

## Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w wieku okołomenopauzalnym

### *Prophylaxis against venous thromboembolism in perimenopausal women*

Stefan Sajdak, Rafał Moszyński

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Stefan Sajdak

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 148–154

#### Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w wieku okołomenopauzalnym może być przyczyną ciężkich konsekwencji klinicznych, takich jak zakrzepica żył głębokich czy zator tętnicy płucnej. Powikłania te we wczesnym stadium mogą przebiegać bezobjawowo, natomiast po klinicznym ujawnieniu się ich leczenie może być dużo trudniejsze, co w pełni uzasadnia działania profilaktyczne. Najskuteczniejszym i najtańszym sposobem przeciwdziałania niekorzystnym konsekwencjom klinicznym choroby zakrzepowo-zatorowej jest właściwe stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W wieku okołomenopauzalnym profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej nabiera szczególnego znaczenia w świetle pojawiających się mnogich, często skumulowanych czynników ryzyka jej występowania. Dotyczy to m.in. wieku kobiet, otyłości, stosowania terapii hormonalnej, konieczności przeprowadzenia leczenia operacyjnego, unieruchomienia, a także wzrostu zapadalności w tym okresie na niektóre nowotwory złośliwe. Analizując problemy profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy rozważyć skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych metod, ich koszt, a w profilaktyce farmakologicznej dawkę i okres stosowania leków. Aby zastosować skuteczną profilaktykę, trzeba dokładnie poznać czynniki ryzyka ŻChZZ w okresie okołomenopauzalnym. Artykuł zawiera omówienie najważniejszych czynników ryzyka i zasad stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet w wieku okołomenopauzalnym.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, menopauza

#### Summary

Venous thromboembolism in perimenopausal women is a cause of serious clinical consequences such as deep vein thrombosis or pulmonary embolism. These complications in their early stage are usually asymptomatic and after clinical manifestation their treatment is much more difficult, which is a good reason for prophylaxis. The most effective and economical method for prevention of serious venous thromboembolic complications is properly administered prophylactic activity. In perimenopausal women anti-thrombotic prophylaxis is especially important because of the presence of numerous, usually cumulated risk factors of venous thromboembolism. This concerns age of the patient, obesity, hormonal treatment, indications for surgery, immobilization and higher risk of some malignant diseases in this period. Good prophylaxis should be assessed in respect of effectiveness and safety of various methods and their costs. Pharmacological prophylaxis should be assessed for dose and duration of treatment. Effective prophylaxis is possible after precise analysis of all risk factors of thromboembolic complications in perimenopausal women. This article discusses the most important risk factors and indications for venous thromboembolism prophylaxis in perimenopausal women.

**Key words:** venous thromboembolism, menopause

---

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Stefan Sajdak**, Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel. +48 61 841 94 90, faks +48 61 841 94 18, e-mail: kgo@gpsk.am.poznan.pl

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w każdym okresie życia kobiety może być przyczyną ciężkich konsekwencji klinicznych. Najpoważniejszymi z nich są zakrzepica żył głębokich (ZŻG) i zator tętnicy płucnej (ZTP). Powikłania te we wczesnym stadium mogą przebiegać bezobjawowo, natomiast po klinicznym ujawnieniu się ich leczenie może być dużo trudniejsze, co w pełni uzasadnia poszukiwanie właściwej profilaktyki. Zator tętnicy płucnej w swej ostrej postaci ma najczęściej konsekwencje śmiertelne, natomiast przypadki nawrotowe o mniejszym nasileniu mogą wywołać nadciśnienie płucne. Również zespół pozakrzepowy, związany m.in. z bólem i owrzodzeniami kończyn, wywiera niekorzystny wpływ na jakość życia kobiet i związany jest ze wzrostem wydatków na opiekę zdrowotną. Roczna zachorowalność na zakrzepicę żył głębokich wynosi ok. 160/100 tys. pacjentów, a objawowy ZTP nieprowadzący do zgonu ma miejsce u 20/100 tys. chorych. Badania sekcyjne potwierdzają ZTP jako przyczynę zgonu w 50/100 tys. przypadków [1]. Najskuteczniejszym i najtańszym sposobem przeciwdziałania tym niekorzystnym konsekwencjom klinicznym jest właściwe stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

W wieku okołomenopauzalnym profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej nabiera szczególnego znaczenia w świetle pojawiających się mnogich, często skumulowanych czynników ryzyka jej występowania. Dotyczy to m.in. wieku kobiet, otyłości, stosowania terapii hormonalnej, konieczności przeprowadzenia leczenia operacyjnego, unieruchomienia, a także wzrostu zapadalności w tym okresie na niektóre nowotwory złośliwe. Czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ charakterystyczne dla kobiet w okresie okołomenopauzalnym i starszych zestawiono w tab. I. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy rośnie do 34%, jeśli współistnieją 2 z wymienionych czynników ryzyka, natomiast przy obecnych 3 czynnikach ryzyko to wynosi ok. 50% [2].

