

Ludmiła Bartoszewicz, Bolesław Kalicki, Anna Jung,  
Janusz Żuber, Agnieszka Rustecka

Received: 14.07.2010

Accepted: 28.07.2010

Published: 30.09.2010

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w populacji dziecięcej – czynniki ryzyka, profilaktyka i leczenie

Venous thromboembolism in children – risk factors, prophylaxis  
and treatment

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128,  
00-909 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

W ostatnich kilkunastu latach wzrosła zapadalność na zakrzepicę w populacji dziecięcej. Wiąże się to ze zwiększoną przeżywalnością chorych na ciężkie choroby, które stanowią duże czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy u dzieci, czyli nowotwory, choroby układowe, zakażenia, wady serca, urazy i inne. Nie bez znaczenia pozostają działania lecznicze w tych chorobach, a zwłaszcza szeroko stosowana kaniulacja naczyń centralnych, która jest najczęstszą przyczyną zakrzepicy w młodym wieku. Ponieważ zakrzepica u dzieci niezwykle rzadko ma charakter idiopatyczny, należy dążyć do wykrycia jej przyczyny i wyeliminowania. Uważa się, że tak jak u dorosłych rolę w patogenezie zakrzepicy dziecięcej mogą odgrywać wrodzone nieprawidłowości składu osocza zwiększające ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowej, zwane wrodzonymi trombofiliami, które również należy uwzględnić w przebiegu diagnostyki. W wyniku wzrostu zapadalności dzieci na tę chorobę zwiększono ilość badań nad tym problemem, a tym samym poszerzyła się wiedza w tym zakresie. W dotychczasowych badaniach stwierdzono liczne różnice między zakrzepicą dziecięcą i zakrzepicą dorosłych. U dzieci zapadalność na tę chorobę jest zdecydowanie mniejsza w porównaniu z populacją dorosłych. Inna jest też częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych choroby. W wieku rozwojowym, a zwłaszcza noworodkowym i niemowlęcym, zmienne są stężenie i aktywność poszczególnych osoczowych czynników krzepnięcia, co ma wpływ na wartości norm badań laboratoryjnych układu krzepnięcia. Również farmakokinetyka leków przeciwzakrzepowych i odpowiedź na leczenie różnią się od obserwowanych w populacji dorosłych. Wymaga to od lekarza dużej uwagi w interpretacji badań oraz odpowiedniej modyfikacji dawek stosowanych leków. Najczęściej stosowanymi lekami są heparyny, leki antykoagulacyjne oraz leki trombolityczne. Wytyczne leczenie zakrzepicy u dzieci nie obejmuje całości problemu i właściwe poprowadzenie leczenia opiera się przede wszystkim na doświadczeniu klinicznym lekarza opiekującego się pacjentem.

**Słowa kluczowe:** zakrzepica, zatorowość, trombofilia, układ hemostazy, heparyna

### Summary

In the last several years there was a clear increase in the incidence of this disease in the paediatric population. This is linked with increased survival of patients with serious illnesses, which are major risk factors for thrombosis in children: cancer, systemic diseases, infections, heart defects, injuries and others. Not without significance remain therapeutic interventions in these diseases, in particular the widespread use of central vascular cannulae, which is the leading cause of thrombosis at a young age. Since idiopathic thrombosis in children is extremely rare, we should seek to detect the causes and if possible eliminate it. It is believed that, as in adults, role in the pathogenesis of thrombosis in children can play plasma composition of congenital abnormalities that increase the risk of a thrombotic disorder, these are called congenital thrombophilias. They must also be included in the course of diagnosis. Many studies have found numerous differences distinguishing childhood thrombosis. The incidence of the disease compared to the adult population is much smaller. Distribution of various forms of the disease is different than

in adults. Through the developmental age, especially newborns and infants, there are reduced levels and activity of several plasma coagulation factors, therefore the standard laboratory tests norms are variable. Distinctive is also the pharmacokinetics of anticoagulants, as well as response to medical treatment. This requires vigilance in the interpretation of medical research, and appropriate dosage adjustment of medications. The most frequently used drugs are heparin, anticoagulant drugs and thrombolytics. Guidelines for the treatment of thrombosis in children did not cover the whole problem and the proper conduct of the treatment is based primarily on clinical experience of the attending physician.

