

## Wartość terapeutyczna enoksaparyny w leczeniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych u chorych z dystansem chromania przestankowego do 200 metrów — doniesienie wstępne

Enoxaparin in the treatment of chronic limb ischaemia in patients with 200 m claudication — pilot study

Krzysztof Ziaja, Grzegorz Biolik, Waław Kuczmik, Arkadiusz Krupowies, Marcin Kucharzewski, Damian Ziaja, Michał Glanowski, Tomasz Urbanek, Przemysław Nowakowski, Marek Błaszczynski, Zbigniew Markiel

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląska Akademia Medyczna, Katowice (Department of General and Vascular Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

### Streszczenie

**Wstęp:** Poniższe opracowanie ma charakter doniesienia wstępnego i dotyczy wyników leczenia enoksaparyną pacjentów z chromaniem przestankowym od 50 do 200 m w II stopniu niedokrwienia kończyn według klasyfikacji Fontaine'a. Badanie ma charakter wieloośrodkowy, randomizowany i otwarty.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w grupie 21 pacjentów — 17 mężczyzn oraz 4 kobiet w wieku od 46 do 69 lat. W zależności od zastosowanego leczenia chorych podzielono na dwie grupy. W grupie badanej (18 chorych) podawano enoksaparynę w jednorazowej dawce dobowej, podskórnie, w zależności od masy ciała. Dodatkowo każdy pacjent z tej grupy otrzymywał 600 mg pentoksyfiliny oraz 500 mg nikotynianu ksantynolu doustnie w jednorazowej dawce dobowej — oba leki w postaci o przedłużonym czasie uwalniania. Drugą grupę stanowiło 3 pacjentów (2 mężczyźni oraz 1 kobieta), którym podawano wyłącznie 600 mg pentoksyfiliny oraz 500 mg ksantynolu doustnie w jednorazowej dawce dobowej.

**Wyniki:** Z grupy 21 pacjentów włączonych do programu pełny cykl obserwacji ukończyło 14 osób — tj. 66%. Subiektywną poprawę ukrwienia kończyn dolnych w postaci wydłużenia dystansu chromania przestankowego zaobserwowano u 13 chorych. Po 90 dniach leczenia uzyskano w tej grupie wydłużenie dystansu chromania przestankowego średnio od około 10 do 300 m.

**Wnioski:** 1. Zastosowanie enoksaparyny jako terapii adjuwantowej przewlekłego miażdżycowego niedokrwienia kończyn w indywidualnie dobranej dawce dobowej wywiera korzystny wpływ w II stopniu niedokrwienia według klasyfikacji Fontaine'a. 2. Poprawa mikrokrążenia obwodowego poprzez zablokowanie kaskady krzepnięcia na poziomie aktywnego czynnika Xa wydaje się być kolejnym etapem efektywnego leczenia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

**Słowa kluczowe:** enoksaparyna, pentoksyfilina, nikotynian ksantynolu, chromanie przestankowe, miażdżycza tętnic kończyn dolnych, leczenie, heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), heparyna niefrakcjonowana (UFH), kwas acetylosalicylowy (ASA)

### Abstract

**Background:** Our paper is a pilot study of the usefulness of enoxaparin in the treatment of patients with 50–200 m claudication (2-nd degree of Fontaine classification). This is a multicenter, randomized and open investigation.

**Material and methods:** An initial observation was performed on a group of 21 patients consisting of 17 males and 4 females, aged between 46 and 69. The study group was divided into two subgroups due to the type of treatment administered. The first subgroup consisted of 18 patients receiving a daily dosage of enoxaparin subcutaneously established in accordance with their body mass index. Additionally the treatment of all patients in this group was reinforced with 600 mg of pentoxifylin and 500 mg of xantinole nicotinate in one oral daily dosage. Both agents were in prolonged forms. In the second group there were 3 patients (2 male and 1 female) who received only 600 mg of pentoxifylin and 500 mg of xantinol nicotinate in one oral daily dosage.

**Results:** Of the 21 patient group, 14 patients underwent a full period of observation (66%). A subjective improvement of blood supply in lower extremities, elongation of claudication, was observed in 13 patients. After the 90 day observation period the treatment resulted in the elongation of claudication from 10 to 300 meters.

**Conclusions:** 1. The employment of enoxaparin as an adjuvant treatment in individually specified daily dosage in patients with peripheral arterial occlusive disease has a positive therapeutic efficacy in stage II of Fontaine classification. 2. The improvement of peripheral microcirculation condition by the inhibition (blockage) of the clotting cascade at the level of activated factor X (Xa) seems to be the next step in the effective treatment of peripheral arterial occlusive disease.

