

STOP
ZAKRZEPICY!

Zakrzepica a nowotwór

**Praktyczny poradnik
dla pacjentów**



Piotr Rzepecki
Kinga Głogowska
Tomasz Chojnacki

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Hematologii

Wojskowy Instytut Medyczny
Warszawa

ZAKRZEPICA A NOWOTWÓR

Objawowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wykrywana jest u 15% chorych na nowotwory, zaś w badaniach autopsyjnych aż u 50%. U 8% pacjentów z nawracającą zakrzepicą w ciągu 2 lat rozwija się objawowa choroba nowotworowa. Roczne przeżycie od momentu rozpoznania choroby nowotworowej u pacjentów bez objawowej zakrzepicy wynosi 36%, zaś u pacjentów z zakrzepicą – jedynie 12% (u tych chorych jednocześnie odnotowano 5-krotnie niższe przeżycie 5-letnie). Nowotworami najczęściej inicjującymi zakrzepicę są: rak trzustki i rak płuca (aż u 30% chorych); rak żołądka (u 15%); rak jelita grubego (u 3–10%); rak jajnika, macicy, prostaty i piersi (2–7%). Objawowa zakrzepica u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową jest „wskaźnikiem” jakości życia pacjentów i ma związek z długością życia¹.

Choroba nowotworowa jest czynnikiem ryzyka wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wiedza na ten temat może pomóc Ci lepiej zapobiegać zakrzepicy i uniknąć poważnego powikłania.

ZAKRZEPICA A NOWOTWORY - PODSTAWOWE FAKTY

Zakrzepica żylna lub zatorowość płucna występuje aż u 20% chorych na nowotwór złośliwy. Jest to spowodowane między innymi:

- aktywnością komórek nowotworowych, które pobudzają lub wytwarzają czynniki odpowiedzialne za nadmierne krzepnięcie krwi;
- stosowaniem niektórych leków (w ramach chemioterapii), które zwiększają krzepliwość krwi;
- koniecznością wykonania rozległych operacji, które wraz z towarzyszącym znacznym osłabieniem chorego doprowadzają do długotrwałego przebywania w łóżku i znacznego ograniczenia poruszania się.

ŻChZZ jest też niestety częstą przyczyną zgonów osób z chorobą nowotworową. Nierzadko zdarza się, że do zgonu dochodzi w sytuacji, gdy choroba nowotworowa jest mało zaawansowana i możliwa do wyleczenia, a chory umiera z powodu niez rozpoznania zakrzepicy żylnnej lub zatorowości płucnej.

Dlatego bardzo istotne jest, aby każdy pacjent chorujący na nowotwór złośliwy wiedział o możliwości wystąpienia takiego powikłania i zgłosił się do lekarza, jeśli zauważy niepokojące objawy.

1. OBJAWY ZAKRZEPICY ŻYL KOŃCZYN DOLNYCH

W zależności od miejsca, w którym ulokował się zakrzep, wyróżnia się dwie główne postaci zakrzepicy:

- zakrzepicę dystalną** – jest częstsza i związana z najmniejszym ryzykiem zatorowości płucnej; zakrzep ulokowany jest w żyłach głębokich podudzia, czyli obejmuje odcinek od stopy do mniej więcej dołu podkolanowego;





zakrzepicę proksymalną – występuje nie-
co rzadziej, ale związana
jest z wysokim ryzykiem groź-
nych powikłań; zakrzep występuje
w żyłach leżących od dołu podkola-
nowego aż do bioder, a nawet wyżej,
czyli w tak zwanej żyły głównej dol-
nej (głównej żyły biegnącej w jamie
brzuszej, doprowadzającej krew
z kończyn dolnych do serca).

Objawy zakrzepicy żyłnej wynikają
głównie z faktu, że zakrzep utrudnia
odpływ krwi z danego miejsca. Jeśli to
utrudnienie jest niewielkie, objawów
może nie być lub mogą być one bardzo
dyskretne. Ocenia się, że aż do $\frac{2}{3}$ przy-
padków zakrzepicy przebiega bezobja-
wowo i w zdecydowanej większości do-
tyczy mniej groźnej zakrzepicy dystal-
nej. Jeśli natomiast objawy występują,
to w około $\frac{3}{4}$ przypadków wiążą się z za-
krzepicą proksymalną.

