

Received: 16.10.2015  
Accepted: 23.10.2015  
Published: 30.11.2015

Andrzej Żyłuk

# Przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów poddanych dużym operacjom w obrębie jamy brzusznej zmniejsza ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Komentarz do artykułu:

Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømmod 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.

## Prolonged thromboprophylaxis in patients undergoing major abdominal surgery decreases the risk of venous thromboembolism

Commentary to the article:

Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømmod 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.

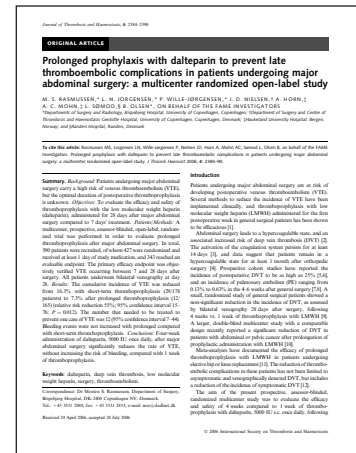
## Продленная тромбопрофилактика у пациентов, перенесших крупные хирургические операции в области брюшной полости, снижает риск развития венозной тромбозии

Комментарий к статье:

Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømmod 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.

Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Department of General and Hand Surgery, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland



### WIADOMOŚCI OGÓLNE<sup>(1)</sup>

Pacjenci wymagający tzw. dużych operacji brzusznych narażeni są oprócz innych powikłań, właściwych dla rodzaju schorzenia i wykonywanej operacji, także na powikłania zakrzepowo-zatorowe, czyli zakrzepicę żył głębokich (ZZG), zwaną również żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ). W ŻChZZ dochodzi

### BACKGROUND<sup>(1)</sup>

Patients undergoing major abdominal surgery carry a risk of complications associated with their underlying conditions and the surgery itself as well as venous thromboembolism (VTE), also called deep vein thrombosis (DVT). VTE consists in the formation of blood clots in the deep venous system, usually of the lower extremities or the

do powstawania zakrzepów w układzie żył głębokich, najczęściej w kończynach dolnych lub miednicy mniejszej, a u 50% chorych do mniejszej lub większej zatorowości płucnej. ŻŻG jest stosunkowo częstym schorzeniem; szacuje się, że w Polsce rocznie rozpoznaje się około 50 000 zachorowań (150 przypadków/100 000), z czego kilka procent ma przebieg powikłany. W rzeczywistości ŻChZZ może występować jeszcze częściej, w wielu przypadkach przebiega bezobjawowo, na co wskazują przesiewowe badania doppler-USG u pacjentów przebywających w szpitalach z powodu innych chorób. Zachorowalność na ŻChZZ ma tendencję wzrastającą i wynika to z powiększania się liczby czynników ryzyka, głównie związanych ze starzeniem się społeczeństwa. Liczba zachorowań wzrasta wraz z wiekiem, około 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku >60 lat, a u osób po 80. roku życia zachorowalność roczna sięga 5%.

Do powstania zakrzepu w naczyniu (tętnicy lub żyły) dochodzi w wyniku działania trzech czynników, które noszą nazwę „**triady Virchowa**”:

- zaburzenia krzepnięcia krwi;
- zwolnienia szybkości przepływu krwi;
- uszkodzenia ściany naczynia.

**Zaburzenia krzepnięcia krwi** o typie nadkrzepliwości odgrywają najważniejszą rolę w powstawaniu ŻChZZ. Ich przyczyny są następujące:

- a. niedobór białek C, S lub antytrombiny III (wywołane defektami metabolicznymi);
- b. zaburzenia układu fibrynolitycznego (obniżenie stężenia plazminogenu lub jego upośledzona aktywacja);
- c. zespoły antyfosfolipidowe – obecność w surowicy przeciwciał antyfosfolipidowych jest związana ze stanem nadkrzepliwości krwi i zwiększonym ryzykiem ŻChZZ;
- d. nadpłytkowość może być spowodowana kilkoma czynnikami, np. po usunięciu śledziony.

