

Wtórna profilaktyka w zakrzepicy żył głębokich. Kiedy jest wskazane stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych? Przegląd literatury

Secondary prophylaxis of deep venous thromboembolism. When is the application of low-molecular-weight heparins advisable? Review of the literature

Dawid Hadasik, Jacek Kostecki, Maciej Zaniewski

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Śląskiej Akademii Medycznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1, Tychy (Chair and Surgical Department of the Medical University of Silesia, Voivodship Specialist Hospital No. 1, Tychy, Poland)

Streszczenie

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych jest częstym problemem terapeutycznym, a ponadto powoduje długoterminowe pogorszenie hemodynamicznej czynności układu żylnego. Sposób leczenia i pierwotna profilaktyka obecnie nie wywołują kontrowersji. Wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich pozwala skutecznie przeciwdziałać zespołowi pozakrzepowemu. Obecnie heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) prawie całkowicie zastąpiły heparynę niefrakcjonowaną w profilaktyce pierwotnej. We wtórnej profilaktyce doustne antykoagulanty (OA) są powszechnie przyjętym sposobem leczenia, jednak należy zwrócić uwagę na liczne przeciwwskazania do ich stosowania. Powodują one również liczne działania niepożądane. Autorzy niniejszego artykułu podjęli próbę odpowiedzi na pytanie: u których pacjentów zastosowanie LMWH we wtórnej profilaktyce przynosi korzyści? Przeanalizowano ponad 50 publikacji, z których wyciągnięto następujące wnioski. Stosowanie LMWH u kobiet w ciąży oraz u pacjentów z towarzyszącą chorobą nowotworową jest korzystne. Wielu autorów przedstawionych prac zauważyło podobną skuteczność i porównywalną liczbę poważnych powikłań krwotocznych po zastosowaniu LMWH i doustnych antykoagulantów. Oprócz grupy pacjentów wymagającej długoterminowej wtórnej profilaktyki decyzję o wyborze metody farmakoterapii powinni podjąć wspólnie pacjent i lekarz.

Słowa kluczowe: zakrzepica żył głębokich, wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa, doustne antykoagulanty, heparyna drobnocząsteczkowa

Abstract

Deep vein thrombosis of the lower limbs is a frequent therapeutic problem, and additionally makes hemodynamic functioning of the venous system worse for a long time. Treatment and primary prophylaxis does not arouse controversies today. The secondary prevention of the deep vein thrombosis lets one effectively counteract post-thrombotic syndrome. Low molecular weight heparins have nearly completely substituted nowadays unfractionated heparins in primary prophylaxis. In secondary prophylaxis it is generally accepted to administer oral anticoagulants, but there are numerous contraindications for administered oral anticoagulants. Also many side effects are caused by these medicines. In this paper, the authors wanted to answer the following question: in which patients does the administration of LMWH in secondary prophylaxis bring benefits? They analysed over 50 articles and found some conclusions. There are many advantages for pregnant patients and those suffering from a cancer who should be treated with low-molecular-weight heparins. Many authors have noticed that LMWH and oral anticoagulants have a similar efficacy and a comparable amount of serious haemorrhagic complications. Except for the groups of patients who need long-term prophylaxis, the physician together with the patient should decide on what method of treatment to choose.

Key words: Deep vein thrombosis, secondary prophylaxis, oral anticoagulants, low molecular weight heparin

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych jest bardzo częstym problemem terapeutycznym. W 1985 roku dotyczyła ona 187 000 pacjentów w samych Stanach Zjednoczonych [1]. Choroba ta zazwyczaj wiąże się z trwałym uszkodzeniem zastawek żylnych, co dodatkowo pogarsza funkcję hemodynamiczną układu żylnego. Leczenie zakrzepicy żył głębokich wymaga wdrożenia wtórniego postępowania profilaktycznego, mającego na celu między innymi zmniejszenie ryzyka nawrotów zakrzepicy. Wtórna profilaktyka pozwala również ograniczyć liczbę przypadków zespołu pozakrzepowego [2]. Trwałe zmiany w żyłach zajętych zakrzepicą powodują, że choroba ta wymaga długotrwałego leczenia, a w konsekwencji wysokich nakładów finansowych wynikających zarówno z farmakoterapii, jak i niezdolności pacjenta do pracy.

Konieczność stosowania leków antykoagulacyjnych w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich obecnie nie budzi kontrowersji. W profilaktyce pierwotnej heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) prawie całkowicie zastąpiono heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH, *low molecular weight heparin*), głównie dzięki dużemu komfortowi stosowania [3].

Mimo ugruntowanej pozycji UFH, LMWH coraz częściej wykorzystuje się również w leczeniu zakrzepicy. Przyczyną stosowania LMWH w leczeniu jest podobna skuteczność w porównaniu z UFH, połączona z brakiem konieczności oznaczania czasu aktywowanej częściowo tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i dużą łatwością stosowania. Obecnie jedynie LMWH umożliwiają skuteczne leczenie pacjenta w domu od samego początku choroby, ponieważ antykoagulanty doustne (OA, *oral anti-coagulants*) nie mają zastosowania w tej fazie choroby, a UFH wymaga zastosowania pompy infuzyjnej lub częstych iniekcji. Taka forma leczenia umożliwia znaczące obniżenie kosztów leczenia [4–6].

W profilaktyce wtórnej za standard postępowania uważa się stosowanie OA, a włączenie ich stosunkowo szybko, już w 1.–3. dobie leczenia heparyną, uważa się za korzystne [7]. Leki te, mimo dużej skuteczności w zapobieganiu nawrotu zakrzepicy żył głębokich, cechują się jednak występowaniem poważnych działań niepożądanych. Z tego powodu jeszcze przed wprowadzeniem LMWH próbowano w tej fazie choroby alternatywnie stosować UFH. Już pod koniec lat 80. XX wieku Hull i wsp. stosowali taką terapię przez 12 tygodni z podobną skutecznością jak w przypadku OA i mniejszą liczbą powikłań krwotocznych [8, 9].

Do licznych bezwzględnych i względnych przeciwwskazań stosowania OA należy zaliczyć: wysokie ryzyko krwawienia (czynna choroba wrzodowa, żylaki przełyku, przebyty udar mózgu, przebyty w ostatnim okresie zabieg neurochirurgiczny lub okulistyczny, planowany zabieg inwazyjny, intensywne krwawienie w ostatnim okresie w wywiadzie), rozsianą chorobę nowotworową, ciążę, wiek powyżej 80 lat, alkoholizm, choroby psychiczne, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, demencję lub brak chęci współpracy w zakresie wykonywania badań kontrolnych [10–12].

Deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs is a very frequent therapeutic problem. In 1985 it concerned as many as 187,000 patients in the United States alone [1]. One of the disease's related problems is the risk of permanent damage of the venous valves which makes hemodynamic functioning of the venous system worse. The implementation of the DVT secondary prophylaxis can reduce the possibility of thrombosis recurrence. It can also decrease the number of patients with post-thrombotic syndrome in the population [2]. Permanent changes occurring in veins indicate the fact that the disease needs long-term treatment which thereby involves huge expenditures of finance both resulting from pharmacotherapy and a patient's inability to work.

How to deal with the treatment of deep vein thrombosis and its prophylaxis does not arouse controversies today. The launching of low molecular weight heparins (LMWH) into medicine has given one the chance to nearly completely substitute them for unfractionated heparins (UFH) in primary prophylaxis, mainly thanks to the great convenience of their use [3].

In spite of the well-established position of unfractionated heparins in the field of medicine their low molecular weight counterparts are also more and more often used in thrombosis treatment. The reason for very common implementation LMWH in the treatment of thrombosis is their similar efficacy compared with UFH, combined with the lack of necessity of APTT control and easy application. These days, only LMWH allow one to effectively treat outpatients, because oral anticoagulants (OA) are not normally used in this phase of the disease and UFH require frequent injections or an infusive pump to be applied. This form of treatment allows one to considerably decrease the costs of such treatment [4–6].

Within secondary prevention it is generally accepted to administer oral anticoagulants. Their relatively fast administration, as early as on the 1.–3. day of treating the disease with heparins is considered to be favourable [7]. Those medicines, in spite of their high efficacy in preventing recurrences of deep vein thrombosis, are characterised by the occurrence of serious side effects. For this reason, still before low molecular weight heparins were launched, unfractionated heparins had alternatively been tested and then administered in this stage of the disease. As early as in the late eighties, Hull *et al.* applied such a therapy for 12 weeks with a similar efficacy, as in the case of OA, and encountered a lower amount of hemorrhagic complications [8, 9].

Among numerous absolute and comparative contraindications of oral anticoagulants' administration such factors as: a high risk of bleeding (an acute gastric ulcer, varicose veins of oesophagus, brain stroke in the past, a recently conducted neurosurgical or ophthalmological operation, a pre-planned invasive operation, intensive bleeding in the near past), a disseminated malignancy, pregnancy, age above 80 years old, alcoholism, mental illness, uncontrolled arterial hypertension, dementia or a lack of willingness to go for check-ups should be enumerated [10–12].

Ryzyko zakrzepicy żył głębokich u pacjentek w ciąży jest 5-krotnie wyższe w porównaniu z kobietami w podobnym wieku niebędących w ciąży. Ze względu na fakt, że OA przechodzą przez łożysko do krążenia płodowego, zastosowanie tych leków w ciąży, szczególnie w I i III trymestrze, może powodować zaburzenia rozwoju umysłowego, a także wylewy krwi do mózgu płodu. Niektórzy klinicyści dopuszczają zastosowanie OA w II trymestrze, jednak wydaje się, iż bezpieczniejsze jest unikanie zastosowania leków tej grupy przez całą ciążę. Jediną alternatywą jest zastosowanie heparyny. Większość dostępnych na rynku preparatów LMWH nie pokonuje bariery łożyskowej, a w konsekwencji nie obserwuje się ujemnego wpływu tego leku na płód. Częstochowska [13] obserwowała 6 ciężarnych kobiet, u których podczas całej ciąży stosowała LMWH (Nadroparin). W badanej grupie nie zaobserwowała powikłań krwotocznych, nawrotów zakrzepicy, a urodzone noworodki były zdrowe. Również Daskalakis i wsp. [14] obserwowali 18 ciężarnych kobiet leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich, u których we wtórnej profilaktyce stosowano LMWH w pełnych dawkach. U 2 pacjentek wykryto niedobór białka C, u 1 — białka S, u 1 — niedobór antytrombiny i u 2 — czynnik V Leiden. Jedna pacjentka z niedoborem białka C poroniła w 10 tygodniu ciąży, jednak nie stwierdzono u niej cech krwaka. Pozostałe kobiety z tej grupy donosiły ciążę, stosując profilaktykę, i urodziły zdrowe dzieci. W literaturze tematu nie ma zgodności, czy u każdej pacjentki w ciąży z przebytą zakrzepicą należy stosować wtórną profilaktykę. Obecne zalecenia sugerują konieczność uwzględniania etiologii poprzednio przebitego epizodu zakrzepowego oraz aktualnego ryzyka powikłań zakrzepowych. U kobiet w ciąży z niedoborem antytrombiny, zespołem antyfosfolipidowym, a także po incydentach zakrzepicy proksymalnej lub zatorze tętnicy płucnej jest wskazane stosowanie LMWH w profilaktyce wtórnej [13–15].

Drugą grupą, w której zastosowanie LMWH jest korzystne, są pacjenci po przebytej zakrzepicy z towarzyszącą chorobą nowotworową. Choroba nowotworowa może bezpośrednio lub pośrednio aktywować układ krzepnięcia. Osobnymi czynnikami ryzyka w tej grupie jest zastosowanie chemioterapii, co tłumaczy się uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, a także często stosowanymi wkłuciami centralnymi. Zdaniem niektórych autorów, pacjenci z chorobą nowotworową z dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak chemioterapia lub cewnik w centralnym układzie żylnym, należą do grupy, gdzie należy rozważyć włączenie profilaktyki pierwotnej.

Korzyści z zastosowania LMWH zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej wynikają z faktu, iż u niektórych chorych mogą występować okoliczności zwiększające ryzyko lub znacznie utrudniające leczenie antykoagulacyjne, takie jak: podwyższone ryzyko krwawienia, zaburzenia wchłaniania jelitowego, wymioty, dysfunkcja wątroby, interakcje z lekami wpływającymi na mechanizm działania OA. Zastosowanie heparyn w grupie pacjentów onkologicznych dodatkowo uzasadniono korzystnym wpływem heparyny na przebieg samej choroby nowotworowej. Uważa się, że heparyna wpływa na

The risk of deep vein thrombosis in female patients who are pregnant is five times as high as in women at the same age who are not. Oral anticoagulants, to a considerable degree, pass into foetal circulation. The use of these medicines in the duration of pregnancy, in the first and third trimester in particular, may cause disturbances of mental development and cerebral haemorrhages of the human foetus as well. Some clinicians are open to the administration of oral anticoagulants in the second trimester; however, it is safer to avoid administering such drugs of this group for the whole duration of pregnancy in female patients. The only alternative is to administer heparins. Most varieties of low molecular weight heparins which are available on the market do not normally pass through the placental barrier. Hence, a negative influence of these medicines on the human foetus has not yet been observed. Częstochowska [13] observed 6 pregnant women who had had low molecular weight heparins (nadroparin) administered for the whole duration of pregnancy. She did not observe any haemorrhagic complications or thrombosis recurrences and the infants were born healthy. Daskalakis [14] also observed 18 pregnant women treated for deep vein thrombosis in whom LMWH in maximum doses were being administered as secondary prevention. In two female patients an insufficiency of factor V Leiden was discovered, while one woman was found to be deficient in protein C. In another the insufficiency was protein S, while in yet another an insufficiency of anti-thrombin was found. The patient with insufficiency of protein C miscarried in the tenth week of her pregnancy, however haematoma qualities were not confirmed in this case. The other women belonging to this group carried their babies to term applying to prophylaxis and gave birth to healthy children. There is no agreement in the literature as to the application of secondary prevention in each pregnant woman who has suffered from thrombosis in the past. The application of LMWH in secondary prevention in pregnant women with anti-thrombin insufficiency, anti-phospholipidic syndrome as well as after incidents of proximal-vein thrombosis or pulmonary embolism is advisable [13–15].