**Key words:** enoxaparin, pentoxifylin, xanthinol nicotinate, claudication, arteriosclerosis obliterans of lower extremities, treatment, Low Molecular Weight Heparin (LMWH), Unfractionated Heparin (UFH), acetylsalicylic acid (ASA)

## Wprowadzenie

Mimo znacznego postępu diagnostyki i leczenia wielu schorzeń, powikłania miażdżycy zarostowej tętnic nadal pozostają najczęstszą przyczyną zgonów wśród ludzi [1–3]. Istnieje wiele publikacji i doniesień naukowych na temat skuteczności leczenia tak farmakologicznego, jak i zabiegowego różnych postaci tej choroby, jednak żaden z tych sposobów nie jest doskonały i uniwersalny. Analizując wyniki leczenia farmakologicznego wydaje się, że największą skuteczność w prewencji powikłań miażdżycy odgrywają leki blokujące płytki krwi, a wśród nich kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) [2–6]. W przedstawionej przez *Antyplatelet Trialists Collaboration* metaanalizie 189 programów badawczych z grupą kontrolną, oceniających wtórną prewencję incydentów sercowo-naczyniowych, wykazano łączne zmniejszenie ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn naczyniowych u około 25% chorych stosujących ASA w dawce 75–325 mg na dobę [2, 6–8]. W zaledwie 28 programach (4000 pacjentów) z tej grupy analizowano dodatkowo chorych z objawową miażdżycą tętnic kończyn dolnych [2, 7, 8]. Jednak ze względu na niejednorodność grup badanych, brak zróżnicowania pacjentów z chromaniem przestankowym i po zabiegach naprawczych — wyniki te nie mogą być do końca uznane za miarodajne.

Coraz częściej pojawiają się doniesienia na temat korzystnego działania terapii łączącej ASA z innymi lekami przeciwplateletowymi w leczeniu powikłań choroby sercowo-naczyniowej [2, 3]. I choć wyniki tych badań są zachęcające, nie mogą być uznawane w pełni za wiarygodne ze względu na małą liczebność grup badanych lub częsty brak grupy kontrolnej.

Powszechnie mówi się o niskiej skuteczności terapeutycznej doustnych antykoagulantów w leczeniu miażdżycy kończyn dolnych, co przy jednocześnie małej sterowności terapii, dużym ryzyku groźnych powikłań krwotocznych, w zasadzie ogranicza wskazania do stosowania tych leków jedynie w przypadku współwystępowania zespołu antyfosfolipidowego [9–11].

Jak dotąd nie opublikowano i nie przedstawiono żadnych badań dotyczących zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu chromania przestankowego w przebiegu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych.

## Introduction

Despite the advances and development in different branches of medicine the complications of atherosclerosis still remain the most frequent cause of death [1–3]. There are many reports and medical publications concerning the efficacy of both pharmacological and invasive treatments for different types of arteriosclerosis but none of them has proven to be universal. Analyzing the results of pharmacological treatments it appears that antyplatelet agents — among them ASA — represent best efficacy in preventing any complications of arteriosclerosis [2, 4–6]. In a meta analysis carried out by *Antyplatelet Trialists Collaboration* based on the results of 189 research investigations with a control group, aiming to analyze secondary prevention of cardiovascular events, it was clearly indicated that total risk of heart infarction, stroke or death was diminished by about 25% in patients who take 75–325 mg aspirin daily [2, 6–8]. However, only 28 of these research programs (about 4000 patients) have additionally analyzed patients with symptomatic arterial disease in the lower extremities [2, 7, 8]. Due to the great inhomogeneity of the investigated patient groups and the lack of differentiation between patients with claudication and those after vascular surgical procedures — these results cannot be considered reliable.

There are more and more frequent reports suggesting a successful applicability of a combined treatment joining ASA and other antyplatelet agents in patients with complications of cardio-vascular disease [2, 3]. Despite the good therapeutic effects of this type of treatment the results would not be recognized as valid and reliable due to small scale of these investigations carried out often without control group to refer to.

As the relatively low efficacy of the oral anticoagulants in the treatment of atheromatic changes in lower extremities is widely recognized mostly owing to high risk of bleeding, the indication for the employment of these drugs is practically restricted to antyphospholipid syndrome [9–11].

Up to now there have been no reports and studies on the applicability of LMWH in the treatment of claudication in PAOD patients.

Our paper is a pilot study of the usefulness of enoxaparin in the treatment of patients with 50–200 m claudication (2-nd

Poniższe opracowanie ma charakter doniesienia wstępnego i dotyczy wyników leczenia enoksaparyną pacjentów z chromaniem przestankowym z dystansem chromania od 50 do 200 m w II stopniu niedokrwienia kończyn według klasyfikacji Fontaine'a. Badanie ma charakter wielośrodkowy, randomizowany i otwarty. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej.

## Materiał i metody

Wstępną obserwację przeprowadzono w grupie 21 chorych w II stopniu niedokrwienia kończyn dolnych według klasyfikacji Fontaine'a z dystansem chromania przestankowego od 50 do 200 m. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia przedstawiono w tabeli I.

W badanej grupie było 17 mężczyzn oraz 4 kobiety w wieku od 46 do 69 lat. W zależności od zastosowanego leczenia chorych podzielono na dwie grupy. W grupie badanej (18 chorych) podawano enoksaparynę w jednorazowej dawce dobowej, podskórnie, w zależności od masy ciała. Kryteria doboru dawki dla danego pacjenta przedstawiono w tabeli II.

Dodatkowo każdy pacjent z tej grupy otrzymywał 600 mg pentoksyfiliny (Pentohexal 600 Retard) oraz 500 mg nikotynianu ksantynolu (*sadamin prolongatum*) doustnie w jednorazowej dawce dobowej — oba leki w postaci o przedłużonym czasie uwalniania.

degree of Fontaine classification). This is multicenter, randomized and open investigation performed with the permission of the Local Bioethics Committee.