**Zwolnienie szybkości przepływu krwi** jest stosunkowo częstym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu zakrzepów żylnych. Występuje w następujących sytuacjach:

- u pacjentów unieruchomionych w łóżku z powodu choroby, urazu lub operacji;
- w kończynie dolnej unieruchomionej opatrunkiem gipsowym;
- w przypadku długiego przebywania w pozycji siedzącej (długotrwałe podróże samolotem lub pociągiem).

**Uszkodzenie ściany naczynia** jest czynnikiem występującym stosunkowo rzadko. Może być wywołane podrażnieniem ściany żyły przez:

- stan zapalny toczący się w sąsiedztwie rosnącego nowotworu;
- manipulacje w pobliżu żyły w trakcie operacji chirurgicznej (przepuklina pachwinowa) lub ortopedycznej.

Zakrzepica rozpoczyna się zwykle w żyłach głębokich na podudziu i w większości przypadków ogranicza tylko do tego odcinka, szczególnie jeżeli jest wcześniej leczona. U niektórych chorych zakrzep poszerza się w kierunku bliższym, obejmując żyłę udową i biodrową.

pelvis minor. Additionally, 50% of patients develop more or less severe pulmonary embolism. DVT is a relatively common disorder. In Poland, its incidence rate is estimated at approximately 50,000 cases annually (150 cases/100,000), several per cent of which is complicated. VTE can actually be even more common. It is asymptomatic in many cases, which is shown by screening Doppler ultrasound examinations in patients hospitalized due to other diseases. The incidence rate of VTE tends to increase. This results from a rise in the number of risk factors associated with ageing population. The incidence rate increases with age. Approximately 70% of cases concern patients older than 60, and in elderly patients above the age of 80, it reaches 5%.

The formation of a thrombus in a vessel (vein or artery) results from three factors, called the **Virchow's triad**:

- coagulation disorders;
- slower blood flow;
- vessel wall damage.

**Coagulation disorders** – hypercoagulability, play the most significant role in the etiology of VTE. The causes include:

- a. deficiency of antithrombin III, protein C or protein S (induced by metabolic defects);
- b. disorders of fibrinolysis (decreased levels of plasminogen or its impaired activation);
- c. antiphospholipid syndromes – the presence of antiphospholipid antibodies in the serum is associated with the hypercoagulable state and increased VTE risk;
- d. thrombocytosis can be caused by several factors, e.g. splenectomy.

**Decreased blood flow** is a relatively frequent factor contributing to the formation of venous clots. It occurs in the following situations:

- when patients are immobilized due to a disease, injury or surgery;
- when the lower extremity is in a plaster cast;
- when patients sit for a long time (prolonged car or train ride).

**Vessel wall damage** is a relatively rare factor. It can be caused by vascular wall irritation by:

- inflammation in the vicinity of growing cancer;
- manipulations within veins during surgical (inguinal hernia) or orthopedic procedures.

Thrombosis usually begins in the deep veins of the lower leg and is mostly limited to this area, particularly when treated early. In some patients, the thrombus extends proximally and affects the femoral and iliac veins.

## PROBLEM OF PERIOPERATIVE VTE AND ITS PREVENTION

For years, various methods of reducing the risk of thromboembolism have been used. They are particularly important after surgeries, which is referred to as perioperative thromboprophylaxis. A widely accepted method in this prophylaxis is the administration of low molecular weight heparins. Major orthopedic and surgical procedures