**Key words:** thrombosis, thromboembolism, thrombophilia, haemostasis, heparin

## WSTĘP

Od lat 90. XX wieku stale wzrasta zapadalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w populacji dziecięcej. Wiąże się to z większą przeżywalnością pacjentów z ciężkimi chorobami stanowiącymi duże czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy u dzieci, takimi jak: nowotwory, choroby układowe, zakażenia, wady serca, urazy i inne. Nie bez znaczenia pozostaje postępowanie lecznicze w tych chorobach, a zwłaszcza szeroko stosowana kaniulacja naczyń centralnych, która jest najczęstszą przyczyną zakrzepicy w młodym wieku. Rośnie też liczba badań zajmujących się tym problemem. Podkreśla się istotne różnice pomiędzy epidemiologią i obrazem klinicznym tego typu zakrzepicy. Niezwykle ważne są rozbieżności między podejściem diagnostycznym u dzieci i farmakokinetyką leków przeciwzakrzepowych w wieku rozwojowym<sup>(1-4)</sup>. Najczęściej stosuje się zalecenia zawarte w VI Wytycznych American College of Chest Physicians. W publikowanych wytycznych większość zaleceń ma siłę zaleceń w stopniu C, ponieważ oparta jest jedynie na badaniach obserwacyjnych<sup>(4-7)</sup>.

## CZYNNIKI RYZYKA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ U DZIECI

Rozpoznanie zakrzepicy nie oznacza zakończenia procesu diagnostycznego. Z powodu protekcyjnej konfiguracji układu krzepnięcia u dzieci bardzo rzadko występuje ona idiopatycznie. Niemal zawsze obecne są czynniki ryzyka, które należy ustalić ze względu na możliwość nawrotu choroby.

Zakrzepica najczęściej jest powikłaniem ciężkich chorób oraz interwencji leczniczych. Dzięki szybkiemu rozwojowi medycyny, technologii oraz doskonaleniu systemów ochrony zdrowia metody leczenia zagrażających życiu chorób u dzieci są coraz efektywniejsze i zwiększa się przeżywalność w takich stanach. Z drugiej strony przekłada się to na zdecydowany wzrost występowania zakrzepicy w populacji dziecięcej<sup>(8,9)</sup>.

Najczęstszym i najsilniejszym czynnikiem wpływającym na powstanie choroby zakrzepowej stwierdzanym u dzieci jest obecność kaniuli centralnej. W badaniach stwierdzono ją u 60% dzieci i 90% noworodków z za-

krzepicą. Kaniula centralna jest stosowana na oddziałach intensywnej opieki medycznej, w chemioterapii nowotworów oraz przy żywieniu pozajelitowym. Na wystąpienie zakrzepicy mają wpływ miejsce założenia kaniuli oraz technika cewnikowania. Lekarze zajmujący się dziećmi z założonym dojściem centralnym powinni być zaznajomieni z techniką pielęgnacji kaniuli oraz koniecznością profilaktyki przeciwzakrzepowej<sup>(6,10,11)</sup>.

Efekt prozakrzepowy chorób predysponujących do incydentów zakrzepicy u dzieci ma podłoże wieloczynnikowe, zależne od schorzenia, a jego mechanizmy nie są do końca poznane.

