

Zasady leczenia wstępnego i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zatorze tętnicy płucnej

Guidelines for primary treatment and secondary antithrombosis prevention of pulmonary embolism

Maciej Kostrubiec, Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Ostra zatorowość płucna prowadzi do gwałtownego wzrostu ciśnienia w naczyniach płucnych i przeciążenia prawej komory serca. O wyborze metody leczenia decyduje stopień zaburzeń hemodynamicznych i wynikające z tego ryzyko zgonu. Pacjenta w stanie stabilnym leczy się przede wszystkim przeciwzakrzepowo, natomiast chorzy z hipotonią, we wstrząsie wymagają natychmiastowego odblokowania tętnic płucnych, co uzyskuje się, podając leki trombolityczne lub wykonując embolektomię przeszskórną albo chirurgiczną. Drugim istotnym problemem jest czas wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Decydujące znaczenie ma w tym przypadku ryzyko nawrotu zakrzepicy, oceniane obecnie głównie na podstawie pierwotnej przyczyny żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz coraz częściej — stężenia D-dimeru miesiąc po odstawieniu leków przeciwzakrzepowych.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, ocena ryzyka zgonu, leczenie, wtórna profilaktyka

Hematologia 2010; 1: 126–135

Abstract

Acute pulmonary embolism leads to sudden increase of pressure in pulmonary arteries and overload of the right ventricle. The management of pulmonary embolism depends on hemodynamic deterioration and consequent risk of death. All patients should be anticoagulated, however, subjects with hypotonia, in shock demand immediate resolving of thromboembolic obstruction of pulmonary arteries with thrombolysis or surgery/percutaneous embolectomy. The duration of secondary prophylaxis is a second important problem. The assessment of the risk of recurrent embolism is crucial and currently is based on primary reason of thromboembolic disease and on concentration of D-dimer one month after cease of anticoagulation.

Key words: pulmonary embolism, risk assessment of death, treatment, secondary prophylaxis

Hematologia 2010; 1: 126–135

Wprowadzenie

Ostra zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) jest jedną z najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego. Zamknięcie płucnego łożyska naczyniowego przez skrzepliny prowadzi do gwałtownego wzrostu ciśnienia w naczyniach płucnych i dużego przeciążenia prawej komory (RV, *right ventricle*). Konsekwencją może być powstanie ostrej, zagrażającej życiu, ale potencjalnie odwracalnej niewydolności RV. Śmiertelność w ostrej PE waha się w granicach 7–11% [1]. Jednak do większości zgonów (> 90%) dochodzi u pacjentów z nierozpoznaną ostrą PE, którzy są pozostawieni bez właściwego leczenia [2]. Drugim elementem poza właściwym rozpoznaniem, decydującym o wyborze metody leczenia, jest ocena ryzyka zgonu z powodu PE. Natomiast o czasie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej decyduje ryzyko nawrotu zakrzepicy.

Stratyfikacja ryzyka w ostrej PE

W ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2008 roku [3] zdefiniowano ryzyko wczesnego zgonu związanego z ostrą PE jako prawdopodobieństwo zgonu podczas hospitalizacji lub w ciągu 30 dni od przyjęcia (tab. 1). Wyróżniono trzy grupy wskaźników przydatnych do określenia ryzyka zgonu: objawy kliniczne (wstrząs lub hipotonia definiowana jako ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego \geq 40 mm Hg trwający > 15 minut, niespowodowany arytmia, hipowolemią lub sepsą), objawy dysfunkcji RV

(powiększenie RV, hipokineza lub przeciążenie w badaniu echokardiograficznym; powiększona RV w tomografii komputerowej; podwyższenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*] lub N-końcowego fragmentu BNP; podwyższone ciśnienie podczas cewnikowania prawego serca) oraz objawy uszkodzenia mięśnia sercowego (podwyższone stężenia troponiny I lub T).

Pacjenci z ostrą PE we wstrząsie lub z hipotonią są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu, zaś chorzy z zachowanym skurczowym ciśnieniem tętniczym tworzą grupę niewysokiego ryzyka. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka stanowią 5–10% osób z ostrą PE, przy czym śmiertelność w tej grupie przekracza 15% [4]. Grupa pacjentów niewysokiego ryzyka dzieli się na chorych obciążonych niskim lub umiarkowanym ryzykiem zgonu z powodu ostrej PE. U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stwierdza się przynajmniej jeden z wykładników dysfunkcji i/lub uszkodzenia RV, zaś prawidłowa funkcja RV pozwala zaliczyć pacjenta do grupy niskiego ryzyka. Wśród chorych z grupy umiarkowanego ryzyka zgonu śmiertelność waha się w granicach 3–15%, natomiast w grupie niskiego ryzyka wynosi ona poniżej 1%.

