Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym z powodu nowotworów złośliwych

Antithrombotic prophylaxis in cancer patients undergoing thoracic surgery

Anna Fijałkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (3): 273–277

Streszczenie

Pacjentów z rakiem poddawanych zabiegom chirurgicznym dotyczy co najmniej 2 razy wyższe ryzyko pooperacyjnej zakrzepicy żylnej i 3 razy wyższe ryzyko zgonu z powodu zatoru tętnicy płucnej w porównaniu z pacjentami niechorującymi na raka. Pooperacyjna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) występowała u 20% chorych spośród torakochirurgicznych pacjentów onkologicznych, u których nie stosowano profilaktyki. Natomiast zastosowanie profilaktyki istotnie redukuje częstość ŻChZZ. Aktualne zalecenia amerykańskie i polskie, na podstawie silnych przesłanek płynących z randomizowanych badań klinicznych, rekomendują u pacjentów z rakiem, poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, stosowanie wyższych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) lub 3 razy dziennie heparyny niefrakcjonowanej w połączeniu z profilaktyką metodami fizycznymi. Na podstawie wyników dwóch randomizowanych badań sugeruje się wydłużanie stosowania HDCz jeszcze o 2–3 tygodnie po wypisie ze szpitala.

Słowa kluczowe: profilaktyka przeciwzakrzepowa, torakochirurgia, rak.

Abstract

Cancer patients undergoing surgery have at least twofold increased risk of postoperative deep vein thrombosis and threefold risk of fatal pulmonary embolism compared to those without cancer. The observed rate of venous thromboembolism (VTE) among cancer thoracic surgery patients not receiving prophylaxis was about 20%, whereas use of prophylaxis significantly reduces the rate of VTE. Based on strong evidence from randomized clinical trials, recent American and Polish guidelines recommend for patients undergoing cancer thoracic surgery higher dose of low molecular weight heparin (LMWH) or 3 times daily unfractionated heparin combined with mechanical prophylaxis. As was shown in two clinical trials, prophylaxis with LMWH continued 2-3 weeks after hospital discharge in cancer surgery reduced the risk of late DVT. Post-hospital discharge prophylaxis with LMWH is suggested.

Key words: thromboprophylaxis, thoracic surgery, cancer.

U pacjenctów leczonych operacyjnie z powodu nowotworów złośliwych około 2 razy częściej niż u operowanych bez choroby nowotworowej występują powikłania zakrzepowo-zatorowe. Ponadto pierwsi z opisywanych chorych umierają z powodu masywnego zatoru tętnicy płucnej (ZP) 3-krotnie częściej niż operowani pacjenci niechorujący na nowotwory [1, 2].

Włączenie pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej istotnie redukuje częstość tych powikłań [3, 4] i pozwala uniknąć szczególnie trudnego w tej grupie chorych leczenia przeciwzakrzepowego – chorzy onkologiczni mają bowiem 3-krotnie częściej nawroty choroby i wyraźnie częstsze powikłania krwotoczne leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu z pacjentami nienowotworowymi [5, 6]. W najnowszych zaleceniach 7. Konferencji Konsensusu Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (ang. *American College of Chest Physicians* – ACCP) opublikowanych w 2004 r. [2] i polskich *Wytycznych profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej* z czerwca 2005 r. [7] nowotwory złośliwe zakwalifikowano jako czynniki dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Rak płuca, a szczególnie rak gruczołowy jest istotnym czynnikiem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), związanym z 20-krotnie wyższym zagrożeniem

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Fijałkowska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel. +48 22 431 21 54, e-mail: a.fijalkowska@igichp.edu.pl

ŻChZZ niż w ogólnej populacji, z zapadalnością szacowaną na 44,4 na 1000 osób/rok [8].

Wśród pacjentów poddawanych operacjom torakochirurgicznym powikłania zakrzepowo-zatorowe opisywano aż w 20% przypadków wówczas, kiedy nie stosowano profilaktyki przeciwzakrzepowej [9]. Tak wysoki odsetek powikłań potencjalnie zagrażających życiu lokuje tych chorych w grupie bardzo dużego ryzyka pooperacyjnej ŻChZZ. Jest to spowodowane nie tylko zagrożeniem, jakim jest sam duży zabieg chirurgiczny, ale również stanem „nadkrzepliwości" związanym z biologią raka płuca. Co ważniejsze, oszacowano, że pacjenci po pneumonektomii z powodu raka, u których występuje pooperacyjna ŻChZZ, mają wyraźnie gorsze rokowanie w porównaniu z pacjentami bez takich powikłań – 18 miesięcy przeżywa 13% *vs* 60% osób [10].