Analizując problemy profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy rozważyć skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych metod oraz ich koszt, a w profilaktyce farmakologicznej dawkę i czas stosowania leków. Aby zastosować skuteczną profilaktykę, trzeba dokładnie poznać czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ.

## Wiek

Pacjentki w wieku okołomenopauzalnym, czyli poprzedzającym o kilka lat wystąpienie ostatniej miesiączki i bezpośrednio po niej, z definicji mają ponad 40 lat, co zgodnie z przyjętymi zasadami określania ryzyka ŻChZZ sytuuje je w grupie umiarkowanego ryzyka. Dotyczy to tym bardziej kobiet w późniejszym okresie pomenopauzalnym. Jeśli u kobiet tych planuje się leczenie operacyjne lub wystąpi jakikolwiek inny dodatkowy czynnik ryzyka, to zagrożenie wystąpienia choroby zakrzepowej jest określane jako

duże i wymaga szczególnej uwagi oraz zastosowania odpowiedniej profilaktyki.

## Unieruchomienie, urazy

Długotrwałe unieruchomienie może być związane z wiekiem pacjentki, jej ewentualną niepełnosprawnością oraz porażeniem lub niedowładem kończyn dolnych. Unieruchomienie ma znaczenie również w okresie pooperacyjnym i związane jest ze stopniem skomplikowania przeprowadzonego zabiegu. Innym aspektem unieruchomienia w okresie okołomenopauzalnym jest problem urazów i złamań, głównie w obrębie bliższego odcinka kości udowej. Złamania te są charakterystyczne dla komplikacji osteoporozy, typowej dla omawianego okresu życia kobiety. Profilaktyka mająca na celu zahamowanie utraty gęstości mineralnej kości jest również w swej konse-

**Tab. I.** Czynniki ryzyka ŻChZZ występujące u kobiet w wieku okołomenopauzalnym

wiek	
długotrwałe unieruchomienie	
porażenie lub niedowład kończyn dolnych	
przebyta ŻChZZ	
nowotwory złośliwe oraz leczenie przeciwnowotworowe	
duże zabiegi operacyjne – szczególnie w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej	
urazy – np. złamanie bliższego odcinka kości udowej	
otyłość – BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	
zylaki kończyn dolnych	
obecność cewnika w dużych żyłach (w wywiadzie)	
schorzenia internistyczne:	niewydolność serca III i IV klasy NYHA
	zapalne choroby jelit
	zespół nerczycowy
	zaburzenia metabolizmu glukozy
	nocna napadowa hemoglobinuria
stosowanie leków hormonalnych:	doustne środki antykoncepcyjne >5 lat
	hormony steroidowe, HT, ET
trombilia wrodzona (niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, mutacja genu czynnika V Leiden, mutacja genu protrombiny)	
zespół antyfosfolipidowy	

kwencji profilaktyką wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych. Zapobieganie złamaniom przyczynia się nie tylko do zmniejszenia częstości wystąpienia urazu, ale redukuje również konieczność prowadzenia poważnych operacji ortopedycznych oraz unieruchomienia pacjentki.

### Otyłość

Jednym z głównych czynników ryzyka powikłań w zakresie układu naczyniowego jest otyłość, szczególnie jeśli wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) przekracza 30 kg/m<sup>2</sup>. Stanowi ona niezależny czynnik ryzyka wystąpienia nagłego i zarazem śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej w okresie pooperacyjnym. Kobiety wraz z wiekiem wykazują, niestety, tendencję do wzrostu masy ciała i pojawiają się problemy z nadwagą. W okresie okołomenopauzalnym odsetek otyłości wśród kobiet jest większy niż w okresie młodzieńczym i dojrzałości płciowej.

### Leczenie operacyjne

Jako czynnik ryzyka ŻChZZ wymienia się duże zabiegi chirurgiczne, szczególnie w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Nie bez znaczenia jest więc miejsce, technika i czas zabiegu, rodzaj znieczulenia, obecność zakażenia, odwodnienie oraz stopień unieruchomienia pooperacyjnego. Pacjentki po 40. roku życia nawet w przypadku mniej skomplikowanych operacji znajdują się w grupie umiarkowanego ryzyka wymagającego zastosowania odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Powikłania zakrzepowo-zatorowe po operacjach ginekologicznych występują z podobną częstością jak po operacjach z zakresu chirurgii ogólnej.