Leczenie przyczynowe

W leczeniu ostrej PE można zdefiniować kilka celów — przede wszystkim leczenie ostrego epizodu PE. Udrożnienie nawet niewielkiej części tętnic płucnych prowadzi do znacznego zmniejszenia obciążenia prawej komory. Zastosowane leki i związana z tym szybkość rozpuszczenia skrzeplin zależy przede wszystkim od stanu chorego. Pacjenci

Tabela 1. Klasyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną na podstawie oceny ryzyka wczesnego zgonu (na podstawie zaleceń ESC) [3]

Table 1. Classification of patients with acute pulmonary embolism based on the estimation of an early death risk (according to ESC guidelines) [3]

Śmiertelność	Wskaźniki ryzyka			Potencjalne leczenie
	Kliniczne (wstrząs, hipotonia)	Dysfunkcja prawej komory	Uszkodzenie mięśnia sercowego	
Wysoka > 15%	+	+*	+*	Tromboliza lub embolektomia
Niewysoka	Pośrednia 3–15%	+	+	Hospitalizacja
		–	–	
		Niska < 1%	–	–

*U pacjentów we wstrząsie lub z hipotensją nie ma konieczności potwierdzania dysfunkcji/uszkodzenia RV, by taki przypadek zaklasyfikować jako PE wysokiego ryzyka wczesnego zgonu; ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

w ciężkim stanie z oczywistych względów wymagają w tym okresie bardziej intensywnej terapii, natomiast u chorych w dobrym stanie, stabilnych hemodynamicznie, tempo rozpuszczenia skrzeplin może być wolniejsze. Tym samym u chorych z grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu terapia w tym okresie powinna obejmować stosowanie leków trombolitycznych lub embolektomię płucną. U osób z grupy niewysokiego ryzyka leczenie przeciwzakrzepowe zazwyczaj jest wystarczające w ostrym okresie.

Drugim elementem terapii jest dokończenie leczenia ostrego okresu, czyli doprowadzenie do pełnej rekanalizacji krążenia płucnego, prowadzone z zastosowaniem leków przeciwkrzepliwych. Trzeci etap to prewencja nawrotów ostrej PE. Ponadto, w niektórych przypadkach, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka, w początkowym okresie konieczne jest leczenie objawowe, czyli podawanie amin presyjnych oraz tlenoterapia.

Leczenie trombolityczne

Zatorowość płucna prowadząca do istotnych zaburzeń hemodynamicznych jest związana z dużą śmiertelnością. Chorzy zagrożeni wysokim ryzykiem zgonu wymagają jak najszybszego włączenia heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*). Jednak to nie wystarcza. Jedyne dostępne randomizowane badanie, w którym porównywano leczenie trombolityczne z przeciwzakrzepowym u chorych z maszyną PE, zostało przerwane po włączeniu do niego 8 pacjentów. Czterech chorych leczonych tylko heparyną zmarło, a 4 pacjentów, którzy byli leczeni trombolitycznie, przeżyło [5]. Leczenie trombolityczne u pacjentów z nadciśnieniem płucnym i małym rzutem sercowym zmniejsza o 30% średnie ciśnienie w tętnicy płucnej i zwiększa o około 15% indeks sercowy w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia terapii [6]. Po 72 godzinach obserwowano 80-procentowy wzrost indeksu sercowego i 40-procentowy spadek ciśnienia w tętnicy płucnej [7]. Dlatego po potwierdzeniu rozpoznania ostrej PE i wykluczeniu przeciwwskazań należy zastosować leczenie trombolityczne, które jest najskuteczniejsze w ciągu pierwszych 48 godzin od pojawienia się objawów ostrej PE [8]. Dopuszcza się jednak także trombolizę u pacjentów, u których objawy utrzymują się 6–14 dni [9]. Poprawę stanu klinicznego i parametrów echokardiograficznych obserwuje się u ponad 90% chorych z grupy wysokiego ryzyka poddanych takiej terapii [10]. Wśród zalecanych preparatów znajdują się streptokinaza, urokinaza oraz alteplaza. Chorzy leczeni alteplazą

mogą jednocześnie otrzymywać UFH. Wydaje się, że korzyści z trombolizy mogą odnieść również niektórzy pacjenci z grupy umiarkowanego ryzyka (stabilni hemodynamicznie oraz z obecnymi wskaźnikami dysfunkcji i uszkodzenia RV) [11, 12]. Wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Leczenie trombolityczne jest związane z istotnie wyższym ryzykiem krwawień. W międzynarodowym rejestrze, obejmującym ponad 2000 chorych z PE, częstość powikłań krwotocznych wynosiła 21%, a krwawień śródczaszkowych — aż 3% [4]. Jednak ze względu na dużą śmiertelność w PE wysokiego ryzyka zgonu uważa się, że w sytuacji zagrożenia życia większość uznanych przeciwwskazań do trombolizy powinna być oceniana indywidualnie jako przeciwwskazania względne [3]. Warto podkreślić, że jedynymi bezwzględnie przeciwwskazaniami do trombolizy są aktywne krwawienie wewnętrzne oraz niedawno przebyte krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pozostałe przeciwwskazania, na przykład niedawno przebyta operacja czy ciąża, wobec wysokiego ryzyka zgonu z powodu PE są przeciwwskazaniami względnymi, a decyzje o zastosowaniu trombolizy należy podejmować indywidualnie.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności między poszczególnymi metodami podawania rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*), streptokinazy czy urokinazy. Obserwowane różnice dotyczyły wczesnego wpływu na hemodynamikę. Dostępne badania wskazują, że 100 mg rt-PA podawane w 2-godzinym wlewie dożylnym działa nieznacznie szybciej niż urokinaza podawana w dawce 4400 j.m./h/kg mc. w 12–24-godzinym wlewie czy streptokinaza w dawce 1,5 mln j. podawana w czasie 2 godzin oraz rt-PA w dawce 0,6 mg/kg mc. w ciągu 15 minut. Nie stwierdzano także istotnych różnic w zakresie częstości powikłań krwotocznych między grupami pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami. Po leczeniu trombolitycznym, gdy wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APPT, *activated partial thromboplastin time*) ulegnie skróceniu do 2-krotności normy, należy rozpocząć dożylny wlew UFH.