Najbardziej typowym i charakterystycz-
nym objawem zakrzepicy żyłnej jest
**obrzęk lub pogrubienie podudzia albo
całej kończyny**. Niekiedy można mieć
wątpliwości, czy różnica między
kończynami nie jest złudze-
niem i wtedy najłatwiej jest
po prostu zmierzyć ob-
wód obu kończyn.



Różnica obwodu powyżej 2 cm pomię-
dzy kończynami potwierdza ten objaw.
Obrzęk może mieć charakter ciastowaty,
co oznacza, że po ucisku obrzękniętego
miejsca w skórze tworzą się dołeczki.

Kolejnym częstym objawem jest **ból koń-
czyny**, który może być odczuwany przy
chodzeniu (typowo w łydce) albo może
występować również w spoczynku. Dla
lekarza typowa jest bolesność uciskowa,
to znaczny ból występujący przy badaniu
i uciskaniu chorej kończyny. Inne objawy
to: **nadmierne ucieplenie kończyny** (najła-
twiej je stwierdzić dotykając obu kończyn)
oraz **poszerzenie żył powierzchownych**
(dostrzegamy na kończynie więcej żył po-
wierzchnych, są one większe i szersze).

Ze względu na fakt, że zakrzepica może wywoływać miejscowy stan zapalny, z czasem mogą się dołączyć takie objawy, jak **zaczerwienienie skóry oraz gorączka lub stan podgorączkowy**.

Warto pamiętać, że wymienione objawy mogą świadczyć o innych stanach chorobowych, takich jak np. uszkodzenie mięśnia lub ścięgna po urazie, obrzęk chłonny, przewlekła niewydolność żylna, zapalenie tkanki podskórnej lub róża (zakaźna choroba skóry wywołana przez paciorkowce).

2. OBJAWY ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Najgroźniejszym powikłaniem zakrzepicy żył głębokich jest zatorowość płucna. Jest to sytuacja, gdy zakrzep krwi lub jego część przemieści się naczyniami do serca, a stamtąd do tętnic płucnych, co prowadzi do ich częściowego lub całkowitego zatkania. Dochodzi do znacznego utrudnienia przepływu krwi przez płuca, przez co krew nie może się tam właściwie utleniać, aby zaopatrzyć w tlen wszystkie narządy.

Najczęstszym objawem zatorowości płucnej jest duszność, występująca u ok. 70–80% chorych, czasem



opisywana przez pacjentów jako uczucie „braku tchu”, „braku powietrza” lub „krótki oddech”. Może pojawiać się w spoczynku lub w trakcie wysiłku. Typowo w tej chorobie duszność występuje nagle, w ciągu minut lub godzin.

Kolejnym częstym objawem (ok. 50% chorych) jest ból w klatce piersiowej. Najczęściej jest to ból piekący lub kłujący, zazwyczaj dobrze zlokalizowany, jednostronny, nasilający się przy głębokim wdechu lub kaszlu. Ból będący objawem zatorowości płucnej może niekiedy przypominać ból wieńcowy. To znaczy, być bardziej rozlany, gniotący lub uciskający, bez nasilenia z wdechem lub kaszlem. Niemniej, u ok. 30% występuje **suchy kaszel**.

Inne objawy to: **krwioplucie** (odkrtuszanie wydzieliny z krwią), **nasilenie duszności w pozycji leżącej, świszczący oddech, przyspieszony oddech, przyspieszone tętno** (powyżej 90/min).

Objawem najbardziej niepokojącym jest **nagły spadek ciśnienia** (spadek ciśnienia skurczowego poniżej 90 mmHg lub o więcej niż 40 mmHg, na przykład spadek ciśnienia ze 160/100 mmHg do 110/80 mmHg), który utrzymuje się powyżej 15 minut i który najczęściej wskazuje na ciężki przebieg choroby. Spadek ciśnienia jest zazwyczaj odczuwany jako nagłe **zastąpienie lub omdlenie**. Objaw ten dotyczy ok. 10% chorych.

