

# Nowoczesne leczenie przeciwkrzepliwe - kiedy, czym i jak? Najważniejsze zasady postępowania w codziennej praktyce klinicznej.

## ODCINEK 4 - Zatorowość płucna

dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. UM w Łodzi, FESC, FPCS  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# **W części 4:**

- Zatorowość płucna - chory niestabilny, stabilny
- Zatorowość płucna - strategia postępowania
- Zatorowość płucna - leczenie przeciwkrzepliwe
- Zatorowość płucna - jak długo leczyć?
- Zatorowość płucna - postępowanie odległe

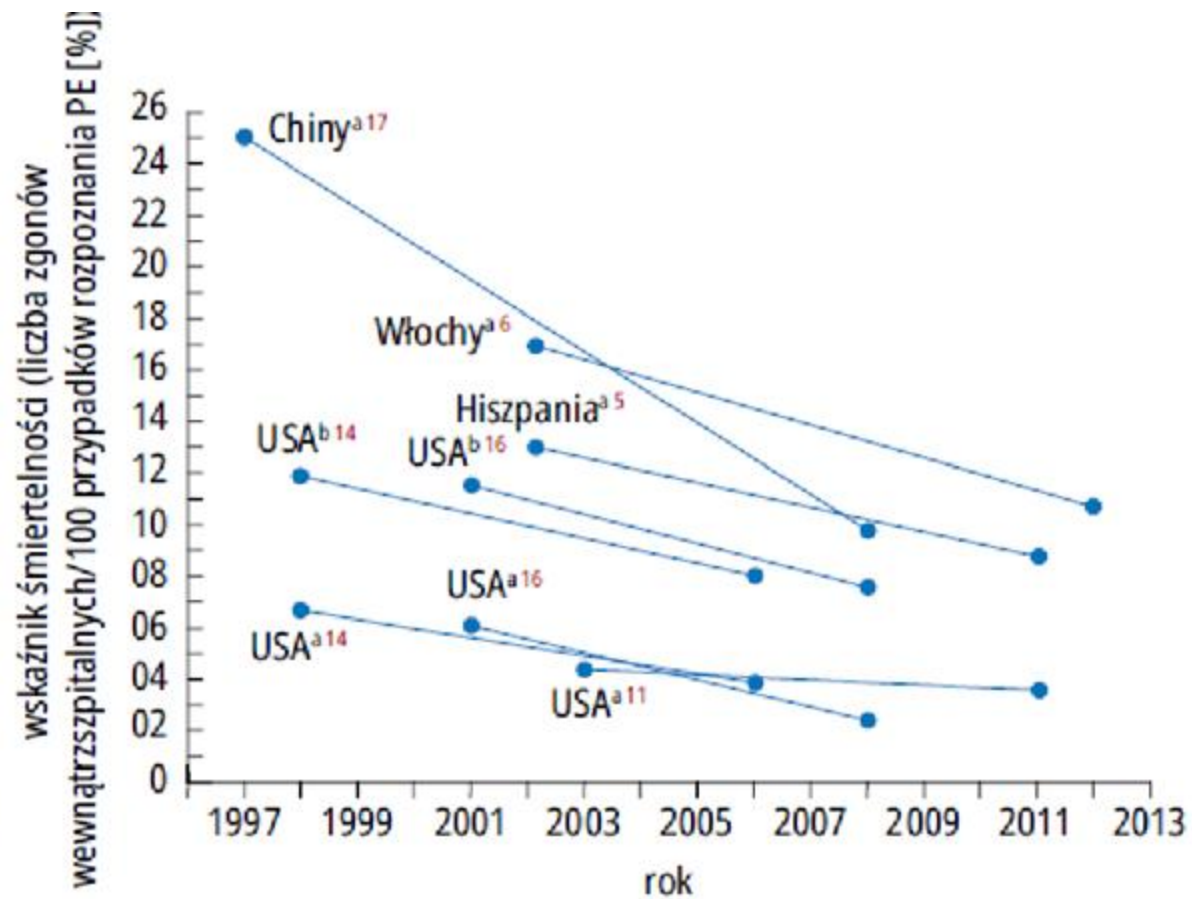
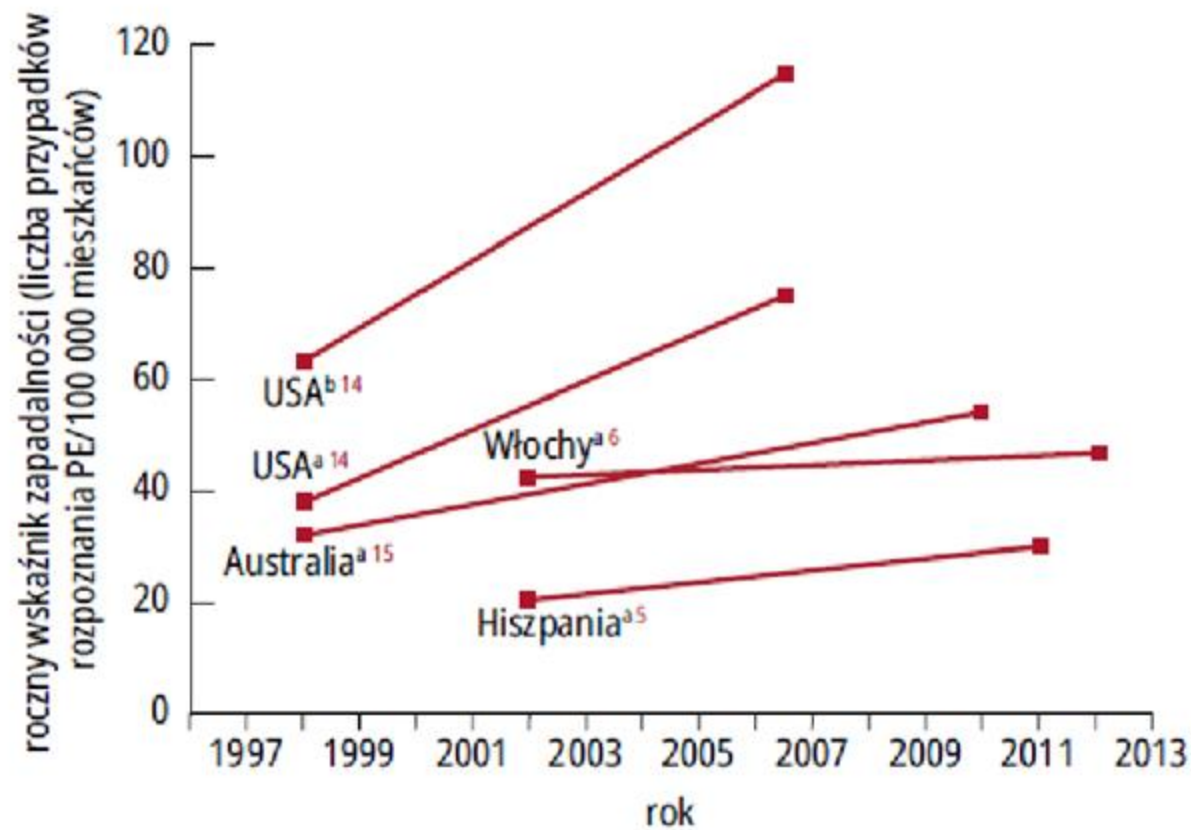
1. **Zatorowość płucna...** JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE



**Zator tętnicy płucnej –  
trzecia przyczyna  
zgonów sercowo-  
naczyniowych (po  
zawale i udarze).**

**500 tys. zgonów  
w Europie!**

# Zapadalność i śmiertelność w zatorowości płucnej na świecie





# Czynniki predysponujące do ŻChZZ

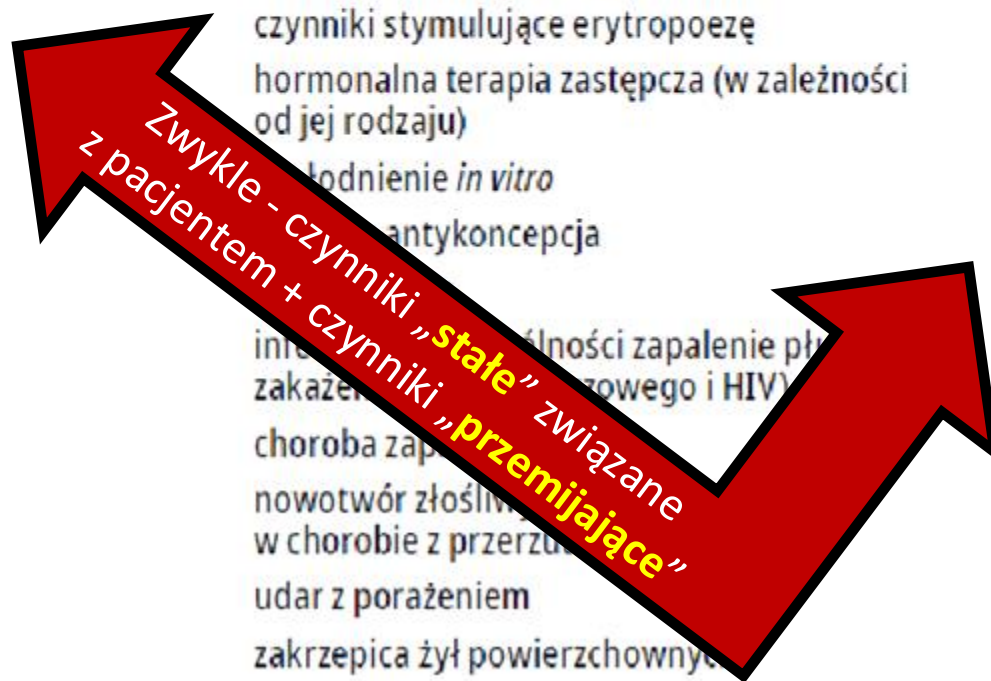
silne czynniki ryzyka (OR >10)	umiarkowane czynniki ryzyka (OR 2–9)	słabe czynniki ryzyka (OR <2)
<p>złamanie kości kończyny dolnej</p> <p>hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania/trzepotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 mies.)</p> <p>wymiana stawu biodrowego lub kolanowego</p> <p>poważny uraz</p> <p>zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 mies.)</p> <p>przebyta VTE</p> <p>uraz rdzenia kręgowego</p>	<p>artroskopia stawu kolanowego</p> <p>choroby autoimmunologiczne</p> <p>przetoczenie krwi</p> <p>centralne linie żyłne</p> <p>cewniki i elektrody w układzie żylnym</p> <p>chemioterapia</p> <p>zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa</p> <p>czynniki stymulujące erytropoezę</p> <p>hormonalna terapia zastępcza (w zależności od jej rodzaju)</p> <p>zapłodnienie <i>in vitro</i></p> <p>doustna antykoncepcja</p> <p>okres połogu</p> <p>infekcja (w szczególności zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i HIV)</p> <p>choroba zapalna jelit</p> <p>nowotwór złośliwy (najwyższe ryzyko w chorobie z przerzutami)</p> <p>udar z porażeniem</p> <p>zakrzepica żył powierzchownych</p> <p>trombofilia</p>	<p>unieruchomienie w łóżku przez &gt;3 dni</p> <p>cukrzyca</p> <p>nadciśnienie tętnicze</p> <p>unieruchomienie związane z pozycją siedzącą (np. przedłużona podróż samochodem lub samolotem)</p> <p>wiek</p> <p>chirurgia laparoskopowa (np. cholecystektomia)</p> <p>otyłość</p> <p>ciąża</p> <p>żylaki</p>

**tabletki dwuskładnikowe – zawierają estrogen (etynyloestradiol)**  
**tabletki progestagenna np. drospirenon – BARDZO BEZPIECZNA!**