Zalecenia profilaktyki przeciwzakrzepowej w torakochirurgii powstały w oparciu o wyniki prospektywnych badań klinicznych, które wykazały istotne korzyści płynące z jej stosowania w tej grupie pacjentów [2, 7, 11, 12].

Wykazano w nich nie tylko istotną redukcję częstości zakrzepicy żylnej (ZŻ) i śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej przy zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (HNF) [13–17], ale również przynajmniej tak samo skutecznych heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) [4, 17–23]. Wiadomo, że HNF powinna być podawana podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała 3 razy dziennie [3, 13, 24]. Stosowanie HNF 2 razy na dobę związane było z ryzykiem pooperacyjnej ŻChZZ u ponad 7% pacjentów po pneumonektomii z powodu raka [10]. HDCz należy dawkować 1 raz na dobę, ale wybierając wyższe dawki profilaktyki pierwotnej [19, 20]. Z dużych badań obserwacyjnych wynika, że ponad połowa przypadków pooperacyjnej ŻChZZ występuje już po wypisie ze szpitala. Wśród pacjentów po onkologicznych zabiegach torakochirurgicznych najczęściej pooperacyjna ŻChZZ obserwowana była w 7. dobie, kiedy większość pacjentów była już wypisana do domu. Częstość ŻChZZ wyraźnie obniżała się po 2 tygodniach, ale pojedyncze przypadki wystąpiły jeszcze po miesiącu od zabiegu [10]. Dwie randomizowane próby kliniczne wykazały, że przedłużone do 28 dni po operacji stosowanie enoksaparyny [25] lub dalteparyny redukowało o 60% ryzyko „późnej", pooperacyjnej ZŻ u chorych na nowotwory złośliwe, bez istotnego wpływu na częstość powikłań krwotocznych [26, 27].

Aktualne zalecenia amerykańskie i polskie rekomendują stosowanie wyższych dawek HDCz utrzymywanych jeszcze 2–3 tygodnie po wypisie ze szpitala u pacjentów onkologicznych poddanych dużym zabiegom chirurgicznym [2, 7, 11].

Ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań, przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka zaleca się ponadto stosowanie mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej. Mogą one być alternatywą, choć nie tak skuteczną, przy przeciwwskazaniach do stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Zalecenia pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej wyższymi dawkami HDCz dla operacji onkologicznych chirurgii ogólnej są, według ACCP, zaleceniami klasy IA. Natomiast rekomendacje dotyczące jej przedłużania poza okres hospitalizacji mają klasę zaleceń IIA [2, 7].

Metody farmakologiczne profilaktyki przeciwzakrzepowej

Heparyna niefrakcjonowana (HNF)

U chorych z dużym ryzykiem zakrzepicy lepsze wyniki uzyskiwano, stosując indywidualnie dobrane dawki (HNF – 80 j.m./kg masy ciała podskórnie (*s.c.*) 3 razy dziennie) niż przy innych systemach dawkowania [3, 13, 15, 24].

Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

HDCz w profilaktyce pierwotnej stosuje się 1 raz dziennie ze względu na dłuższy okres półtrwania niż HNF. Nie wymagają też monitorowania leczenia, dlatego są dużo wygodniejsze w stosowaniu niż HNF. Poza tym rzadziej niż HNF wywołują małopłytkowość poheparynową (HIT). Zasady dawkowania HDCz w chirurgii wysokiego ryzyka różnią się w zaleceniach amerykańskich i polskich. Eksperci ACCP ustalili dawkowanie HDCz >3400 j./dawkę w tej grupie chorych [2]. Polskie zalecenia odeszły od granicy 3400 j. i określiły jako zasadę wybór „wyższych dawek" poszczególnych HDCz (tab. I) [2, 7].

Przeciwwskazaniami do stosowania heparyny są:
- skaza krwotoczna,
- śródczaszkowy wylew krwi,
- złośliwa faza nadciśnienia tętniczego,
- niewydolność wątroby i nerek,
- krwawienie z powodu choroby wrzodowej,
- przebyta małopłytkowość poheparynowa,
- uczulenie na heparynę [28].