## Material and methods

An initial observation was performed on a group of 21 patients group with 2-nd degree of Fontaine classification with a claudication distance between 50 and 200 m. Inclusion and exclusion criteria are presented in table I.

The patient group comprised 17 males and 4 females aged between 46 to 69 and was divided into two subgroups — due to the type of treatment administered. The first subgroup consisted of 18 patients receiving a daily dosage of enoxaparin subcutaneously established in accordance with their body mass index. Dosage qualifications are presented in table II.

Additionally, the treatment of all patients in this group was reinforced with 600 mg of pentoxifylline and 500 mg of xantionle nicotinate in one oral daily dosage. Both agents were in prolonged forms.

In the second group there were 3 patients (2 male and 1 female) who received only 600 mg of pentoxifylline and 500 mg of xantanol nicotinate in one oral daily dosage.

Patients' blood and urine samples were taken in order to perform the basic laboratory tests. The blood examination was especially focused on the platelet level

Tabela I. Kryteria włączenia i wykluczenia

Table I. Inclusion and exclusion criteria

Kryteria włączenia <i>Inclusion criteria</i>	Kryteria wykluczenia <i>Exclusion criteria</i>
Pisemna zgoda na udział w badaniu <i>Written informed consent</i>	Jakiegokolwiek zaburzenia w układzie krzepnięcia w wywiadzie <i>Any disturbances in the coagulation</i>
Wiek powyżej 18 rż. <i>Age over 18 years</i>	Liczba płytek poniżej 50 000/mm <sup>3</sup> <i>Platelet level above 50 000/mm<sup>3</sup></i>
Dystans chromania przestankowego od 50 do 200 m <i>Claudication distance between 50 to 200 m</i>	Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy <i>Active gastroduodenal ulcer</i>
Brak bólów spoczynkowych <i>Lack of rest pain</i>	Przebyty udar niedokrwienno mózgu <i>Ischaemic stroke in the past</i>
Brak zmian martwiczych <i>Lack of necrotic changes</i>	Przebyty udar krwotoczny mózgu <i>Haemorrhagic stroke in the past</i>
Ujemny wywiad w kierunku choroby wrzodowej lub potwierdzona endoskopowo wyleczona choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy <i>No chronic peptic ulcer disease in the past or the lack of gastroduodenal ulcer in endoscopy in previously symptomatic patients</i>	Przebyty zawał serca przed upływem 6 tygodni <i>Myocardial infarction below 6 months</i>
Ujemny wywiad w kierunku wcześniejszego przyjmowania LMWH lub co najmniej 30-dniowa przerwa w ich stosowaniu <i>No history of previous LMWH treatment — or more than 30 days interval between previous LMWH administration</i>	Ciąża <i>Pregnancy</i>
Ujemny wywiad w kierunku objawów wskazujących na zaburzenia krzepnięcia krwi <i>Lack of coagulation disturbances</i>	Przebyty przed upływem 4 tygodni ogólnochirurgiczny zabieg operacyjny lub przebyty przed upływem 6 tygodni zabieg naczyniowy z użyciem protezy <i>Surgical procedure within last 4 weeks or vascular surgery with bypass procedure within 6 weeks</i>
Kobiety w okresie rozrodczym stosujące efektywne środki antykoncepcyjne oraz kobiety po menopauzie <i>Women in child-bearing period who use effective contraceptives and women in postmenopausal period</i>	Chorzy leczeni doustnymi antykoagulantami <i>Oral antycoagulant treatment</i>
	Kobiety w okresie rozrodczym nieużywające środków antykoncepcyjnych <i>Women in child-bearing period who do not use contraceptives</i>

Drugą grupę stanowiło 3 pacjentów (2 mężczyzn oraz 1 kobieta), którym podawano wyłącznie 600 mg pentoksyfilyny oraz 500 mg nikotynianu ksantynolu doustnie w jednorazowej dawce dobowej.

U każdego chorego pobierano wyjściowo próbkę krwi i moczu celem oceny podstawowych parametrów laboratoryjnych. Szczególną uwagę zwracano na liczbę płytek krwi oraz parametry układu krzepnięcia tj. INR (*international normalized ratio*) oraz APTT (*activated partial thromboplastin time*, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji). Badania laboratoryjne powtarzano w 30. dobie oraz w 90. dobie, tj. po zakończeniu obserwacji.

W celu potwierdzenia niedokrwiennego podłoża chromania u każdego pacjenta na początku obserwacji, jak i w czasie każdej wizyty kontrolnej wyznaczano wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI, *ankle/brachial index*), przyjmując za punkt odliczenia między wartościami prawidłowymi i nieprawidłowymi wartość 0,9 (wg zaleceń TASC [*Trans-Atlantic Inter-Society Consensus*]). Celem obiektywizacji otrzymanych wyników każdorazowo indeks ten wyznaczano jako średnią z dwóch pomiarów przeprowadzonych w odstępie 30 minut, osobno dla każdej z tętnic stopy. Pomiaru były wykonywane przez jedną specjalnie przeszkoloną osobę.