**trzustka, układ krwiotwórczy, płuco, żołądek, mózg**

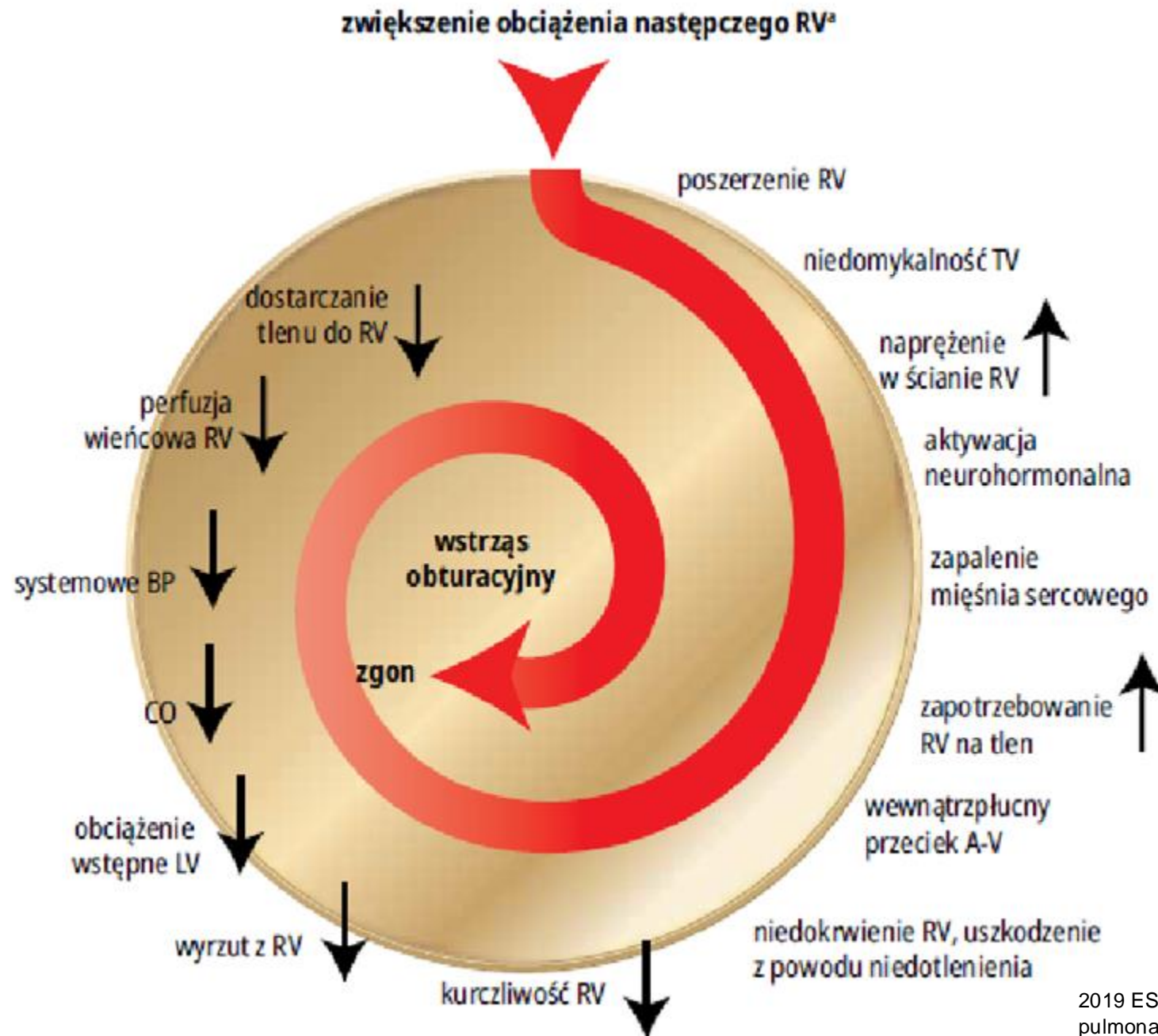
# Czynniki predysponujące do ŻChZZ

silne czynniki ryzyka (OR >10)	umiarkowane czynniki ryzyka (OR 2–9)	słabe czynniki ryzyka (OR <2)
<p>złamanie kości kończyny dolnej</p> <p>hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania/trzepotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 mies.)</p> <p>wymiana stawu biodrowego lub kolanowego</p> <p>poważny uraz</p> <p>zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 mies.)</p> <p>przebyta VTE</p> <p>uraz rdzenia kręgowego</p>	<p>artroskopia stawu kolanowego</p> <p>choroby autoimmunologiczne</p> <p>przetoczenie krwi</p> <p>centralne linie żyłne</p> <p>cewniki i elektrody w układzie żylnym</p> <p>chemioterapia</p> <p>zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa</p> <p>czynniki stymulujące erytropoezę</p> <p>hormonalna terapia zastępcza (w zależności od jej rodzaju)</p> <p>rodzenie <i>in vitro</i></p> <p>antykoncepcja</p> <p>infekcja z ostrych infekcji zapalenia płuc</p> <p>zakażenia z ostrych infekcji zapalenia płuc i HIV)</p> <p>choroba zapalna</p> <p>nowotwór złośliwy</p> <p>w chorobie z przerzutami</p> <p>udar z porażeniem</p> <p>zakrzepica żył powierzchownych</p> <p>trombofilia</p>	<p>unieruchomienie w łóżku przez &gt;3 dni</p> <p>cukrzyca</p> <p>nadciśnienie tętnicze</p> <p>unieruchomienie związane z pozycją siedzącą (np. przedłużona podróż samochodem lub samolotem)</p> <p>wiek</p> <p>chirurgia laparoskopowa (np. cholecystektomia)</p> <p>otyłość</p> <p>cięża</p> <p>żyłaki</p>



1. **Zatorowość płucna...** JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. **Zatorowość płucna...** SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE





1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE

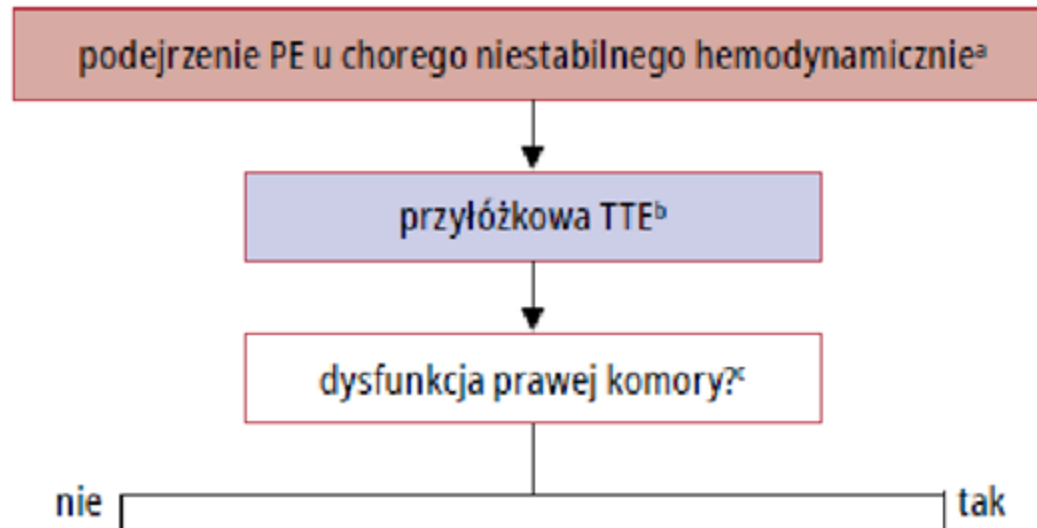
**TABELA 4.** Definicja niestabilności hemodynamicznej określającej ostrą zatorowość płucną wysokiego ryzyka (jedna z następujących postaci klinicznych przy przyjęciu)

Zatrzymanie krążenia	Wstrząs obturacyjny	Przetrwiała hipotensja
konieczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej	skurczowe BP <90 mm Hg lub konieczność stosowania leków naczynioskurczowych w celu uzyskania BP $\geq$ 90 mm Hg, mimo odpowiedniego wypełnienia łóżyska naczyniowego <b>oraz</b> hipoperfuzja narządowa (zaburzenia świadomości; chłodna, wilgotna skóra; oliguria/anuria; podwyższone stężenie mleczanów w surowicy)	skurczowe BP <90 mm Hg lub obniżenie BP o $\geq$ 40 mm Hg, utrzymujące się przez ponad 15 min i niespowodowane przez arytmie o niedawnym początku, hipowolemię lub sepsę

## Zalecenia dotyczące diagnostyki

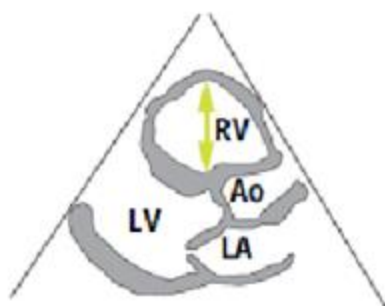
Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
podejrzenie PE z niestabilnością hemodynamiczną		
W razie podejrzenia PE wysokiego ryzyka, na którą wskazuje obecność niestabilności hemodynamicznej, zaleca się przyłóżkową echokardiografię lub pilne CTPA (zależnie od dostępności i uwarunkowań klinicznych) w celu ustalenia rozpoznania <sup>169</sup>	I	C
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego <i>i.v.</i> za pomocą UFH z uwzględnieniem podania bolusa w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka	I	C



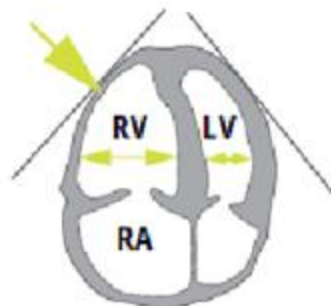




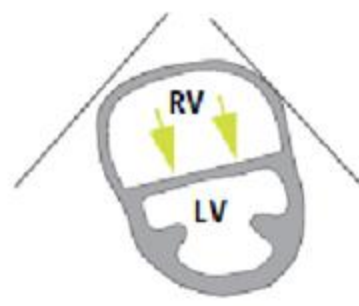
# Objawy echokardiograficzne przeciążenia ciśnieniowego PK



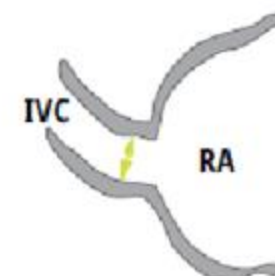
**A.** powiększona RV, projekcja przyprostokowa w osi długiej



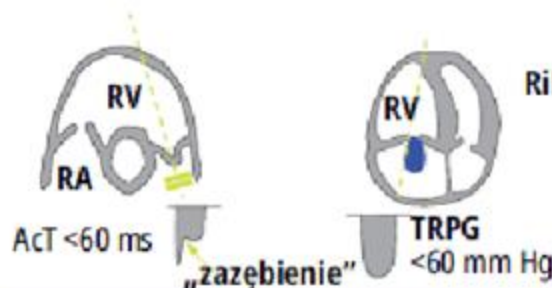
**B.** poszerzona RV z przypadkowym stosunkiem RV do LV  $>1,0$  i objawem McConnella (duża strzałka), projekcja koniuszkowa czterojamowa



**C.** spłaszczenie przegrody międzykomorowej (strzałki), projekcja przyprostokowa w osi krótkiej



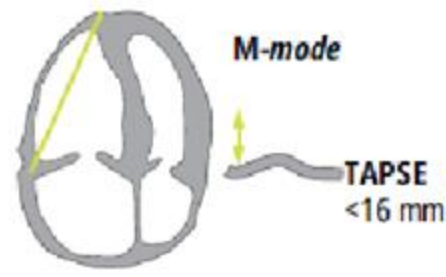
**D.** poszerzenie żyły głównej dolnej ze zmniejszeniem jej zapadania w czasie wdechu, projekcja podmostkowa



**E.** objaw 60/60: współistnienie czasu trwania akceleracji wyrzutu krwi do tętnicy płucnej  $<60$  ms i śródskurczowego „zazębienia” z łagodnie podwyższonym ( $<60$  mm Hg) szczytowym gradientem skurczowym przez zastawkę trójdzielną