## PROBLEM OKOŁOOPERACYJNEJ ŻChZZ I JEJ PROFILAKTYKI

Od lat w medycynie stosuje się różne metody zmniejszania ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w szczególności po operacjach chirurgicznych, co określa się mianem okołoperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Przyjętym sposobem tej profilaktyki jest podawanie w okresie okołoperacyjnym heparyn drobnocząsteczkowych. Duże operacje ortopedyczne i chirurgiczne wywołują zaburzenia krzepnięcia krwi, o typie nadkrzepliwości. Jest to związane z aktywacją naturalnych czynników krzepnięcia w reakcji na utratę umiarkowanej lub znacznej objętości krwi. Dotychczas sądzono, że stan ten trwa około 2 tygodni po operacji, jednak wyniki niektórych badań wskazują, że po operacjach ortopedycznych może być to nawet miesiąc<sup>(2,3)</sup>. Częstość występowania okołoperacyjnej ŻChZZ jest oceniana na 25%<sup>(4,5)</sup>, a zatorowości płucnej na 0,13–0,63% w okresie 4–6 tygodni po dużych operacjach w obrębie jamy brzusznej<sup>(6–8)</sup>. Wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że wydłużenie okresu profilaktyki przeciwzakrzepowej po operacjach nowotworów jamy brzusznej i miednicy skutkowało statystycznie istotnym zmniejszeniem odsetka tych powikłań<sup>(9)</sup>. Z metaanalizy publikacji o częstości występowania ŻChZZ po operacjach ortopedycznych (endoprotezoplastyka biodra i kolana) wynika, że przedłużone podawanie heparyn drobnocząsteczkowych zmniejsza statystycznie istotnie jej częstość, zarówno formy bezobjawowej, jak i objawowej<sup>(10)</sup>.

Artykuł Rasmussena i wsp. jest wynikiem randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego, które miało ocenić i porównać skuteczność dwóch modeli okołoperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po dużych operacjach brzusznych: jednodobowego vs czterodobowego podskórnego podawania 5 tys. j. dalteparyny na dobę.

### MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania prowadzono w czterech ośrodkach – trzech duńskich i jednym norweskim (patrz afiliacje) w latach 1997–2003. Za „dużą” interwencję chirurgiczną uważano każdą operację przeprowadzaną metodą otwartą na przewodzie pokarmowym: żołądku, jelicie cienkim, grubym, drogach żółciowych i trzustce, która trwała ponad godzinę. Jako „duża” operacja była traktowana także laparotomia zwiadowcza, jeżeli trwała ponad godzinę. Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: zaawansowana miażdżyca, ciąża, uczulenie na heparynę lub kontrast radiologiczny, niewydolność wątroby, przebyte udar mózgu (do 3 miesięcy), przebyte krwawienie do przewodu pokarmowego (do miesiąca), skaza krwotoczna i aktualnie stosowana profilaktyka przeciwzakrzepowa.

### Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Wszyscy pacjenci włączeni do próby otrzymywali wieczorem w dniu przed planowaną operacją 2,5 tys. j. dalteparyny.

induce coagulation disorders associated with hypercoagulability. It is linked to the activation of natural coagulation factors in response to the loss of moderate or considerable amount of blood. To date, it has been believed that this state lasts for approximately 2 weeks after surgery. However, there is evidence suggesting that it can last even a month after orthopedic procedures<sup>(2,3)</sup>. The incidence rate of postoperative VTE has been estimated at 25%<sup>(4,5)</sup>, and pulmonary embolism as ranging from 0.13 to 0.63% within 4–6 weeks after major abdominal surgeries<sup>(6–8)</sup>. Results of large clinical trials indicate that prolonged thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgeries due to cancer results in a significant reduction of such complications<sup>(9)</sup>. A meta-analysis of publications concerning the incidence of VTE after orthopedic surgeries (hip or knee joint replacement) demonstrates that prolonged use of low molecular weight heparins contributes to a significant reduction in the incidence rate of both symptomatic and asymptomatic form of the disease<sup>(10)</sup>. The paper of Rasmussen *et al.* is a result of a randomized, multicenter clinical trial conducted to evaluate and compare the efficacy of two models of postoperative thromboprophylaxis after major abdominal surgeries: one-week vs. four-week of subcutaneous administration of 5,000 IU of dalteparin daily.

### MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in four centers: three Danish facilities and one Norwegian center (see affiliations) in 1997–2003. Major surgery was each open abdominal intervention in the gastrointestinal tract: the stomach, small intestine, large intestine, biliary system and pancreas, which lasted for more than one hour. Moreover, exploratory laparotomy that was longer than one hour was also considered a major procedure. The exclusion criteria were: advanced atherosclerosis, pregnancy, hypersensitivity to heparin or radiological contrast medium, hepatic insufficiency, stroke (<3 months), history of gastrointestinal bleeding (<1 month), hemorrhagic diathesis and currently used anticoagulation treatment.

### Thromboprophylaxis

All patients included in the trial received 2,500 IU of dalteparin in the evening preceding the day of surgery. On the day of surgery, next two doses were administered: 2,500 IU 2 hours prior to surgery and 2,500 IU 12 hours after the procedure. Dalteparin dosage in the subsequent days depended on the results of computer randomization: 5,000 IU were administered for a week in one group and for 4 weeks in the other group.

The primary endpoint was verified VTE within 28 days after surgery in one of the following forms:

- asymptomatic inflammation of deep veins verified by venography;

W dniu operacji podawano kolejne dwie dawki po 2,5 tys., pierwszą 2 godziny przed, a drugą 12 godzin po operacji. W kolejnych dniach stosowanie dalteparyny zależało od wyniku komputerowej randomizacji: jedni pacjenci otrzymywali 5 tys. j. przez tydzień, a inni przez 4 tygodnie od dnia operacji. Pierwszorzędnym celem badania (*primary endpoint*) było stwierdzenie w okresie 28 dni od wykonanej operacji wystąpienia ŻChZZ w jednej z następujących form:

- bezobjawowe zapalenie żył głębokich potwierdzone badaniem wenograficznym;
- objawowe zapalenie żył głębokich potwierdzone badaniem wenograficznym;
- objawowa zatorowość płucna potwierdzona scyntyografią perfuzyjną lub spiralną tomografią komputerową;
- każda forma ŻChZZ potwierdzona w badaniu sekcyjnym (jeżeli chory zmarł).

Wenografię wykonywano w 28. dniu od początku próby (w ostatnim dniu stosowania dalteparyny) techniką Rabinova–Paulina, z użyciem łącznie 100 ml kontrastu podawanego do żyły w okolicy kostek podudzia. Specjaliści radiolodzy oceniali obecność lub brak zakrzepicy w żyłach głębokich podudzia, uda, biodrowych, aż do żyły głównej dolnej.

Pierwotnie grupę badaną stanowiło 427 pacjentów, z których 222 otrzymało „krótką”, a 205 „długą” profilaktykę dalteparyną. Z różnych powodów badania nie ukończyło 84 pacjentów – 44 z grupy „krótkiej” i 40 z grupy „długiej” profilaktyki.

**Ostatecznie wyniki oceniono w grupie 343 pacjentów – 169 kobiet i 174 mężczyzn w średnim wieku 67 lat, z których u 178 zastosowano jednotygodniową, a u 165 czterotygodniową profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem 5000 j. dalteparyny na dobę.**

Obie badane grupy nie różniły się istotnie pod względem płci, wieku i wagi ciała. Najczęściej wykonywanymi zabiegami (u 68% chorych w obu grupach) były operacje jelita grubego, głównie z powodu raka.

## WYNIKI

Łącznie w ciągu 28 dni od operacji brzusznej stwierdzono 41 przypadków (11,6%) ŻChZZ – u 29 (16,3%) w grupie „krótkiej” i u 12 (7,3%) w grupie „długiej” profilaktyki (różnica statystycznie istotna,  $p = 0,01$ ). Wynik ten odpowiada względnej redukcji występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych o 55% przy stosowaniu czterotygodniowej kuracji dalteparyną.