Doustne antykoagulanty

Mechanizm działania pochodnych hydroksykumaryny oparty jest na interferencji z metabolizmem witaminy K. W Europie leki z tej grupy, w tym znany w Polsce acenokumarol, nie znalazły szerszego zastosowania w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym z powodu konieczności ścisłego monitorowania leczenia i dużego odsetka powikłań krwotocznych śród- i pooperacyjnych [28].

Pentasacharyd – inhibitor czynnika Xa

Fondaparynuks – syntetyczny pentasacharyd – wiąże się w sposób odwracalny z cząsteczką antytrombiny, po-

Tab. I. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych dostępnych w Polsce w pierwotnej profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z nowotworem złośliwym poddawanych zabiegom torakochirurgicznym [2, 7, 11]

lek	dawkowanie	
enoksaparyna (Clexane®)	40 mg *s.c.*	12 godz. przed operacją i 1 × dobę po operacji
nadroparyna (Fraxiparine®)	2850–5700 j.m. *s.c.* (0,3–0,6 ml)	12 godz. przed operacją i 1 × dobę po operacji
dalteparyna (Fragmin)	5000 j.m. *s.c.*	12 godz. przed operacją i 1 × dobę po operacji

s.c. – podskórnie; j.m. – jednostka międzynarodowa

wodując jej konformacyjne zmiany, które zwiększają właściwość unieczynniania przez antytrombinę aktywnego czynnika X [29]. Lek ten może znaleźć szczególne zastosowanie w przypadku nietolerancji lub powikłań związanych ze stosowaniem heparyn. Jest już zarejestrowany w Polsce do profilaktyki i leczenia ŻChZZ.

Przeciwwskazaniami do stosowania pentasacharydu są:
- skaza krwotoczna,
- śródczaszkowy wylew krwi,
- zaawansowana niewydolność nerek, tj. klirens kreatyniny <30 ml/min,
- faza złośliwa nadciśnienia tętniczego,
- krwawienie z powodu choroby wrzodowej,
- ciąża i okres karmienia.

Mechaniczne metody zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej

Pończochy o stopniowanym ucisku wytwarzają ciśnienie, które wynosi około 18 mmHg w okolicy stawu skokowego, 14 mmHg w połowie podudzia, 8 mmHg w okolicy stawu kolanowego, 10 mmHg w dolnej części uda i 8 mmHg w górnej części uda. Chociaż wykazano istotną redukcję ryzyka zakrzepowego przy stosowaniu pończoch elastycznych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem [28, 30–32], to w grupach wysokiego ryzyka należy je łączyć z metodami farmakologicznymi.

Przeciwwskazaniami do stosowania pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku są:
- obrzęki kończyn dolnych,
- miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych,
- świeża zakrzepica żył głębokich,
- owrzodzenia skóry kończyn dolnych,
- zniekształcenia uniemożliwiające uzyskanie precyzyjnego ucisku,
- przeszczepy skóry w obrębie kończyn dolnych [32].

Przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych (PUP) to metoda oparta na zasadzie oddziaływania na przepływ żylny przez okresowo wypełnione pod ciśnieniem, szczelnie otaczające kończynę, mankiety. Zakłada się je na całą kończynę dolną: najpierw ucisk odbywa się w okolicy kostki, a następnie kolejno podudzia i uda.

Przeciwwskazaniami do stosowania przerywanego ucisku pneumatycznego są:
- ostra zakrzepica w obrębie żył głębokich kończyn dolnych,
- zaawansowana niewydolność krążenia z masywnymi obrzękami podudzi,
- miażdżyca zarostowa kończyn dolnych,
- owrzodzenia skóry [31, 33].

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej stanowią mechaniczną zaporę przed zatorem tętnicy płucnej, który mogą wywołać skrzepliny wędrujące z układu głębokich żył dolnych kończyn do łożyska tętnicy płucnej. Wszczepianie filtra rozważa się u chorych na nowotwory, obarczonych dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, na przykład po przebytej w przeszłości zakrzepicy przy jednoczesnych przeciwwskazaniach do stosowania albo braku skuteczności leków przeciwkrzepliwych [2, 12, 34–36].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa a znieczulenie regionalne

Rzadkim, ale poważnym powikłaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej jest krwiak okołordzeniowy po blokadzie zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej. Jednak u większości chorych, zachowując zasady ostrożności, można wykonać znieczulenie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe. Zdecydowanie nie powinno się stosować równocześnie doustnych antykoagulantów.