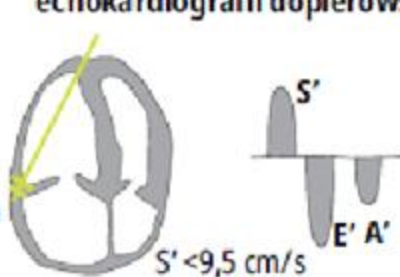


**F.** ruchoma skrzeplina stwierdzona w prawych jamach serca



**G.** zmniejszona skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE), zmierzona w prezentacji jednowymiarowej (M-mode)  $<16$  mm

obrazowanie metodą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej



**H.** zmniejszenie szczytowej skurczowej (S') prędkości pierścienia trójdzielnego ( $<9,5$  cm/s)

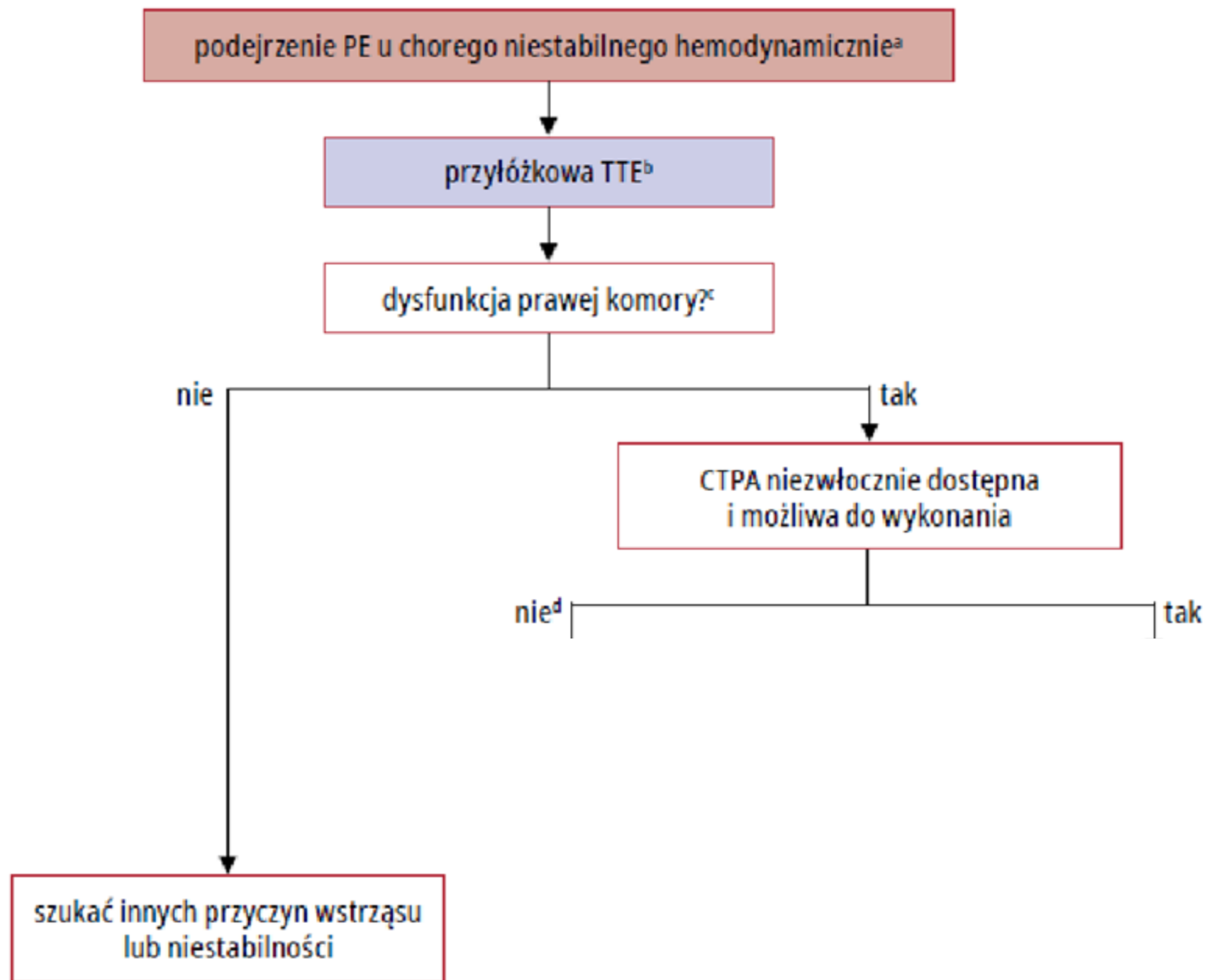
## Zalecenia dotyczące diagnostyki

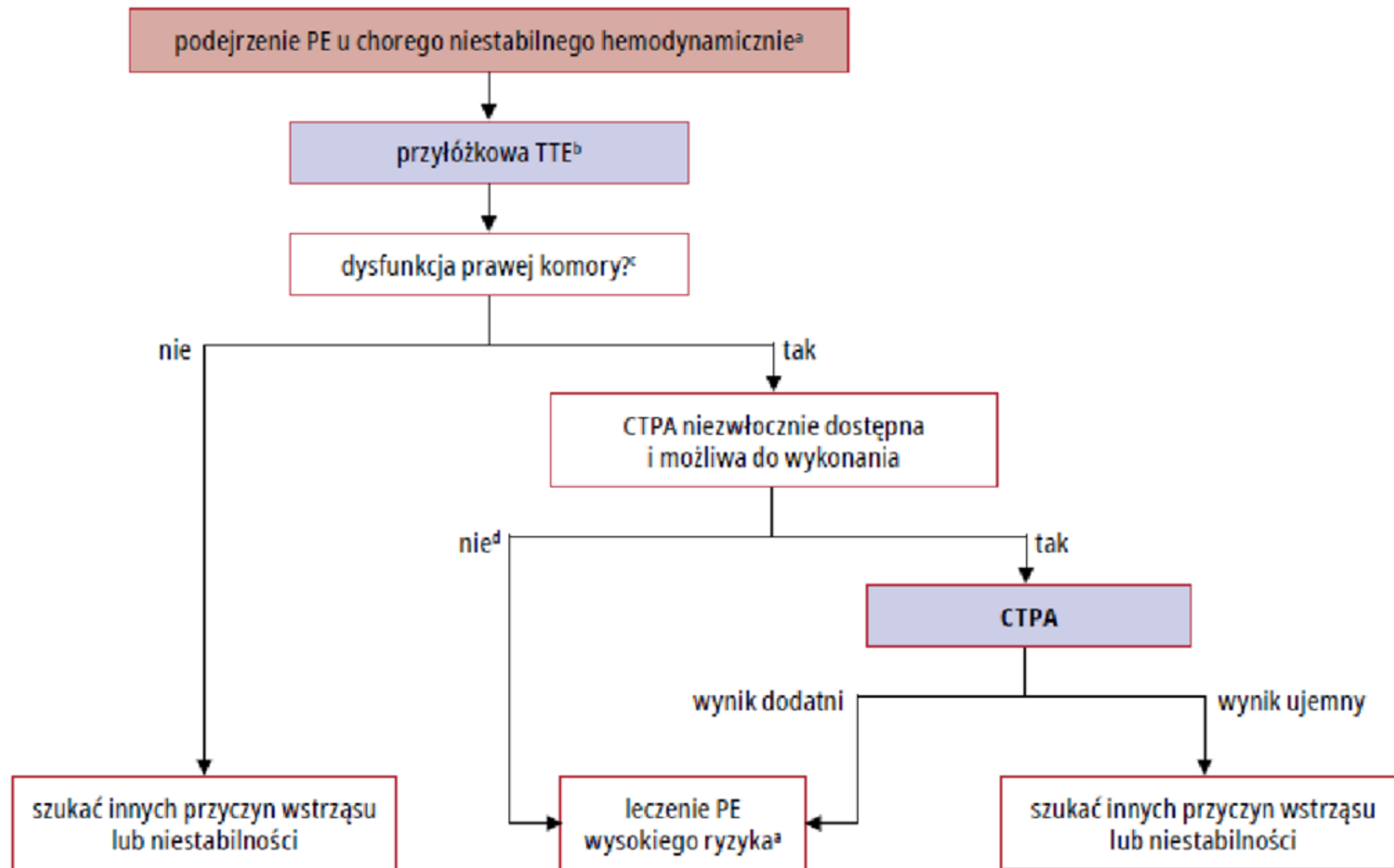
Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
podejrzenie PE z niestabilnością hemodynamiczną		
W razie podejrzenia PE wysokiego ryzyka, na którą wskazuje obecność niestabilności hemodynamicznej, zaleca się przyłóżkową echokardiografię lub pilne CTPA (zależnie od dostępności i uwarunkowań klinicznych) w celu ustalenia rozpoznania <sup>169</sup>	I	C
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego <i>i.v.</i> za pomocą UFH z uwzględnieniem podania bolusa w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka	I	C

# Wsparcie PK w ostrej ZP wysokiego ryzyka

## leki naczynioskurczowe i inotropowo dodatnie

noradrenalina, 0,2–1,0 µg/kg/min <sup>a 240</sup>	zwiększa kurczliwość RV i systemowe BP, wspomaga korzystne interakcje między komorami i przywraca odpowiednie ciśnienie perfuzji wieńcowej	nadmierna wazokonstrykcja może pogorszyć perfuzję tkanek
dobutamina, 2–20 µg/kg/min <sup>241</sup>	zwiększa kurczliwość RV, obniża ciśnienia napełniania	stosowana bez leku naczynioskurczowego może pogłębić systemową hipotensję; może wyzwać lub nasilać arytmie







## Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka<sup>a</sup>

Zalecenia	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego UFH z uwzględnieniem podania bolusa dostosowanego do masy ciała u pacjentów z PE wysokiego ryzyka	I	C
Zaleca się systemową terapię trombolityczną w PE wysokiego ryzyka <sup>282</sup>	I	B
Zaleca się chirurgiczną embolektomię płucną u pacjentów z PE wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest przeciwwskazana albo nieskuteczna <sup>d281</sup>	I	C

Należy rozważyć przezskórne leczenie z użyciem cewnika u pacjentów z PE wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest przeciwwskazana albo nieskuteczna<sup>d</sup>

Ila

C

Należy rozważyć podanie norepinefryny i/lub dobutaminy u pacjentów z PE wysokiego ryzyka

Ila

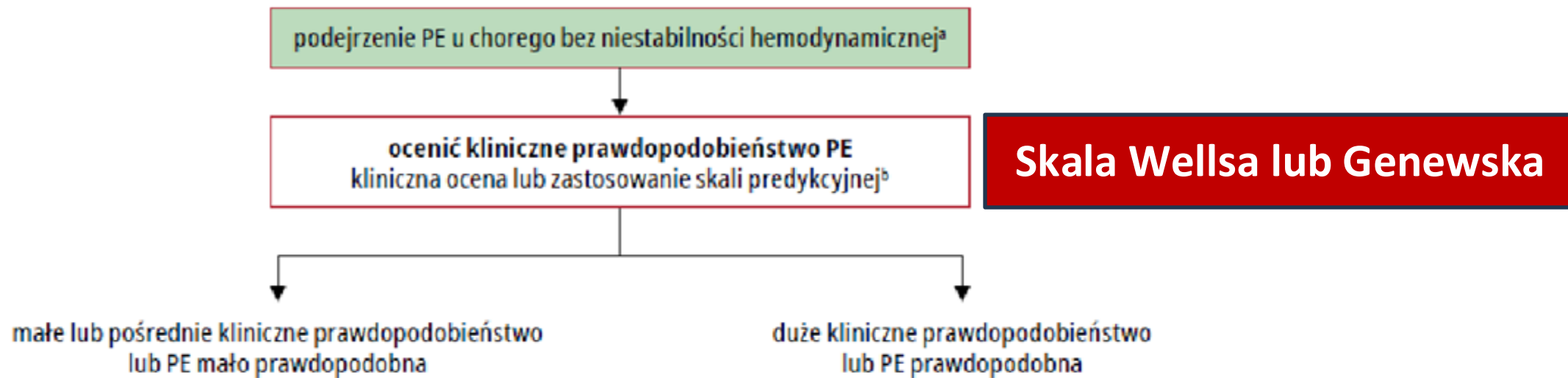
C

Można rozważyć zastosowanie ECMO w połączeniu z embolektomią chirurgiczną lub leczeniem z użyciem cewnika u pacjentów z PE i załamaniem hemodynamicznym opornym na leczenie bądź z zatrzymaniem krążenia<sup>d252</sup>

