



Medycyna Rodzinna

New Medicine

Nowa Medycyna

Nowa Pediatria

Nowa Stomatologia

Postępy Fitoterapii

Postępy
Nauk Medycznych

Farmakoekonomika

Bezpieczna Żywność

Balneologia Polska

Anaesthesiology
Intensive Therapy

Anestezjologia
Intensywna Terapia

Materiały konferencyjne

Zagadnienia medyczne

Prenumerata
czasopism medycznych

Publikacja
w czasopiśmie

Newsletter medyczny

Wydaj z nami książkę

Księgarnia medyczna
udoktora.pl

Księgarnia ogólna
DoPoduszki.pl

**Niektóre książki
spełniają marzenia
U nas znajdziesz
je wszystkie!**

- reklama -

Fitomed
kosmetyki ziołowe

Sport to zdrowie

Usługi na jak najwyższym poziomie -
serwis narciarski Warszawa

Poleć Jedna osoba to poleca.

Zamów prenumeratę czasopisma!

© Borgis - Nowa Medycyna 4/2001

Tomasz Romaniuk, Marek Ciecierski, Arkadiusz Jawień

Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu zakrzepicy żył głębokich

Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin

z Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Arkadiusz Jawień

Streszczenie

Summary

Deep vein thrombosis of the legs is a serious and potentially fatal disorder associated with death from pulmonary embolism and morbidity resulting from recurrent venous thromboembolic events, and the post-thrombotic syndrome. Anticoagulant therapy is the treatment of choice for venous thromboembolism. There is strong evidence from several clinical trials that low molecular weight heparin is at least as effective as unfractionated heparin in terms of reduction of venous thromboembolic complications.

Polecane książki z księgarni medycznej
udoktora.pl:



Podręczny słownik medyczny
łacińsko-polski i polsko-łaciński



Opiniowanie sądowo - lekarskie w
sprawach roszczeń z tytułu
zakażenia wirusem zapalenia
wątroby typu B i C



Biomedyczne podstawy kształcenia
i wychowania

ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH

Zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych (deep vein thrombosis, DVT) charakteryzuje obecność skrzepliny w świetle naczyń żylnych. Upośledza ona powrót krwi do serca, uszkadza zastawki żyłne oraz stanowi potencjalną przyczynę zgonu z powodu zatoru tętnicy płucnej lub powikłań w postaci zatorowości płucnej i zespołu pozakrzepowego (1, 2).

Do powstania skrzepliny usposabiają trzy grupy czynników opisane w 1856 roku przez Virchowa (3):

- zastój żylny lub zwolnienie przepływu krwi żyłnej w naczyniach kończyn,
- uszkodzenie ściany żyły,
- nieprawidłowości w składzie krwi prowadzące do nadkrzepliwości.

Przykładem wywołania zastoju żylnego jest choćby przedłużające się unieruchomienie chorego w łóżku, spowodowane różnymi stanami klinicznymi (nie tylko zabiegiem operacyjnym). Zwolnienie prędkości przepływu krwi żyłnej spowodowane jest wówczas wyłączeniem ważnego mechanizmu tłoczącego krew w kierunku serca, jakim jest pompa mięśniowa, co sprzyja zagęszczaniu się komórek krwi, a w szczególności aktywacji czynników krzepnięcia. Skrzeplina początkowo powstaje w obszarze zastoju lub zawirowań krwi w okolicy zastawek lub rozwidłań (tzw. skrzep pierwotny – zbudowany głównie z włókien fibryny i płytek krwi). Z czasem przedłuża się z nawarstwienia lub dalszego obwodowego zastoju (tzw. skrzep czerwonony, bogaty w erytrocyty). Tę sytuację potęgują inne okoliczności, które zwalniają powrót żylny. Mogą być one pochodzenia miejscowego jak np. zaburzenia hemodynamiczne u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną, żylakami, uciskiem na żyły, jak i ogólnoustrojowego (jak na przykład niewydolność serca). Skrzep jest na ogół kruchy i może ulec rozfragmentowaniu oraz stać się materiałem zatorowym. Los skrzepliny w dużym stopniu zależy od miejsca powstania. Samoistne spontaniczne rozpuszczenie skrzepliny występuje głównie w żyłach małego kalibru – żyłach obwodowych. U większości chorych przebieg kliniczny DVT jest bezobjawowy, a zatorowość płucna występuje rzadko. Skrzeplina w dużych żyłach kończyn dolnych – jak żyły podkolanowe, udowe czy biodrowe – zazwyczaj wywołuje odczyn zapalny ze strony ściany żyły. Klinicznie wywołuje objawy zakrzepicy żyłnej, takie jak ból, obrzęk, nadmierne zasinienie i ucieplenie kończyny z DVT, nasilenie bólu w czasie grzbietowego zgięcia stopy (tzw. Objaw Homansa).