**Łącznie w ciągu 28 dni od operacji brzusznej stwierdzono 41 przypadków (11,6%) ŻChZZ w obu badanych grupach, z czego 38 (10,8%) było bezobjawową ŻŻG, a tylko 3 miały formę objawową, w postaci zatorowości płucnej o łagodnym przebiegu klinicznym.**

Z 41 przypadków ŻChZZ tylko 3 miały formę objawową, w postaci zatorowości płucnej. Wszystkie wystąpiły w grupie „krótkiej” profilaktyki przeciwzakrzepowej. Pozostałe przypadki dotyczyły ŻChZZ w formie bezobjawowej ŻŻG, którą stwierdzono na podstawie wyniku wenografii:

- symptomatic inflammation of deep veins verified by venography;
- symptomatic pulmonary embolism verified by perfusion scan or spiral computed tomography;
- each form of VTE verified by autopsy (if the patient died).

Venography was conducted on day 28 of the study (the last day of dalteparin administration) according to a method of Rabinov and Paulin using a total of 100 ml of contrast medium administered intravenously to the region of the ankle or lower leg. Radiologists assessed the presence or absence of deep vein thrombosis in the lower leg, thigh and hip up to the inferior vena cava.

Primarily, the investigated group consisted of 427 patients, 222 of whom received the “short-term” prophylaxis with dalteparin and 205 received the “long-term” therapy. Eighty-four patients (44 of the “short-term” group and 40 of the “long-term” group) did not complete the study for various reasons.

**Final results were evaluated in 343 patients (169 women and 174 men) at the mean age of 67. The four-week thromboprophylaxis with 5,000 IU of dalteparin daily was conducted in 165 patients whereas 178 patients were treated for one week.**

Both groups were not significantly different in terms of age, sex and weight. The most common procedures (68% in both groups) were surgeries conducted due to colorectal cancer.

## RESULTS

In total, 41 cases (11.6%) of VTE were observed within 28 days after surgery: 29 (16.3%) in the “short-term” group and 12 (7.3%) in the “long-term” group (statistically significant difference  $p = 0.01$ ). This result corresponds to the relative reduction of thromboembolic complications by 55% with prolonged prophylaxis with dalteparin.

**In total, 41 cases (11.6%) of VTE were observed within 28 days after surgery in both groups. Thirty-eight patients (10.8%) had asymptomatic DVT. There were only 3 symptomatic cases in the form of mild pulmonary embolism.**

Of 41 VTE cases, only 3 were symptomatic (pulmonary embolism). All of them developed in the group that received “short-term” prophylaxis. The remaining VTE cases assumed the form of asymptomatic DVT diagnosed on the basis of venography:

- 27 patients (14.9%) in the “short-term” group, 13 of which had a blood clot below the popliteal vein and 14 – above it;
- 12 patients (7.3%) in the “long-term” group, 9 of which had a blood clot below the popliteal vein and 3 – above it.

As has already been mentioned, 3 patients (1.7%) of the group with short thromboprophylaxis developed pulmonary embolism verified in perfusion scan or spiral computed tomography. The clinical course was mild in each case. Complications of thromboprophylaxis were rare and not linked with the length of treatment. Five patients

- u 27 osób (14,9%) w grupie „krótkiej” profilaktyki, z czego u 13 zakrzep był zlokalizowany poniżej, a u 14 powyżej żyły podkolanowej;
- u 12 osób (7,3%) w grupie „długiej” profilaktyki, z czego u 9 zakrzep był zlokalizowany poniżej, a u 3 powyżej żyły podkolanowej.

Jak już wspomniano, u 3 osób (1,7%) z grupy „krótkiej” profilaktyki rozpoznano klinicznie zatorowość płucną, którą potwierdzono w perfuzyjnej scyntygrafii płuc lub w spiralnej tomografii komputerowej płuc. Przebieg kliniczny w obu przypadkach był łagodny.

Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego występowały stosunkowo rzadko i nie miały związku z długością profilaktyki. U 5 pacjentów – 4 w grupie „krótkiej” i u jednego w grupie „długiej” profilaktyki – wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, potwierdzone endoskopowo. U 19 chorych w grupie „długiej” profilaktyki odnotowano niewielkie krwiaki w miejscach wstrzyknięcia dalteparyny. Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu, byli kontrolowani przez następne 2 miesiące od zakończenia próby. W tym czasie zmarło 37 osób (11%) – 17 w grupie „krótkiej” i 20 w grupie „długiej” profilaktyki, przy czym żaden zgon nie był spowodowany powikłaniami ŻChZZ ani profilaktyki przeciwzakrzepowej.