Drugim badanym elementem była ocena dystansu chromania przestankowego. Badanie wykonywano na bieżni ruchomej przy prędkości przesuwu taśmy 3,5 km/h i kącie nachylenia bieżni 12 stopni. W czasie badania oceniano dwa parametry:

- *initial claudication distance* (ICD) — dystans, po jakim pojawiały się objawy chromania przestankowego oraz
- *absolute claudication distance* (ACD) — maksymalny dystans, po jakim chory musiał się zatrzymać z powodu bólu kończyny.

Stan mikrokrążenia oceniano za pomocą dwóch metod — kapilaroskopii oraz LDF (*laser doppler flowmetry*). W pierwszym badaniu oceniano stan naczyń łożyska wału paznokciowego, w drugim wartość przepływu skórno-grzbietowej powierzchni stopy, poszerzając badanie o wykonanie testu przekrwienia reaktywnego. Oba badania wykonywano na początku oraz na końcu okresu obserwacji.

Ostatnim badaniem diagnostycznym wykonywanym u pacjentów była dopplerowska ocena przepływu krwi w obrębie tętnic stopy. Badanie miało na celu potwierdzenie obecności lub braku przepływu w obrębie tętnicy grzbietowej stopy lub piszczelowej tylnej i określenie, czy przepływ w obrębie danej tętnicy ma charakter laminarny, czy też zachowana jest fazowość. Ze względu na bardzo często obserwowany brak przepływu lub obecność przepływu laminarnego nie oceniano poszczególnych parametrów opisujących przepływ (zbyt duży błąd metody).

Ostatnim elementem każdego badania była wizyta i badanie lekarskie, na podstawie którego podejmowano decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszej obserwacji działania w/w leków. Łączny okres obserwacji każdego chorego wynosił 90 dni, po upływie którego podejmowano decyzję o kontynuacji rozpoczętego leczenia według dawek dobranych przy włączeniu do programu

**Tabela II. Kryteria doboru dawki enoksaparyny**  
**Table II. Dosage assortment for enoxaparin**

Masa ciała chorego <i>Body mass of patient</i>	Dawka enoksaparyny <i>Enoxaparin dosage</i>
40–54 kg	40 mg/0,4 ml
55–70 kg	60 mg/0,6 ml
71–90 kg	80 mg/0,8 ml
91–110 kg	100 mg/1,0 ml

and other parameters of blood clotting — INR (*international normalized ratio*), APTT (*activated partial thromboplastin time*). Laboratory tests were repeated in the 30<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> day of investigation — that is at the comparison of the investigation period.

The ABI index was measured in all patients every check-up and the value 0.9 was the border between physiology and pathology — arteriosclerosis — (according to the TASC [*TransAtlantic Inter-Society Consensus*]). To ensure reliability of the obtained data the ABI was assigned as an average of two measurements taken within 30 minutes. All measurements were completed by the same authorized person.

Claudication was also closely observed. The tread mill test was performed on a moving track at a speed of 3.5 km/h and with slope angle of 12 degrees. At the time of measurement two parameters were investigated:

- ICD — initial claudication distance;
- ACD — absolute claudication distance.

Microcirculation was examined with the application of two methods: Capillaroscopy screening the small vessels of the nailfold and Laser-Doppler-Flowmetry (total skin blood flow assessed from the dorsal pedis surface with an extension of the hyperaemic test).

The latter examination was color-duplex Doppler of blood flow in the dorsal artery and posterior tibial artery. The aim of this examination was to establish blood flow in both of these arteries and to determine whether this flow was lamellar or phasic. As it is often difficult in practice to obtain a full screening picture a lamellar flows no measurements were taken to avoid false projection of data.

The last component of medical monitoring was a general examination resulting in further recommendations as far the continuation of prescribed treatment. The total time span of investigation and monitoring was 90 days before a review to carry on treatment. The research was granted a full permission from the Local Bioethics Committee.

## Results

Of the 21 patient group, 14 patients underwent a full period of observation (66%).

A subjective improvement of blood supply in the lower extremities, the elongation of claudication, was observed in 13 patients. After the 90 day observation period the treatment resulted in the elongation of claudication from 10 to 300 meters — without differentiation into ICD and ACD.

badawczego lub o zmianie leczenia. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Śląskiej Akademii Medycznej.

## Wyniki

Z grupy 21 pacjentów włączonych do programu pełny cykl obserwacji ukończyło 14 osób — tj. 66%.

Subiektywną poprawę ukrwienia kończyn dolnych pod postacią wydłużenia dystansu chromania przestankowego zaobserwowano u 13 chorych. Po 90 dniach leczenia uzyskano w tej grupie wydłużenie dystansu chromania przestankowego średnio od około 10 do 300 m — bez różnicowania na ICD oraz ACD.

Porównując wartości wyjściowe i końcowe wskaźników ABI wyróżniono dwie grupy pacjentów — chorych, u których obserwuje się sukcesywny wzrost wartości ABI w kolejnych pomiarach oraz chorych, u których ABI nie podlega istotnym zmianom. Jednak przy tak małej liczbie grupy badanej nie można w sposób wiarygodny wykazać istnienia korelacji między wydłużeniem dystansu chromania przestankowego a wzrostem wartości mierzonego ABI. Nie zaobserwowano żadnych zmian w obrazie kapilaroskopowym pomiędzy okresem rozpoczęcia, jak i zakończenia badania.

