

# Stany nadkrzepliwości (trombofilie)

---

## →DEFINICJA I ETIOPATOGENEZA

---

Genetycznie uwarunkowana lub nabyta skłonność do zakrzepicy żylniej lub (rzadko) tętniczej, związana z nieprawidłowościami hematologicznymi.

**Klasyfikacja:** 1) **trombofilie wrodzone** – czynnik V Leiden (warunkująca większość przypadków oporności na aktywowane białko C), wariant G20210A genu protrombiny, niedobór białka C (zmniejszenie stężenia lub aktywności), niedobór białka S (zmniejszenie stężenia lub aktywności), niedobór antytrombiny (AT; zmniejszenie stężenia lub aktywności), niektóre dysfibrinogenemie, homozygotyczna postać homocystynurii (niedoboru syntazy  $\beta$ -cystationiny); 2) **trombofilie nabyte** – zespół antyfosfolipidowy, hiperhomocysteinemia związana z niewydolnością nerek, niedoczynnością tarczycy lub leczeniem antagonistami folianów (np. metotreksatem lub karbamazepiną), zwiększona aktywność cz. VIII (>150%), zwiększona aktywność cz. IX lub XI, niedobór plazminogenu, nabyta oporność na aktywowane białko C (w ciąży, w czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych).

Zakrzepica żylna na ogół rozwija się przy jednoczesnej obecności nabytego czynnika ryzyka zakrzepicy (np. uraz, ciąża, doustna antykoncepcja, nowotwór złośliwy) oraz  $\geq 1$  czynnika genetycznego. Zwykle trombofilia wiąże się ze zwiększeniem produkcji trombiny lub upośledzeniem jej inaktywacji.

---

## →OBRAZ KLINICZNY

---

Większość stanów nadkrzepliwości sprzyja rozwojowi jedynie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Zagrożenie jest największe u chorych z niedoborem AT. Wrodzone trombofilie wiążą się również ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył mózgowych, żył jamy brzusznej (najczęściej żyły wrotnej i żył wątrobowych) i żył kończyn górnych, a także powikłań położniczych – zwłaszcza poronień w II i III trymestrze ciąży oraz urodzenia martwego płodu.

U chorych z niedoborem białka C lub białka S może wystąpić (bardzo rzadko) martwica skóry, najczęściej na tułowiu, w pierwszych dniach leczenia antagonistą witaminy K (VKA: acenokumarol, warfaryna).

Zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym, zwłaszcza udarów mózgu, stwierdza się w zespole antyfosfolipidowym, hiperhomocysteinemii, u osób z niedoborem białka C lub białka S. U osób z czynnikiem V Leiden i u nosicieli wariantu 20210A genu protrombiny zwiększone jest ryzyko zawału serca.

---

## →ROZPOZNANIE

---

1. **Zestaw zalecanych badań w diagnostyce trombofilii:** oporność na aktywowane białko C, czynnik V Leiden i wariant 20210A genu protrombiny, stężenie homocysteiny w osoczu, aktywność białka C i wolnego białka S, stężenie i aktywność AT, aktywność cz. VIII, antykoagulant toczeniowy oraz przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko

$\beta_2$ -glikoproteinie I, oba w klasie IgG i IgM.

Jeśli wyniki ww. badań będą prawidłowe, możesz rozważyć badanie w kierunku dysfibrinogenemii, oznaczenie stężenia fibrynogenu, aktywności cz. IX i XI.

2. **Optymalny czas wykonania badań:** 6 mies. po incydencie zakrzepowym (w ostrym okresie rośnie aktywność cz. VIII i zmniejsza się stężenie AT). W czasie przyjmowania przez pacjenta VKA nie można oszacować aktywności białka C i wolnego białka S, gdyż ich wytwarzanie jest zmniejszone; odstaw VKA na 2 tyg. przed oznaczeniem i na ten czas zastąp VKA heparyną.

3. **Wskazania do wykonania badań w kierunku trombofilii:** zakrzepica żylna bez uchwytnej przyczyny przed 50. rż. zakrzepica żylna u osoby z zakrzepicą w wywiadzie rodzinnym, zakrzepica nawracająca, zakrzepica o nietypowej lokalizacji (np. żyły jamy brzusznej lub OUN), małopłytkowość wywołana przez heparynę, zakrzepica rozwijająca się w czasie ciąży, stosowania doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej, nawykowe poronienia lub urodzenie martwego płodu. Warto wykonać badania w celu wykrycia trombofilii również u kobiet będących krewnymi I. stopnia osób z niedoborem białka C, białka S lub AT, które planują zajście w ciążę lub rozpoczęcie doustnej antykoncepcji; wg części ekspertów również u chorych <50. rż. z objawami zakrzepicy w układzie tętniczym bez czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, np. u młodych chorych z zawałem serca.

---

## →LECZENIE

---

1. Leczenie ŻChZZ u osób z udokumentowaną trombofilią jest takie samo i równie skuteczne jak u wszystkich innych chorych z zakrzepicą żylną. **tu leczenie zakrzepicy żylną jak dostanie w mp.**, zarówno w ostrym okresie, jak i w profilaktyce wtórnej. U chorych z niedoborem AT (kofaktora heparyny) HDCz i HNF też są skuteczne.

2. W niedoborze białka C lub białka S unikaj stosowania dużej dawki nasycającej VKA i jednocześnie przez 3–5 dni stosuj heparynę, aby zmniejszyć ryzyko martwicy skóry.

