańczyk**  
Zakład Radiologii – Diagnostyki Obrazowej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22  
91-159 Łódź  
tel. +48 42 678 67 34