Nie zaobserwowano również powikłań krwotocznych — miejscowych, jak i ze strony przewodu pokarmowego — w grupie chorych przyjmujących enoksaparynę. W pojedynczych przypadkach występowały jedynie drobne wylewy podskórne w miejscach iniekcji. Nie stwierdzono innych działań ubocznych zastosowanego leczenia ani nie zaobserwowano nieprzewidzianych działań niepożądanych.

W 7 przypadkach program zakończono przed upływem 90-dniowego okresu obserwacji, przy czym tylko w 3 przypadkach decyzja o zakończeniu badania była podyktowana zgłaszanym przez pacjentów skróceniem dystansu chromania przestankowego i pogorszeniem ukrwienia kończyn. Żaden pacjent z tej grupy nie został poddany pomostowaniu omijającemu, jak również u żadnego nie doszło do wystąpienia krytycznego niedokrwienia. W grupie tej tylko jeden pacjent nie otrzymywał pierwotnie enoksaparyny. Kolejny chory został zmuszony do przerwania obserwacji na skutek choroby serca i konieczności hospitalizacji z następowym leczeniem chirurgicznym. Odstawienie leków było podyktowane leczeniem szpitalnym, nie zaś pogorszeniem ukrwienia kończyn. W trzech pozostałych przypadkach pacjenci nie zgłosili się na badania kontrolne w umówionym terminie.

## Dyskusja

Mechanizm działania heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low molecular weight heparin*) jest do pewnego stopnia analogią działania heparyn niefrakcjonowanych (UFH, *unfractionated heparins*): heparyny drobnocząsteczkowe podobnie do niefrakcjonowanych łączą się z antytrombiną III w odpowiednie kompleksy [4, 12–16]. Kompleks LMWH-AT III w przeciwieństwie do komplek-

While comparing pre-treatment and post-treatment results of ABPI the patients were divided into two categories: patients with progressive and regular increase in the value of this index and patients who did not display any significant changes. Bearing in mind a relatively small study group it remains impossible to demonstrate correlations between elongation of claudication and improvement of the ABI index. No changes in the nailfold vessels were observed throughout the period of investigation.

We did not observe any bleeding in investigated patients during the whole observation period — especially in patients who received enoxaparin. Occasionally, some small skin changes such as haematoma or inflammatory infiltration in the injection intake area were observed.

In 7 cases altogether there was a necessity to discontinue treatment. In three cases we observed an intensification of complications — 3 patients reported worsening of claudication with confirmed diminution of leg blood supply. None of these patients had been treated surgically — and none of them were diagnosed with a critical leg ischaemia. Out of these three, in only one case no enoxaparin treatment was employed at the time of observation. In one case the decision to stop the treatment was caused by the patient's heart failure and following cardio-surgery procedures — however in this case no diminution of leg blood supply occurred. The other three patients discontinuing the treatment failed to report to appointments with no reasons given.

## Discussion

The mechanism of biological activity of low molecular weight heparins (LMWH) is to some extent similar to activity of unfractionated heparins (UFH): low molecular weight heparins compound the antithrombin III resulting in specific complexes [4, 12–16]. LMWH-ATIII complex has a strong inhibitory effect on Xa factor (contrary to UFH-ATIII complex) with a poor inhibitory effect on factor IIa — which makes activity of both factors very different. Intensification of inhibitory LMWH activity for Xa — in relation to factor IIa — depends on its molecular weight and allocates form 4:1 to 2:1 [17–19]. Consequently even high doses of low molecular weight heparins do not change or change insignificantly the APTT index. A weak junction between LMWH and endothelial cells or von Willebrand factor results in diminution of permeability of vessels and reduce the bleeding ratio [14–16]. The biological half-life for LMWH is significantly longer than UFH due to the poor affinity of these substances to the plasma proteins. Another very important propriety of LMWH-AT complexes is absence of possibility to joint to the platelets — so the influence of LMWH on primary haemostasis is not observed [2, 4, 16].

The atheromatic changes observed in peripheral vessels are related to the chronic prothrombotic blood condition as the result of diminution of plasma fibrinolytic activity 2, such were the findings published at the end of 1990s [14–16]. A high concentration of fibrinogen and its products of degradation, an augmentation of thrombin-

su UFH-AT III, wykazuje silne działanie hamujące na czynnik Xa, przy słabym hamującym wpływie na czynnik IIa, co w zasadniczy sposób różni działanie obu typów heparyn. W zależności od masy cząsteczkowej LMWH stosunek hamującego wpływu na czynnik Xa względem czynnika IIa wynosi od 4:1 do 2:1 [17–19]. Stąd nawet przy stosunkowo dużych dawkach LMWH nie obserwuje się w ogóle lub tylko niewielkiego stopnia wydłużenie czasu APTT. Dodatkowo słabe wiązanie się LMWH ze śródbłonkiem naczyń oraz z czynnikiem von Willebranda wpływa na znacznego stopnia zmniejszenie przepuszczalności naczyń, a co za tym idzie — ryzyka powikłań krwotocznych [14–16]. Ze względu na niskie powinowactwo do białek osocza, czas biologicznego półtrwania tych związków jest wielokrotnie dłuższy niż UFH. Inną ważną cechą kompleksów LMWH-AT III jest brak zdolności do silnego wiązania się z płytkami krwi, przez co nie stwierdza się bezpośredniego wpływu tych związków na tzw. hemostazę pierwotną [2, 4, 16].

Pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia stwierdzono, że miażdżycza obwodowa związana jest z przewlekłym stanem prozakrzepowym na tle obniżonej aktywności fibrynolitycznej osocza [14–16]. Wyraża się to między innymi zwiększonym stężeniem fibrynogenu, kompleksów trombina–antytrombina, fragmentów protrombiny 1+2, produktów degradacji fibrynogenu w osoczu, w obrębie naczyń obwodowych oraz zmniejszeniem stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu czy aktywności trombo moduliny [16]. Zaobserwowano również, że wśród wielu pacjentów z obwodową postacią miażdżycy zarostowej można dodatkowo stwierdzić obecność jednego lub większej liczby wrodzonych lub nabytych zaburzeń w układzie krzepnięcia [4, 6, 14–16]. Wśród wrodzonych postaci choroby do najczęstszych należą anomalie struktury białek C oraz S, antytrombiny III, obecność czynnika V Leiden oraz wariant genu protrombiny 20210A [16, 17, 19]. Zaś wśród postaci nabytych, najczęściej u pacjentów z obwodową postacią miażdżycy, można stwierdzić współwystępowanie zespołu antyfosfolipidowego, przeciwciał przeciwdrożdżowych, antykoagulantu toczniowego czy hiperhomocysteinemii [5, 6, 9, 11, 14, 15]. Stąd pacjenci z różnorodnymi zaburzeniami w układzie krzepnięcia wydają się być grupą szczególnego ryzyka powikłań miażdżycy obwodowej (tab. III).

Zaburzenia w układzie krzepnięcia wydają się mieć wpływ nie tylko na pierwotny przebieg choroby, ale również i na skuteczność prowadzonego leczenia, w tym leczenia zabiegowego. W badaniach przeprowadzonych przez Reya i wsp. wykazano, że u chorych z takimi zaburzeniami, jak zespół antyfosfolipidowy, niedobór białek S czy C, oporność na aktywne białko C, obecność czynnika V Leiden czy wreszcie hiperhomocysteinemia stwierdza się znacząco krótszy okres drożności pomostów naczyniowych oraz wcześniejszą restenozę po zabiegach przezskórnej plastyki naczyń [14, 15]. Co gorsza, jak dotąd koszty związane z profilaktyką i próbą selekcji pacjentów z zagrożeniami tego typu jeszcze przed leczeniem zabiegowym są zbyt wysokie, by mogły zostać włączone do rutynowego postępowania.

–antytrombiny kompleksy i powiększenie fragmentu 1+2 protrombiny w naczyniach obwodowych lub aktywność trombo moduliny — są to wyniki wszystkich tych procesów [16]. Obserwuje się również, że u wielu pacjentów z objawami choroby naczyń obwodowych różnego rodzaju zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi są również rozpoznawane [4, 6, 14–16]. Najczęściej występującymi zaburzeniami są: wrodzone anomalie białek C- i S- oraz antytrombiny III, obecność czynnika V-Leiden i wariantu genu protrombiny 20210A [16, 17, 19]. W grupie nabytych zaburzeń układu krzepnięcia krwi najczęstszymi są: zespół antyfosfolipidowy, obecność przeciwciał antyjądrowych, zespół antykoagulanty, zespół antyfosfolipidowy, obecność hiperhomocysteinemii [5, 6, 9, 11, 14, 15]. Dlatego też pacjenci z różnymi zaburzeniami układu krzepnięcia krwi są klasyfikowani jako grupa wysokiego ryzyka powikłań w chorobie naczyń obwodowych (tab. III).

Zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi mają poważny wpływ nie tylko na przebieg choroby, ale również na leczenie i przede wszystkim na zabiegi chirurgiczne. Reys i współpracownicy wykazali, że zmniejszenie przepływu krwi w sztucznych naczyniach i szybka restenoza po zabiegach endowaskularnych u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym, obecnością białek C- i S- oraz V-Leiden lub hiperhomocysteinemii [14, 15]. Koszt profilaktyki i leczenia przed zabiegiem u takich pacjentów jest bardzo wysoki, co nie jest rutynowym zabiegiem.

As there have been no indications as to the better efficacy of oral anticoagulant applications as compared with aspirin in prevention of graft occlusion, the medical indication for such treatment (oral anticoagulants) was restricted to patients with antiphospholipid syndrome only owing to the high risk of bleeding [2, 11].

The logic of aspirin treatment is strictly related to its inhibition of cyclooxygenase which results in diminution of TXA<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub> formation at such early stages as PGG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub>. Both factors — TXA<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub> — present the highest vasoconstrictor and pro-coagulant activity for platelets although the half-life of both factors is relatively short [2]. Because short half-life of thromboxanes and their intra-platelet concentration is small — they are not stored in platelet grain-like structures. It is the very activation of platelets which leads to the intensification of thromboxan synthetase activity which ultimately results in a growth of concentration of thromboxanes and intensification of adhesion and aggregation of platelets. All these result in thrombus end emboli formation the main widely recognized complications of arteriosclerosis.