Dalszy los skrzepliny zależy od obecności czynnika, który wywołał zakrzepicę żylną, sposobu leczenia, predyspozycji organizmu do uruchomienia fibrynolizy. Niewystarczające lub zbyt krótkie leczenie może spowodować jego przedłużanie się w kierunku obwodowym lub dosercowym. Skrzeplina powoli ulega organizacji, neowaskularyzacji i rekanalizacji – co zwykle zajmuje kilka miesięcy. Odenwana od ściany lub głównej masy, wędruje w kierunku prawego przedsionka serca, po czym wyrzucana jest w kierunku tętnicy płucnej. W zależności od wielkości skrzepliny lub kalibru gałęzi tętnicy płucnej, może wywołać objawowy lub bezobjawowy zator tętnicy płucnej. Wielu autorów wykazało, że prawie 50% zakrzepic obejmujących żyły dużego kalibru kończyn dolnych i miednicy wywołuje klinicznie „niemy” zator tętnicy płucnej (4). Częstość wywołania bezobjawowego zatoru tętnicy płucnej skrzeplinami pochodzącymi z żył obwodowych jest trudna do określenia ze względu na brak odpowiednio wiarygodnych, charakteryzujących się dużą czułością metod diagnostycznych pozwalających ją potwierdzić. Przyjmuje się, że występuje u 1 do 5% chorych z zakrzepicą żył obwodowych.



DVT zajmuje trzecie miejsce na liście najczęstszych przyczyn zgonów, po chorobach serca i nowotworach. Pomimo tak dużego znaczenia, doczekała się nielicznych badań epidemiologicznych dotyczących jej zapadalności i śmiertelności. W Europie Zachodniej częstość zakrzepicy żył głębokich wynosi 160-180 przypadków na 100 000 osób w ciągu roku (5, 6). Szacuje się, iż DVT dotyczy aż 1% populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (7), natomiast co czterdziesty Polak przechodzi różne postaci zakrzepicy żylnych. W USA notuje się rocznie 630 000 incydentów zatorowości płucnej, z powodu których ginie 200 000 osób (8). Powyższe dane przemawiają jednoznacznie za koniecznością wdrażania wczesnej diagnostyki i skutecznego leczenia DVT.

LECZENIE ZAKRZEPICY ŻYL GŁĘBOKICH

W leczeniu DVT stosuje się antykoagulanty, wszczepianie filtrów do żyły głównej dolnej, leczenie fibrynolityczne oraz chirurgiczną trombektomię. Ostatnie trzy metody lecznicze nie zyskały rutynowego zastosowania.

Stosowanie środków przeciwkrzepliwych jest metodą z wyboru dla większości przypadków DVT (9). W rozpoznanej zakrzepicy żył głębokich leczenie inicjuje się bolusem dożylnym 5000 j. heparyny, którą następnie kontynuuje się we wlewie ciągłym przez okres 5-7 dni. W tym samym czasie dołącza się doustny antykoagulant (pochodne kumaryny) wraz z heparyną lub po 2-3 dniach leczenia. Ważnym jest, aby jednocześnie leczenie tymi dwoma lekami stosować nieprzerwanie, aż do uzyskania w badaniach laboratoryjnych terapeutycznego poziomu wskaźnika INR (tzn. INR > 2) przez co najmniej 48 godzin. Przy pierwotnym incydencie DVT, leczenie to kontynuuje się przez okres 3-6 miesięcy. U chorych z nawrotową zakrzepicą lub z grupy dużego ryzyka DVT, leczenie powinno trwać znacznie dłużej, ale nie opracowano jeszcze jednolitej strategii leczenia.

Do czasu wprowadzenia do leczenia przeciwzakrzepowego heparyn drobnocząsteczkowych standardowo prowadzono leczenie heparyną niefrakcjonowaną (unfractionated heparin, UFH), w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą czasu koagulinowo-kefalinowego (activated partial thromboplastin time, APTT). Dawkę leku dobiera się i modyfikuje indywidualnie tak, aby wydłużyć APTT 2-4 krotnie. W tym celu badanie krwi powtarza się co 4 lub 6 godzin.

Wprowadzenie do arsenału leków przeciwkrzepliwych heparyn drobnocząsteczkowych (low molecular weight heparins, LMWH) spowodowało wyparcie heparyn niefrakcjonowanych w profilaktyce DVT. Doświadczenie jakie przy tym zebrano, a zwłaszcza ich wysoka skuteczność, bezpieczeństwo, łatwy i prosty sposób podania, spowodowały, że zainteresowano się zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych także w leczeniu zakrzepicy. Pojawiły się liczne prace dowodzące, że zastąpienie UFH heparyną drobnocząsteczkową wnosi szereg korzyści, a pod pewnymi względami przewyższa UFH w leczeniu DVT.