Ilb

C

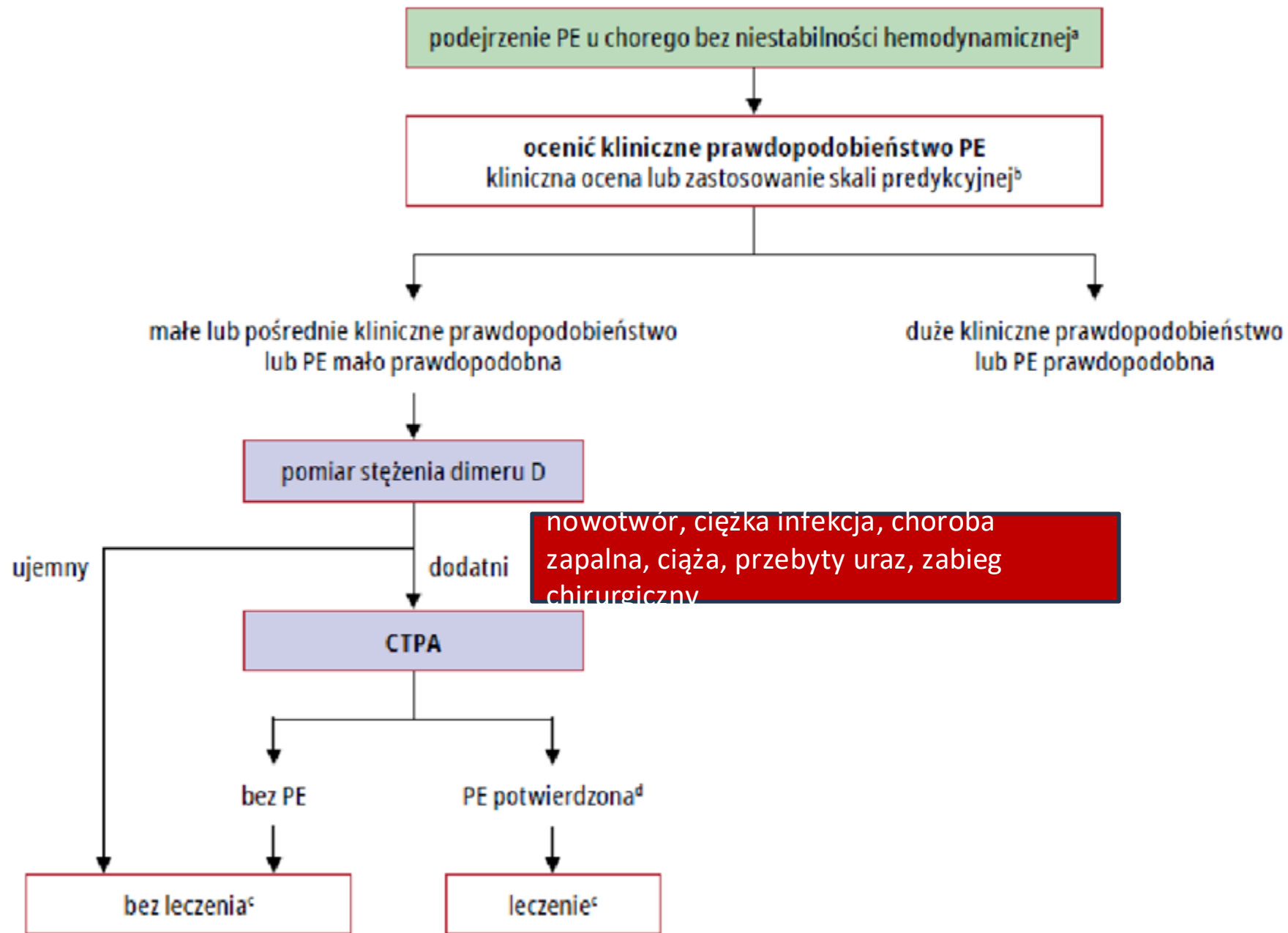
1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE



**Tabela 2.** Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej w zmodyfikowanej skali genewskiej i skali Wellsa

ZMODYFIKOWANA SKALA GENEWSKA		SKALA WELLSA	
<b>Czynniki predysponujące:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;65 r.ż.</li> <li>wcześniejszy epizod ŻChZZ</li> <li>operacja chirurgiczna lub złamanie kości w ciągu miesiąca</li> <li>aktywny nowotwór złośliwy</li> </ul>	1 3 2 2	<b>Czynniki predysponujące:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszy epizod ŻChZZ</li> <li>operacja chirurgiczna lub unieruchomienie w ostatnim czasie</li> <li>choroba nowotworowa</li> </ul>	1,5 1,5 1
<b>Objawy podmiotowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>jednostronny ból kończyny dolnej</li> <li>krwioplucie</li> </ul>	3 2	<b>Objawy podmiotowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>krwioplucie</li> </ul>	1
<b>Objawy przedmiotowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość rytmu serca <ul style="list-style-type: none"> <li>– 75-94/min</li> <li>– <math>\geq 95</math>/min</li> </ul> </li> <li>bolesność żył głębokich kończyny dolnej w czasie palpacji lub jednostronny obrzęk</li> </ul>	3 5 4	<b>Objawy przedmiotowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość rytmu serca <math>\geq 100</math>/min</li> <li>objawy kliniczne zakrzepicy żył głębokich</li> </ul>	1,5 3
		<b>Ocena kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>alternatywne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż zatorowość płucna</li> </ul>	3
<b>Prawdopodobieństwo kliniczne ZP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niskie 0-3 pkt</li> <li>pośrednie 4-10 pkt</li> <li>wysokie <math>\geq 11</math></li> </ul>		<b>Prawdopodobieństwo ZP (3 poziomy):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niskie 0-1</li> <li>pośrednie 2-6</li> <li>wysokie <math>\geq 7</math></li> </ul> <b>Prawdopodobieństwo ZP (2 poziomy):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zatorowość płucna mało prawdopodobna 0-4</li> <li>zatorowość płucna prawdopodobna <math>&gt; 4</math></li> </ul>	





## dimer D

Zaleca się pomiar stężenia dimeru D w surowicy, preferencyjnie z użyciem metody wysokoczułej, u pacjentów ambulatoryjnych / przebywających w oddziale ratunkowym, z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym, albo u chorych z PE mało prawdopodobną, w celu ograniczenia wykonywania niekoniecznych badań obrazowych i ekspozycji na promieniowanie<sup>101-103,122,164,171,173,174</sup>

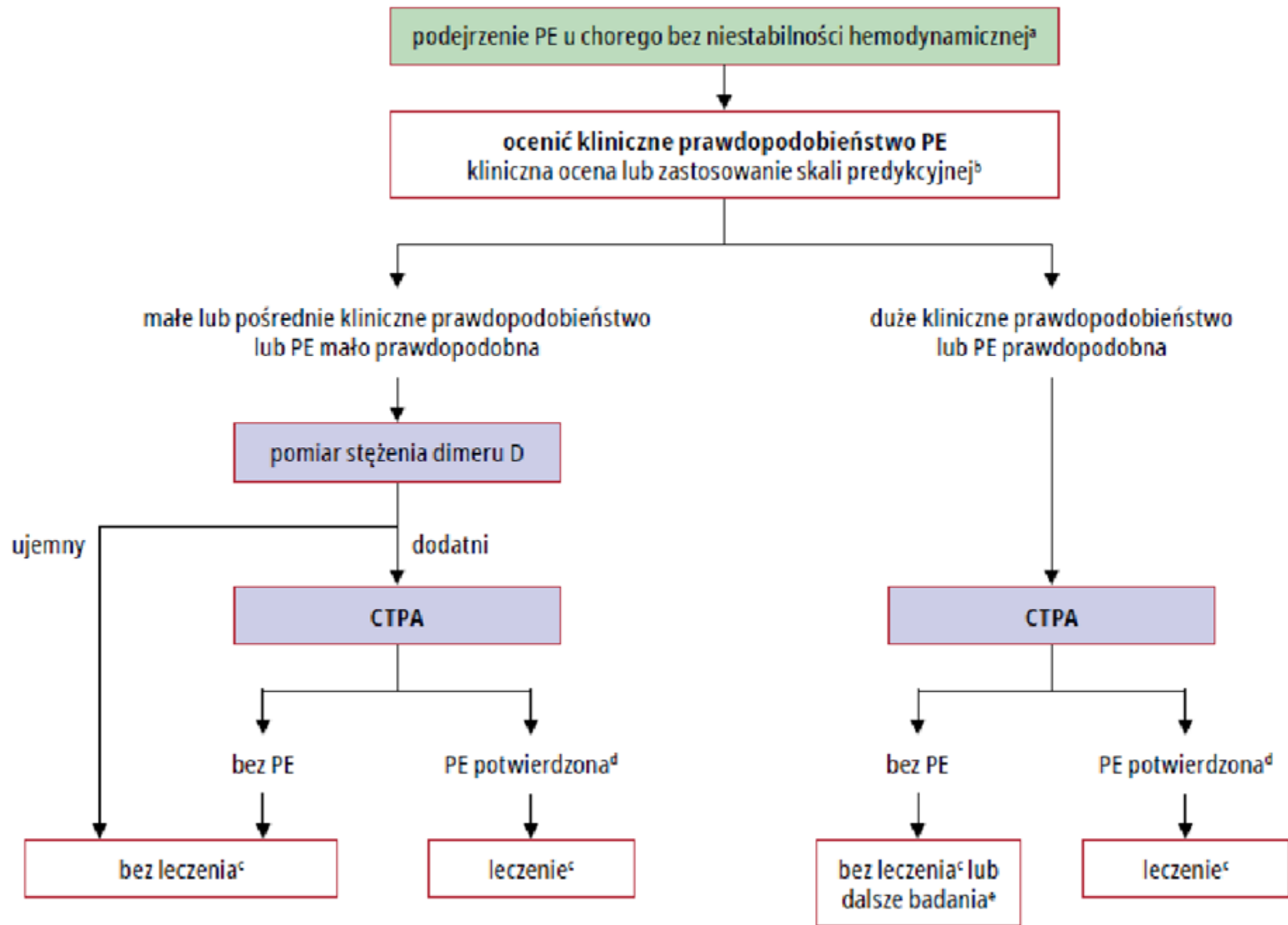
I

A

Alternatywnie do stałej wartości odcięcia dimeru D należy rozważyć użycie wykluczającego testu z wartością odcięcia dostosowaną do wieku ( $\text{wiek} \times 10 \mu\text{g/l}$  u pacjentów  $>50$ . rż.), w celu wykluczenia PE u chorych z niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym bądź z PE mało prawdopodobną<sup>106</sup>

IIa

B



1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE

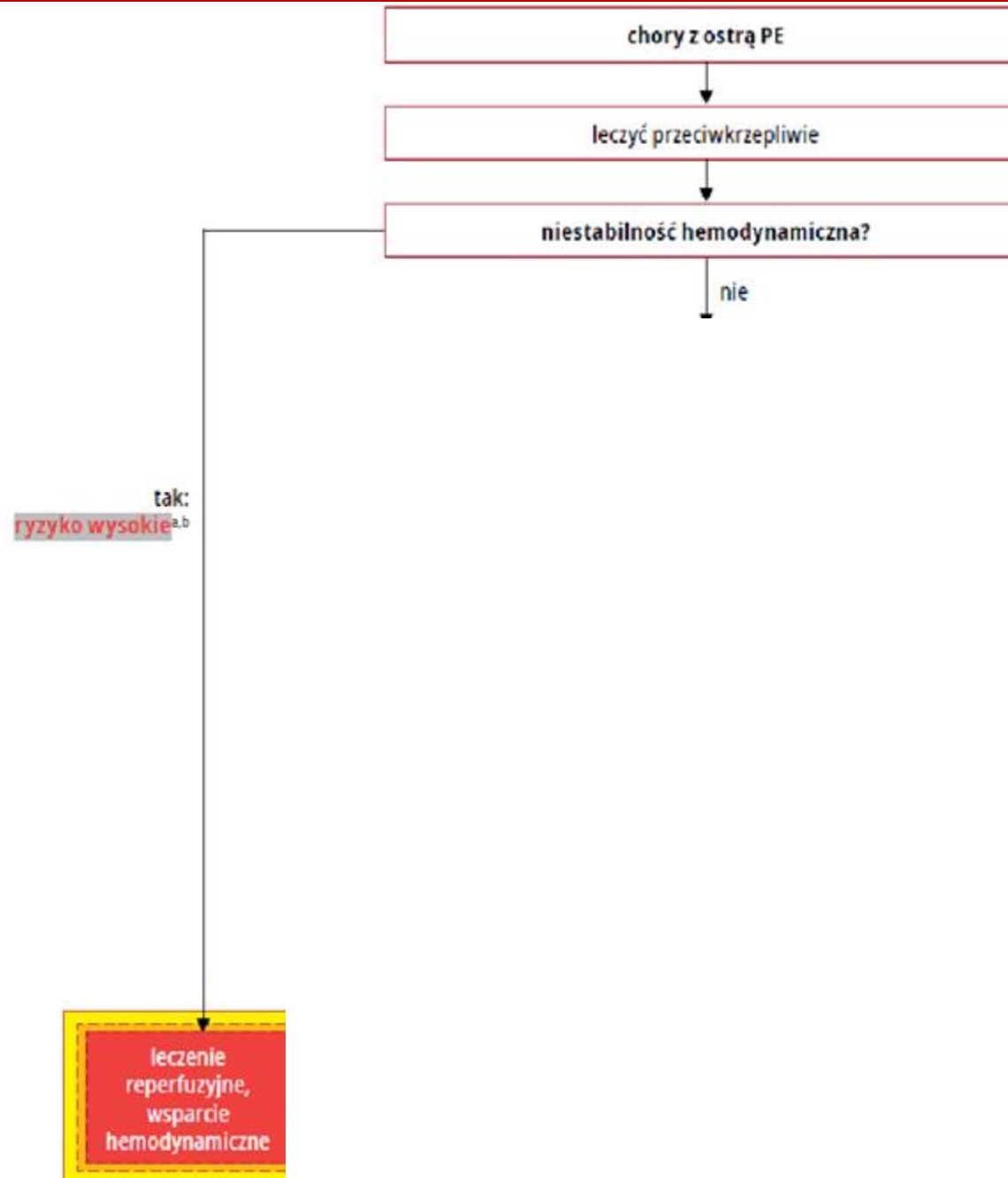
**TABELA 7.** Oryginalny i uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (Pulmonary Embolism Severity Index)