Another group for which the application of LMWH is favourable is patients with cancer who have suffered from deep vein thrombosis in the past. Cancer may directly or indirectly activate the coagulation system. The other risk factors in this group are as follows: the application of chemotherapy, which accounts for damage to the vascular endothelium, as well as catheters frequently applied to great vessels. According to some authors, the patients who suffer from malignancy connected with additional risk factors, such as chemotherapy or a catheter placed in the venous system, belong to this group of people where the administration of secondary prophylaxis should be taken into consideration.

The benefits resulting from the application of LMWH both in primary and secondary prevention come from the fact that a magnified risk of bleeding, disturbances of intestinal absorption, vomiting and liver dysfunction

zahamowanie powstawania nowych naczyń krwionośnych (neoangiogenezę) w obrębie guza, przez co spowalnia jego rozwój [16–20].

Lee i wsp. [21] po przebadaniu 672 chorych z chorobą nowotworową zauważyli większą skuteczność LMWH w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy, która wystąpiła u 27 spośród 336 chorych leczonych LMWH w porównaniu z 53 spośród 336 chorych stosujących OA w okresie 6 miesięcy. Meyer i wsp. [22] w swoim badaniu obejmującym grupę 138 pacjentów wskazali również na większą skuteczność stosowania LMWH we wtórnej profilaktyce u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Obserwowano częstość występowania powikłań, do których zaliczono nawrót zakrzepicy oraz poważne krwawienie w okresie 3 miesięcy leczenia. W grupie leczonej OA powikłania te wystąpiły u 15 spośród 71 chorych (21,1%), natomiast w grupie leczonej LMWH u 7 spośród 67 pacjentów (10,5%). Mniejszą liczbę nawrotów po zastosowaniu LMWH w tej grupie chorych potwierdzili w swoim badaniu Hull i wsp. [23]. Po 84 i 365 dniach zakrzepica wystąpiła odpowiednio u 5 (6,3%) i 6 (7,5%) spośród 80 chorych leczonych LMWH. W grupie OA wartości te wynosiły odpowiednio 10 (11,5%) i 16 (18,4%) spośród 87 pacjentów. Również ci autorzy nie obserwowali istotnych różnic w liczbie powikłań krwotocznych po 84 dniach leczenia: 24 spośród 80 (30,0%) chorych przyjmujących LMWH w porównaniu z 24 spośród 87 (27,6%) w grupie OA. Co istotne, poważne krwawienia częściej występowały w grupie stosującej OA (8,0% vs. 6,3%). Niektórzy autorzy nie podzielają jednak tak dobrej opinii o LMWH. DeBernardo i wsp. [24] w swojej pracy porównującej skuteczność zastosowania LMWH oraz heparyny niefrakcjonowanej w grupie 214 pacjentek z chorobą nowotworową układu płciowego wykazali wyższość UFH. Zakrzepica żylna u pacjentek stosujących UFH wystąpiła u 1,2% kobiet w porównaniu z 8,9% kobiet w grupie stosującej LMWH przy podobnej liczbie powikłań krwotocznych. Spostrzeżenie to wymaga dalszej obserwacji. Po przeanalizowaniu blisko 1750 pacjentów z chorobą nowotworową leczonych LMWH lub OA Conti i wsp. [25] nie zauważyli wydłużenia przeżywalności po stosowaniu heparyny. Podważa to słuszność twierdzenia, że heparyna wpływa korzystnie na sam przebieg choroby nowotworowej. Nie zmienia to jednak faktu, że LMWH jest korzystnym lekiem w tej grupie chorych [21–25].

Przeciwwskazaniem do zastosowania OA jest podwyższone ryzyko krwawienia. W porównaniu z LMWH, jak i UFH cechują się one częstszymi powikłaniami krwotocznymi. Ponadto heparyny, szczególnie UFH, mają krótszy okres działania, co jest istotne w wypadku opanowania ewentualnego krwawienia [12].

Zastosowanie OA wiąże się również z koniecznością ustalenia odpowiedniej dawki na podstawie wyniku INR (wydłużenie do przedziału 2–3). Dla niektórych pacjentów konieczność wykonywania badania początkowo co 2–3 dni jest bardzo kłopotliwa, gdyż wiąże się z odwiedzeniem często odległego gabinetu lekarskiego. W tych wypadkach zastosowanie LMWH jest korzystniejsze [10,

occur in those patients; and the application of OA may lead to numerous interactions when administering other medicines at the same time. The application of heparins to this group of patients is additionally advisable with regard to their beneficial influence on the course of the tumourous disease itself. It has also been stated that heparin has much influence on stopping new blood vessel formation in the tumor area which makes heparin slow down the tumour's growth [16–20].

Having examined 672 patients suffering from tumourous disease, Lee *et al.* [21] noticed the greater efficacy of LMWH in preventing recurrences of thrombosis — 27 out of 336 patients compared with 53 out of 336 patients applying OA within 6 months. Analogically, Meyer *et al.* [22], in their survey based on a group of 138 patients, have also made mention of the dominance of LMWH over plenty of other medicines applied to the field of secondary prophylaxis in patients with a diagnosed tumourous disease. Namely, their patients were primarily divided into two separate groups. Then, a number of complications was observed among which the recurrence of thrombosis and serious haemorrhage within 3 months of treatment were included. In the group of patients being treated with OA, the complications mentioned above occurred in 15 out of 71 cases (21.1%), while in the group being treated with LMWH, they occurred in 7 out of 67 cases (10.5%). A lesser amount of recurrences after using LMWH in this group of patients was confirmed by Hull's *et al.* [23] examination. After 84 and 365 days of treatment, thrombosis occurred correspondingly in 5 (6.3%) and 6 (7.5%) out of 80 patients being treated with LMWH. Alternatively, in the group of patients being treated with OA these figures accordingly amounted to 10 (11.5%) and 16 (18.4%) out of 87 cases. These authors did not simultaneously notice any essential differences as to the amount of haemorrhagic complications after 84 days of treatment: 24 out of 80 (30.0%) patients being administered with LMWH in comparison with 24 out of 87 (27.6%) patients being treated with OA. Interestingly enough, serious haemorrhages occurred more often in the group of patients taking OA (8.0% vs. 6.3%). Nevertheless, some authors do not share such favourable opinions of LMWH. DeBernardo *et al.* [24] in their dissertation comparing the administration efficacy of LMWH as opposed to UFH, based on a group of 214 female patients suffering from the cancer of the reproductive system proved the superiority of UFH. Venous thrombosis occurred in 1.2% of female patients taking UFH compared with 8.9% of female patients using LMWH with a similar amount of haemorrhagic complications. This result needs further observation. Moreover, having analysed nearly 1750 patients suffering from tumourous disease who had been treated with LMWH or OA, Conti *et al.* [25] did not notice a longer survival rate in the heparin group. Therefore, the above opinions undermine the certainty of the statement that heparin has a beneficial influence on the course of the tumourous disease itself. However, the fact that LMWH is an important medicine for this group of patients still cannot be denied [21–25].