Choroba nowotworowa jest stanem szczególnie sprzyjającym zakrzepicy. Częstość jej występowania w tej grupie chorych dzieci jest zmienna – od 1 do 44%, co wskazuje na złożony charakter zakrzepicy<sup>(12)</sup>. Komórki nowotworu mogą produkować substancje o charakterze prokoagulacyjnym, a także czynniki aktywujące płytki krwi. Masy guza często naciekają naczynia i niszcząc jego ściany, odsłaniają czynnik tkankowy odpowiedzialny za uruchomienie zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia. W obrębie guza nowotworowego często spowolniony jest przepływ krwi. Nie bez znaczenia pozostają czynniki jatrogenne: konieczność wielomiesięcznego utrzymywania cewników dożylnych, rozległe operacje, a także stosowane leki. Z leków używanych w chemioterapii największe właściwości prokoagulacyjne ma L-asparaginaza, która zaburza produkcję białek, a tym samym czynników i inhibitorów krzepnięcia<sup>(3,13)</sup>. W przebiegu zespołu nerczycowego u dzieci zakrzepica występuje w 3,3% przypadków, co stanowi 6% zakrzepicy stwierdzanej w populacji dziecięcej. W zespole nerczycowym dochodzi do zaburzenia gospodarki białkowej, lipidowej oraz zagęszczenia krwi. Zwiększone są liczba i aktywność płytek krwi, zaburzone – mechanizmy fibrynolizy, zmniejsza się stężenie inhibitorów krzepnięcia przy zwiększeniu stężenia czynników prokoagulacyjnych. Ponadto działają czynniki jatrogenne, m.in. systemowe stosowanie glikokortykosteroidów oraz kaniulacja centralna. Najczęściej dochodzi do zakrzepicy żył nerkowych i płucnych<sup>(14,15)</sup>.

Podobnie jak u dorosłych, uraz, rozległy zabieg chirurgiczny oraz długotrwałe unieruchomienie także u dzieci predysponują do występowania incydentów zakrzepowych.

Zakrzepica może wkląć wiele innych chorób, z których każda ma wpływ na jedną ze składowych triady Virchowa. Wśród noworodków choroba może dotyczyć dzieci z RDS, sepsą, po kaniulacji żył pępkowych, z nekrotycznym zapaleniem jelit czy też dzieci matek chorujących na cukrzycę lub z zespołem antyfosfolipidowym. Spośród ostrych chorób do zakrzepicy predysponują stany przebiegające z odwodnieniem i policytemią. Zakrzepica może być pierwszym objawem tocznia, może też wkląć inne choroby o podłożu zapalnym. Jest jednym z częstszych powikłań wrodzonych wad serca, występuje w sepsie, po transplantacji nerek czy też w trakcie stosowania środków antykoncepcyjnych, wlewów czynników krzepnięcia, a także preparatów heparyny<sup>(2,7,10,16)</sup>.

Coraz częściej podkreśla się rolę czynników genetycznych w patogenezie zakrzepicy. Od połowy XX wieku opisywane są kolejne genetyczne przyczyny sprzyjające występowaniu incydentów zakrzepowych określane zbiorczo jako wrodzone trombofilie<sup>(17)</sup>. Składają się na nie nieprawidłowości składu osocza, zwłaszcza dotyczące białek układu krzepnięcia, fibrynolizy i inhibitorów układu krzepnięcia. Zaburzenia te prowadzą do wrodzonego wzrostu krzepliwości krwi. Jednak rzadko ujawniają się przed 20. rokiem życia<sup>(17)</sup>. Udowodniono, że istotnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy u ludzi dorosłych są niedobory antytrombiny III, białka C i S, mutacja czynnika V Leiden oraz mutacja G20210A genu protrombiny (tabela 1). U dorosłych udowodniono ich istotną rolę w patogenezie zakrzepicy, szczególnie w sytuacjach predysponujących do wystąpienia choroby<sup>(2,16)</sup>. Z badań wynika, że wystąpienie jednego z wyżej wymienionych czynników nie prowadzi do wzrostu liczby incydentów zakrzepowych u dzieci poniżej 15. roku życia. W populacji ogólnej dzieci z zakrzepicą nie stwierdza się znamiennego wzrostu częstości występowania trombofilii wrodzonych. Jednak jeśli u dziecka wystąpi zakrzepica bez znanych czynników prowokujących jej wystąpienie lub jeśli zmiany zakrzepowe są bardzo rozległe i prowadzące do skórnych zmian martwiczych, lub gdy zmiany zakrzepowe są zlokalizowane nietypowo,