Pacjentki w wieku okołomenopauzalnym z uwagi na zakończenie okresu rozrodczego częściej są poddawane leczeniu operacyjnemu w zakresie wycięcia macicy wraz z przydatkami. Liczne patologie narządów płciowych, także niezłośliwe, mogą być wskazaniem do takiego postępowania jako leczenia najbardziej radykalnego, a jednocześnie w wielu przypadkach profilaktycznego, zapobiegającego pojawieniu się w przyszłości ewentualnych nowotworów złośliwych. Natomiast w odniesieniu do redukcji ryzyka zakrzepowego operacje powinny być jak najbardziej oszczędzające.

Czynniki związane ze wzrostem ryzyka ŻChZZ ujęte zostały w triadzie Virchowa, obejmując zastój żylny, zmiany w składzie krwi oraz zmiany w śródbłonku naczyń. Współistnienie dwóch z powyższych czynników ryzyka zwiększa istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Czynniki ryzyka w ocenie klinicznej pozwalają zaliczyć pacjentki do grup dużego, umiarkowanego lub małego ryzyka wystąpienia ŻChZZ. Obserwacje kliniczne dostarczają informacji na temat utrzymywania się podwyższonego

ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych również po operacji w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej, nawet w okresie po wypisaniu pacjentki ze szpitala do domu, kiedy znajduje się ona pod opieką ambulatoryjną. Dlatego uważa się, że stosowanie profilaktyki powinno być znacznie wydłużone i obejmować okres pooperacyjny, kiedy pacjentka jest już w domu. Badania kliniczne powinny dostarczyć informacji dotyczących optymalnego czasu zalecanej profilaktyki i stać się podstawą do formułowania wytycznych w tym zakresie.

Należy zaznaczyć, że w świetle dostępnych danych klinicznych uważa się, że ryzyko ŻChZZ u pacjentów poddawanych operacjom laparoskopowym jest niewielkie. Na podstawie badań przesiewowych i przeglądu piśmiennictwa wykazano, że w przypadku operacji laparoskopowych ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ w okresie pooperacyjnym wynosi mniej niż 1% [1]. Powyższe spostrzeżenia są jednym z argumentów przemawiającym za stosowaniem możliwych operacji laparoskopowych również u kobiet w wieku okołomenopauzalnych. Postępowanie endoskopowe o minimalnej inwazji zarówno drogą laparoskopową, jak i histeroskopową jest więc w pewnym aspekcie również profilaktyką powikłań zakrzepowo-zatorowych. Profilaktyka ta polega na unikaniu – często zbędnego – ryzyka pojawiania się tych powikłań [1, 3, 4].

U pacjentek w wieku okołomenopauzalnym i starszych poddawanych poważnym, trwającym ponad 30 min zabiegom ginekologicznym, ryzyko ŻChZZ w okresie pooperacyjnym jest określane jako duże, tzn. ryzyko zakrzepicy żył głębokich goleni wynosi 20–40%, a ryzyko zatorowości płucnej 4–8% [1, 4]. Istnieje duża różnica w poziomie ryzyka, w zależności od charakteru procesu chorobowego będącego wskazaniem do leczenia operacyjnego. Częstość występowania ŻChZZ jest znacznie większa, jeżeli przyczyną operacji jest nowotwór złośliwy. Zabiegi w przypadku zmian niezłośliwych, a szczególnie zabiegi w obrębie pochwy, charakteryzują się niższym stopniem ryzyka. U pacjentek, u których przeprowadzono wycięcie macicy z powodu nowotworu złośliwego narządów płciowych, jedną z głównych przyczyn zgonu jest zator tętnicy płucnej. Powikłanie to występuje z częstością do 5% pacjentek onkologicznych [4–6].

### Nowotwory złośliwe oraz leczenie przeciwnowotworowe

Na szczególną uwagę zasługuje problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w aspekcie istnienia nowotworu złośliwego. W okresie okołomenopauzalnym choroba zakrzepowo-zatorowa może manifestować się u chorych na raka jeszcze nierozpoznanego w utajonym, przedklinicznym okresie jego rozwoju. Problem zakrzepowo-zatorowy pojawia się również u pacjentów z rozpoznany już rakiem w późniejszym okresie choroby, w czasie jej leczenia lub progresji. Zaburzenia zakrzepowe znaj-

dują potwierdzenie podczas sekcji zwłok 50% chorych na złośliwą chorobę nowotworową [7]. Uważa się, że jeśli u pacjentki rozpoznano zakrzepicę żylną i cierpi ona z powodu nowotworu złośliwego, rokowanie w tych sytuacjach jest gorsze [8, 9].