Należy podkreślić, że podobnie jak zakrzepica, zatorowość może również przebiegać bezobjawowo.

3. ROZPOZNAWANIE

Rozpoznawanie zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej u chorego z nowotworem oparte jest na podobnych zasadach i metodach jak u pozostałych osób. W pierwszej kolejności lekarz dokonuje oceny objawów klinicznych, biorąc jednocześnie pod uwagę czynniki ryzyka. Jeśli prawdopodobieństwo choroby jest małe lub średnie, lekarz zleca badanie D-dimerów we krwi. D-dimery to produkty rozkładu fibryny, których stężenie w przypadku występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatoro-

wej jest zwiększone. Jeśli wynik tego badania będzie ujemny, jest to wystarczające do wykluczenia choroby, natomiast wynik dodatni nie potwierdza choroby – wówczas lekarz zleca badania USG żył, które ostatecznie potwierdza bądź wyklucza chorobę.

W przypadku chorych na nowotwory istnieją jednak pewne odstępstwa w diagnostyce. Dotyczy to głównie oznaczania **D-dimerów**. Ich stężenie jest bowiem podwyższone nie tylko w przypadku zakrzepicy żyłnej, ale również w wielu innych stanach, do których należą między innymi nowotwory złośliwe. Dlatego najczęściej **nie ma sensu wykonywanie tego badania u chorych na nowotwory**, gdyż stężenie D-dimerów będzie u nich i tak podwyższone. Dlatego w tej grupie w pierwszej kolejności wykonuje się badania obrazowe (USG żył kończyn dolnych lub angio-TK tętnic płucnych).

4. PROFILAKTYKA

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ to takie działania, które mają na celu zapobieganie wystąpieniu tej choroby. Mogą one opierać się na tak zwanych metodach mechanicznych (np. przerywany ucisk kończyn)

lub stosowaniu leków przeciwkrzepliwych w dawkach profilaktycznych, które są niższe niż dawki stosowane w leczeniu.

Chorzy z nowotworem złośliwym leczeni zachowawczo (nieoperacyjnie)

U chorych leczonych **ambulatoryjnie (w ramach poradni)**, przyjmujących chemioterapię w domu (w postaci np. tabletek czy zastrzyków podskórnych) o zastosowaniu profilaktyki decydują dodatkowe czynniki ryzyka. Należą do nich:

- przebyta ŻChZZ;
- unieruchomienie (czyli długotrwałe przebywanie w łóżku, ograniczone poruszanie się);
- stosowanie leków z zakresu chemioterapii działających prozakrzepowo (np. bewacyzumabu, talidomidu, lenalidomidu, tamoksyfenu);
- stosowanie erytropoetyny lub darbe-poetyny (leków pobudzających wytwarzanie czerwonych krwinek, stosowanych wspomagająco w chemioterapii).

W przypadku występowania powyższych czynników ryzyka chory powinien stosować profilaktykę przeciwzakrzepową.

Do bardziej szczegółowej oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ w tej grupie chorych opracowano skalę ryzyka Khorany, którą można się kierować również jeśli chodzi o stosowanie profilaktyki. Skala ta w ocenie ryzyka uwzględnia umiejscowienie raka, liczbę płytek krwi przed chemioterapią, poziom hemoglobiny, liczbę leukocytów oraz wskaźnik masy ciała.







U chorych leczonych nieoperacyjnie, ale przebywających **w szpitalu**, bierze się pod uwagę również inne czynniki ryzyka (podsumowane w Skali Padewskiej Oceny Ryzyka), takie jak czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub



z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy), przebyta ŻChZZ, przewidywana konieczność przebywania w łóżku (unieruchomienie) przez co najmniej 3 dni, rozpoznana trombofilia, niedawny (do 1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny, wiek co najmniej 70 lat, niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu, ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna, otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) i leczenie hormonalne.

Chorzy z aktywną chorobą nowotworową leczeni w szpitalu będą mieli w ogromnej większości wskazania do leczenia profilaktycznego, ponieważ ryzyko wystąpienia u nich żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jest bardzo wysokie.