Wrodzone czynniki ryzyka zakrzepicy
Czynnik V Leiden (wrodzona oporność na aktywne białko C)
Mutacja genu protrombiny 20210A
Hiperhomocysteinemia
Niedobór antytrombiny III
Podwyższone stężenie czynnika VIII
Niedobór białka S
Niedobór białka C
Nadmiar lipoproteiny a

Tabela 1. Wrodzone czynniki ryzyka zakrzepicy stwierdzone u dzieci<sup>(14,18)</sup>

dotyczą układu tętniczego albo ośrodkowego układu nerwowego, wówczas należy podejrzewać wrodzone zaburzenia koagulacji. W 60% przypadków z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku incydentów zakrzepowych można stwierdzić genetyczną predyspozycję do zakrzepicy<sup>(3-5)</sup>.

Najczęściej stwierdzanym zaburzeniem w populacji ogólnej jest mutacja czynnika V Leiden, która warunkuje wrodzoną oporność na aktywne białko C (APCR). Białko C jest czynnikiem hamującym krzepliwość krwi (zależnym od witaminy K), aktywowanym przez trombomodulinę obecną w śródbłonku, wraz ze swoim kofaktorem – białkiem S – inaktywuje czynniki Va i VIIIa oraz wiąże inhibitor plazminogenu. W mutacji typu Leiden czynnik V jest oporny na działanie białka C. Homozygoty mają zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, natomiast u heterozygot do zakrzepicy dochodzi przy współlistnieniu dodatkowych czynników ryzyka<sup>(3,17,19)</sup>.

U noworodków najczęstszą i najlepiej udokumentowaną wrodzoną trombofilią jest niedobór białka C, będący przyczyną noworodkowej płamicy piorunującej. W leczeniu niezbędna jest suplementacja tego białka<sup>(4-6)</sup>. W przypadku zakrzepicy samoistnej często odnotowuje się współlistnienie w osoczu przynajmniej dwóch wrodzonych czynników ryzyka. W takiej sytuacji często stwierdzane są nawroty choroby. Do nawrotów może dochodzić również u 20% dzieci z pojedynczym wrodzonym czynnikiem ryzyka w przypadku zadziałania dodatkowych czynników zewnętrznych<sup>(2)</sup>.

Do zakrzepicy tętniczej oraz ośrodkowego układu nerwowego szczególnie predysponuje mutacja protrombiny G20210A<sup>(10,13)</sup>.

U dzieci w sytuacjach klinicznych szczególnie narażających na powstanie zakrzepicy, np. leczonych chemioterapią lub dializowanych, wrodzone zaburzenia koagulacji krwi mogą mieć duże znaczenie kliniczne<sup>(2,3)</sup>.

Badania w kierunku wrodzonych trombofilii należy zlecać nie wcześniej niż 6 tygodni po incydencie zakrzepowym. Badania są trudno dostępne i drogie. Konieczne jest wykonanie zazwyczaj dość szerokiego panelu badań, który obejmuje m.in. badania genetyczne przy użyciu metody PCR oraz ocenę aktywności konkretnych czynników krzepnięcia. Wskazania do ich wykonania należy rozważać indywidualnie w zależności od sytuacji klinicznej<sup>(17)</sup>.

## LECZENIE

W zapobieganiu powikłaniom, zarówno wczesnym, jak i odległym, zasadniczą rolę odgrywa szybkie udrożnienie naczynia. Najczęściej stosowane są metody farmakologiczne: leczenie antykoagulacyjne lub trombolityczne. Jeżeli chodzi o dzieci, brak jest badań porównujących te dwie metody pod względem skuteczności oraz powikłań, podobnie nie ma wytycznych

regulujących dobór odpowiedniego leczenia. Odpowiedź na leczenie u dzieci jest odmienna od tej, jaką obserwujemy u dorosłych chorych, co ma związek z różnicami w farmakokinetyce stosowanych leków. Dodatkowo wyzwaniem stanowi prawidłowe monitorowanie leczenia, ponieważ fizjologiczna zmienność wartości wyników badań układu krzepnięcia oraz podatność próbek krwi na czynniki zewnętrzne są bardzo duże. Wymaga to od lekarza ostrożności i dokładności w interpretacji wyników<sup>(4,5)</sup>.