Operacyjne leczenie nowotworów, jak również chemioterapia czy radioterapia mogą same w sobie zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, m.in. u pacjentek ginekologicznych [10–13]. Dlatego też choroba zakrzepowo-zatorowa jako najpoważniejsza przyczyna powikłań i śmiertelności po operacjach ginekologicznych wymaga bezwzględnie podejmowania działań profilaktycznych podczas operacji i po nich z powodu nowotworów złośliwych [12, 13].

Antykoagulanty doustne są często stosowane w późniejszym okresie, jako profilaktyka wtórna choroby zakrzepowo-zatorowej. Wykazano jednak, że warfaryna nie przynosi pożądanego efektu w przeciwdziałaniu nawrotowym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym [14]. Lecznice korzyści leków przeciwzakrzepowych są najlepiej widoczne po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej, a rokowanie mogą poprawiać również heparyny drobnocząsteczkowe. Zmniejszona śmiertelność związana z leczeniem przeciwzakrzepowym może być uzasadnieniem dla jego ciągłego stosowania od momentu rozpoznania choroby zakrzepowo-zatorowej lub gdy pojawiają się markery serologiczne aktywacji układu krzepnięcia. Heparyny drobnocząsteczkowe mogą mieć jeszcze większe znaczenie w tym aspekcie [15]. Obok katalizowania aktywności antytrombiny, leki te hamują również ekspresję czynnika tkankowego, klasycznego aktywatora drogi zewnątrzpochoźnej szlaku krzepnięcia krwi, który wykazuje nadekspresję w wielu guzach złośliwych, oraz modulują aktywność czynników wzrostu odpowiedzialnych za neoangiogenezę w guzie [16, 17]. Długoterminowa terapia przeciwzakrzepowa może poprawiać parametry przepływu krwi, a w ten sposób wpływać pozytywnie na wyniki leczenia [18].

Zakrzepica żył głębokich dotyczy ok. 38% pacjentek onkologicznych [19]. Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zmniejszać ryzyko zatorowości płucnej. W sytuacji istnienia czynników ryzyka, wśród których znajduje się m.in. choroba nowotworowa, ryzyko nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi 28% [20]. Istnieją próby znalezienia najskuteczniejszego sposobu profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej w tej grupie chorych. Wykazano, że 5000 j. heparyny niefrakcjonowanej, podawane co 8 godz. podskórną, istotnie zmniejsza ryzyko pooperacyjnych epizodów zakrzepowo-zatorowych skuteczniej niż podawanie tego leku co 12 godz. [21]. Nie wykazano równocześnie wzrostu ryzyka krwawienia pooperacyjnego. Zgodnie z zaleceniami ACCP istnienie nowotworu złośliwego sytuuje pacjentkę w grupie najwyższego ryzyka i profilaktyka oparta o heparyny niefrakcjonowane powinna mieć miejsce w dawce dostosowanej względem APTT [22]. W odniesieniu do prewencji choroby

zakrzepowo-zatorowej podobne rezultaty kliniczne można osiągnąć za pomocą stosowania heparyn drobnocząsteczkowych lub kompresoterapii w połączeniu z heparynami niefrakcjonowanymi w małej dawce [22, 23]. Badania Meiersa i wsp. podkreślają znaczenie takich czynników, jak stopień zaawansowania nowotworu, wiek pacjentki powyżej 40 lat oraz czas trwania operacji [24]. Bardzo ważna u tych pacjentek jest więc śródoperacyjna profilaktyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej. Postuluje się zastosowanie niskiej dawki heparyny niefrakcjonowanej oraz zewnętrznego ucisku kończyn dolnych [12, 21, 23]. U chorych na nowotwory złośliwe ryzyko nawrotu ŻChZZ jest większe niż w populacji ogólnej i dlatego zaleca się u nich stosowanie doustnego antykoagulantu przez dłuższy czas (przez 12 mies. lub do końca życia), co może być trudne [25]. Alternatywnym sposobem zapobiegania nawrotowi ŻChZZ w tej grupie chorych może być długotrwałe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, które jest wygodniejsze, ponieważ nie wymaga monitorowania laboratoryjnego [3, 4].