26, 27]. Wątpliwości budzi również dawka początkowa OA. W przypadku warfaryny niektórzy autorzy preferują włączenie OA w dawce 10 mg, argumentując to szybszym osiągnięciem pożądanego INR w przedziale 2–3 [28, 29]. Zdecydowana jednak większość optuje za dawką 5 mg. Harrison i wsp. zwracają uwagę, że szybkie osiągnięcie INR za pomocą dawki 10 mg może prowadzić do szybkiego spadku stężenia białka C, co powoduje działanie prokoagulacyjne w pierwszych 48 godzinach po włączeniu OA. Tego typu zaburzeń nie obserwuje się po stosowaniu heparyny [30, 31].

Doustne antykoagulanty, mimo że obecnie są szeroko stosowane, nie są lekami idealnymi. Czy zatem zastosowanie LMWH nie przyniosłoby korzyści w innych, poza wymienionymi, grupach chorych?

Monreal i wsp. [11] badali 654 pacjentów leczonych z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Badanych podzielono na dwie grupy po wyłączeniu z badania 220 chorych z bezwzględnie lub względnie przeciwwskazaniami do stosowania OA. Pacjentów na podstawie decyzji lekarza prowadzącego przydzielono do grupy pierwszej, w której we wtórnej profilaktyce zastosowano LMWH (*Dalteparin sodium* w dawce 10 000 j.m. s.c.), natomiast u pacjentów w grupie drugiej zastosowano pochodne kumaryny w dawce wydłużającej INR do przedziału 2.0–3.0. Pacjentów obserwowano przez 6 miesięcy. Profilaktykę stosowano przez 3 miesiące po incydencie zakrzepicy żył głębokich i 6 miesięcy po zatorowości płucnej. Zaobserwowano 14 nawrotów zakrzepicy — 1,6% w grupie stosującej LMWH i 2,0% w grupie stosującej pochodne kumaryny. Były to jednak różnice nieznamienne statystycznie. Zaobserwowano podobną liczbę dużych krwawień (0,8% — grupa stosująca OA, 1,0% — grupa leczona LMWH), jednak w grupie stosującej OA częściej występowały małe krwawienia (4,5% vs. 1,0%). Za duże krwawienie uznawano takie, które wymagało przetoczenia 2 j. masy erytrocytarnej lub stężenie hemoglobiny obniżyło się o 2 g/l lub więcej.

Hull i wsp. [32] badali przydatność LMWH we wtórnej profilaktyce w okresie 3-miesięcznym w grupie 369 chorych. Nawroty wystąpiły w 4,9% przypadków. W kontrolnej grupie liczącej 368 chorych, u których stosowano OA, nawroty obserwowano w 5,7% przypadków. Badacze ci stwierdzili także, że w grupie stosującej LMWH wystąpiło 13% powikłań krwotocznych, a w grupie leczonej OA — 19,8%. Różnica ta dotyczyła jednak głównie niewielkich krwawień — 9,8% w grupie stosującej LMWH i 15,2% w grupie leczonej OA.

Spostrzeżenia te częściowo potwierdzają również Pini i wsp. [10, 33], którzy badali grupę 187 pacjentów. Pacjenci ci otrzymywali enoxaparynę w dawce 4000 j. anty Xa przez 3 miesiące lub standardowe leczenie warfaryną. Pini i wsp. zaobserwowali 6% nawrotów w grupie leczonej LMWH i 4% w grupie otrzymującej OA. W grupie OA wystąpił jednak znacznie większy odsetek powikłań krwotocznych — 13% (12 chorych) w porównaniu z 4% (4 chorych) w grupie otrzymującej LMWH. U 6 pacjentów stwierdzono duże krwawienia — u 3 w grupie stosującej LMWH i u 3 — w grupie leczonej OA.

The paramount contraindication to administer oral anticoagulants is the magnified risk of bleeding. Both in comparison with LMWH and unfractional heparins, oral anticoagulants may cause more often haemorrhagic complications. Apart from that, heparins, especially their unfractional equivalents in opposition to oral anticoagulants have a shorter time of action which is essential in case of staunching the flow of blood [12].

The administration of oral anticoagulants is also related to the necessity of determining a suitable dose based on INR prolongation from 2 up to 3 times. For some patients the necessity of undergoing the examination, at the beginning, every 2–3 days is very troublesome because it entails making an appointment to see a doctor whose surgery is often very distantly located. Thus, in those cases, the adhibition of LMWH is more favourable [10, 26, 27]. The initial dose of OA also raises doubts. Some authors prefer to administer OA in a dose of 10 mg and share the opinion that this pattern allows to faster gain the INR result in the expected range 2–3 [28, 29]. However, a significant majority of physicians support a dose of 5 mg. Harrison *et al.* call attention to the fact that fast gain of an INR result by means of dose of 10 mg may lead to drastic fall of protein C level, which cause procoagulative effects during the first 48 hours after administering OA. Disturbances of this kind are not observed in general after the administration of heparin [30, 31].

Although oral anticoagulants are widespread in medicine today, they are not perfect cures. Would therefore, the administration of LMWH not bring benefits in other groups of patients apart from those mentioned above?

Monreal *et al.* [11] examined 654 patients who were suffering from venous thromboembolism. The patients were divided into two groups, after 220 of them presenting absolute and comparative contraindications to apply oral anticoagulation had been excluded from the examination. The patients, on the basis of the leading doctor's decision, were assigned to the first group in which LMWH (Fragmin in a dose of 10000 IU s.c) were applied in secondary prophylaxis. In patients in the second group, derivatives of coumarin were applied to the dose prolonging INR from 2.0 to 3.0. Apart from that, the patients were observed for 6 months. Prevention was applied for 3 months after the event of deep vein thrombosis and for 6 months after pulmonary embolism. At that time 14 cases of thrombosis recurrence were being observed. The figures constituted 1.6% in the group applying LMWH and 2.0% in the group employing coumarin derivatives. Nevertheless, they were statistically little differences only. A similar amount of large haemorrhages was noticed (0.8% — OA, 1.0% — LMWH) while in the group which applied OA, small haemorrhages occurred more often (4.5% vs. 1.0%). (A large haemorrhage was considered to be one that required a transfusion of 2 units of RBC or during which the level of haemoglobin was reduced at 2 g/l or more) [11].