Parametr	Wersja oryginalna	Wersja uproszczona
wiek	wiek w latach	1 pkt (jeśli wiek >80 lat)
płeć męska	+ 10 pkt	–
nowotwór złośliwy	+ 30 pkt	1 pkt
przewlekła niewydolność serca	+ 10 pkt	1 pkt
przewlekła choroba płuc	+ 10 pkt	
tętno $\geq 110$ uderzeń/min	+ 20 pkt	1 pkt
skurczowe BP <100 mm Hg	+ 30 pkt	1 pkt
liczba oddechów >30/min	+ 20 pkt	–
temperatura <36°C	+ 20 pkt	–
zaburzenia świadomości	+ 60 pkt	–
saturation tlenem krwi tętniczej <90%	+ 20 pkt	1 pkt
<b>kategorie ryzyka*</b>		
	<b>klasa I: <math>\leq 65</math> pkt</b> bardzo niskie 30-dniowe ryzyko zgonu (0–1,6%) <b>klasa II: 66–85 pkt</b> niskie ryzyko zgonu (1,7–3,5%)	<b>0 pkt = 30-dniowe</b> ryzyko zgonu 1,0% (95% CI 0,0–2,1%)
	<b>klasa III: 86–105 pkt</b> pośrednie ryzyko zgonu (3,2–7,1%) <b>klasa IV: 106–125 pkt</b> wysokie ryzyko zgonu (4,0–11,4%) <b>klasa V: &gt;125 pkt</b> bardzo wysokie ryzyko zgonu (10,0–24,5%)	<b><math>\geq 1</math> pkt = 30-dniowe</b> ryzyko zgonu 10,9% (95% CI 8,5–13,2%)

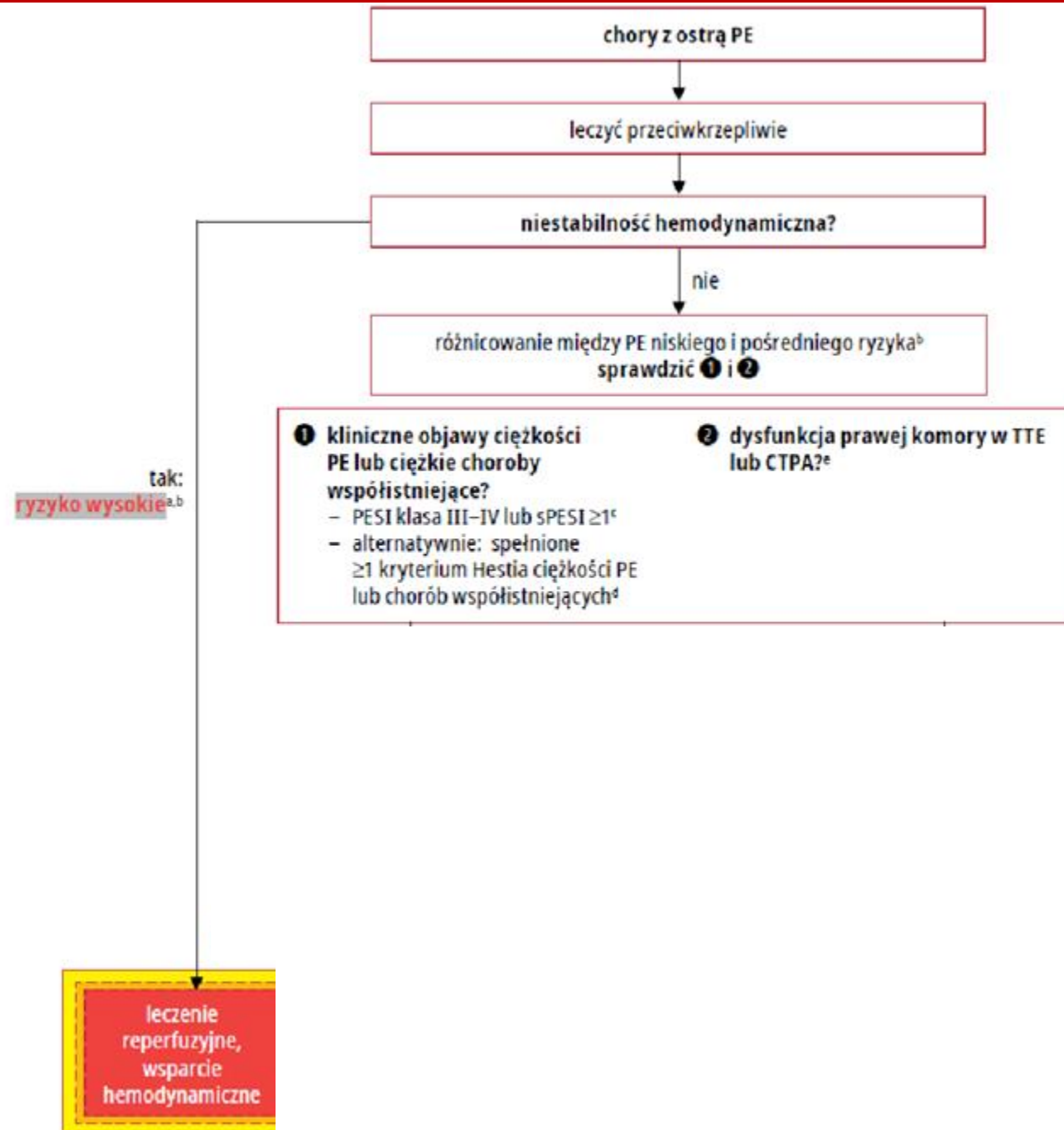


1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE

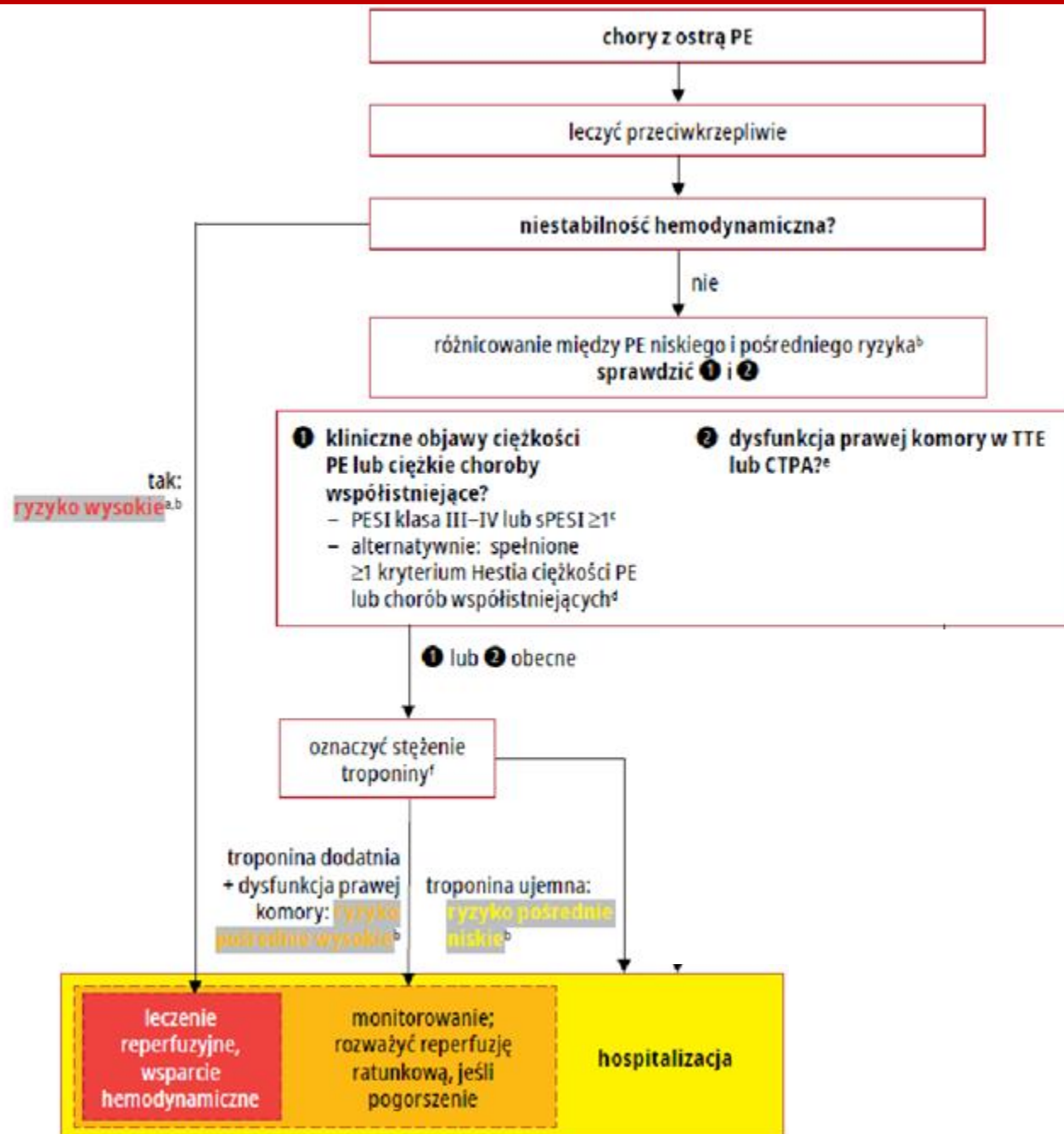
# Strategia postępowania w ostrej ZP w oparciu o ryzyko



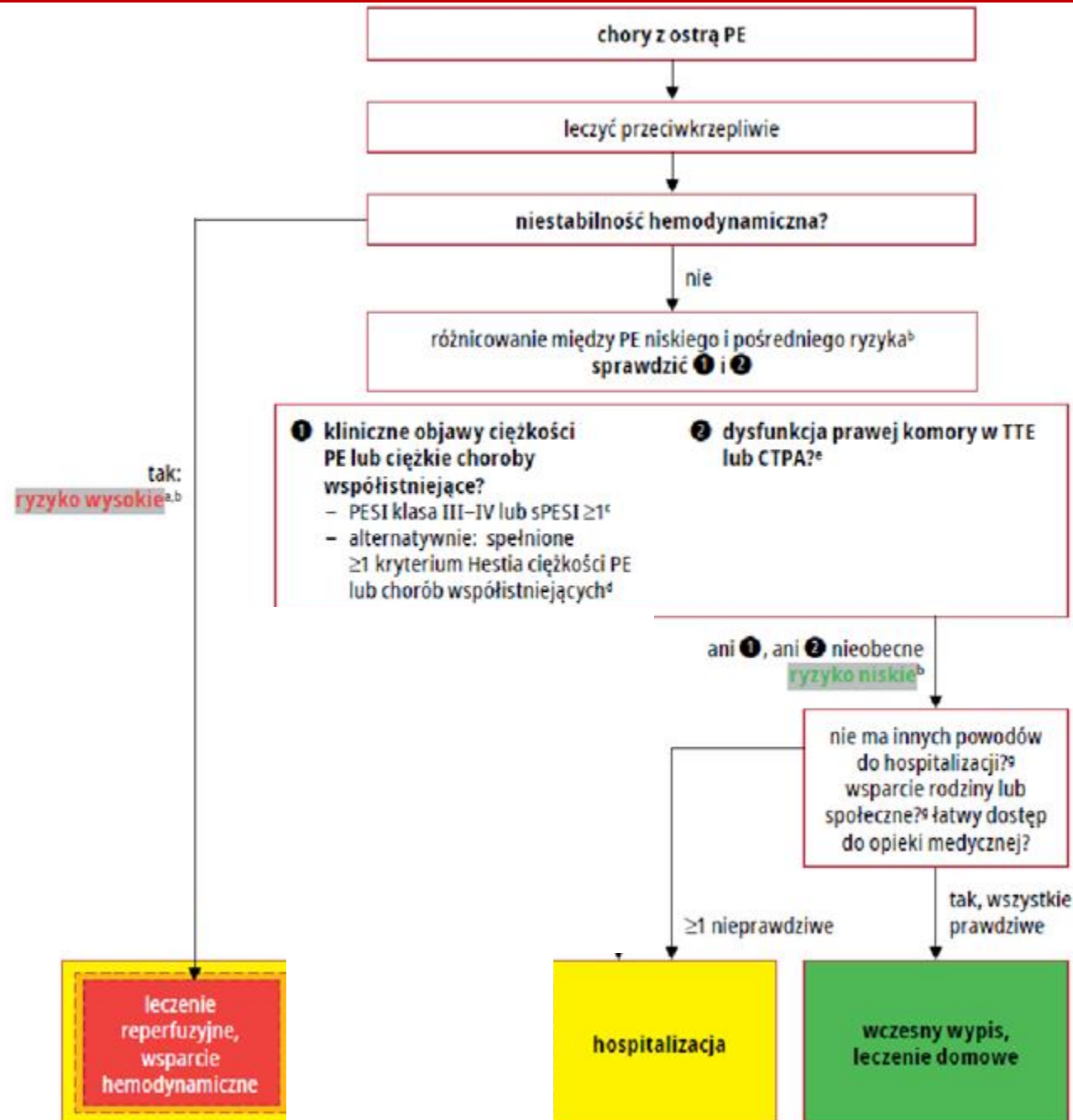
# Strategia postępowania w ostrej ZP w oparciu o ryzyko