Embolektomia

U chorych z przeciwwskazaniami do trombolizy lub u których jest ona nieskuteczna należy rozważyć wykonanie embolektomii. Wczesna śmiertelność u pacjentów poddanych embolektomii wynosi 6–8% [13, 14]. Ryzyko operacji w znacznej mierze

zależy od przedoperacyjnego stanu chorego. Czynniki obciążającymi rokowanie są: podeszły wiek, długotrwałe prowadzenie postępowania reanimacyjnego, czas od wystąpienia objawów oraz liczba epizodów PE.

Embolektomia jest również wskazana u pacjentów ze skrzepliną wewnątrzsercową wkliniowaną w przetrwały otwór owalny, z uwagi na ryzyko zatorowości skrzyżowanej do OUN [15]. Nie ma jednoznacznego poglądu na temat przewagi trombolizy lub embolektomii chirurgicznej w przypadku ruchomych skrzeplin prawego serca niezagrażających bezpośrednio zatorom paradoksalnym.

Z kolei przeszkrone usuwanie lub rozkawałkowanie skrzeplin, znajdujących się w centralnych tętnicach płucnych, jest alternatywą dla pacjentów niewymagających resuscytacji [16]. To obiecująca metoda, dostępna jednak obecnie tylko w ośrodkach z łatwym dostępem do pracowni hemodynamicznych.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwzakrzepowe stosuje się u chorych z PE z grupy niewysokiego ryzyka zgonu lub jako kontynuację po leczeniu trombolitycznym [3]. Podstawową rolę w początkowym leczeniu pacjentów z ostrą PE odgrywają leki przeciwkrzepliwe podawane parenteralnie: UFH, heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparins*) lub fondaparynuks. Terapia przeciwzakrzepowa powinna być rozpoczęta jak najwcześniej — u chorych z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem rozpoznania ostrej PE zaraz po wysunięciu podejrzenia, jeszcze przed wykonaniem pierwszych badań. Zaleca się kontynuację parenteralnego pełnego leczenia przeciwkrzepliwego przynajmniej przez 5 dni.

Heparyna niefrakcjonowana

Dożylny wlew UFH jest stosowany w początkowym okresie leczenia ostrej PE oraz jako kontynuacja po leczeniu trombolitycznym. Także u chorych z niewydolnością nerek oraz obciążonych dużym ryzykiem krwawienia preferuje się UFH — z uwagi na krótszy czas działania i łatwiejsze monitorowanie jej efektu przeciwkrzepliwego. Leczenie powinno być rozpoczęte bezpośrednio po stwierdzeniu podejrzenia PE od podania dożylnego bolusa UFH w dawce 80 j.m./kg mc. Następnie rozpoczyna się dożylny wlew około 1250 j.m./h, tak dostosowując dawkę, by APTT był 2–3-krotnie wydłużony powyżej wartości początkowych. We wczesnym okresie leczenia, przez pierwsze 48 godzin, APTT należy często oznaczać, przynajmniej co 6 godzin,

do czasu ustabilizowania 2–3-krotnego wydłużenia APTT. Następnie częstość oznaczeń można zmniejszyć do dwóch na dobę. W razie trudności z uzyskaniem odpowiedniego wydłużenia APTT, mimo stosowania dużych dawek heparyny (> 3 tys. j.m./h), należy podejrzewać niedobór antytrombiny. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta można rozpocząć podawanie doustnych antykoagulantów razem z heparyną.

W związku z ryzykiem trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) w czasie leczenia należy co 2 dni oznaczać liczbę płytek krwi. Znane są dwa typy HIT. Pierwszy, łagodny, występuje wcześniej i jest odwracalny w czasie leczenia. Jego występowanie wiąże się z niewielką nieimmunologiczną agregacją płytek. Typ drugi jest paradoksalnie związany z powikłaniami zatorowymi tętnic i żył i zwykle występuje między 5. a 15. dniem leczenia. Nagły spadek liczby płytek poniżej 100 tys./ml lub istotny spadek o więcej niż 50% jest ważnym sygnałem ostrzegawczym. Przerwanie leczenia heparyną zwykle pozwala na normalizację liczby płytek w ciągu 10 dni.

Heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparynuks

Heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparynuks mają szerokie zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób zakrzepowo-zatorowych. W dotychczasowych badaniach wykazano, że LMWH i fondaparynuks są co najmniej tak samo skuteczne, jak UFH [17]. Do zalet LMWH należą dawka zależna jedynie od masy ciała oraz rzadsze występowanie HIT [18], a ponadto terapia LMWH nie wymaga monitorowania, z wyjątkiem kobiet w ciąży i chorych z niewydolnością nerek, u których leczenie należy prowadzić pod kontrolą aktywności anty-Xa [19]. Z tego powodu LMWH i fondaparynuks są w zasadzie lekami z wyboru w terapii PE niskiego ryzyka. W zaleceniach ESC dopuszczono ambulatoryjne leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka zgonu, ale nie jest to jeszcze postępowanie o uznanym bezpieczeństwie. Co więcej, LMWH można stosować długotrwałe zarówno w leczeniu, jak i we wtórnej profilaktyce choroby zatorowo-zakrzepowej, na przykład jeśli nie ma możliwości odpowiedniego kontrolowania INR (*international normalized ratio*), co zwiększa ryzyko terapii doustnymi antykoagulantami.

Leczenie objawowe

Główną przyczyną śmierci w ostrej PE jest ostra niewydolność serca, u podstaw której leżą

przede wszystkim zwiększenie obciążenia następczego prawej komory wynikające z gwałtownego zmniejszenia przekroju płucnego łożyska naczyniowego oraz współistniejące choroby serca i płuc [20]. Nadmierne obciążenie prawej komory prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania na tlen. Systemowa hipotonia i podwyższone ciśnienie w jamie prawej komory zmniejszają przepływ przez tętnice wieńcowe. Wzrost zapotrzebowania na tlen oraz zmniejszenie przepływu wieńcowego w połączeniu z hipoksemią są przyczyną niedokrwienia mięśnia prawej komory [21].

Istotnie duża część zgonów z powodu ostrej PE ma miejsce w ciągu pierwszych kilku godzin od wystąpienia objawów. Wydaje się więc, że początkowe leczenie objawowe odgrywa ważną rolę u chorych z niewydolnością krążenia w przebiegu PE. Należy jednak pamiętać, że większość obecnej wiedzy na temat skuteczności takiego leczenia pochodzi z badań eksperymentalnych, których bezpośrednie odniesienie do praktyki klinicznej jest niepewne.

Dopamina i dobutamina zwiększają pojemność minutową i zmniejszają płucny opór naczyniowy u psów z eksperymentalną PE [22]. W badaniu klinicznym prowadzonym przez Jardina i wsp. [23] u pacjentów z maszyną PE po podaniu dobutaminy obserwowano wzrost indeksu sercowego, ciśnienia systemowego i spadek płucnego oporu naczyniowego. Zgodnie z tymi wynikami zarówno dobutaminę, jak i dopaminę można stosować w PE u pacjentów z małym rzutem serca. W niektórych przypadkach PE przebiegającej ze wstrząsem skuteczne może być podawanie adrenaliny [24]. Hipoksemia i hipokapnia są powszechnymi objawami PE. Wystąpienie hipoksemii uzasadnia stosowanie tlenoterapii, która zwykle prowadzi do normalizacji ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętnicznej. W razie niewydolności oddechowej może być konieczne zastosowanie sztucznej wentylacji.

Zatorowość płucna jest rzadką, ale ważną przyczyną zgonów kobiet w ciąży. Częstość PE szacuje się na 1 na 1000–3000 ciąż. W leczeniu PE u kobiet w ciąży stosuje się głównie heparyny, zarówno UFH, jak i LMWH, ponieważ nie przenikają przez łożysko ani do mleka matki. W przypadkach PE przebiegającej ze wstrząsem lub hipotonią, przy dużym zagrożeniu życia kobiety w ciąży, należy rozważyć leczenie trombolityczne. Taka decyzja wiąże się jednak z ryzykiem krwawień w obrębie łożyska i utraty płodu. Również embolektomia chirurgiczna jest obciążona bardzo dużym ryzykiem zarówno dla matki, jak i płodu.

Początkowe leczenie pacjentów z nowotworami stosuje się zgodnie ze standardowymi zasadami.

Należy jednak pamiętać, że ryzyko nawrotu PE jest w tych przypadkach 3-krotnie wyższe, zaś krwawienia — 6-krotnie wyższe niż u innych pacjentów [25].