Hull *et al.* [32] analysed the usefulness of LMWH in secondary prophylaxis within a 3 month period on

Także Łopaciuk i wsp. [27] doszli do podobnych wniosków. Analizowali oni przebieg choroby podczas obserwacji trwającej rok u 193 chorych podzielonych na dwie grupy. Wtórnią profilaktykę stosowano w obydwu grupach, co najmniej przez 3 miesiące. U 98 pacjentów podawano LMWH. U 7,1% (7 chorych) doszło do nawrotu zakrzepicy w okresie obserwacji, który wynosił 12 miesięcy. W grupie przyjmującej OA zakrzepica wystąpiła u 9 spośród 95 chorych, czyli u 9,5%. Zauważono również, że podczas stosowania leków, to jest przez pierwsze 3 miesiące, zdecydowanie częściej dochodziło do zakrzepicy w grupie stosującej OA — 5 przypadków w stosunku do grupy leczonej LMWH — 2 przypadki. Ponadto u 2 pacjentów z grupy leczonej LMWH i 5 z grupy leczonej OA wystąpiły objawy zatorowości płucnej, z czego u 1 (grupa OA) zakończyło się to śmiercią pacjenta. Nie obserwowano różnic w liczbie dużych krwawień — po 1 w każdej grupie. Niewielkie krwawienia zdarzały się nieco częściej w grupie stosującej OA (6,3%) w porównaniu z grupą LMWH (3,1%). Nie obserwowano także przypadku trombocytopenii indukowanej heparyną. Autorzy [27] zwrócili jednak uwagę, iż wyniki mogą być nieco zafałszowane, ponieważ acenokumarol częściej (u 43% chorych) stosowano przez okres dłuższy niż zaplanowane 3 miesiące. Przedłużenie terapii LMWH zlecono jedynie u 8% chorych. Brak różnic w liczbie poważnych krwawień i większą ich liczbę w zakresie niewielkich krwawień u chorych leczonych OA potwierdzili w pracy przeglądowej Levine i wsp. [12].

Veiga i wsp. [34] doszli do podobnych wniosków, obserwując pacjentów powyżej 75 roku życia. W grupie 100 chorych podzielonych na dwie równe podgrupy, u których stosowano profilaktykę przez 3 miesiące, u nawrotu zakrzepicy doszło u 6 pacjentów przyjmujących acenokumarol i 8 stosujących enoksaparynę w dawce 4000 j. anti-Xa. W badaniu tym obserwowano również większą liczbę powikłań krwotocznych po OA (6 vs. 1 pacjent), jednak u 2 chorych leczonych LMWH doszło do kompresyjnego złamania kręgu.

Lopez-Beret i wsp. [35] porównali skuteczność obydwu leków (LMWH i OA) w profilaktyce długoterminowej (3–6 miesięcy) w grupie 158 pacjentów. Po 12 miesiącach obserwacji tylko u 2,5% pacjentów stosujących LMWH oraz u 9% pacjentów przyjmujących OA doszło do wtórnej zakrzepicy. Różnica ta jednak nie była znamienne statystycznie. Zaobserwowali oni również mniejszą liczbę poważnych krwawień (również nieznamienne statystycznie, 5,2% — w grupie stosującej OA i 2,5% — w grupie leczonej LMWH). Autorzy tego doniesienia sugerują, że nadroparyna jest co najmniej tak samo skuteczna i bezpieczna jak OA w długoterminowej profilaktyce wtórnej.

Większą skuteczność LMWH we profilaktyce wtórnej potwierdzają również Gonzalez-Fajardo i wsp. [36]. Przebadali oni 165 chorych, u których stosowano profilaktykę wtórnią przez 3 miesiące. Autorzy wykonywali wenoografię na początku choroby i po 3 miesiącach. W grupie LMWH zaobserwowali średnio 49,4-procentową redukcję wielkości zakrzepu w porównaniu z 24,5% w grupie przyjmującej OA. Również w tej grupie zaobserwowano

a selected group of 369 patients. The recurrences occurred in 4.9% of cases. In the second group of 368 patients in whom OA was employed, recurrences were observed in 5.7%. The experts also observed a lesser amount of haemorrhagic complications after their patients had been administered LMWH — 13% in comparison to 19.8% in the OA group. However, this difference mainly concerned tiny haemorrhages — 9.8% in the LMWH group versus 15.2% in the OA group [32].

Those observations are also partly confirmed by Pini [20, 33] who examined a group of 187 patients. The patients were administered enoxaparin at a dose of 4000 units of Anti-Xa for three months or treated by means of warfarin. Pini noticed 6% of recurrences in the group being treated with LMWH and 4% in the group taking oral anticoagulants. However, a much greater percentage of haemorrhagic complications occurred in the group of cases treated with OA (12 patients, that is 13%) as opposed to (4, that is 4%) in the group treated with heparin. In both groups the amount of large haemorrhages was identical and concerned three patients each [10, 33].

Łopaciuk *et al.* [27] also came to similar conclusions having analysed the course of the disease for a year in 193 patients divided into two groups. Secondary prophylaxis was applied in both groups at least for three months. 98 of them were administered LMWH for this period of time. In 7.1% (7 cases) the recurrence of thrombosis took place over an observation period of 12 months. In the group of patients who were administered oral anticoagulants, thrombosis occurred in 9 out of 95 cases that is in 9.5%. It was also noticed that at the time of the medicine's administration (*i.e.* for the first 3 months) thrombosis occurred definitely more often in the group which was taking OA — 5 cases compared with 2 in the group being treated with LMWH. Moreover, the symptoms of pulmonary embolism occurred in two patients from the LMWH group and in five from the OA group, out of whom one patient (OA) died. On the other hand, the experts did not notice any differences in the amount of large haemorrhages — one case in each group. Tiny haemorrhages happened a bit more frequently in the group which was taking OA (6.3%) as opposed to the LMWH group (3.1%). They did not observe a single case of HIT (heparin induced thrombocytopenia) either. However, the experts suggest that the results of their examinations may be slightly flawed because acenocoumarol was often administered longer than for the pre-planned 3 months *i.e.* in 43% of cases. Prolongation of treatment with LMWH was prescribed in only in 8% of patients. The lack of differences as to the amount of serious haemorrhages and the greater number of them in the case of tiny haemorrhages in patients being treated with OA were also confirmed by Levine in his research work [12, 27].