# Strategia postępowania w ostrej ZP w oparciu o ryzyko



# Strategia postępowania w ostrej ZP w oparciu o ryzyko





1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE

## ZP - leczenie przeciwkrzepliwe

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego		
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE <sup>c</sup> , jeszcze w toku diagnostyki	I	C
Jeśli rozpoczyna się leczenie drogą parenteralną, zaleca się stosowanie LMWH lub fondaparynuksu (bardziej niż UFH) u większości pacjentów <sup>262,309-311</sup>	I	A
Przy rozpoczynaniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z PE, który kwalifikuje się do terapii NOAC (apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem lub rywaroksabanem), zaleca się wybór NOAC preferencyjnie w stosunku do VKA <sup>260,261,312-314</sup>	I	A
W razie leczenia chorych VKA zaleca się jednoczesne parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe do czasu uzyskania wartości INR 2,5 (zakres 2,0–3,0) <sup>313,310</sup>	I	A
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek <sup>d</sup> , w okresie ciąży i laktacji ani u chorych z zespołem antyfosfolipidowym <sup>260,261,312-314</sup>	III	C

## ZP - leczenie przeciwkrzepliwe

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego</b>		
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE <sup>c</sup> , jeszcze w toku diagnostyki	I	C
Jeśli rozpoczyna się leczenie drogą parenteralną, zaleca się stosowanie LMWH lub fondaparynuksu (bardziej niż UFH) u większości pacjentów <sup>262,309-311</sup>	I	A
Przy rozpoczynaniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z PE, który kwalifikuje się do terapii NOAC (apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem lub rywaroksabanem), zaleca się wybór NOAC preferencyjnie w stosunku do VKA <sup>260,261,312-314</sup>	I	A
W razie leczenia chorych VKA zaleca się jednoczesne parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe do czasu uzyskania wartości INR 2,5 (zakres 2,0–3,0) <sup>313,310</sup>	I	A
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek <sup>d</sup> , w okresie ciąży i laktacji ani u chorych z zespołem antyfosfolipidowym <sup>260,261,312-314</sup>	III	C



## ZP - leczenie przeciwkrzepliwe

Zalecenia dotyczące leczenia w ostrej fazie zatorowości płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego</b>		
Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym PE <sup>c</sup> , jeszcze w toku diagnostyki	I	C
Jeśli rozpoczyna się leczenie drogą parenteralną, zaleca się stosowanie LMWH lub fondaparynuksu (bardziej niż UFH) u większości pacjentów <sup>262,309-311</sup>	I	A
Przy rozpoczynaniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z PE, który kwalifikuje się do terapii NOAC (apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem lub rywaroksabanem), zaleca się wybór NOAC preferencyjnie w stosunku do VKA <sup>260,261,312-314</sup>	I	A
W razie leczenia chorych VKA zaleca się jednoczesne parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe do czasu uzyskania wartości INR 2,5 (zakres 2,0–3,0) <sup>315,316</sup>	I	A
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek <sup>d</sup> , w okresie ciąży i laktacji ani u chorych z zespołem antyfosfolipidowym <sup>260,261,312-314</sup>	III	C

# DLACZEGO NOAC?

	VKA	NOAC
Prewencja objawowej lub prowadzącej do zgonu nawrotowej VTE	✓	✓
Mniejsze ryzyko krwawienia, szczególnie śródczaszkowego	-	✓
Stała dawka w trakcie leczenia	-	✓
Brak konieczności monitorowania terapii	-	✓
Niskie ryzyko interakcji międzylekowych	-	✓
Brak ograniczeń dietetycznych	-	✓
Szybki efekt terapeutyczny	-	✓



# Obowiązujące (2019) schematy antykoagulacji w ZTP/ZŻ

## Antykoagulacja uwzględniająca NOACs<sup>1,2</sup>

Monoterapia<sup>3,4\*</sup>

Apiksaban 2 x 10 mg przez 7 dni, potem 2 x 5 mg

Riwaroksaban 2 x 15 mg przez 21 dni, potem 1 x 20 mg

Terapia sekwencyjna  
parenteralna i p.o.<sup>5,6</sup>

Dabigatran 2 x 150 mg, ale dopiero po  $\geq 5$  dniach leczenia heparyną

Edoxaban 60 mg OD

## Strategia tradycyjna<sup>1,2</sup>

Początkowa

UFH, LMWH,  
fondaparinux,  $\geq 5$  days

3 miesięczna

VKA (INR 2.0–3.0)  
 $\geq 3$  months

Overlap

Przedłużona

Long-term secondary prevention  
VKA (INR 2.0–3.0); indefinite with periodic assessment

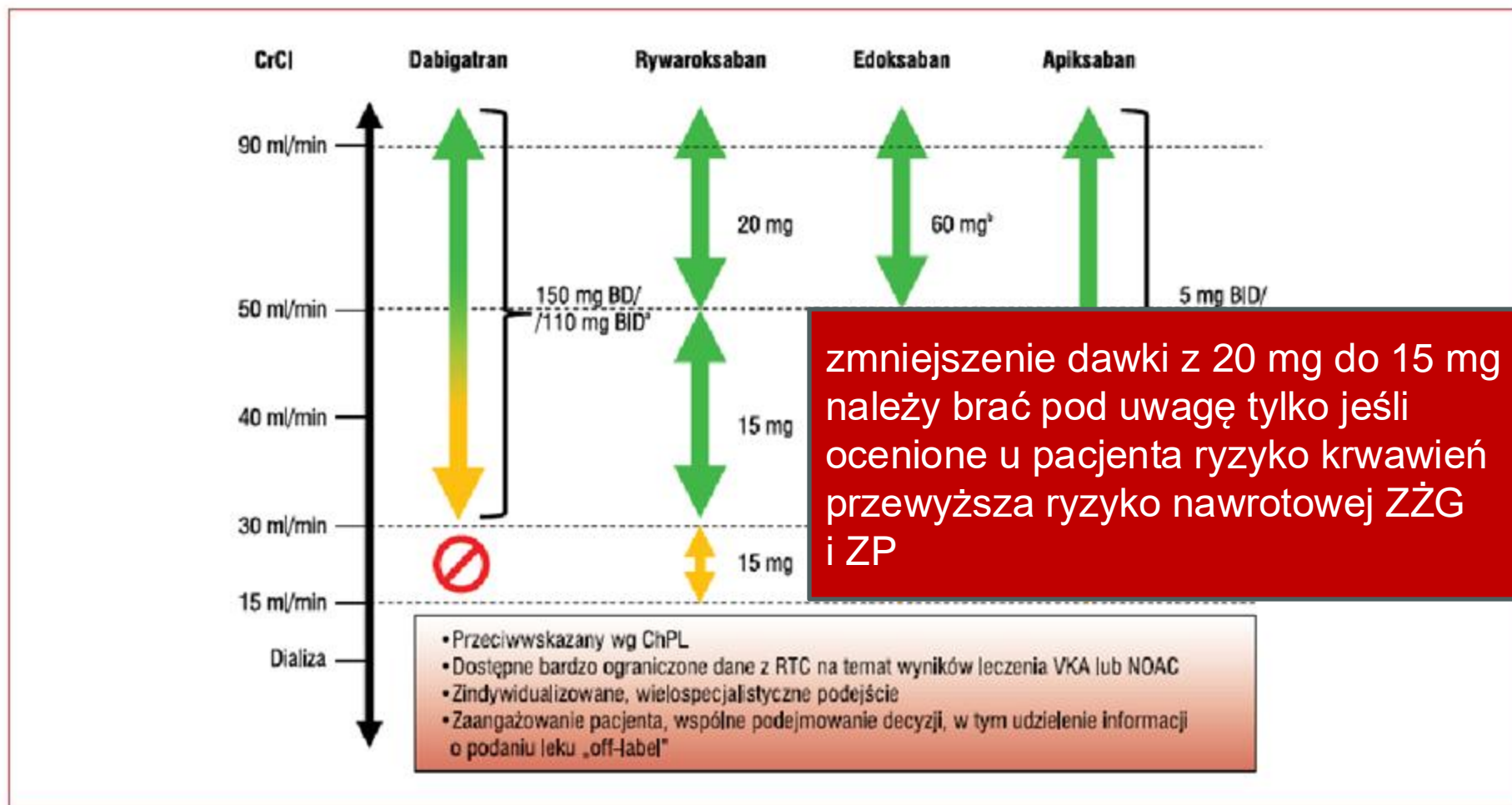
**Apixaban:** use with caution in severe renal impairment (CrCl 15–29 mL/min). Not recommended in CrCl <15 mL/min or in patients undergoing dialysis.<sup>3</sup>

**Rivaroxaban:** use with caution in severe renal impairment. Not recommended in CrCl <15 mL/min.<sup>4</sup>

**Dabigatran:** contraindicated in CrCl <30 mL/min.<sup>5</sup> **Edoxaban:** not recommended in CrCl <15 mL/min or in patients undergoing dialysis.<sup>6</sup>

*\*Extended treatment with apixaban and rivaroxaban should include 2.5 mg BID and 10 mg or 20 mg OD, respectively, according to SmPCs.*

*BID: twice daily; CrCl: creatinine clearance; DVT: deep vein thrombosis; INR: international normalised ratio; LMWH: low-molecular-weight heparin; NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OD, once daily; PE: pulmonary embolism; SmPC: summary of product characteristics; UFH: unfractionated heparin; VKA: vitamin K antagonist.*



**Rycina 7. Stosowanie NOAC według czynności nerek**

<sup>a</sup>110 mg BID u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (wg ChPL); <sup>b</sup>możliwe zastosowanie innych kryteriów zmniejszenia dawki (masa ciała ≤60 kg, jednocześnie silny inhibitor glikoproteiny P). Według ChPL EMA, edoksaban należy stosować u „pacjentów z wysokim CrCl wyłącznie po ostrożnej ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia” [473]. Szczegóły — zob. tekst; <sup>c</sup>2 × 2,5 mg wyłącznie w przypadku spełnienia 2 z 3 kryteriów: wiek ≥80 lat, masa ciała ≤60 kg, kreatynina ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l). Strzałki oznaczone kolorem pomarańczowym oznaczają ostrożne stosowanie; szczegóły — zob. tekst

Skróty: BID, dwa razy dziennie; CrCl, klirens kreatyniny; EMA, Europejska Agencja Leków; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; VKA, antagoniści witaminy K