### Schorzenia internistyczne

Choroby współistniejące, takie jak niewydolność serca III i IV klasy NYHA, zapalne choroby jelit, zespół nerczowy oraz zaburzenia metabolizmu glukozy czy nocna napadowa hemoglobinuria mają istotny wpływ na ryzyko powikłań zakrzepowych, a ich częstość może być większa w okresie po menopauzie. Bardzo istotne znaczenie ma również wywiad w kierunku przebytej choroby zakrzepowo-zatorowej, obecność ceownika w dużych żyłach i rozpoznawane klinicznie żylaki kończyn dolnych. W okresie okołomenopauzalnym należy zwrócić szczególną uwagę na wymienione powyżej aspekty, a skumulowane ryzyko powinno być wyznacznikiem stosowania odpowiedniej profilaktyki. Zalecenia ekspertów przewidują w tych przypadkach zastosowanie schematów dla umiarkowanego i wysokiego ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej [1, 5].

### Leczenie hormonalne

W okresie okołomenopauzalnym szczególnie potrzebna staje się terapia hormonalna, głównie z powodu niedoboru estrogenów. Możliwość wystąpienia aktywnej choroby zakrzepowej czy zespołu pozakrzepowego jest jedną z głównych obaw pacjentek i lekarzy przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego w tym okresie [2]. Charakterystyczne zmiany w organizmie kobiety w wieku okołomenopauzalnym dotyczą m.in. zwiększenia stężenia fibrynogenu, który jest głównym czynnikiem wpływającym na lepkość krwi i pogorszenie warunków przepływu krwi w naczyniach. Leczenie hormonalne (HT) oraz antykoncepcja hormonalna w postaci tabletki doustnej (DTA) u kobiet w wieku okołomenopauzalnym wywiera-

ją istotny wpływ na hemostazę układu żylnego. Przez wpływ na rozszerzanie żylnego łóżyska naczyniowego leki te wywołują lub nasilają zastój żylny, a działanie to jest szczególnie niekorzystne u kobiet z przewlekłą niewydolnością żylną i żylakami kończyn dolnych.

Wpływ HT na układ krzepnięcia i fibrynolizy zależy od dawki, drogi podania oraz rodzaju zastosowanego hormonu [24]. Uważa się, że w grupie kobiet w wieku okołomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym w postaci np. żylaków kończyn dolnych, obciążonego wywiadu w kierunku choroby zakrzepowej czy otyłych należy rozważyć łączenie HT z profilaktyką przeciwzakrzepową w postaci niskich dawek heparyn drobnocząsteczkowych [2]. Istotne jest również podkreślenie zasady, że przezskórna droga podania HT w znacznie mniejszym stopniu niż doustna zaburza dynamiczną równowagę pomiędzy układem krzepnięcia i fibrynolizy oraz jest metodą z wyboru dla kobiet z czynnikami ryzyka ŻChZZ. Największe ryzyko względne powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w 1. roku stosowania terapii hormonalnej. Ryzyko to osiąga w pierwszych 6 mies. leczenia wartość 6,7, a następnie spada w kolejnych latach do wartości nieco powyżej 1 [2].

Hormony stosowane w tabletkach antykoncepcyjnych charakteryzują się większą aktywnością biologiczną niż w przypadku HT. Częstość zakrzepicy żyłnej wzrosłaby ponad 10-krotnie, gdyby tabletki zawierały więcej niż 50 µg etynyloestradiolu, natomiast we współczesnych DTA z dawką etynyloestradiolu mniejszą niż 50 µg ryzyko zakrzepicy rośnie 4-krotnie [26]. Ryzyko bezwzględne choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem etynyloestradiolu obecnego w DTA jest jednak małe, ponieważ zwiększa się z 5 do 15–30 przypadków na 100 tys. kobiet stosujących badaną metodę przez rok. W badaniach określa się wzrost ryzyka ŻChZZ w okresie pooperacyjnym jako 2-krotny dla kobiet stosujących preparaty antykoncepcji doustnej [1]. Przerwanie stosowania antykoncepcji doustnej na 2–6 tyg. przed planowaną operacją zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. W świetle obecnych zaleceń należy przerywać stosowanie doustnej antykoncepcji na co najmniej 4 tyg. przed operacją trwającą ponad 30 min [1]. Nie zawsze jednak można odpowiednio wcześniej odstawić leczenie hormonalne u operowanej pacjentki. W sytuacji pilnych wskazań do leczenia operacyjnego lub jeśli u pacjentki nie przerywa się stosowania tabletek antykoncepcyjnych z innych powodów, należy stosować taką profilaktykę jak w grupie kobiet o umiarkowanym ryzyku. Należy pamiętać, że jeśli nawet zakres zabiegu operacyjnego jest niewielki, u kobiet po 40. roku życia istnieje potrzeba przerywania doustnej antykoncepcji. Nie wystarcza w tych przypadkach możliwość wczesnego uruchomienia pacjentki po operacji, jak robi się to w przypadku młodszych kobiet.