Aktualne zalecenia podkreślają, że stosowanie aspiryny lub innych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wydaje się nie zwiększać ryzyka krwiaka okołordzeniowego. Sugerują natomiast odstawienie na 5–14 dni przed zabiegiem innych leków przeciwpłytkowych, pochodnych tienopirydyny (klopidogrelu i tiklopidyny).

Nie należy wykonywać znieczulenia miejscowego u chorych ze skazą krwotoczną.

Wprowadzenie igły do przestrzeni nadoponowej lub podajęczynówkowej powinno być opóźnione w stosunku do pierwszej dawki heparyny o co najmniej 10–12 godzin.

Należy zaniechać profilaktycznego podania heparyny drobnocząsteczkowej lub opóźnić je o 24–48 godzin, jeżeli po nakłuciu kanału kręgowego uzyskuje się krwisty płyn mózgowo-rdzeniowy, a w tym czasie stosować mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Cewnik umieszczony nadoponowo powinno usuwać się wówczas, gdy przeciwkrzepliwy efekt podawanego antykoagulantu jest najmniejszy (zwykle przed kolejnym wstrzyknięciem heparyny).

Heparyna powinna być wstrzykiwana profilaktycznie dopiero po upływie co najmniej 2 godzin od nakłucia kanału kręgowego lub usunięcia cewnika.

Wszyscy pacjenci powinni być dokładnie i często badani. Przy pojawieniu się bólu pleców i objawów ucisku na rdzeń kręgowy (np. nasilenie drętwienia lub osłabienia dolnych kończyn, zaburzenia czynności jelita grubego lub pęcherza moczowego), czyli przy podejrzeniu krwiaka okołordzeniowego, należy jak najszybciej przeprowadzić diagnostykę obrazową i leczenie chirurgiczne, aby zmniejszyć ryzyko trwałego porażenia. Ścisłe przestrzeganie takiego reżimu minimalizuje ryzyko powikłań [2, 7, 37–39].

Zasady pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej

W pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej w torakochirurgii onkologicznej powinno się stosować heparyny drobnocząsteczkowe w wyższych dawkach 1 raz na dobę lub heparynę niefrakcjonowaną 3 razy na dobę w dawce

dobranej do masy ciała (tab. I). Dodatkowo powinny być wykorzystywane metody fizyczne – pończochy elastyczne lub przerywany ucisk pneumatyczny.

Ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań ŻChZZ stosowanie HDCz powinno być wydłużone do 2–3 tygodni po wypisie ze szpitala.

Alternatywą jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w indywidualnie dobranej dawce – 80 j.m./kg m.c. co 8 godzin. Pierwsza dawka powinna zostać podana 2 godziny przed operacją [2, 7, 11].

Dawkowanie HDCz wynika z dwóch prospektywnych badań przeprowadzonych u pacjentów operowanych z powodu nowotworów złośliwych jamy brzusznej, w których wykazano lepszą skuteczność dalteparyny w dawce 5000 j.m. niż 2500 j.m. [26, 27, 39] oraz większą skuteczność enoksaparyny w dawce 40 mg w stosunku do HNF przy małej, porównywalnej w obu grupach częstości powikłań krwotocznych [25]. Natomiast dawkowanie nadroparyny jest zgodne z zaleceniami polskich ekspertów, ustalonymi w czasie Konferencji Konsensusu w Krakowie w 2005 r. [7].

Następnie badanie z enoksaparyną w dawce 40 mg stosowaną do 28 dni po operacji wykazało redukcję częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych z 12% do 4% bez zwiększenia liczby powikłań krwotocznych [25]. Podobnie dłuższe stosowanie dalteparyny skutkowało niższym odsetkiem powikłań zakrzepowych [26, 27].