Z obawy przed powikłaniami krwotocznymi, zwłaszcza u noworodków, w przeszłości do leczenia podchodzono bardziej zachowawczo. Często stosowano tylko leczenie wspomagające – odpowiednie nawodnienie, korekcję gospodarki elektrolitowej i kontrolę ciśnienia tętniczego. Postępowanie takie na dzień dzisiejszy dopuszczalne jest u noworodków z niewielkim bezobjawowym zakrzepem związanym z cewnikiem centralnym, pod warunkiem usunięcia cewnika<sup>(17)</sup>.

Obecne zalecenia dotyczące leczenia zakrzepicy u dzieci są zazwyczaj pochodną badań i danych uzyskanych w populacji dorosłych, osobistego doświadczenia ekspertów w tej dziedzinie oraz niewielkiej liczby badań przeprowadzonych w tej grupie wiekowej<sup>(5,6,16)</sup>. Uznaje się, że dobór metody leczenia powinno się uzależnić od analizy czynników ryzyka zakrzepicy. Dzieci o gwałtownie wyrażonych objawach, wysokim ryzyku nawrotu zakrzepicy bądź podwyższonym ryzyku wystąpienia zespołu pozakrzepowego powinny mieć leczenie intensywniejsze – w tej grupie chorych dzieci sięga się po środki trombolityczne.

Obecnie trwają badania nad stratyfikacją oceny ryzyka zakrzepicy u dzieci, tak aby w sposób kontrolowany dobierać odpowiednią terapię. Brane są pod uwagę takie dane, jak lokalizacja i rozległość zakrzepu, stopień okluzji naczynia, wiek dziecka, charakter czynnika wywołującego zakrzepicę, jej nawrotowość, współistnienie trombofilii czy też utrzymywanie się podwyższonego stężenia D-dimerów i czynnika VIII jako wykładników

prognozujących cięższy przebieg choroby. W doborze leczenia powinno się uwzględnić również przeciwwskazania do stosowania poszczególnych leków przeciwzakrzepowych (tabela 2)<sup>(4,5,16,20)</sup>.

W celu zapobiegania ewentualnym powikłaniom krwotocznym leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą podstawowych wykładników układu krzepnięcia: czasu protrombinowego, czasu kaolinowo-kefalinowego, stężenia fibrynogenu, D-dimerów, a także liczby płytek krwi<sup>(16)</sup>.

Dożylne stosowanie heparyny niefrakcjonowanej jest szczególnie wskazane u dzieci bardziej narażonych na powikłania krwotoczne (dzieci małe lub po procedurach inwazyjnych). Krótki okres półtrwania leku, który w zależności od preparatu wynosi od 25 minut do 1 godziny u dorosłych, umożliwia szybką interwencję w przypadku stwierdzenia powikłań. Ponieważ aktywność heparyny u niemowląt i noworodków jest niska z powodu fizjologicznego niedoboru antytrombiny III oraz z powodu krótszego okresu biologicznego półtrwania, w tej grupie wiekowej stosuje się dawki wyższe<sup>(4,5,16,19)</sup>. Dawka nasycająca wynosi zazwyczaj **75 j./kg mc., podaje się ją w ciągu 10 minut**. Wielkość dawki podtrzymującej jest zależna od wieku i od wyników badań krzepnięcia krwi. Początkowo wynosi **28 j./kg mc./godz.** u dzieci poniżej 1. roku życia i **20 j./kg mc./godz.** u dzieci starszych. Leczenie najczęściej prowadzi się pod kontrolą APTT, które powinno mieścić się w przedziale 60-85 s (2-3-krotne wydłużenie względem wartości prawidłowych)<sup>(5,6,16)</sup>.