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa po PE

Profilaktyka wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) stanowi istotny i nierozstrzygnięty do tej pory problem współczesnej medycyny. Częstość nawrotów zakrzepicy żyłnej i PE jest najwyższa w pierwszym roku po przebyłym ostrym epizodzie i mieści się w przedziale od około 3% do prawie 20%. W wieloletniej obserwacji nadal utrzymuje się podwyższone ryzyko nawrotu sięgające 22% po 5 latach i 30% po 10 latach [26, 27]. Co ciekawe, większość nawrotów po przebytej zakrzepicy żyłnej stanowią epizody zakrzepicy żyłnej, a po przebytej PE — kolejna PE [28]. Trudno jest jednoznacznie ocenić śmiertelność związaną z nawrotami VTE, ponieważ śmiertelność całkowita pacjentów po przebyłym epizodzie zakrzepowo-zatorowym w istotnej mierze jest wynikiem chorób leżących u podłoża zakrzepicy. W pracy Hanssona i wsp. [26] 5-letnia częstość zatoru płucnego zakończonych zgonem w grupie 738 chorych po przebytej VTE sięgała 2,6%.

Leczenie przeciwzakrzepowe niesie ryzyko poważnych krwawień, sięgające 2–3% rocznie w dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, a nawet 5–8% w badaniach obserwacyjnych. Ta znaczna częstość krwawień istotnie zmniejsza korzyść z długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego będącego podstawową formą wtórnej profilaktyki VTE. Dlatego należy dążyć do optymalizacji czasu oraz intensywności leczenia przeciwzakrzepowego w zależności od wyjściowego ryzyka nawrotu choroby (tab. 2, 3).

Doustne antykoagulanty (acenokumarol i warfaryna) blokują w wątrobie zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia, a także hamują karboksylację białek C i S, zmniejszając ich aktywność fibrynolityczną. Leczenie doustne należy rozpocząć jeszcze w czasie podawania heparyny, zaraz po ustabilizowaniu stanu pacjenta. Konieczność początkowego podawania doustnych antykoagulantów razem z heparyną wynika z faktu ich opóźnionego działania oraz ryzyka wywołania stanu nadkrzepliwości, z uwagi na krótszy czas półtrwania białka C w porównaniu z czynnikami krzepnięcia. Zaleca się równoczesne podawanie heparyn przez co najmniej 4 dni, aż do czasu uzyskania terapeutycznej wartości INR 2–3 w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach.

Tabela 2. Czynniki ryzyka nawrotu u chorych z idiopatyczną ostrą zatorowością płucną**Table 2.** Risk factors of recurrence in patients with idiopathic acute pulmonary embolism

Jeden lub więcej nawrotów epizodów ostrej zatorowości płucnej lub żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie*

Podwyższone stężenie D-dimeru po miesiącu od zakończenia leczenia przeciwzakrzepowego*

Zespół przeciwciał antyfosfolipidowych

Niektóre trombofilie

Rezydualna zakrzepica w żyłach proksymalnych

Dysfunkcja prawej komory serca w badaniu echokardiograficznym wykonanym przy wypisie ze szpitala

Płeć męska

*Uznane wskazania do rozważenia przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej

Tabela 3. Czynniki ryzyka dużych krwawień podczas stosowania leczenia przeciwkrzepliowego**Table 3.** Risk factors of massive bleedings on anti-thrombotic therapy

Czynniki ryzyka krwawienia w przypadku leczenia heparynami [19]:

- niedawna operacja lub uraz
- wrzód trawienny
- choroba nowotworowa
- niewydolność wątroby
- zaburzenia krzepnięcia
- wiek > 65 lat
- płeć żeńska
- niskie stężenie hemoglobiny przy przyjęciu
- niewydolność nerek

Czynniki ryzyka krwawienia w przypadku doustnego leczenia przeciwzakrzepowego [29]:

- wiek > 75 lat
- nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg)
- alkoholizm
- choroby wątroby
- brak współpracy
- aktywne krwawienie (wrzód trawienny, krwiak wewnątrzczaszkowy)
- zaburzenia krzepnięcia
- zła kontrola INR lub INR > 3
- interakcje lekowe

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Ocena ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej w zależności od jej pierwotnej przyczyny

Wśród chorych, u których stwierdzono zakrzepicę żylną lub/i zator płucny, można wyróżnić trzy zasadnicze grupy w zależności od ryzyka nawrotu. Najniższe ryzyko nawrotu VTE dotyczy chorych z odwracalnymi czynnikami ryzyka, takimi jak przebyty zabieg operacyjny, uraz lub czasowe unieruchomienie. Uważa się, że połowa przypadków dystalnej, czyli zlokalizowanej poniżej dołu podkolanowego, pooperacyjnej zakrzepicy żylny ulega samowyleczeniu w przeciągu 72 godzin od momentu powstania, a zaledwie w co 6. przypadku dochodzi do zajęcia proksymalnych odcinków układu żył głębokich [30]. W prospektywnej 2-letniej obserwacji 570 chorych nie stwierdzono nawrotów VTE u pacjentów, u których jej wyjściową przyczyną był zabieg operacyjny [31]. Inne badanie wskazuje na częstość nawrotów nieprzekraczającą 3% rocznie w grupie 254 chorych z odwracalnymi czynnikami ryzyka [32]. Ryzyko pośrednie, przekraczające w większości opracowań 10% rocznie, cechuje pacjentów z idiopatyczną chorobą zakrzepowo-zatorową, a także większość chorych z nieusuwalnymi czynnikami ryzyka. Częstość nawrotów u osób z idiopatyczną zakrzepicą wynosiła 19,4% w czasie 2-letniej obserwacji [31] oraz 11% w okresie 18 miesięcy [32]. Szczególną populacją chorych cechujących się najwyższym, przekraczającym 20%, ryzykiem nawrotu są pacjenci, u których przyczyną rozwoju VTE był nowotwór. Zbliżona częstość nawrotów cechuje też chorych z innymi utrzymującymi się czynnikami ryzyka, takimi jak przewlekła zaawansowana niewydolność serca i/lub oddechowa oraz pacjentów ze znacznym deficytem neurologicznym.