Dawkowanie fondaparynuksu ustalono na podstawie próby klinicznej u chorych z dużym ryzykiem zakrzepowym, poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie jamy brzusznej. Stosowano go w dawce 2,5 mg *s.c.* w 6 godzin po zabiegu operacyjnym, a następnie co 24 godziny. Wykazano podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak w wypadku podania porównywanej z nim dalteparyny [40].

Cewniki w żyłach centralnych

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z chorobą nowotworową, u których wprowadzono cewnik do dużych naczyń, jest obecnie dyskutowane. Obowiązujące zalecenia polskie i amerykańskie rekomendują włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej tylko przy współistnieniu innych czynników ryzyka [2, 7, 41].

Piśmiennictwo

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 401S-428S.
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 338S-400S.
3. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208: 227-240.
4. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 2001; 88: 913-930.
5. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost 2000; 84: 805-810.
6. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484-3488.
7. Zawilska K. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Medycyna Praktyczna 2005; 6 (172 suppl).
8. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost 2004; 2: 1760-1765.
9. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrell JE Jr, Gocio JC, Fink LM, Ranval TJ, Ferris EJ, Harshfield DL, McFarland DR, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. Ann Thorac Surg 1993; 56: 223-226.
10. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, DeCamp MM, Murthy SC, Quader AK, Rice TW Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 711-718.
11. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M, Zawilska K. Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów chirurgicznych z nowotworami złośliwymi. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Nowotwory 2007; 57 (supl. 2): 53-59.
12. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S, Eapen GA, Johnson MM, Ahrar K, Madoff DC, Morello FA, Murthy R, Hicks ME. Use of inferior vena caval filters and survival in patients with malignancy. Cancer 2004; 101: 1902-1907.
13. Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 684-689.
14. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, Soper JT, Berchuck A, Coleman RE. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1146-1153.
15. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318: 1162-1173.
16. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. Eur J Cardiothorac Surg 1996; 10: 242-246.
17. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, Silverman RE, Atkinson KG, Burnstein M, Marshall JC, Burul CJ, Anderson DR, Ross T, Wilson SR, Barton P; Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. Ann Surg 2001; 233: 438-444.
18. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Br J Surg 1988; 75: 1058-1063.
19. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. Br J Surg 1997; 84: 1099-1103.
20. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, Horn A, Kelty E, Kvitting P, Lindhagen A, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. Br J Surg 1995; 82: 496-501.
21. Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. Haemostasis 1997; 27 Suppl 1: 32-37.
22. Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 239-243.
23. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. Br J Surg 1997; 84: 750-759.
24. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. Lancet 1975; 2: 45-51.
25. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346: 975-980.
26. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. Cancer Treat Rev 2002; 28: 141-144.

27. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømod L, Olsen B; FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. J Thromb Haemost 2006; 4: 2384-2390.
28. Łopaciuk S. Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Łopaciuk S (ed.). Zakrzepy i zatory. Warszawa, 2002: 383-403.
29. Turpie AG, Eriksson BI, Lassen MR, Bauer KA. Fondaparinux, the first selective factor Xa inhibitor. Curr Opin Hematol 2003; 10: 327-332.
30. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. Arch Intern Med 1989; 149: 679-681.
31. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. Am Surg 1998; 64: 1050-1058.
32. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. Arch Intern Med 1994; 154: 67-72.
33. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg Am 1998; 80: 1158-1166.
34. Greenfield LJ, Proctor MC. Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. Cardiovasc Surg 1995; 3: 199-205.
35. Greenfield LJ, Proctor MC, Saluja A. Clinical results of Greenfield filter use in patients with cancer. Cardiovasc Surg 1997; 5: 145-149.
36. Ihnat DM, Mills JL, Hughes JD, Gentile AT, Berman SS, Westerband A. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: should vena cava filter placement be routine? J Vasc Surg 1998; 28: 800--807.
37. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. Anesth Analg 1997; 85: 874-885.
38. Prokopowicz J, Nowicka L, Guz K, Orłowski T, Dziedzic D. Perioperative continuous thoracic epidural anesthesia and anticoagulant therapy with molecular weight heparin. The International Monitor 2001; 13: 137-141.
39. Rasmussen MS. i wsp. Prolonged Prophylaxis With Dalteparin After Major Abdominal Surgery. Thromb Haemost 2001; suppl: OC 1733.
40. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M; PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg 2005; 92: 1212-1220.
41. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, Abad A. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996; 75: 251-253.