Secondary hemostasis is primarily referred to as the fibrinogen transformation into the fibrin due to thrombin activity. Thrombin activity depends on Xa and Va factors activity, platelets surface phospholipids activity and calcium ion presence [2]. Therefore the inhibition of factor Xa leads to the blockage of the entire integration process between plasmatic clotting factors and platelets.

It seems to be the case that in most cases of atheromatic changes in lower limbs arteries — especially in PAOD patients — a form of a blood clotting system

**Tabela III. Częstość trombofilii u chorych w przebiegu miażdżycy obwodowej tętnic kończyn dolnych**  
**Table III. Frequency of thrombophilia occurrence in patients with peripheral occlusive disease**

Trombofilia <i>Thrombophilia</i>	Komentarz <i>Comment</i>	Częstość <i>Frequency of occurrence</i>	
		Miażdżycza tętnic obwodowych (%) <i>Peripheral arteriosclerotic disease (%)</i>	Grupa kontrolna (%) <i>Control group (%)</i>
Niedobór białka C <i>Protein C insufficiency</i>	Synteza i aktywność białka C jest uzależniona od witaminy K. Białko to po aktywacji przez kompleks trombina–trombomodulina inaktywuje czynniki Va oraz VIIIa <i>Synthesis and activity of C-protein depends on vit. K presence, this protein after activation by the thrombin-thrombomodulin complex inactivates factors: Va and VIIIa</i>	1,7–15	< 1
Niedobór białka S <i>Protein S insufficiency</i>	Synteza i aktywność białka S jest uzależniona od witaminy K — istotny kofaktor antykoagulacji i profibrynolitycznego działania aktywnego białka C <i>Synthesis and activity of S-protein depends on vit. K — important co-factor in anticoagulation and profibrinolytic activity of activated protein C form</i>	8–15	0,7
Niedobór antytrombiny III <i>Antitrombin III insufficiency</i>	Antytrombina III inaktywuje trombinę oraz aktywuje czynnik Xa <i>Antitrombin III inactivates thrombin and activate factor Xa</i>	?	3,0
Oporność na aktywne białko C oraz czynnik V Leiden <i>Protein C resistance and factor V-Leiden</i>	Najczęściej — 90–95% przypadków — dotyczy mutacji genowej, co w efekcie prowadzi do większej oporności czynnika V Leiden na degradację przez białko C <i>90–95% of cases — are related to gene mutation. All these result in high resistance of Leiden factor (FVL) to C protein degradation activity</i>	18–25	3–12
Wariant protrombiny 20210A <i>Variant of 20210A prothrombin</i>	Działanie prozakrzepowe nie zostało w pełni poznane <i>Procoagulative activity of this protein has not been clearly explained</i>	5,7	0,7
Zespół antyfosfolipidowy <i>Antiphospholip syndrome</i>	Może nasilać zakrzepicę poprzez inhibicję białek C oraz S oraz przez wzrost aktywności płytek i upośledzenie funkcji śródbłonna naczyń <i>It can intensify thrombotic disturbances by the inhibition of protein C and by intensification of platelet activity and disturbances in endothelial cell function</i>	26–45	Nieznany <i>Unknown</i>
Hiperhomocysteinemia <i>Hyperhomocysteinemia</i>	Za patologiczne uważa się stężenia powyżej 15 $\mu\text{mol/l}$ jednak dokładny mechanizm prozakrzepowego działania oraz promiażdżycowego działania nie został poznany <i>15 micromol/L is considered pathological but the precise mechanism of procoagulant and proatheromatic activation is not recognized</i>	< 50	5,0

Stosowanie doustnych antykoagulantów w przeszłości, jako profilaktyki reokluzji przeszczepów naczyniowych nie wykazało przewagi nad stosowaniem ASA, co przy dużym ryzyku powikłań krwotocznych terapii sprawiło, że obecnie w zasadzie jedynym wskazaniem do stosowania tych leków pozostaje współwystępowanie zespołu antyfosfolipidowego [2, 11].

Istota podawania ASA wiąże się z hamowaniem cykloksygenazy, a w konsekwencji z hamowaniem powstawania tromboksanów TXA<sub>2</sub> oraz TXB<sub>2</sub> jeszcze na poziomie cyklicznych nadtlenków PGG<sub>2</sub> oraz PGH<sub>2</sub>. Jak wiadomo, oba związki — TXA<sub>2</sub> i TXB<sub>2</sub> — wykazują bardzo silne działanie proagregacyjne względem płytek oraz najsilniejsze działanie obkurczające na naczynia krwionośne, choć czas biologicznego półtrwania obu związków jest bardzo krótki [2]. Zawartość tromboksanów wewnątrz płytek krwi jest niewielka, gdyż związki te ze względu na biologiczny czas półtrwania nie są magazynowane w ziarnistościach płytek. Dopiero proces aktywacji płytki prowadzi do uwolnienia dużych ilości syntetazy tromboksanów, co ostatecznie prowadzi do gwałtownego wzrostu stężenia tych związków i nasilenia adhezji oraz agregacji płytek. To z kolei jest zjawiskiem ini-

disturbance is usually observed at the level of protein pathology. The high concentration of different clotting protein in peripheral blood samples proves to be indirect indications of these types of disturbances.