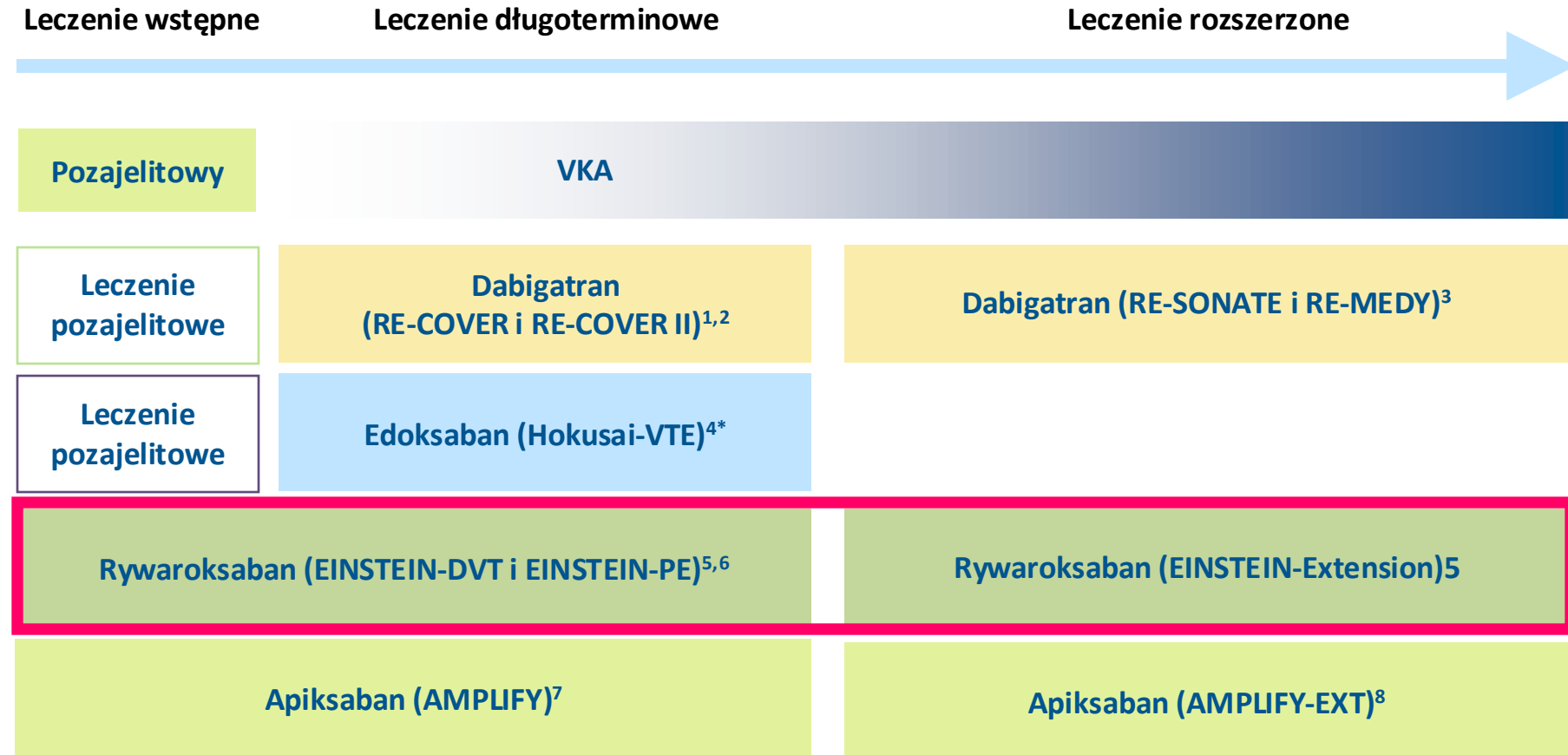


## Zalecenia dotyczące schematu leczenia i czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego w zatorowości płucnej u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z PE i nowotworem złośliwym należy rozważyć stosowanie LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 6 mies., bardziej niż VKA <sup>360-363</sup>	IIa	A
Należy rozważyć wybór edoksabanu alternatywnie do LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów bez nowotworu złośliwego zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym <sup>366</sup>	IIa	B
Należy rozważyć wybór rywaroksabanu alternatywnie do LMWH podskórnej w dawce dostosowanej do masy ciała u pacjentów bez nowotworu złośliwego zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym <sup>367</sup>	IIa	C
U pacjentów z PE i nowotworem złośliwym należy rozważyć przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego (poza okres pierwszych 6 mies.) <sup>c</sup> – bezterminowo lub do czasu wyleczenia nowotworu <sup>378</sup>	IIa	B
U pacjentów z nowotworem złośliwym należy rozważyć taki sam sposób postępowania w incydentalnej PE jak w objawowej, jeśli PE obejmuje gałęzie segmentalne lub bardziej proksymalne, liczne subsegmentalne naczynia albo pojedyncze naczynie subsegmentalne przy współistniejącej udokumentowanej DVT <sup>376,377</sup>	IIa	B

1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE

# Przegląd badań oceniających stosowanie leków z grupy NOAC w leczeniu ŻChZZ<sup>1–8</sup>



Wszystkie cztery leki z grupy NOAC zostały zarejestrowane w leczeniu ŻŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotom ŻŻG i ZP u osób dorosłych. Dodatkowe informacje można znaleźć w poszczególnych ChPL.

ŻŻG — zakrzepica żył głębokich; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K (ang. non-VKA oral anticoagulant); ZP — zatorowość płucna; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; VKA — antagonistą witaminy K (ang. vitamin K antagonist).

- Schulman et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–2352; 2. Schulman et al. *Circulation.* 2014;129:764–772; 3. Schulman et al. *N Engl J Med.* 2013;368:709–718;
- The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–1415; 5. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–2510;
- The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–1297; 7. Agnelli et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808; 8. Agnelli et al. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708.



# Doraźne leczenie ZZG i ZTP: projekt badań z zastosowaniem NOAC

Nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze, dlatego nie jest możliwe porównanie leków wprost.

NOAC	Badanie	Liczba pacjentów	Projekt	Czy przed zastosowaniem NOAC wymagany jest lek podawany pozajelitowo?	Dawkowanie NOAC	Czas trwania leczenia (miesiące)
Apiksaban	AMPLIFY <sup>1</sup>	5 395 ZZG: 3 532 PE: 1 836*	Podwójnie ślepa próba	Nie	Apiksaban 10 mg 2x/d przez 7 dni, następnie 5 mg 2x/d	6
Rywaroksaban	EINSTEIN-DVT <sup>2</sup>	ZZG: 3 449	Otwarta próba	Nie	Rywaroksaban 15 mg 2x/d przez 21 dni, następnie 20 mg raz na dobę	3, 6 lub 12 <sup>†</sup>
	EINSTEIN-PE <sup>3</sup>	PE: 4 832				
Dabigatran	RE-COVER <sup>4</sup>	2 539	Podwójnie ślepa próba	LMWH, UFH, lub fondaparynuks ≥ 5 dni	Dabigatran 150 mg 2x/d	6
	RE-COVER II <sup>5</sup>	2 568				
Edoksaban	Hokusai-VTE <sup>6</sup>	8 240 ZZG: 4 921 PE: 3 319*	Podwójnie ślepa próba	Enoksaparyna lub UFH ≥ 5 dni	Edoksaban 60 mg 1x/d <sup>‡</sup>	3–12 §

\*U pacjentów zgłaszających się z ZP możliwe jest również jednoczesne występowanie ZZG.

<sup>†</sup>Czas trwania leczenia został określony przez lekarza prowadzącego leczenie przed randomizacją. Większość pacjentów otrzymała 6 lub 12 miesięcy leczenia.

<sup>‡</sup>Pacjenci z masą ciała ≤ 60 kg lub CrCl 30–50 ml/min bądź pacjenci otrzymujący jednocześnie silne inhibitory Pgp otrzymywali 30 mg 1x/d.

<sup>§</sup>Czas trwania leczenia został określony przez lekarza prowadzącego leczenie w oparciu o cechy kliniczne i preferencje pacjenta.

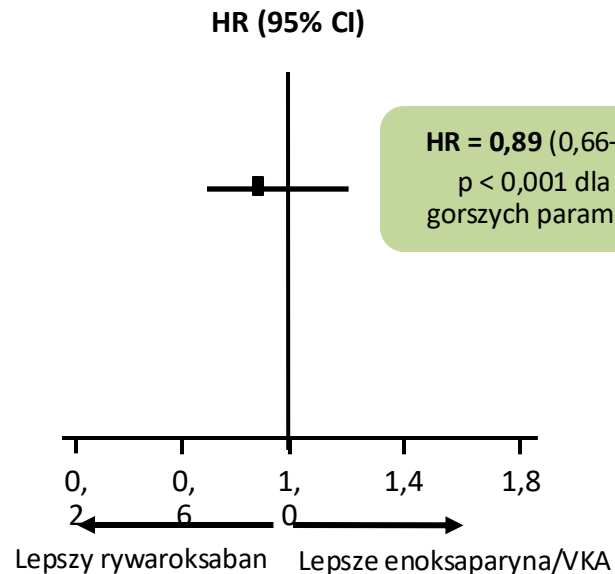
2x/d — 2 razy na dobę; CrCl — klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance); ZZG — zakrzepica żył głębokich; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low-molecular-weight heparin); NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K (ang. non-VKA oral anticoagulant); 1x/d — raz na dobę; P-gp — glikoproteina P (ang. P-glycoprotein); ZP — zatorowość płucna; UFH — heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin); ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Med. 2013;369:799–808; 2. Bauersachs et al. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–2510; 3. Büller et al. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–1297;

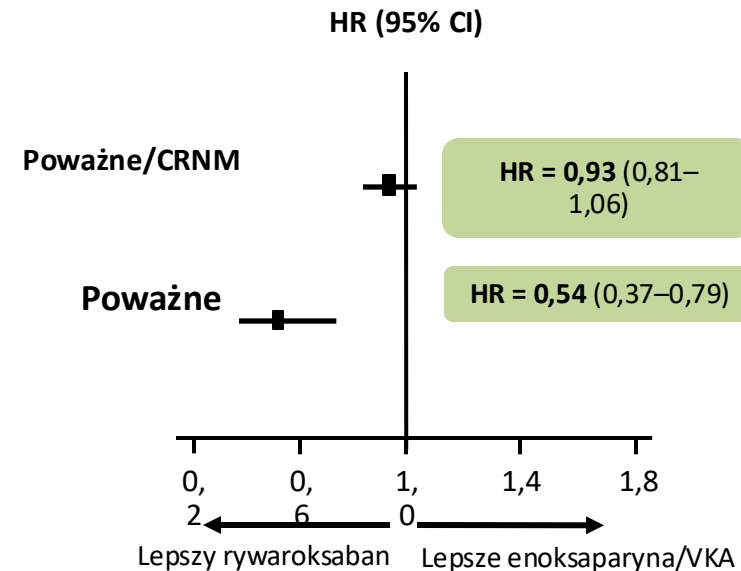
4. Schulman et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–2352; 5. Schulman et al. *Circulation.* 2014;129:764–772; 6. The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–1415

# Analiza zbiorcza badań EINSTEIN-DVT i -PE: rywaroksaban wykazywał co najmniej równoważność (ang. *non-inferiority*) względem enoksaparyny/VKA w odniesieniu do nawrotów ŻChZZ przy porównywalnym odsetku występowania poważnych krwawień lub krwawień CRNM.

Pierwszorzędowa miara skuteczności:  
Nawrotowa objawowa ŻChZZ\*



Miary oceny bezpieczeństwa:  
poważne krwawienie/krwawienie CRNM (pierwszorzędowa miara oceny bezpieczeństwa) oraz poważne krwawienie



\*Nawrotowa objawowa ŻChZZ obejmuje ZP prowadzącą do zgonu. Ponadto ZP uznawano za przyczynę zgonu, jeśli nie można było powiązać zgonu z udokumentowaną przyczyną, a katagoryczne wykluczenie ZP nie było możliwe.

CI — przedział ufności (ang. confidence interval); CRNM — klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne (ang. clinically relevant non-major); ŻŻG — zakrzepica żył głębokich; HR — hazard względny (ang. hazard ratio); ZP — zatorowość płucna;

VKA — antagonisty witaminy K (ang. vitamin K antagonist); ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Created from Prins et al. 2013<sup>1</sup>

# Profilaktyka nawrotów ZŻG i ZP: projekt badań z zastosowaniem NOAC

Nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze, dlatego nie jest możliwe porównanie leków wprost.