Odrębnym problemem jest ocena ryzyka w zależności od wrodzonych lub też nabytych zaburzeń krzepnięcia. Niewątpliwym czynnikiem wpływającym na zwiększone ryzyko nawrotu zakrzepicy jest rozpoznanie u chorego zespołu antyfosfolipidowego. W badaniu Schulmana i wsp. [33] ryzyko nawrotu zakrzepicy w 4-letniej obserwacji było ponad 2-krotnie wyższe u chorych z przeciwciałami antyfosfolipidowymi w stosunku do grupy kontrolnej (29% v. 14%; $p < 0,001$) i zależało od stężenia przeciwciał [33]. Ponad 9-krotnie zwiększone ryzyko nawrotu zakrzepicy stwierdziła grupa badaczy kanadyjskich u chorych z wykrywalnym antykoagulantem toczenia, nie obserwowano jednak podwyższonego ryzyka nawrotu u chorych z przeciwciałami antykar-diolipinowymi [34].

Sprzecznych wyników dostarczają prace dotyczące znaczenia mutacji genów dla protrombiny (G20210A) i czynnika V Leiden (G1691A). Grupa Goldhabera [35] obserwowała ponad 4-krotny wzrost częstości nawrotów VTE u heterozygot dla mutacji Leiden czynnika V (z 1,8% do 7,4% rocznie). Wyższą częstość nawrotów zakrzepicy (10,2% v. 5,7%) u chorych z wrodzoną trombofilią (ze zdecydowaną przewagą wspomnianych wyżej mutacji) stwierdzili badacze włoscy [32]. Jednak w innych pracach nie znaleziono związku między trombofilią a ryzykiem nawrotu [31, 36]. W niektórych doniesieniach sugeruje się wzrost ryzyka zakrzepowego, ale tylko u chorych ze współistniejącymi defektami krzepnięcia, takimi jak czynnik V Leiden i mutacja genu dla protrombiny lub hiperhomocysteinemia [37]. Podsumowując dostępne piśmiennictwo, wydaje się, że chorych z najczęściej spotykanymi defektami genetycznymi w zakresie czynników II i V cechuje ryzyko zbliżone do ryzyka charakteryzującego osoby z zakrzepicą idiopatyczną i powinni być traktowani analogicznie.

U pacjentek po przebytych epizodach zakrzepowym należy unikać hormonalnej terapii zastępczej. W grupie 71 kobiet losowo przydzielonych do leczenia estradiolem z dodatkiem progestagenu częstość nawrotów zakrzepicy była 5-krotnie wyższa w porównaniu z otrzymującymi placebo i wynosiła 10,7% v. 2,3% [38].

Czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego a częstość nawrotów

Podstawą zaleceń ESC [3] dotyczących okresu leczenia przeciwzakrzepowego są klasyczne prace z połowy lat 90. XX wieku. Schulman i wsp. [39], obserwując przez 2 lata 902 chorych po pierwszorazowym epizodzie zakrzepicy żyłnej lub/i PE, stwierdzili 2-krotnie wyższą częstość nawrotów u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo przez 6 tygodni niż w grupie leczonej przez 6 miesięcy. Podobne wyniki uzyskała grupa badaczy kanadyjskich, poddając randomizacji pacjentów po 4 tygodniach leczenia przeciwzakrzepowego do dalszej terapii przez kolejne 8 tygodni lub jej zaprzestania [40]. Zbadano 214 pacjentów ocenianych przy użyciu pletyzmografii impedancyjnej jako grupę niskiego ryzyka nawrotu zakrzepicy. W 3-miesięcznej obserwacji częstość nawrotu zakrzepicy wynosiła 8,6% w grupie otrzymującej placebo w stosunku do 0,9% w grupie leczonej. Należy jednak dodać, że redukcję częstości nawrotów VTE obserwowano w obu badaniach jedynie w okresie aktywnego le-