Według niektórych autorów oznaczanie czasu APTT jest niewystarczające w populacji dziecięcej, głównie z uwagi na jego fizjologiczne wydłużenie u małych dzieci. Dodatkowo jego wartości w tej populacji nie mają zależności liniowej z aktywnością heparyny<sup>(4,16)</sup>. Aby uniknąć trudności interpretacyjnych, do kontroli leczenia można stosować ocenę aktywności anty-Xa, którego przedział terapeutyczny wynosi 0,3-0,7 j./ml. U noworodków utrzymanie odpowiednich wartości

Heparyna niefrakcjonowana	Uczulenie HIT w wywiadzie
Heparyna drobnocząsteczkowa	Uczulenie HIT w wywiadzie Medyczne procedury inwazyjne w ciągu ostatnich 24 h
TPA	Uczulenie Aktywne krwawienie Zabiegi, niedokrwienie lub krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w ciągu ostatnich 10 dni (również asfiksja okołoporodowa) Operacja w ciągu ostatnich 7 dni Medyczne procedury inwazyjne w ciągu ostatnich 3 dni <b>Napady drgawkowe w ciągu ostatnich 48 h</b>
HIT – trombocytopenia indukowana heparyną; TPA – tkankowy aktywator plazminogenu	

Tabela 2. Przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego u dzieci<sup>(4)</sup>

aktywności anty-Xa może wymagać podania nawet 50 j./kg mc./godz. Ponadto istotne jest monitorowanie postępów leczenia metodami obrazowymi<sup>(5,16)</sup>. W razie wystąpienia powikłań krwotocznych podaje się **siarczan protaminy**, który neutralizuje heparynę. Dawkę protaminy uzależnia się od czasu, który upłynął od wstrzyknięcia ostatniej dawki heparyny (tabela 3)<sup>(6,16)</sup>.

Podczas leczenia należy zwrócić uwagę na liczbę płytek krwi, ponieważ istnieje możliwość powikłania pod postacią trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT), która może prowadzić do zgonu, chociaż niezwykle rzadko występuje u dzieci. Choroba ma podłoże immunologiczne, dochodzi w niej do aktywacji agregacji płytek i rozwoju dalszych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Do spadku ilości płytek zazwyczaj dochodzi między 5. a 10. dniem terapii – do rzędu 50% wartości wyjściowej, co raczej rzadko zagraża wystąpieniem powikłań krwotocznych. W przebiegu HIT nie wolno przetaczać koncentratu płytek krwi z powodu ich natychmiastowej aktywacji. Postępowanie obejmuje zaprzestanie podawania heparyny i stosowanie leków alternatywnych<sup>(5,21)</sup>.

Prostszą i bezpieczniejszą alternatywą dla heparyny niefrakcjonowanej są podawane podskórnie **heparyny drobnocząsteczkowe**. Ich farmakokinetyka jest bardziej przewidywalna, a ryzyko powikłań (krwawienia, trombocytopenii czy osteopenii) mniejsze i nie wymaga tak intensywnego monitorowania. Zalecane jest ono tylko u najmłodszych dzieci z wysokim ryzykiem powikłań, u pozostałych wystarczy kontrola liczby płytek krwi. Z drugiej strony monitorowanie może być trudno dostępne, ponieważ wymaga oznaczenia aktywności anty-Xa. Działanie heparyn drobnocząsteczkowych, w przeciwieństwie do heparyny niefrakcjonowanej, nie obejmuje wpływu na trombinę, a jedynie na czynnik Xa. Ich stosowanie wywiera mały wpływ na czas APTT. Do monitorowania powinno się stosować aktywność anty-Xa mierzoną po czterech godzinach od ostatniej dawki. Zakres terapeutyczny aktywności wynosi 0,5-1 j./ml. Najlepiej zbadanymi i udokumentowanymi w stosowaniu u dzieci preparatami heparyny drobnocząsteczkowej są enoksaparyna i rewiparyna. Zazwyczaj początkowa dawka **enoksaparyny wynosi 1 mg/kg**