Wydaje się, że w przypadku istnienia czynników ryzyka, obciążonego wywiadu w kierunku zakrzepicy lub planowanej poważnej operacji ginekologicznej, terapia hor-

monalna powinna być stosowana z wyjątkową ostrożnością, w połączeniu z profilaktyką przeciwzakrzepową. Odpowiednio prowadzona profilaktyka przeciwzakrzepowa powoduje, że przed planowaną operacją nie ma potrzeby rutynowego przerywania terapii hormonalnej. Zastosowanie znajdują tu zarówno heparyny niefrakcjonowane, jak i drobnocząsteczkowe.

Zalecenia obejmujące środki ostrożności przekazywane przez producentów leków hormonalnych zawarte w ulotkach informacyjnych podają natomiast najczęściej, że jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub operacją ortopedyczną na kończynach dolnych, należy rozważyć okresowe odstawienie HT 4–6 tyg. przed zabiegiem.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do HT pozostają więc jedynie czynna estrogenozależna choroba nowotworowa (rak gruczołu piersiowego, rak błony śluzowej macicy), ostra faza zakrzepicy żył głębokich, ostra niewydolność wątroby, niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych i niestabilna choroba wieńcowa [27].

### Trombophilia wrodzona

W grupie pacjentek w wieku okołomenopauzalnym, podobnie jak w całej populacji, wykazano również związek zakrzepicy z istniejącymi u nich obciążeniami genetycznymi, takimi jak niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, mutacja genu czynnika V Leiden, mutacja genu protrombiny 20210A. Największe ryzyko ŻChZZ obserwowane w 1. roku terapii hormonalnej sugeruje, że wśród kobiet stosujących HT lub DTA istnieje subpopulacja osób z genetycznymi predyspozycjami do zakrzepicy. U kobiet z dodatnim wywiadem zakrzepowo-zatorowym, u których w trakcie HT doszło do nawrotu ŻChZZ, stwierdza się wysoką częstość (powyżej 50%) genetycznych (czynnik V Leiden) lub nabytych (przeciwciała antykaroliipinowe – ACA) czynników ryzyka zakrzepowego [2].

### Zalecenia profilaktyczne u pacjentek w wieku okołomenopauzalnym

Profilaktyczne lub terapeutyczne zastosowanie leków przeciwzakrzepowych wymaga w każdym przypadku skrupulatnej analizy istnienia przeciwwskazań wymienionych przez producenta leku. Różne heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) należy traktować jako odrębne leki, które muszą być dawkiowane indywidualnie, zgodnie z informacjami i zaleceniami producenta. O wyborze konkretnego leku powinna decydować rejestracja wskazań oraz istnienie potwierdzonych dowodów naukowych ich skuteczności w określonych sytuacjach klinicznych.

Na polskim rynku dostępne są dwie postaci heparyn drobnocząsteczkowych, a mianowicie sól wapniowa nad-

roparyny (*nadroparinum calcicum*) i sól sodowa enoksaparyny (*enoxaparinum natriicum*). W profilaktyce stosuje się najczęściej stałe dawki, niezależnie od masy ciała pacjentki, natomiast w leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej dawki leków uzależnia się od masy ciała i wstrzykuje podskórną 1–2 razy/dobę.

Wyżej wymienione zarejestrowane w Polsce heparyny drobnocząsteczkowe to enoksaparyna w postaci preparatu Clexane w stężeniu 0,1 g/ml lub Clexane Forte – 0,15 g/ml, lub nadroparyna w postaci preparatów Fraxiparine (9500 j.m. anti-Xa/ml) lub Fraxodi (19 000 j.m. anti-Xa/ml). Profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych dla enoksaparyny to 40 mg co 24 godz., natomiast dla nadroparyny 0,4 ml (3800 j.m. anti-Xa) co 24 godz. W przypadku nadroparyny producent zaleca nawet u większości pacjentów dawkę 0,3 ml (2850 j.m. anti-Xa) raz/dobę bez względu na masę ciała i stopień ryzyka. Odpowiednia profilaktyka nie może być związana ze znaczącym wzrostem ryzyka krwawienia. Pierwsze podanie powinno nastąpić 2–4 godz. przed operacją. Leczenie powinno trwać co najmniej 7 dni. We wszystkich przypadkach profilaktyka powinna być kontynuowana przez cały okres podwyższonego ryzyka zakrzepowego, co najmniej do czasu pełnego uruchomienia pacjenta lub wypisania do domu.