czenia. W okresie po zaprzestaniu terapii w grupie otrzymującej doustny antykoagulant częstość nawrotów była taka sama (37 v. 35 w obserwacji 2-letniej) lub nawet większa (6 v. 3 w obserwacji 11-miesięcznej) niż w pierwotnej grupie stosującej placebo. W prezentowanych badaniach większość nawrotów dotyczyła chorych z idiopatyczną lub związaną z nieusuwalnymi czynnikami ryzyka VTE. W późniejszych badaniach potwierdzono, że ochronny efekt leczenia przeciwzakrzepowego u chorych obciążonych umiarkowanym i dużym ryzykiem nawrotu utrzymuje się jedynie przez okres jego stosowania — niezależnie od tego, jak długo jest prowadzone [41, 42]. W ostatnim z cytowanych badań wydłużenie leczenia idiopatycznego zatoru płucnego do roku nie zmniejszyło częstości nawrotów w blisko 3-letniej obserwacji w stosunku do chorych leczonych jedynie przez 3 miesiące. Poza jednym, wszystkie przypadki nawrotu VTE wystąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Niedostateczna skuteczność dotychczasowych schematów terapii spowodowała, że podjęto próby długotrwałego leczenia chorych z grup znacznego ryzyka nawrotu. Badacze kanadyjscy stwierdzili wyraźną przewagę powyższego postępowania, badając grupę chorych po pierwszym epizodzie idiopatycznej VTE. Częstość nawrotów w grupie leczonej jedynie przez 3 miesiące wynosiła w ciągu roku 27% w porównaniu z 1,3% u chorych leczonych długotrwałe [43]. Należy jednak dodać, że przewaga długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego w długotrwałej perspektywie może być zmniejszona przez znaczną częstość poważnych krwawień, sięgającą w tym badaniu 3,8% rocznie.

Podsumowując, okres terapii powinien zależeć od potencjalnego indywidualnego ryzyka nawrotu choroby, przy jednoczesnym uwzględnieniu zagrożenia krwawieniami podczas długotrwałej terapii. Jeśli czynniki wywołujące ostrą PE są odwracalne, zaleca się przynajmniej 3-miesięczny okres leczenia. Czas leczenia idiopatycznej ostrej PE powinien wynosić przynajmniej 3–6 miesięcy i być dostosowany indywidualnie u danego chorego po uwzględnieniu czynników ryzyka nawrotu. Pacjentom z chorobą nowotworową zaleca się stosowanie LMWH przez 6 miesięcy, a następnie tak długo, jak długo trwa aktywny proces nowotworowy.

Intensywność leczenia przeciwzakrzepowego oraz wybór leku przeciwzakrzepowego

Wysoka skuteczność długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji nawrotów VTE

w połączeniu z nieakceptowalnie wysoką częstością poważnych krwawień w trakcie leczenia pełną dawką skłoniły badaczy do poszukiwania nowych schematów terapii z zastosowaniem mniej intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego. Zachęcające wyniki przyniosła praca Łopaciuka i wsp. [44], w której oceniano skuteczność leczenia nadroparyną dawkowaną raz na dobę (85 j.m./kg mc.) z klasycznym leczeniem acenokumarolem z docelowym INR między 2,0 a 3,0. W 3-miesięcznym okresie aktywnego leczenia stwierdzano równoważność obydwu sposobów terapii [44]. Częstość powikłań zakrzepowych i krwawień była ogólnie niższa w grupie leczonej nadroparyną, nie osiągając jednak poziomu istotności statystycznej. Z kolei w badaniu PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*) [45] porównywano skuteczność przedłużonego leczenia doustnym antykoagulantem z mniejszą intensywnością (docelowy INR 1,5–2,0) w stosunku do placebo. Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali przed randomizacją przez średnio 6 miesięcy doustny antykoagulant w pełnej dawce (INR 2,0–3,0). Średni czas obserwacji od momentu przydziału losowego do grupy badanej wyniósł ponad 2 lata. Uzyskano blisko 3-krotne ograniczenie liczby nawrotów VTE (z 7,2% do 2,6% rocznie; $p < 0,001$), przy 3-krotnie mniejszej częstości poważnych krwawień niż we wcześniejszych pracach. Istotnie rzadszy w grupie leczonej aktywnie był też złożony punkt końcowy, na który składały się nawrót VTE, poważne krwawienie i zgon (4,1% v. 8,0% rocznie; $p < 0,01$).

Natomiast wyniki badania ELATE [46] wskazują na wyższą skuteczność klasycznego leczenia z docelowym INR 2,0–3,0, jednak mimo istotnej, bo niemal 3-krotnej, redukcji ryzyka względnego częstość nawrotów w obydwu badanych grupach należy uznać za niską (1,9% w grupie z INR 1,5–1,9 v. 0,7% rocznie w grupie leczonej pełną dawką). Nie bez znaczenia dla oceny wyników wspomnianego badania jest też bardzo niska częstość poważnych krwawień w grupie leczonej pełną dawką warfaryny wynosząca 0,9% rocznie, która nie wydaje się osiągalna w codziennej praktyce.