3. Po pierwszym epizodzie ŻChZZ powinno się stosować leczenie przeciwkrzepliwie do końca życia u osób z niedoborem białka C, białka S lub AT, oraz u osób z homozygotyczną postacią czynnika V Leiden lub wariantem 20210A genu protrombiny.

---

## →ZAPOBIEGANIE

---

1. Trombofilia u osób bez epizodu zakrzepicy nie wymaga żadnej profilaktyki. Można ją rozważyć przede wszystkim u kobiet w ciąży z genetycznie uwarunkowaną silną trombofilią (np. niedobór białka C lub białka S).

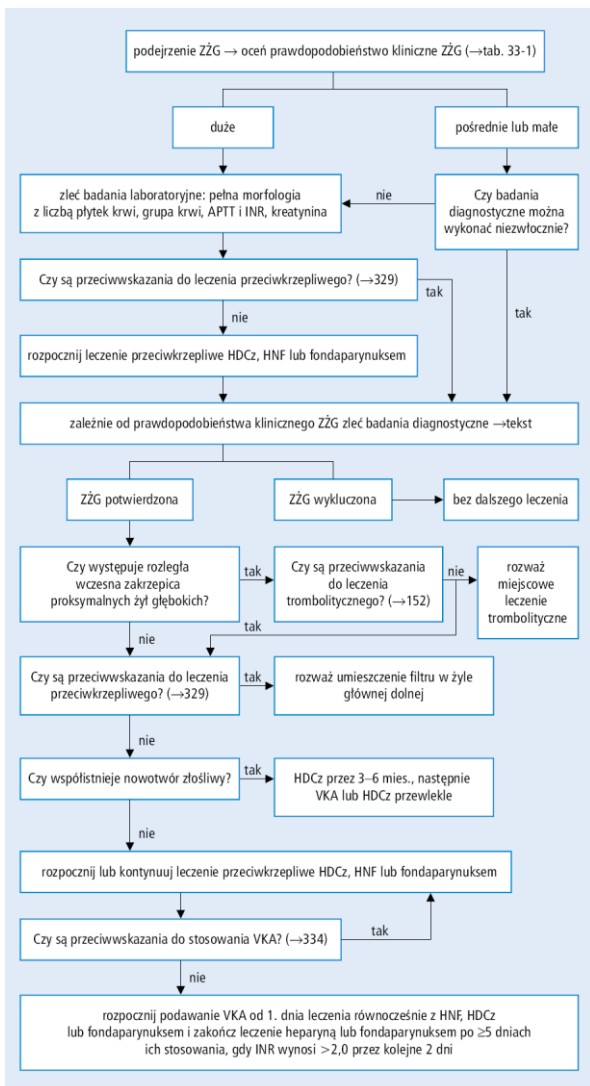
2. Postępowanie w przypadku zespołu antyfosfolipidowego **przekserowanie do zespołu antyfosfolipidowego.**

**Leczenie trombolityczne:** rozważ skierowanie do ośrodka doświadczonego w leczeniu wewnątrznaczyniowym chorych bez zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, u których występuje: 1) rozległa wczesna zakrzepica proksymalnych żył głębokich kończyn dolnych (np. żył biodrowo-udowych), z

objawami utrzymującymi się <14 dni, którzy są w dobrym ogólnym stanie zdrowia, ze spodziewanym przeżyciem  $\geq 1$  rok; 2) ZZG kończyny górnej wczesna (objawy utrzymujące się <14 dni) lub zagrażająca utratą kończyny.

Lek trombolityczny podaje się miejscowo za pomocą cewnika wprowadzonego do zakrzepu, najlepiej łącząc z mechaniczną fragmentacją skrzepliny i aspiracją jej fragmentów. Zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia trombolitycznego (dawkowanie podobne jak w ZP ) dopuszcza się jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania miejscowego wlewu leku trombolitycznego z użyciem cewnika i tylko w przypadku obrzęku bolesnego. W razie przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego lub jego nieskuteczności i jednoczesnego zagrożenia utratą kończyny rozważ skierowanie chorego do ośrodka chirurgii naczyniowej, w którym wykonuje się trombektomię żylną (w Polsce bardzo nieliczne).

Po skutecznej trombolizie lub trombektomii żylniej stosuj takie samo leczenie przeciwzakrzepowe, jak u podobnych chorych leczonych zachowawczo.



Ryc. 33-1. Algotym leczenia ZŻG kończyn dolnych wg polskich wytycznych 2009

**Tabela 33-2. Dawkowanie HDCz w leczeniu początkowym ŻChZZ i dawki profilaktyczne u chorych nieoperowanych**

| HDCz i preparaty           | Dawki lecznicze   |                                                                                | Dawki profilaktyczne |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                            | 2 × dz.           | 1 × dz.                                                                        |                      |
| dalteparyna<br>Fragmin     | 100 IU/kg co 12 h | 200 IU/kg co 24 h<br>(pojedyncza dawka maks. 18 000 IU)<br>Fragmin             | 5000 IU co 24 h      |
| enoksaparyna<br>Clexane    | 1 mg/kg co 12 h   | 1,5 mg/kg co 24 h<br>(pojedyncza dawka maks. 180 mg)<br>Clexane, Clexane Forte | 40 mg co 24 h        |
| nadroparyna<br>Fraxiparine | 85 IU/kg co 12 h  | 170 IU/kg co 24 h<br>Fraxiparine, Fraxodi                                      | 2850 IU co 24 h      |