Lek badany	Badanie	Liczba pacjentów	Leczenie przed randomizacją	Dozowanie leku	Lek porównawczy	Czas trwania leczenia (miesiące)
Dabigatran	RE-SONATE <sup>1</sup>	1 343	6–18 miesięcy leczenia VKA lub dabigatranem	Dabigatran 150 mg 2x/d	Placebo	6
Rywaroksaban	EINSTEIN-EXT <sup>2</sup>	1 196	6 lub 12 miesięcy leczenia VKA lub rywaroksabanem	Rywaroksaban 20 mg 1x/d	Placebo	6 lub 12
Apiksaban	AMPLIFY-EXT <sup>3</sup>	2 482	6–12 miesięcy leczenia standardowego lub apiksabanem	Apiksaban 2,5 mg lub 5 mg 2x/d*	Placebo	12
Dabigatran	RE-MEDY <sup>1</sup>	2 856	3–12 miesięcy leczenia VKA lub dabigatranem	Dabigatran 150 mg 2x/d	Warfaryna INR 2,0–3,0	6–36

**\*Jedynie apiksaban w dawce 2,5 mg 2x/d jest zarejestrowany do stosowania w zapobieganiu nawrotom ZŻG/ZP<sup>4</sup>.**

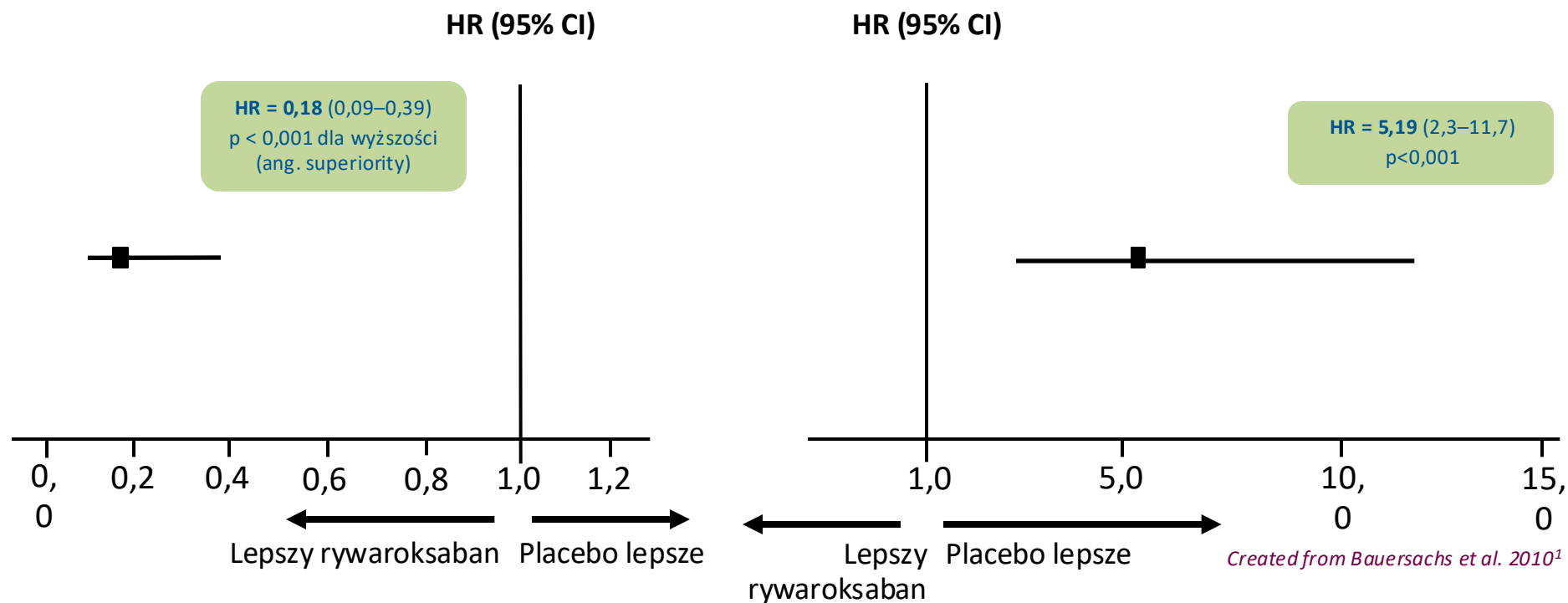
2x/d — 2 razy na dobę; ZŻG — zakrzepica żył głębokich; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio); NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K (ang. non-VKA oral anticoagulant); 1x/d — raz na dobę; ZP — zatorowość płucna; VKA — antagonisty witaminy K (ang. vitamin K antagonist).

1. Schulman et al. *N Engl J Med.* 2013;368:709–718; 2. Bauersachs et al. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–2510;
3. Agnelli et al. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708; 4. Apixaban SmPC. Available at <http://www.ema.europa.eu>.

# EINSTEIN-EXT: istotne ograniczenie nawrotów ŻChZZ przy wyższym ryzyku poważnych krwawień lub krwawień CRNM w przypadku rywaroksabanu w por. z placebo<sup>1</sup>

Pierwszorzędowa miara skuteczności:  
Nawrotowa objawowa ŻChZZ\*

Miara oceny bezpieczeństwa:  
Poważne<sup>†</sup> krwawienie lub krwawienie CRNM



Created from Bauersachs et al. 2010<sup>1</sup>

\*Nawrotowa ŻChZZ obejmuje ZP prowadzącą do zgonu. Ponadto ZP uznawano za przyczynę zgonu, jeśli nie można było powiązać zgonu z udokumentowaną przyczyną, a katagoryczne wykluczenie ZP nie było możliwe.

<sup>†</sup>Poważne krwawienie było pierwszorzędową miarą oceny bezpieczeństwa w badaniu EINSTEIN-EXT, jednak ocena HR była niemożliwa ze względu liczbę zdarzeń, przy odpowiednio 0 i 4 zdarzeniach w grupie placebo i grupie otrzymującej dabigatran (p = 0,11).

CI — przedział ufności (ang. confidence interval); CRNM — klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne (ang. clinically relevant non-major); HR — hazard względny (ang. hazard ratio); ZP — zatorowość płucna; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE



# Czynniki ryzyka ŻChZZ

Szacowane ryzyko nawrotu w perspektywie długoterminowej <sup>a</sup>	Kategoria czynnika ryzyka w odniesieniu do pierwszego incydentu PE <sup>b</sup>	Przykłady <sup>b</sup>
<b>niskie</b> (<3%/rok)	silne przejściowe lub odwracalne czynniki związane z >10-krotnym wzrostem ryzyka pierwszego incydentu VTE (w porównaniu z pacjentami bez tego czynnika ryzyka)	zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym trwającym >30 min unieruchomienie w łóżku w trakcie hospitalizacji (z wyłączeniem możliwości korzystania z toalety) przez ≥3 dni, spowodowane ostrą chorobą lub gwałtownym nasileniem choroby przewlekłej uraz ze złamaniami kości
<b>pośrednie</b> (3–8%/rok)	przejściowe lub odwracalne czynniki związane z ≤10-krotnym wzrostem ryzyka pierwszego incydentu VTE	małe zabiegi chirurgiczne (znieczulenie ogólne przez <30 min) hospitalizacja przez <3 dni z powodu ostrej choroby terapia estrogenowa/antykoncepcja ciąża lub połóg konieczność unieruchomienia w łóżku poza szpitalem przez ≥3 dni z powodu ostrej choroby uraz kończyny (bez złamania) związany z ograniczeniem poruszania się przez ≥3 dni długotrwały lot
	przetrwałe czynniki ryzyka niezwiązane z nowotworem złośliwym	choroba zapalna jelit czynna choroba autoimmunologiczna
	brak identyfikowalnego czynnika ryzyka	
<b>wysokie</b> (>8%/rok)		czynny nowotwór złośliwy ≥1 przebyty epizod VTE przy braku silnego przejściowego lub odwracalnego czynnika ryzyka zespół antyfosfolipidowy

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4): 543-603.

# CZAS TRWANIA ANTYKOAGULACJI W ZP

## Obowiązkowy

**3 miesiące**

Duży i usunięty czynnik ryzyka -  
zabieg ortopedyczny, uraz ze  
złamaniem kości

**3 miesiące**

**3 miesiące**

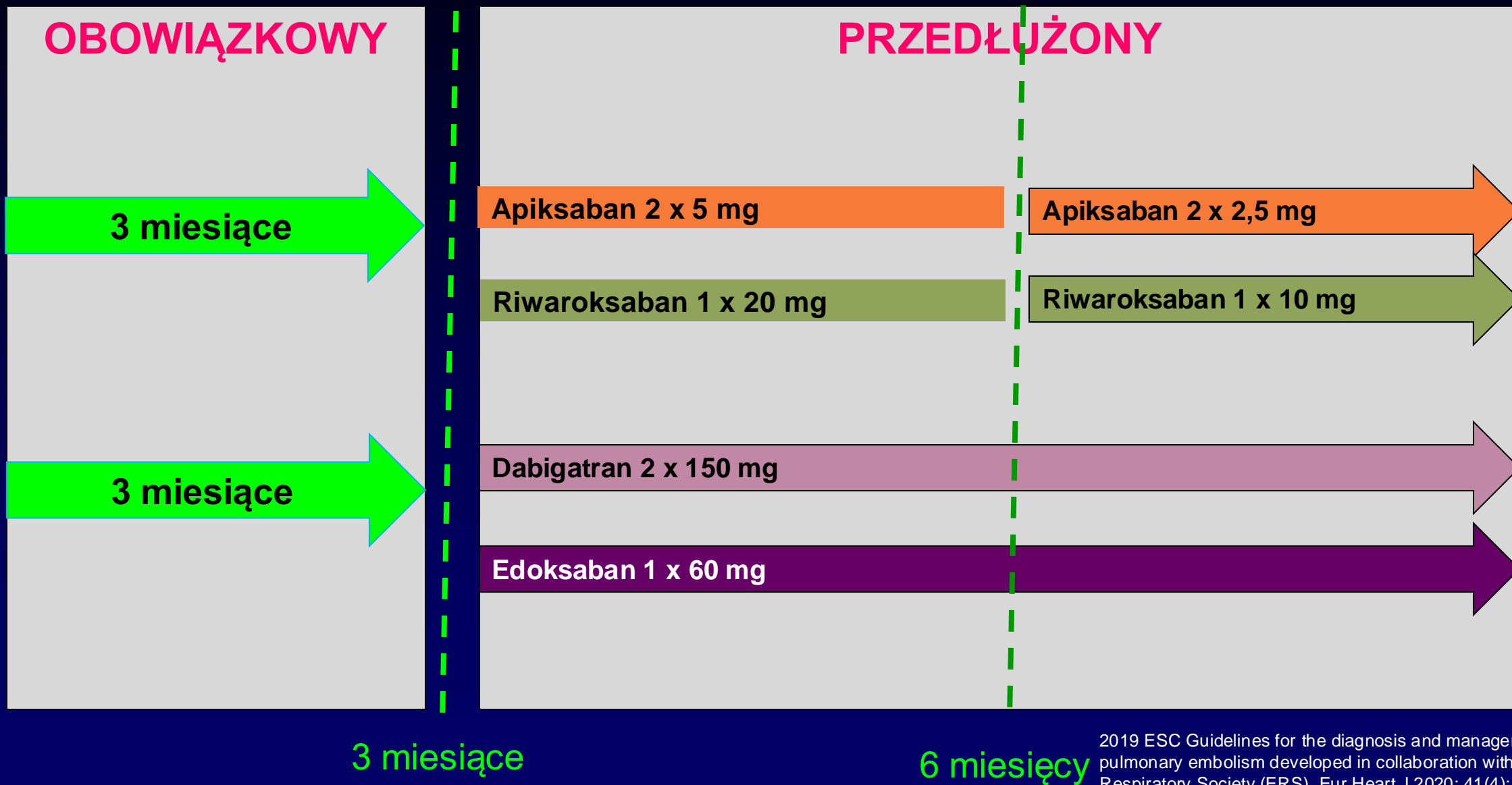
**3 miesiące**

## Przedłużony

Nawrót ZP/ZŻG (przy braku silnego przejściowego/odwracalnego czynnika)  
Czynny nowotwór złośliwy (do czasu wyleczenia nowotworu)  
Zespół antyfosfolipidowy.

Bez uchwytnych czynników ryzyka albo nieusuwalny czynnik ryzyka.  
Niedobór antytrombiny, białka C lub S.  
Homozygotyczny nosiciel czynnika V Leiden.

# NOAC w przedłużonej antykoagulacji



# Zwiększone ryzyko krwawienia

- zaawansowany wiek (> 75 rż.)
- przebyte krwawienie nie związane z odwracalną przyczyną / niedokrwistość
- czynny nowotwór złośliwy
- przebyty udar mózgu (krwotoczny lub niedokrwieny)
- przewlekła choroba nerek lub wątroby
- leki p-płytkowe / NLPZ
- inne ostre / przewlekłe choroby
- niedostateczna kontrola leczenia p-krzepliwego

1. Zatorowość płucna... JEST SIĘ CZEGO BAĆ
2. Zatorowość płucna... SPIRALA ŚMIERCI
3. Zatorowość płucna... CHORY NIESTABILNY
4. Zatorowość płucna... CHORY STABILNY
5. Zatorowość płucna... WSKAŹNIK CIĘŻKOŚCI
6. Zatorowość płucna... STRATEGIA POSTĘPOWANIA
7. Zatorowość płucna... LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE
8. Zatorowość płucna... DLACZEGO RIWAROKSABAN?
9. Zatorowość płucna... JAK DŁUGO LECZYĆ?
10. Zatorowość płucna... POSTĘPOWANIE ODLEGŁE



# Postępowanie odległe po ZP