Czas od wstrzyknięcia ostatniej dawki HNF (min)	Dawka protaminy (mg/100 j. HNF) Dawka maks. 50 mg, wlew roztworu 10 mg/ml nie powinien przekraczać 5 mg/min
<30	1,0
30-60	0,5-0,75
60-120	0,375-0,5
>120	0,25-0,375

Tabela 3. Znoszenie antykoagulacyjnego działania heparyny niefrakcjonowanej (HNF)<sup>(6,16)</sup>

**co 12 godzin**, a kolejne dawki są dostosowywane w zależności od aktywności anty-Xa według odpowiednich nomogramów. U dzieci najmłodszych (<2. miesiąca życia) lub o masie ciała poniżej 5 kg dawka jest o połowę wyższa – **1,5 mg/kg co 12 godzin** z uwagi na krótszy okres półtrwania w tym wieku<sup>(4,5,16)</sup>.

W pierwszorazowym epizodzie zakrzepowo-zatorowym heparyny stosuje się przez 5 do 10 dni, najlepiej pod kontrolą obrazową ustępowania zmian. Leczenie heparynami wydłuża się w przypadku zaistnienia zatorowości płucnej oraz rozległej zakrzepicy żył głębokich. U dzieci, u których wysokie jest ryzyko nawrotu choroby, głównie w przypadku stałego działania czynnika wywołującego, wskazane jest wydłużenie terapii na kilka miesięcy. U dzieci z zakrzepicą samoistną leczenie kontynuuje się co najmniej przez 6 miesięcy lub do czasu ustąpienia działania czynnika ryzyka. Przedłużone leczenie przeciwzakrzepowe można prowadzić, stosując heparyny drobnocząsteczkowe lub doustne leki antykoagulacyjne.

Większość badań i zaleceń dotyczy warfaryny. Dawki antykoagulantu powinny być dobierane pod stałą kontrolą wartości **INR – wartości docelowe to 2,0-3,0**. Leczenie jest trudne do prowadzenia, wymaga pełnej współpracy rodziców dziecka oraz jego regularnego częstego monitorowania. Dodatkowo na działanie leku ma wpływ szereg czynników zewnętrznych: inne stosowane leki, żywienie, suplementacja witaminy K. Leczenie powinno być wprowadzane jeszcze w okresie stosowania heparyn, tak aby móc w tym czasie osiągnąć wartości terapeutyczne doustnych leków antykoagulacyjnych oraz zapobiec ich początkowemu działaniu prozakrzepowemu. Przedłużoną terapię przeciwzakrzepową stosuje się również w przypadku wystąpienia zakrzepicy nawrotowej, leczenie stosuje się od 1 do 3 miesięcy, a następnie bezterminowo kontynuuje dawkami profilaktycznymi. Zazwyczaj leczenie prowadzi się do 6 miesięcy, ewentualnie do czasu zaprzestania działania czynnika prozakrzepowego<sup>(4,6,16)</sup>.

U dzieci z rozległym zakrzepem, który zagraża martwicą kończyny, można stosować leczenie trombolityczne, choć zbyt mało jest danych, aby stworzyć wytyczne dla populacji dziecięcej. Leki trombolityczne są uważane za skuteczniejsze, mogą być stosowane systemowo lub miejscowo – poprzez podanie przez cewnik pod kontrolą radiologiczną. Najczęściej stosuje się urokinazę lub t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu, pod kontrolą obrazowania rozległości zakrzepu i postępów leczenia. Należy uważnie monitorować układ hemostatyczny łącznie z oceną stężenia plazminogenu, fibrynogenu, D-dimerów, aby ocenić aktywność fibrynolityczną i właściwie dozować leki oraz uzupełniać stężenia plazminogenu<sup>(4,16)</sup>.

Nie opublikowano danych, które można uznać za zalecenia prowadzenia profilaktyki pierwotnej choroby zakrzepowej u dzieci, jednak w przypadku wystąpienia

czynników ryzyka, zwłaszcza więcej niż jednego, należy tę profilaktykę rozważyć, szczególnie u nastolatków, ponieważ konsekwencje choroby mogą być bardzo poważne, włącznie ze śmiercią<sup>(6)</sup>.