## OMÓWIENIE

Autorzy stwierdzają, że wyniki ich badania są zgodne z opiniami z piśmiennictwa, że powikłania zakrzepowo-zatorowe po dużych operacjach w obrębie jamy brzusznej występują bardzo często – zdarzają się średnio u jednego na 6 operowanych. Omawiana praca wykazała, że przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej do 4 tygodni zmniejsza istotnie ryzyko wystąpienia ŻChZZ, przede wszystkim w formie bezobjawowej ZŻG. Nie wspomniano, czy istotność dotyczyła także różnicy w częstości występowania zatorowości płucnej. Podobne wyniki odnotowano w dwóch wcześniejszych pracach w grupie pacjentów poddanych dużym operacjom jamy brzusznej i klatki piersiowej<sup>(8)</sup> oraz operacjom nowotworów złośliwych jamy brzusznej i miednicy<sup>(9)</sup>.

Pewne wątpliwości może budzić wybór pierwszorzędneho celu badania, jakim było stwierdzenie tylko obecności zmian zakrzepowych w żyłach dolnej części ciała w badaniu weno-graficznym. Z klinicznego i statystycznego punktu widzenia, kiedy tylko 3 z 41 pacjentów (7%) miało objawową formę ŻChZZ, może wydawać się to nieistotne. Autorzy odpowiadają na tę wątpliwość, cytując jedną z wcześniejszych prac, w której wykazano statystycznie istotny silny związek między potwierdzoną badaniem doppler-USG bezobjawową ZŻG w odcinku proksymalnym (bliższym od żyły podkolanowej) a ryzykiem zgonu z powodu masywnego zatoru tętnicy płucnej w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania zakrzepicy<sup>(11)</sup>. Jak wynika z wcześniejszych badań, znaczna większość masywnych zatorów płucnych dokonuje się bez poprzedzających objawów klinicznych ZŻG<sup>(12)</sup>. Powracając do wyników

(4 in the “short-term” group and 1 in the “long-term” group) developed bleeding from the upper gastrointestinal tract which was confirmed by endoscopy. Slight hematomas at the dalteparin injection sites were noted in 19 patients who received prolonged thromboprophylaxis.

The participants of the trial were followed-up for the subsequent 2 months. Within this period of time, 37 patients (11%) died: 17 from the “short-term” group and 20 from the “long-term” group. However, none of these deaths were caused by the complications of VTE or thromboprophylaxis.

## DISCUSSION

The authors claim that the results of their study are consistent with the opinions found in the literature, namely that thromboembolic complications after major abdominal surgeries are very common: they are observed in one per 6 operated patients. The study presented above revealed that prolonged thromboprophylaxis (up to 4 weeks) with low molecular weight heparin significantly decreases the risk of VTE, primarily in the form of DVT. It is not clear whether the statistical significance also concerned the difference in the incidence of pulmonary embolism. Similar results were reported in two previous studies conducted among patients undergoing major abdominal and thoracic surgeries<sup>(8)</sup> as well as those operated because of malignancies in the abdomen and pelvis<sup>(9)</sup>.

The selection of the primary endpoint, i.e. the verification by venography of merely thrombotic changes in the veins of the lower part of the body, raises doubts. From the clinical and statistical point of view, with only 3 of 41 patients (7%) with a symptomatic form of VTE, this might seem irrelevant. The authors respond to these doubts by referring to one of the previous studies which revealed a statistically significant strong relationship between proximal asymptomatic DVT (i.e. proximal to the popliteal vein) confirmed by Doppler ultrasound and the risk of mortality due to massive pulmonary embolism within 3 months of the diagnosis of thrombosis<sup>(11)</sup>. Previous studies demonstrate that a great majority of massive pulmonary embolism cases develop without any preceding clinical signs of DVT<sup>(12)</sup>. As for the results of the trial in question, it must be noted that in the group receiving prolonged thromboprophylaxis, proximal thrombosis was observed in only 3 cases compared with 14 patients in the other group. In light of this trial, the risk of life-threatening complications was much lower among patients receiving dalteparin for 4 weeks.