Dawka średnia dla tych leków wynosi odpowiednio 40 mg co 12 godz. i 0,4 ml (3800 j.m. anti-Xa) co 12 godz. Dawka dostosowana do masy ciała (najczęściej stosowana w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych) dla enoksaparyny to 1 mg (100 j. anti-Xa)/1 kg m.c. co 12 godz., natomiast dla nadroparyny 0,1 ml (950 j.m. anti-Xa) na 10 kg m.c. co 12 godz. Zarówno profilaktyka, jak i leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi nie wymagają monitorowania laboratoryjnego. W prowadzeniu leczenia zaleca się natomiast regularne oznaczanie poziomu płytek krwi [4].

W badaniach porównawczych z randomizacją wykazano, że stosowanie nadroparyny w dawce 0,3 ml w porównaniu z enoksaparyną w dawce 0,2 ml lub 0,4 ml związane jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych, takich jak powstanie krwiaka w miejscu wktucia, odczynu zapalnego, obrzęku i bólu [28].

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od określenia grupy ryzyka ich wystąpienia. Pacjentki o niskim ryzyku, te, u których nie wykazano istnienia dodatkowych istotnych czynników ryzyka i planuje się drobne zabiegi operacyjne, na podstawie dostępnych doniesień literaturowych wymagają najczęściej jedynie wczesnego uruchomienia pooperacyjnego i odpowiedniego nawodnienia, w połączeniu z zastosowaniem pończoch o stopniowanym ucisku. W niektórych krajach na podstawie stosunku ryzyka do korzyści postępowanie takie jest powszechną praktyką kliniczną. Nie dotyczy to jednak kobiet będących tematem powyższych rozważań. Wiek okołomenopauzalny włącza bowiem pacjentki do grupy wyższego ryzyka.

Pacjentki w wieku okołomenopauzalnym, powyżej 40. roku życia, u których planuje się operację z powodu procesu niezłośliwego, stanowią grupę umiarkowanego ryzyka. Zaleca się u nich stosowanie już przed operacją heparyny drobnocząsteczkowej (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta, np. enoksaparyna 20–30 mg s.c. co 24 godz.; pierwsza dawka 2 godz. przed zabiegiem) lub podawanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce 5000 j.m. 2 lub 3 razy dziennie. Leczenie prowadzi się zazwyczaj 7–10 dni, u niektórych pacjentów może być ono dłuższe – należy je utrzymywać przez cały czas istnienia niebezpieczeństwa zakrzepów żylnych i zatorów. W przypadku trwającego lub zagrażającego krwawienia, alternatywą może być ciągłe stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego lub pończoch o stopniowanym ucisku do czasu uruchomienia pacjentki.

Duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych występuje m.in. u pacjentek w wieku powyżej 40. roku życia, u których obecne są dodatkowe czynniki ryzyka, lub poddawanych dużym zabiegom operacyjnym. U chorych tych zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (rozpoczęcie leczenia i dawkowanie zgodnie z zaleceniami producenta, np. enoksaparyna 40 mg raz/dobę pierwsza dawka 12 godz. przed zabiegiem) lub podawanie heparyny niefrakcjonowanej (5000 j.m., pierwsza dawka na 2 godz. przed operacją, a następnie 3 razy dziennie). Preferowaną metodą jest stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, ponieważ lek podaje się tylko raz/dobę, i mniejsze jest w tych przypadkach ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną. Jedną z możliwości jest enoksaparyna w dawce 40 mg raz dziennie do 4 tyg. po operacji. Oba typy heparyn w leczeniu można uzupełniać metodami mechanicznymi przez cały pobyt w szpitalu.

Operacje laparoskopowe związane są z mniejszym ryzykiem powikłań zakrzepowych, niemniej długotrwała operacja laparoskopowa powoduje zmniejszenie przepływu żylnego w kończynach dolnych i aktywuje krzepnięcie. Profilaktyczne podskórne podawanie heparyn drobnocząsteczkowych lub niefrakcjonowanych zaleca się tylko u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Jako początkowe leczenie ŻChZZ u pacjentów z nowotworem złośliwym zaleca się podskórne podawanie HDCz w dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami producenta. Preferowane jest stosowanie HDCz, ponieważ umożliwia to leczenie ambulatoryjne.

We wtórnej prewencji nawrotów ŻChZZ zaleca się stosowanie HDCz w dawce terapeutycznej przez miesiąc (np. enoksaparyna 1,5 mg/kg m.c. raz/dobę lub 1 mg/kg m.c. 2 razy/dobę). W następnym okresie leczenia u pacjentów z aktywnym procesem nowotworowym lub otrzymujących intensywne leczenie przeciwnowotworowe można rozważyć kontynuację terapii antykoagulacyjnej z użyciem HDCz. Postępowanie takie jest metodą preferowaną.