Zakrzepica, choć rzadko się zdarza u dzieci, niesie ze sobą poważne konsekwencje. Z uwagi na rzadkie występowanie może być pomijana w diagnostyce różnicowej. Rzadko występuje samoistnie, w związku z czym w wywiadzie i postępowaniu diagnostycznym należy wziąć pod uwagę obecność czynników ryzyka zakrzepicy. Lekarz podejmujący się leczenia choroby zakrzepowej powinien być świadomy dużych odmienności przyczyn i przebiegu u dzieci. Leczenie choroby jest trudne i nie ma szeroko akceptowanych wytycznych dotyczących jego prowadzenia. Farmakokinetyka leków stosowanych w zakrzepicy u dzieci jest znacząco inna niż u dorosłych. Leczenie wymaga stosowania wyższych dawek, zwłaszcza heparyn, oraz częstego i uważnego monitorowania chorego. Nie ma również badań porównawczych umożliwiających dobór optymalnego sposobu leczenia – skutecznego i bezpiecznego.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Oschman A., Kuhn R.J., Smith K.M.: Venous thromboembolism in the pediatric population. *Orthopedics* 2010; 33: 180-184.
2. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M.: Thrombophilia in the young. *Hamostaseologie* 2008; 28: 16-20.
3. Zalewska-Szewczyk B., Bodalski J.: Zakrzepica u dzieci z chorobą nowotworową – aktualny problem kliniczny. *Przegląd Pediatryczny* 2004; 34: 184-187.
4. Seth T.: Thrombosis in neonates and children. *Eastern Journal of Medicine* 2009; 14: 36-45.
5. Williams M.D., Chalmers E.A., Gibson B.E.; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 295-309.
6. Hirsh J., Dalen J.E., Guyatt G.: Leczenie przeciwzakrzepowe u dzieci. VI Wytyczne American College of Chest Physicians wg The Sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Medycyna Praktyczna – Pediatría* 2002; 6: 66-73.
7. Monagle P.: Anticoagulation in the young. *Heart* 2004; 90: 808-812.
8. Monagle P., Adams M., Mahoney M. i wsp.: Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombosis Registry. *Pediatr. Res.* 2000; 47: 763-766.
9. Tormene D., Simioni P., Prandoni P. i wsp.: The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100: 2403-2405.
10. Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M., Massicotte P.: Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 915-921.
11. Male C., Julian J.A., Massicotte P. i wsp.: Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 516-521.
12. Smith O.P.: Thrombotic complications in children with cancer. *Vnitř. Lek.* 2009; 55: 223-226.
13. Gerotziakas G.T.: Risk factors for venous thromboembolism in children. *Int. Angiol.* 2004; 23: 195-205.
14. Fabri D., Belangero W.M., Annichino-Bizzacchi J.M., Arruda V.R.: Inherited risk factors for thrombophilia in children with nephrotic syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157: 939-942.
15. Wysznińska T., Litwin M., Książek J. i wsp.: Zespół nerczycowy. W: Sieniawska M., Wysznińska T. (red.): *Nefrologia dziecięca. Tom 1, Ośrodek Informacji Naukowej Polfa, Warszawa* 2003: 253-314.
16. Manco-Johnson M.J.: How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-29.
17. Horne M.K. 3<sup>rd</sup>, McCloskey D.J.: Factor V Leiden as a common genetic risk factor for venous thromboembolism. *J. Nurs. Scholarsh.* 2006; 38: 19-25.
18. Zaburzenia krzepnięcia. W: Behrman R.E. (red.): *Podręcznik pediatrii – Nelson. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa* 1996: 1442.
19. McDonald M.M., Hathaway W.E.: Anticoagulant therapy by continuous heparinization in newborn and older infants. *J. Pediatr.* 1982; 101: 451-457.
20. Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J.; Mountain States Regional Thrombophilia Group: Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1081-1088.
21. Wąsowicz M., Meineri M., Vegas A.: Trombocytopenia indukowana heparyną – zasady rozpoznawania i leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 344-350.