Veiga *et al.* [34] came to similar conclusions focusing on the patients above the age of 75. Among 100 patients who were divided into 2 groups of 50, secondary prophylaxis was applied for three months. Nevertheless, the recurrence of thrombosis occurred in 6 of those who were

Tabela I. Wyniki leczenia zakrzepicy żył głębokich
Table I. Results of deep vein thrombosis treatment

Autor Author	Grupa doustnych antykoagulantów OA Group					Grupa heparyny drobnocząsteczkowej LMWH Group			
	Liczba chorych uczestniczących w badaniu No. of patients participating in an examination	Liczba chorych No. of patients	Nawrót zakrzepicy Thrombosis recurrences	Duże krwawienia Major haemorrhages	Małe krwawienia Minor haemorrhages	Liczba chorych No. of patients	Nawrót zakrzepicy Thrombosis recurrences	Duże krwawienia Major haemorrhages	Małe krwawienia Minor haemorrhages
1.	Monreal i wsp. (434) Monreal <i>et al.</i> (434)	244	2 (0,8%)	2 (0,8%)	11 (4,5%)	190	1 (0,5%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
2.	Hull i wsp. (737) Hull <i>et al.</i> (737)	368	21 (5,7%)	17 (4,6%)	56 (15,2%)	369	18 (4,9%)	12 (3,3%)	36 (9,8%)
3.	Łopaciuk i wsp. (193) Łopaciuk <i>et al.</i> (193)	95	9 (9,5%)	1 (1,1%)	6 (6,3%)	98	7 (7,1%)	1 (1%)	3 (3,1%)
4.	Pini i wsp. (187) Pini <i>et al.</i> (187)	94	4(4%)	3 (3%)	9 (9%)	93	6 (6%)	3 (3%)	1 (1%)
5.	Veiga i wsp. (100) Veiga <i>et al.</i> (100)	50	6 (12%)	Niedostępne No data available	6 (12%)	50	8 (16%)	Niedostępne No data available	1 (2%)
6.	Lopez-Beret i wsp. (158) Lopez-Beret <i>et al.</i> (158)	77	7 (9%)	4 (5,2%)	Niedostępne No data available	81	2 (2,5%)	0	Niedostępne No data available

mniejszą liczbę nawrotów zakrzepicy po stosowaniu LMWH.

Wyniki doniesień przedstawione w tabeli I zachęcają do częstszego stosowania LMWH. Podsumowując, należy zwrócić uwagę, że autorzy powyższych prac donoszą o podobnej skuteczności i podobnej liczbie poważnych powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem obydwu sposobów leczenia. Na niekorzyść stosowania OA przemawia większa liczba „małych” krwawień. Sami pacjenci różnie oceniają wygodę stosowania przedstawionych leków. Niektórzy pacjenci preferują heparyny ze względu na brak konieczności wykonywania badań kontrolnych. Jednak nie bez znaczenia jest również konieczność wykonywania codziennych iniekcji, co u mało samodzielnych pacjentów wymaga zaangażowania pielęgniarki lub rodziny i jest bolesne. Ponadto poza wyższym kosztem leczenia zastosowanie LMWH wiąże się z ryzykiem rozwoju trombocytopenii indukowanej heparyną oraz osteoporozy. Obydwa te powikłania zdarzają się jednak rzadziej niż podczas stosowania LMWH [37].

Wawrzyńska i wsp. w grupie 15 chorych ocenili wpływ LMWH i acenocumarolu na gęstość kośćca i u 91% badanych stosujących LMWH zaobserwowali ubytek masy kostnej [38].

Heparyny drobnocząsteczkowe nie są więc lekami idealnymi. Mimo tych spostrzeżeń należy zadać pytanie: czy zastosowanie LMWH może poprawić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z zakrzepicą żylną?

Levine i wsp. [39] porównali dwie grupy pacjentów, u których stosowano profilaktykę z użyciem OA. U 113 stosowali OA przez 3 miesiące, a u 107 — tylko przez 4 tygodnie. Badanie to przeprowadzono w grupie chorych z zakrzepicą proksymalną, u których po 4 tygodniach wykonano pletyzmografię impedancyjną. Autorzy stwierdzili, że u pacjentów z utrzymującym się przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka (do tej grupy włączono rów-

being administered acenocoumarol and in 8 of those who were being administered enoxaparin in a dose of 4000 anti-Xa. Moreover, during these examinations a greater number of haemorrhagic complications occurred after OA had been administered (6 vs. 1 patient). However, compressive vertebra fracture resulted in two cases being treated with LMWH [34].

Lopez-Beret *et al.* [35] compared the efficacy of both medicines (LMWH vs. OA) in a long-term prophylaxis (3–6 months) on a selected group of 158 patients. After twelve months of their observations the recurrence of thrombosis occurred in only 2.5% of cases using LMWH as well as in 9% of patients taking OA. The difference was not statistically significant. They also observed a lesser amount of serious haemorrhages (5.2% — OA vs. 2.5% — LMWH) that turned out to be not statistically significant too. The authors of this report suggest that nadroparin is at least as equally effective and safe as OA in a long-term secondary prophylaxis.

The observations of the superiority of LMWH over other medicines applied to secondary prophylaxis have also been confirmed by Gonzalez-Fajardo *et al.* [36]. They examined 165 patients on whom secondary prophylaxis was applied for three months. The authors made a venography at the beginning of the disease and after three months of its duration. In the LMWH group, they observed, on average, a 49.4% of reduction of the thrombus size in comparison with 24.5% in the OA group. Also in this group, a lesser amount of thrombosis recurrences was observed after applying LMWH [35, 36].

The outcomes of the above analyses shown in Table I are encouraging enough so that surgeons or physicians could use LMWH more often. To sum up, it should be emphasised that the authors of these examinations inform us of a similar efficacy and comparable amount of serious haemorrhagic complications connected with the

niez chorych z zakrzepicą idiopatyczną), stosowanie OA powinno być przedłużone powyżej 3 miesięcy. Natomiast u pacjentów bez towarzyszącego czynnika ryzyka utrzymanie wtórnej profilaktyki przez 4 tygodnie może być wystarczające [39, 40]. Obecne wytyczne nakazują stosowanie profilaktyki przez okres co najmniej 3 miesięcy, chociaż dłuższa profilaktyka łączy się z mniejszą liczbą nawrotów. Z tą obserwacją nie zgadzają się jednak Buller i wsp. W swoim badaniu zauważyli, że nie ma różnic w liczbie nawrotów między profilaktyką prowadzoną przez 3 miesiące i 12 miesięcy. Mimo lepszych wyników podczas stosowania przedłużonej terapii OA, w okresie 2 lat od zakrzepicy obserwowali taką samą liczbę nawrotów w obydwu grupach (ok. 16%). Z opinią tą nie zgadzali się Schulman i wsp., który preferują 6-miesięczną profilaktykę [41–44].