Rola stężenia D-dimeru w przewidywaniu nawrotu VTE

Dodatkowym wskaźnikiem pomocnym w wyodrębnieniu pacjentów o szczególnie wysokim ryzyku nawrotu VTE, którzy mogą być kandydatami do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego,

wyduje się stężenie D-dimerów oznaczane po zakończeniu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego. Palareti i wsp. [47] oceniali prospektywnie wartość podwyższonych wartości D-dimerów w przewidywaniu nawrotów VTE w grupie 599 chorych. D-dimery oznaczano miesiąc po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego. Za wartość nieprawidłową uznawano stężenie D-dimerów przekraczające 500 ng/ml. Ryzyko względne (RR, *relative risk*) w obserwacji półtorarocznej związane z nieprawidłowym wynikiem pomiaru stężenia D-dimerów wynosiło dla całej populacji 2,61 ($p < 0,001$). Ocena wartości tego wskaźnika w podgrupach wykazała szczególnie wysoką wartość prognostyczną u pacjentów z trombofilią (RR 5,88; $p < 0,013$) i idiopatyczną VTE (RR 2,75; $p < 0,013$). Wynika z tego, że podwyższone stężenie D-dimeru, oznaczone po około miesiącu od zakończenia minimum 3-miesięcznej terapii, wskazuje na wysokie ryzyko nawrotu zakrzepicy żyłnej. Natomiast wyniki badania PROLONG sugerują, że ponowne włączenie leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie zmniejsza ryzyko nawrotu do poziomu porównywalnego z osobami, u których wynik jest prawidłowy [48].

Nowe leki przeciwzakrzepowe

Zaawansowane są kliniczne próby stosowania we wtórnej prewencji VTE nowych leków przeciwzakrzepowych, w tym doustnych bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) i aktywnego czynnika Xa (rywaroksaban) oraz podawanych podskórnie syntetycznych pentasacharydów (fondaparynuks, idraparynuks). Wiązane z nimi nadzieje dotyczą przede wszystkim wygody stosowania, bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia.

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej to postępowanie alternatywne u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby lub w przypadku nawrotów VTE mimo prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego [3]. Należy pamiętać, że obecność filtra żylnego wiąże się z ryzykiem powikłań zatorowych, dlatego zaleca się — jeżeli jest to możliwe — stosowanie filtrów czasowych, które można usunąć w chwili ustania przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego.

Piśmiennictwo

- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1197–1199.
- Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–1456.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.
- Goldhaber S.Z., Visani L., De R.M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
- Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes G.M. i wsp. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J. Thromb. Thrombolysis.* 1995; 2: 227–229.
- Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A. i wsp. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 520–526.
- Tibbitt D.A., Davies J.A., Anderson J.A. i wsp. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 1974; 1: 343–347.
- Ly B., Arnesen H., Eie H., Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med. Scand.* 1978; 203: 465–470.
- Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R., Grodstein F., Goldhaber S.Z. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 184–188.
- Meneveau N., Seronde M.F., Blonde M.C. i wsp. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
- Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. i wsp. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2166–2172.
- Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 649–653.
- Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.
- Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. i wsp. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 1018–1023.
- Yalamanchili K., Fleisher A.G., Lehrman S.G. i wsp. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 819–823.
- Schmitz-Rode T., Janssens U., Duda S.H., Erley C.M., Gunther R.W. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 375–380.
- Simonneau G., Sors H., Charbonnier B. i wsp. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 663–669.
- Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. i wsp. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1330–1335.
- Levine M.N., Raskob G., Beyth R.J., Kearon C., Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S–310S.
- Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. i wsp. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 980–983.
- Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L., Schick U., Prewitt R.M. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 870–874.
- Ducas J., Stitz M., Gu S., Schick U., Prewitt R.M. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 307–312.
- Jardin F., Genevray B., Brun-Ney D., Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 1009–1012.
- Boulain T., Lanotte R., Legras A., Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300–302.
- Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Buller H.R. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3078–3083.
- Hansson P.O., Sorbo J., Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 769–774.
- Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 761–768.
- Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 407–414.
- Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y. Bleeding risks of anti-thrombotic therapy. *Br. Med. J.* 2002; 325: 828–831.
- Kakkar V.V., Howe C.T., Flanc C., Clarke M.B. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230–232.
- Baglin T., Luddington R., Brown K., Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
- Palareti G., Legnani C., Cosmi B. i wsp. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
- Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am. J. Med.* 1998; 104: 332–338.

34. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P. i wsp. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–3691.
35. Ridker P.M., Miletich J.P., Stampfer M.J., Goldhaber S.Z., Lindpaintner K., Hennekens C.H. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800–2802.
36. Eichinger S., Weltermann A., Mannhalter C. i wsp. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2357–2360.
37. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. i wsp. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 625–631.
38. Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H., Larsen S., Wickstrom E., Sandset P.M. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy — results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 961–967.
39. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. i wsp. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1661–1665.
40. Levine M.N., Hirsh J., Gent M. i wsp. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 606–611.
41. Pinede L., Ninet J., Duhaut P. i wsp. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–2460.
42. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. i wsp. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 19–25.
43. Kearon C., Gent M., Hirsh J. i wsp. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 901–907.
44. Łopaciuk S., Bielska-Falda H., Noszczyk W. i wsp. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1999; 81: 26–31.
45. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. i wsp. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1425–1434.
46. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. i wsp. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 631–639.
47. Palareti G., Legnani C., Cosmi B. i wsp. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
48. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. i wsp. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1780–1789.