Do metod profilaktyki przeciwzakrzepowej należą:

-  metody mechaniczne
 -  pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku (PSU),
 -  urządzenie do przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP);
-  leki
 -  heparyny (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa),
 -  antagoniści witaminy K – acenokumarol, warfaryna.

Metodę profilaktyki każdorazowo musi dobrać lekarz, kierując się m.in. możliwościami chorego oraz ryzykiem powikłań (szczególnie nadmiernych krwawień). Większości chorych zaleca się stosowanie, o ile to możliwe, leków z grupy heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych.



Chorzy z nowotworem złośliwym leczeni operacyjnie

W tej grupie chorych również można ocenić dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ, jednak należy przyjąć, że praktycznie każdy chory będzie miał wskazania do leczenia profilaktycznego. Zaleca się przyjmowanie heparyny

(drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) przez okres co najmniej 7–10 dni po zabiegu. W przypadku dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ (takim czynnikiem jest już sama choroba nowotworowa), można rozważyć wydłużenie takiej profilaktyki nawet do 4 tygodni.

Obecnie uważa się, że terapia heparyną powinna być stosowana łącznie z pończochami o stopniowanym ucisku. Pończochy powinni stosować w profilaktyce wszyscy pacjenci, którzy nie mają do tego przeciwwskazań. Przeciwwskazaniami są: obwód uda powyżej 81 cm oraz nietrzymanie moczu.

5. LECZENIE

Należy podkreślić, że leczenie ŻChZZ u pacjentów z chorobą nowotworową różni się od leczenia jej u osób bez współistniejącego nowotworu. Różnice te odnoszą się zarówno do rodzaju terapii (wybór leku przeciwkrzepliwego i jego dawkowanie), jak i czasu jej trwania.

Zaleca się, aby wszyscy chorzy byli leczeni heparyną drobnocząsteczkową zarówno w okresie wstępnym (pierwsze 5–10 dni leczenia świeżo wykrytej zakrze-

picy żył głębokich lub zatorowości płucnej), jak i długoterminowo. Leczenie długoterminowe heparyną drobnocząsteczkową w przypadku pacjentów z aktywnym nowotworem powinno trwać co najmniej 6 miesięcy.

Uważa się, że dawka heparyny drobnocząsteczkowej powinna wynosić 100% dawki leczniczej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia i 75% dawki leczniczej w następnych miesiącach. Leki z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) mogą być stosowane w leczeniu długoterminowym jedynie wtedy, gdy leczenie przy użyciu heparyny jest z różnych powodów niemożliwe.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie ustalono natomiast:



Jak postępować z chorymi, którzy ukończyli 6-miesięczną terapię heparyną drobnocząsteczkową, a mają ciągle aktywną chorobę nowotworową. Czy powinni dalej przyjmować heparynę, czy zastąpić ją doustnym antykoagulantem (acenokumarol, warfaryna).



Co robić z chorymi po wydłużonej terapii heparyną drobnocząsteczkową, których uznano za wyleczonych z choroby nowotworowej – czy kontynuować leczenie.

Większość ekspertów uważa, że leczenie powyżej 6 miesięcy przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej lub antagonistów witaminy K powinno być rozważone u pacjentów z nadal aktywną chorobą nowotworową lub nadal leczonych chemioterapią.

Inne formy leczenia ŻChZZ to:



Leczenie trombolityczne – w przypadku chorych na nowotwór złośliwy wykorzystywane bardzo rzadko, ze względu na bardzo wysokie ryzyko krwawienia. Może być stosowane w ciężkich stanach (zatorowość płucna wysokiego ryzyka, masywna zakrzepica w kończynie dolnej utrudniająca odpływ krwi), po starannym wykluczeniu przeciwwskazań do leczenia.