Łopaciuk i wsp. [27] w swojej pracy zwracają uwagę, że zastosowanie LMWH we wstępnym okresie stosowania profilaktyki wtórnej wiąże się ze znamienne niższym odsetkiem nawrotów zakrzepicy. Z kolei Nielsen i wsp. [46] podważają celowość zastosowania OA w grupie chorych bez dodatkowych czynników ryzyka. Porównali oni zastosowanie 3-miesięcznej wtórnej profilaktyki OA z zastosowaniem szybkiego uruchomienia, terapii uciskowej i leków przeciwzapalnych. Autorzy ci nie obserwowali różnic między dwoma grupami. Łącząc te spostrzeżenia z obserwacjami Levine'a, należy zadać pytanie, czy w grupie nieobciążonej czynnikami ryzyka stosowanie LMWH jedynie przez 4 tygodnie nie przyniosłoby korzyści [45–47].

Istnieją grupy pacjentów, u których stosowanie heparyny nie jest wskazane.

Drugi incydent zakrzepicy wymaga zastosowania nieograniczonej w czasie profilaktyki. Zastosowanie bezterminowej profilaktyki wtórnej wiąże się ze znacząco mniejszym odsetkiem nawrotów w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie przez 6 miesięcy (2,6 vs. 20,7%). Wydaje się, że dla tej grupy chorych stosowanie LMWH nie jest dobrym rozwiązaniem. Konieczność wykonywania codziennych iniekcji oraz ryzyko rozwoju osteoporozy przemawiają przeciwko ich stosowaniu. Również utrzymanie profilaktyki za pomocą OA nie jest całkiem bezpieczne, ponieważ wiąże się z 3-krotnie wyższym ryzykiem wywołania dużego krwawienia. Dla tych chorych szuka się alternatywnych sposobów leczenia. Jednym z nich jest zastosowanie OA w schemacie małych dawek, tak aby INR utrzymywało się w przedziale 1,5–2,0. Antykoagulanty doustne stosuje się bezpośrednio po leczeniu heparyną lub po 6-miesięcznym okresie stosowania standardowego leczenia OA z INR na poziomie 2–3. Celem takiego postępowania miałyby być redukcja ryzyka krwawienia. Nie ma jednak zgodności na temat skuteczności tego typu postępowania. Ridker i wsp. [49, 50] po przebadaniu 508 pacjentów doszli do wniosku, że taka metoda leczenia jest dobrą alternatywą. Kearon i wsp. [51] po przebadaniu 369 chorych nie zauważyli korzyści w zmniejszeniu liczby znaczących krwawień, jednak skuteczność w zapobieganiu nawrotom była znacząco niższa. Przydatność tego sposobu postępowania, jak również zastosowania innych nowszych grup leków (penta-sacharydy i inne inhibitory czynnika X) wymaga dalszych

application of both methods of treatment. A greater amount of small haemorrhages is to OA's disadvantage. On the one hand, the patients judge the comfort of the application of the above-presented medicines in various ways. Some patients prefer heparins with regard to the lack of necessity of doing check-ups. On the other hand, the necessity of daily injections makes a difference which requires involving a patient's family or employing a nurse for not too independent patients, apart from the fact that it is painful. Additionally, apart from the higher costs of treatment, the application of LMWH is connected with the risk of the HIT development and the intensification of osteoporosis. However, both of these complications happen more rarely than during the administration of unfractional heparin [37].

Wawrzyńska, on a selected group of 15 patients, estimated the influence of LMWH and acenocumarol on the bone density and she observed loss of bone mass in 91% of those who took LMWH [38].

Therefore, LMWH are not cures-alls. Despite these remarks one should ask the question: can the application of LMWH improve the efficacy and safety of treatment of patients who suffer from venous thrombosis?

Levine *et al.* [39] compared two groups of patients in whom prophylaxis by means of OA was applied. In 113 of them, they applied a 3-month-long prevention while in 107, they applied OA for 4 weeks only. This examination was carried out on a selected group of patients with proximal thrombosis, in whom impedance pletysmography was carried out after four weeks. The authors concluded that in patients who still possessed at least one risk factor (in this group also the patients with idiopathic thrombosis were included), treatment by means of OA should last longer than 3 months. When it comes to patients with no risk factor a 4-week-long prophylaxis might be enough [39, 40]. The current directives demand that prevention should be applied for at least 3 months, though longer prophylaxis is related to a lesser amount of recurrences. However, Buller does not agree with this observation. In his examination he noticed that there were no differences in the number of recurrences between 3-month-long and 12-month-long prophylaxes. Despite better results while applying prolonged therapy with OA, he observed the same amount of recurrences in both groups (approx. 16%) within 2 years since the occurrence of thrombosis. Interestingly enough, Schulman does not share Buller's *et al.* point-of-view as he finds it better to use a 6-month-long prophylaxis [41–44].

Łopaciuk *et al.* [27], in his thesis, pays attention to the fact that the application of LMWH in an initial period of using secondary prophylaxis is related to a considerably lower percentage of thrombosis recurrences. Nielsen and his colleagues [46] in turn undermine the advisability of the administration of OA in groups of patients with no extra risk factors. They compared the application of a 3-month-long secondary prophylaxis with of OA with the early mobilisation, administration of compression therapy and anti-inflammation cures. They did not observe differences between these two groups. Combining these

obserwacji. Pewną alternatywą dla pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych lub nietolerancja farmakoterapii, pozostają filtry zakładane do żyły głównej dolnej. Jest to metoda skuteczna w zapobieganiu zatorowi płucnemu, jednak nie zapobiega zakrzepicy, a czasami prowadzi do takich powikłań, jak silny bolesny obrzęk kończyn [48–55].

Nie ma więc zgodności co do sposobu postępowania we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej. Podobna skuteczność obydwu leków, połączona z podobną liczbą powikłań, w wielu opublikowanych pracach przekonuje, że obydwa sposoby postępowania są równoważne. Wydaje się, że poza grupą chorych wymagających bezterminowej profilaktyki, kobiet w ciąży i pacjentów z towarzyszącą chorobą nowotworową, o wyborze sposobu leczenia powinien decydować lekarz prowadzący wraz z samym chorym. Konieczne jest przedstawienie choremu wszystkich korzyści i niedogodności związanych ze stosowaniem obydwu grup leków.

Piśmiennictwo (References)

1. Tyrrel MR, Birtle AJ, Taylor PR. Deep vein thrombosis. *Br J Clin Pract.* 1995; 49: 52–56.
2. Prandoni P, Leasing AW, Cogo A. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 1–7.
3. Howard PA. Dalteparin: a low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacoter.* 1997; 31: 192–203.
4. Bruhn HD. Wie muss eine tiefe Beinevein thrombose diagnostiziert und therapiert werden. *Deutsch Med Wochenschr.* 2003; 128: 1730–1731.
5. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight-heparin, a meta analysis. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 601–607.
6. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1485–1489.
7. Gallus A, Jackman J, Tillett J. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2: 1293–1296.
8. Hull R, Delmore T, Carter C. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1982; 306: 189–194.
9. Hull R, Delmore T. Genton warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979; 301: 855–858.
10. Pini M. Prevention of recurrences after deep venous thrombosis: role of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23: 51–54.
11. Monreal M, Roncales FJ, Ruiz J *et al.* Secondary prevention of venous thromboembolism: A role for low-molecular-weight heparin. *Haemostasis.* 1998; 28: 236–243.
12. Levine MN, Raskob G, Landefeld S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119 (suppl): 108–121.
13. Częstochowska E. Profilaktyka przeciwzakrzepowa w czasie ciąży i porodu. *Ginekol Pol.* 1996; 67: 548–551.

observations with those of Levine's, the following question should be asked: would the application of LMWH for 4 weeks only in a group with temporary and removed risk factors, do not bring benefits? [45–47].