All these correlations and observed processes lead us to perform a further investigation of factors which can effectively eliminate or block the blood clotting cascade and which might minimize the destructive implication of these processes in peripheral arteries in patients with atheromatic changes.

## Conclusion

1. The employment of enoxaparin as an adjuvant therapy in individually specified daily dosage the treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease has a positive therapeutic efficacy for patients in II stage of Fontaine classification.
2. The improvement of peripheral microcirculation by the inhibition (blockage) of the clotting cascade at the level of activated factor X (Xa) seems to be the next step in the effective treatment of peripheral arterial occlusive disease.

cyjnym powstawanie zakrzepów i zatorów tętniczych — głównych powikłań miażdżycy.

Istota hemostazy wtórnej jest związana z przejściem fibrynogenu w fibrynę pod wpływem trombiny. Trombina zaś powstaje z nieczynnego proenzymu pod wpływem aktywatora — czynnego czynnika Xa w kompleksie z fosfolipidami płytek krwi aktywnego czynnika Va oraz jonów wapnia [2]. Zatem blokowanie czynnika Xa hamuje cały proces przemian integracji osoczowych czynników krzepnięcia z płytkami krwi.

Wydaje się zatem, że w większości przypadków miażdżycy tętnic kończyn dolnych, szczególnie zaś postaci obwodowych tej choroby, dochodzi do zaburzeń w obrębie układu krzepnięcia na poziomie patologii białek/czynników krzepnięcia — czego pośrednim dowodem jest wzrost ich stężenia w naczyniach obwodowych.

Te przesłanki skłaniają do kontynuowania badań nad poszukiwaniem i wykorzystaniem środków efektywnie blokujących kaskadę krzepnięcia, tak by wyeliminować lub maksymalnie ograniczyć siłę jej destrukcyjnego działania na obwodzie w przebiegu miażdżycy.

## Wnioski

1. Zastosowanie enoksaparyny w terapii adjuwantowej przewlekłego miażdżycowego niedokrwienia kończyn w indywidualnie dobranej dawce dobowej wywiera korzystny wpływ na leczenie chorych w II stopniu niedokrwienia według klasyfikacji Fontaine'a.
2. Poprawa mikrokrążenia obwodowego poprzez zablockowanie kaskady krzepnięcia na poziomie aktywnego czynnika Xa wydaje się być kolejnym etapem efektywnego leczenia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

## Piśmiennictwo (References)

1. Adam DJ, Ludlam CA, Ruckley CV i wsp. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1999; 10: 641–650.
2. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypasses surgery: a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 346–351.

3. Evans SM, Brittenden J, Adam DJ i wsp. The prevalence and clinical significance of thrombophilia in intermittent claudication. *Br J Surg.* 1999; 86 (supl. 1): 82.
4. Coppola A, Davi G, De Stefano V i wsp. Homocysteine, coagulation, platelet function and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 243–254.
5. Deitcher SR, Carman TL, Sheikh MA i wsp. Hypercoagulable syndromes: evaluation and management strategies for acute limb ischaemia. *Semin Vasc Surg.* 2001; 14: 74–85.
6. Matei D, Brenner B, Marder VJ. Acquired thrombolytic syndromes. *Blood Rev.* 2001; 15: 31–48.
7. Burns PJ, Mosquera DA, Bradbury AW. Prevalence and significance of thrombophilia in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22: 98–106.
8. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517–1532.
9. Galli M. Which antiphospholipid antibodies should be measured in the antiphospholipid syndrome? *Haemostasis* 2000; 30 (supl. 2): 57–62.
10. Nielsen TG, Nordestgaard BG, Jessen F i wsp. Antibodies to cardiolipin may increase the risk of failure of peripheral bypasses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 14: 177–184.
11. Williams FMK, Hunt BJ. The antiphospholipid syndrome and vascular surgery. *Cardiovasc Surg.* 1998; 6: 10–16.
12. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS i wsp. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Hemost.* 1997; 78: 1430–1433.
13. Caldwell S, McCarthy M, Martin SC i wsp. Hyperhomocysteinaemia peripheral vascular disease and neointimal hyperplasia in elderly patients. *Br J Surg.* 1998; 85 (supl. 1): 709
14. Ray SA, Rowley MR, Loth A i wsp. Hypercoagulable states in patients with leg ischaemia. *Br J Surg.* 1994; 81: 811–814.
15. Ray SA, Rowley MR, Bevan DH i wsp. Hypercoagulable abnormalities and postoperative failure of arterial reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 13: 363–370.
16. Wu KK, Matijevic-Aleksic N. Thrombomodulin — a linker of coagulation and fibrinolysis and predictor of risk of arterial thrombosis. *Ann Med.* 2000; 32 (supl. 1): 73–77.
17. Sampram ES, Lindbald B, Dahlback B. Activated protein C resistance in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998; 28: 624–629.
18. Taylor LM, Moneta GL, Sexton GJ i wsp. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1999; 29: 8–21.
19. Trifiletti A, Pizzoleo MA, Scamardi R i wsp. Protein S in normal subjects and patients with peripheral arterial disease. *Panminerva Med.* 1997; 39: 263–264.

### Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Grzegorz Biollik  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiej Akademii Medycznej  
ul. Ziołowa 45/47  
40–635 Katowice  
tel./faks: (032) 202–95–77

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.06.2004 r.