Tak zwane nowe leki przeciwkrzepliwe (np. rywaroksaban, dabigatran, apiskaban, endoksaban) – są to leki doustne, chętnie wykorzystywane w innych sytuacjach pomagających leczeniu przeciwkrzepliwego z racji



wygodnego stosowania. Na dzień dzisiejszy uważa się, że **nie powinny być stosowane u chorych z ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej**, a wynika to faktu, że nie ma do tej pory badań, które potwierdzałyby ich skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie chorych.



Filtry naczyniowe –

metoda obecnie rzadko stosowana i raczej unikana. Założenie filtra do żyły głównej dolnej jako jedyna metoda leczenia jest uzasadnione jedynie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia farmakologicznego. Może być również rozpatrywana jako dodatek do standardowego leczenia farmakologicznego w przypadku nawracającej zakrzepicy albo narastania istniejącego zakrzepu pomimo optymalnej terapii przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej.



Sytuacje szczególne, które należy uwzględnić w leczeniu to:

1. Pacjenci z małopłytkowością

Obniżona liczba płytek krwi jest dość częstym problemem u osób z chorobą nowotworową (może ona wynikać z samej choroby, a także ze stosowanej chemioterapii) i komplikuje leczenie przeciwkrzepliwe. Pełne, lecznicze dawki heparyny drobnocząsteczkowej mogą być stosowane u pacjentów z liczbą płytek powyżej 50 000/ μl przy braku skłonności do nad-

miernych krwawień. Przy liczbie płytek poniżej 50 000/ μl decyzję o zastosowaniu terapeutycznych dawek podejmuje się każdorazowo po wnikliwej analizie. Powyższa uwaga odnosi się również do stosowania innych leków przeciwkrzepliwych (np. antagonistów witaminy K).




2. Pacjenci z niewydolnością nerek

Postępowanie u takich chorych zależy od stopnia niewydolności nerek. W przypadku klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min/ m^2 heparyna drobnocząsteczkowa

nie powinna być stosowana. Zaleca się wówczas przyjmowanie leków z grupy antagonistów witaminy K.

W trakcie leczenia przeciwkrzepliwego może dojść do nawrotu zakrzepicy.

Przyczyną tego może być:

-  niestosowanie się chorego do zaleceń, pomijanie dawek zaleconego leku (sytuacje niestety dość częste);
-  wystąpienie małopłytkowości indukowanej heparyną, rzadkiego powikłania leczenia heparyną, które wymaga zmiany podawanego leku;
-  miejscowego ucisku na naczynia spowodowanego guzem, czyli nowotworem.

Po wykluczeniu tych przyczyn lekarz może rozważyć zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej o 25–30%, co często przynosi dobry efekt, lub założenie filtra naczyniowego – metoda obecnie dość kontrowersyjna, zarezerwowana dla szczególnych przypadków.

Na zakończenie chcemy podkreślić, że chorzy z nowotworem mają również zwiększone ryzyko znacznego krwawienia (jak chociażby

w przypadku wspomnianej wyżej małopłytkowości), dlatego niejednokrotnie decyzja o zastosowanym leczeniu czy profilaktyce przeciwkrzepliwej jest trudna dla lekarza i musi być podejmowana indywidualnie dla każdego chorego.

Podsumowując: chorzy z nowotworem złośliwym mają wysokie ryzyko wystąpienia ŻChZZ, dlatego bardzo ważne jest, aby posiadali na ten temat rzetelną wiedzę, co umożliwi szybsze zgłoszenie się do lekarza w przypadku niepokojących objawów i być może niejednokrotnie uratuje choremu życie².



1. Ziaja K, et al. Heparyny drobnocząsteczkowe w pierwotnej i wtórnej profilaktyce okołoperacyjnej oraz leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z nowotworem złośliwym. *Chirurgia Polska* 2013, 2(15): 105–110.

2. Rzepecki P, Głogowska K, Chojnacki T. O zakrzepicy żyłnej – praktyczny poradnik dla pacjentów i lekarzy rodzinnych. *Medical Communications* 2015.

STOP
ZAKRZEPICY

Grant edukacyjny



Wydawca



Medical Communications Sp. z o.o.
ul. Powsińska 34
02-918 Warszawa

ISBN: 978-83-940173-8-5

WPOLFRA1115142/12/2015