Standardowa profilaktyka wtórna po leczeniu ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego prowadzona jest przy wykorzystaniu antykoagulantów doustnych, np. acenokumarolu. W wybranych przypadkach można go jednak zastąpić heparyną drobnocząsteczkową, np. w sytuacji nawrotu ŻChZZ mimo prawidłowego leczenia doustnym antykoagulantem, w ciąży, w sytuacji martwicy skóry przy leczeniu antykoagulantem doustnym, przy trudnościach w utrzymaniu terapeutycznego INR oraz w przypadkach choroby nowotworowej. Innymi okolicznościami przemawiającymi za zastosowaniem HDCz są uszkodzenie wątroby, nadużywanie alkoholu, zabieg operacyjny lub brak współpracy chorej. W zależności od warunków, profilaktyka taka powinna być stosowana co najmniej 3 mies. lub nawet do końca życia, jeśli zakrzepica żylna nawraca lub współistnieje aktywny nowotwór złośliwy. Przy stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych powyżej 3–6 mies. wskazane jest wdrożenie profilaktyki osteoporozy. Dotyczy to szczególnie kobiet w okresie okołomenopauzalnym i starszych.

Oceniając skuteczność i koszty ucisku pneumatycznego i niskocząsteczkowej heparyny w zapobieganiu chorobom zakrzepowym u kobiet operowanych z powodu nowotworów ginekologicznych, wykazano, że zastosowanie takiej terapii jest opłacalne w onkologii ginekologicznej u pacjentek z wysokim ryzykiem poddanych leczeniu operacyjnemu [12, 29].

## Piśmiennictwo

- Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
- Stachowiak G, Połać I, Stefańczyk L i wsp. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzy – część I. *Przeł Menopauz* 2004; 5: 57-62.
- Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Tomkowski W (red.). Konsensus Polski 2008. *Acta Angiologia* 2007; 13 Suppl: C 1-22.
- Sajdak S, Rybak Z, Oszkiniś G i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w ciąży. *Przeg Gin Poł* 2006; 6: 205-16.
- Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In: Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Colman R, Hirsh J, Marder V, Salzman E, et al. (eds). Lippincott, Philadelphia 1994; 1331-45.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
- Peuscher FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J Med* 1981; 24: 23-35.
- Harrington KJ, Bateman AR, Syrigos KN, et al. Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumours: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 1997; 8: 669-73.
- Sørensen HT, Møller M, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-61.
- Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108 (4 Suppl): 312S-34S.
- Dainty L, Maxwell GL, Clarke-Pearson DL, Myers ER. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 366-73.
- Ailawadi M, Del Priore G. A comparison of thromboembolic prophylaxis in gynecologic oncology patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 354-8.
- Lin A, Ryu J, Harvey D, et al. Low-dose warfarin does not decrease the rate of thrombosis in patients with cervix and vulvo-vaginal cancer treated with chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Gynecologic Oncology* 2006; 102: 98-102.
- von Tempelhoff GF, Schneider D, Hommel G, et al. Langzeitmortalität bei 324 gynäkologischen Malignompatientinnen in Abhängigkeit von der peroperativen Thromboseprophylaxe – Eine prospektive doppelblind randomisierte Erhebung. In: *Onkologie und Hämostasesystem*, Matthias FR, Rasche H (eds). Schattauer, Basel, Grenzach, Whylen, 1999; 269-82.
- Norby K. Heparin and angiogenesis: a low-molecular-weight fraction inhibits and a high-molecular-weight fraction stimulates angiogenesis systemically. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl. 1): 141-9.
- Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 10-23.
- Kakkar AK, Williamsen RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparin. *Haemostasis* 1997; 27 (Suppl.): 32-7.
- Wang X, Fu S, Freedman RS, et al. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl. 1): 458-71.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, et al. A controlled trial of two low-dose-heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 683-9.
- Hirsh J, Dalen JE, Guyatt G. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2002; 119 (suppl.): 1-2.
- Maxwell GL, Synan I, Hayes RP, Clarke-Pearson DL. Preference and compliance in postoperative thromboembolism prophylaxis among gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 451-5.
- Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 392-5.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
- Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (10.07.2004 r.). *Ginekologia po Dyplomie*, wydanie specjalne 2006; 17-8.
- Albanese C et al. Comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CY 216 and enoxaparin. *Current Therapeutic Research* 1992; 51: 469-75.
- Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 989-95.