Undoubtedly, there are groups of patients at whom heparin is not advisable.

The recurrence of thrombosis requires applying a prophylaxis that would not be limited by time. Such a solution would involve a much lower percentage of recurrences compared with patients being treated for 6 months only (2.6% vs. 20.7%). It seems that the application of LMWH to this group of patients is not a good solution. The necessity of daily injections and the risk of osteoporosis development are to LMWH's disadvantage. Also, using prophylaxis by means of OA is not quite as safe as it is related to a threefold higher risk of heavy bleeding. This is why alternative ways of treatment are still being sought for these groups of patients. One of them is the application of OA in a scheme of low doses so that INR could be maintained at level of 1.5–2.0. OA are either applied directly after treating a patient with heparin or after 6-month-long period of standardised treatment of a patient with OA; with INR maintained at level of 2–3. The purpose of such action would be a reduction in the risk of bleeding. The efficacy of such action is however, disputable. Having examined 508 patients Ridker and his colleagues [49, 50] came to the conclusion that such a method of treatment is a good alternative. Having examined 369 patients, Kearon and his colleagues [51] did not notice any benefits in the reduction of a number of considerable haemorrhages while the efficacy in preventing recurrences was significantly lower. Both the usefulness of this method and applying different newer groups of medicines (*i.e.* pentasaccharides and other factor X inhibitors, a dermatan sulphate, thrombin inhibitors) need further observation. Vena cava filters remain a certain alternative to patients in whom a high risk of haemorrhagic complications or intolerance of pharmacotherapy exists. It is an effective method in preventing pulmonary embolism; it does not however, prevent thrombosis and sometimes leads to such complications as: phlegmasia coerulea dolens [48–55].

Moreover, there is no agreement as to the best method in secondary anticoagulative prophylaxis. The similar efficacy of both medicines combined with a similar number of complications — all together analysed in many scientific publications convince one that both methods are of equal importance. It seems that except for the groups of patients who need long-term prophylaxis, as well as pregnant patients and those ones who suffer from cancer, it is the physician together with the patient who should decide on what way of treatment to choose at a given moment. It is necessary to present all "for" and "against" arguments connected with the administration of both groups of medicines to a patient.

14. Daskalakis G, Antsaklis A, Papageorgiou I *et al.* Thrombosis prophylaxis after treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 74: 165–167.
15. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 322–324.
16. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM *et al.* Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J.* 1996; 132: 850–855.
17. Mousa SA. Low-molecular-weight heparin in thrombosis and cancer. *Semin Thromb Haemost.* 2004; 30 (suppl 1): 25–30.
18. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A *et al.* Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicenter study. *B J Haem.* 2005; 129: 811–817.
19. Linenberger ML, Wittkowsky AK. Thromboembolic complications of malignancy. Part 2: management. *Oncology (Williston Park).* 2005; 19: 1077–1084; discussion 1084: 1087–1088.
20. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 401–410.
21. Lee AY, Levine MN, Baker RI. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146–153.
22. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J *et al.* Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1729–1735.
23. Hull R, Pineo G, Mah A *et al.* A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. Intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer (abstract). *Thromb Haemost.* 2003 (suppl.): P137a.
24. DeBernardo RL, Perkins RB, Little RD *et al.* Low molecular weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 1006–1011.
25. Conti S, Guercini F, Iorio A. Low-molecular-weight heparin and cancer survival: review of the literature and pooled analysis of 1726 patients treated for at least 3 months. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2003/2004*; 33: 197.
26. Stammler F, Diehm C. Niedermolekulare Heparine bei venöser Thromboembolie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998; 123: 604–611.
27. Łopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W *et al.* A Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 26–31.
28. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C. A randomized trial comparing 5 and 10 mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 46–48.
29. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 714–719.
30. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1133–1138.
31. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP. Comparison of 5 and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 133–136.
32. Hull R, Pineo GF, Mah A. A randomized trial evaluating Long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium. *Blood* 2002; 100: 148A.
33. Pini M, Aiello S, Manotti C *et al.* Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994; 72: 191–197.
34. Veiga F, Escriba A, Maluenda MP *et al.* Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 559–564.
35. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J *et al.* Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 77–90.
36. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J *et al.* Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 283–292.
37. Hirsh J, Crowther M. Low molecular weight heparin for Out-of-hospital treatment of venous thrombosis: Rationale and clinical results. *Thromb-Haemost.* 1997; 78: 689–692.
38. Wawrzyńska L, Przedlacki J, Hajduk B *et al.* Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych lub doustnych antykoagulantów a mineralizacja kości. *Pol Arch Med Wew.* 2000; 104: 769–777.
39. Levine MN, Hirsch J, Gent M *et al.* 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.
40. Research Committee of the British Thoracic Society: Optimum duration of anticoagulation for deep-vein-thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873–876.
41. Buller H, Agnelli G, Hull R *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401–428.
42. Kearon C, Gent M, Hirsh J. 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.
43. Lagerstedt C, Olsson CG, Fagher BO. Need for long term anti-coagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515–518.
44. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulant Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1661–1665.
45. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R *et al.* Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna Praktyczna* 2005; (supl 6).
46. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LB. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis: a randomized controlled study. *Thromb Res.* 1994; 73: 215–226.
47. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg.* 1991; 14: 618–623.
48. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M *et al.* The duration of oral anticoagulant therapy after second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 393–398.
49. Ridker PM. Long-term, low-dose warfarin among venous thrombosis patients with and without factor V Leiden mutation: rationale and design for the prevention of recurrent venous thromboembolism (PREVENT) trial. *Vasc Med.* 1998; 3: 67–73.
50. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E. Long term, low intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425–1434.
51. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ. 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.
52. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393–398.
53. Hull R, Hirsh J, Jay R. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1676–1681.
54. Boneu B. New antithrombotic agents for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *Haemost.* 1996; 26 (suppl 4): 368–378.
55. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S *et al.* Use of inferior vena caval filters and survival in patients in malignancy. *Cancer* 2004; 101: 1902–1907.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Lek. Dawid Hadasik
Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Śląskiej Akademii Medycznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1
ul. Edukacji 102, 43–100 Tychy

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.10.2006 r.