If the assessment of the mortality rate due to severe DVT complications (mainly massive pulmonary embolism) was the primary endpoint, a statistically significant relationship between the two methods of thromboprophylaxis could be determined on the basis of at least one-year follow-up and very large samples (several thousand patients each). That is why, when the previously mentioned

omawianej pracy, należy także zauważyć, że w grupie „długiej” profilaktyki zakrzepicę w odcinku bliższym miało jedynie 3 pacjentów, w porównaniu z 14 w grupie „krótkiej” profilaktyki. W świetle cytowanej pracy ryzyko zagrażających życiu powikłań było znacznie mniejsze wśród pacjentów przyjmujących dalteparynę przez 4 tygodnie.

Jeżeli za pierwszorzędny cel badania wybrano by ocenę częstości zgonów z powodu ciężkich powikłań ZZG (przede wszystkim masywnych zatorów tętnicy płucnej), to do wykazania statystycznie istotnej zależności między dwiema metodami profilaktyki przeciwzakrzepowej konieczne byłoby grupy badane liczące po kilka tysięcy osób każda oraz przynajmniej roczny okres obserwacji. Dlatego, biorąc pod uwagę wcześniej opisane zależności, wykazanie istotnego zmniejszenia częstości występowania bezobjawowej ZZG w wyniku przedłużonej, czterotygodniowej terapii przeciwzakrzepowej dalteparyną po dużych operacjach brzusznych można uznać za postępowanie wpływające na zmniejszenie także ryzyka zgonu z powodu masywnego zatoru płucnego.

## WNIOSEK

Przedłużona, czterotygodniowa profilaktyka przeciwzakrzepowa 5 tys. j. dalteparyny/dobę podskórnie w sposób statystycznie istotny zmniejsza częstość występowania bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich, szczególnie w odcinku bliższym. W sposób pośredni wiąże się to także ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu ciężkich powikłań żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym masywnego zatoru płucnego.

## Piśmiennictwo / References

1. Gutowski P, Żyłuk A: Chirurgia naczyniowa. In: Żyłuk A (ed.): Zarys chirurgii. Podręcznik dla studentów i lekarzy w trakcie specjalizacji. Medipage, Warszawa 2015 (in press).
2. Galster H, Kolb G, Kohsytorz A *et al.*: The pre-, peri-, and post-surgical activation of coagulation and the thromboembolic risk for different risk groups. *Thromb Res* 2000; 100: 381–388.
3. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H *et al.*: Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995; 80: 299–306.

relationships are taken into account, it can be stated that the significant reduction in the incidence of asymptomatic DVT as a result of prolonged four-week thromboprophylaxis with dalteparin in patients after major abdominal surgeries, is the management that has an impact on lowering the risk of death due to massive pulmonary embolism.

## CONCLUSION

Prolonged four-week thromboprophylaxis with 5,000 IU of dalteparin subcutaneously once daily significantly decreases the incidence rate of asymptomatic proximal deep vein thrombosis. This is also indirectly associated with decreasing the risk of death due to severe complications of venous thromboembolism, including massive pulmonary embolism.

4. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH: Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988; 297: 28.
5. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Coleman RE *et al.*: The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1051–1054.
6. Kiil J, Kiil J, Axelsen F *et al.*: Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *Lancet* 1978; 1: 1115–1116.
7. Huber O, Bounameaux H, Borst F *et al.*: Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310–313.
8. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN *et al.*: Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657–663.
9. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT *et al.*, ENOXACAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
10. Hull RD, Pineo GF, Stein PD *et al.*: Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858–869.
11. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT *et al.*: Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 93: 76–79.
12. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D: Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709–711.