BUDOWA I DZIAŁANIE HEPARYN DROBNOCZĄSTECZKOWYCH (LMWH)

Podobnie jak heparyny niefrakcjonowane LMWH są glikozaminoglikanami występującymi w postaci łańcuchów. Poszczególne łańcuchy zbudowane są z pentasacharydowych sekwencji. Otrzymuje się je z heparyny niefrakcjonowanej uzyskiwanej z błony śluzowej jelit świni (rzadziej z płuc bydłych). UFH poddaje się procesowi depolimeryzacji enzymatycznej (przy udziale enzymu heparynazy) lub chemicznej (kwasem azotowym lub drogą alkalicznej degradacji estrów benzylowych heparyny). Otrzymuje się wówczas znacznie krótsze łańcuchy polisacharydowe. Ich długość jest różna, ale zawierają się w przedziale od 2000-10 000 daltonów (Da). Średnia masa cząsteczkowa LMWH wynosi 5000 Da, co odpowiada od 13 do 22 (średnio 15) sacharydom w łańcuchu (10).

Działanie przeciwzakrzepowe heparyn odbywa się głównie przez aktywację antytrombiny. Wzajemna interakcja pomiędzy tymi dwoma związkami zachodzi dzięki pentasacharydowym sekwencjom wbudowanym w łańcuchy. Związanie się heparyny z antytrombiną powoduje zmianę konfiguracji aktywnego centrum antytrombiny. Staje się ona wówczas zdolna do szybkiej reakcji z aktywnym czynnikiem X, II lub trombiną. Przez związanie antytrombiny z aktywnym czynnikiem X (Xa), heparyny unieczynnijają Xa. Dla unieczynnienia trombiny potrzebny jest długi – zbudowany przynajmniej z 18 jednostek sacharydowych – łańcuch, aby uformować trójskładnikowy kompleks: heparyna-antytrombina-trombina. LMWH posiada mniej niż połowę takich łańcuchów. Dlatego też nie przejawia takiej aktywności w wiązaniu trombiny jak UFH, która z równą aktywnością działa w kierunku aktywnego czynnika X jak i trombiny.

Stwierdzono, że istnieje tzw. długość krytyczna łańcucha, która warunkuje działanie heparyny. Cząsteczki o długości poniżej tzw. długości krytycznej (5-17 jednostek monosacharydowych o masie cząsteczkowej < 5,4 kDa) katalizują inaktywację czynnika Xa, lecz nie katalizują inaktywacji aktywnego czynnika II (IIa).

Należy wziąć pod uwagę, że unieczynnienie czynnika Xa może odbywać się także poprzez działanie LMWH na śródbłonek naczyń i uwolnienie z nich kolejnego inhibitora krzepnięcia: endogennego inhibitora zewnątrzpo pochodnego szlaku aktywacji za pośrednictwem czynnika tkankowego (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Uwolniony czynnik tkankowy aktywuje czynnik VII i pobudza tym samym zewnątrzpo pochodny szlak aktywacji krzepnięcia, co w konsekwencji prowadzi do dalszego wytwarzania czynnika Xa. TFPI wiąże się z Xa i inaktywuje kompleks czynnik tkankowy – VIIa i kompleks czynnik tkankowy – Xa.

Przeciwzakrzepowy efekt LMWH potęgowany jest przez:

- reakcję z płytkowym czynnikiem 4 (PF4),
- przyspieszenie fibrynolizy poprzez uwolnienie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i modulację inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1),
- modulację aktywnego białka C,
- przyspieszenie adhezji P-selektyny.

W porównaniu do heparyn niefrakcjonowanych, heparyny drobnocząsteczkowe wykazują:

- słabsze wiązanie z osteoblastami, a stąd słabszym pobudzeniem do aktywności osteoklastów, które powodują utratę masy kostnej,
- słabsze wiązanie z płytkami krwi (dlatego mniejsza częstość małopłytkowości),
- mniejszą wrażliwość na działanie PF4,
- hamują interakcję czynnika von Willebranda z płytkami, a tym samym zmniejszenie pobudzenia do krzepnięcia na drodze zależnej od tego czynnika.

DAWKOWANIE HEPARYN DROBNOCZĄSTECZKOWYCH (LMWH)

Przy podskórnym podaniu biodostępność LMWH wynosi ok. 90-100% ze względu na niewielki stopień wiązania LMWH przez białka osocza. Dzięki temu, pomimo słabego działania antytrombinowego, heparyny drobnocząsteczkowe mogą być stosowane w mniejszych dawkach niż UFH. Dają się również łatwiej wystandaryzować i dobrać dawkę leku (kierując się wagą ciała), bez konieczności laboratoryjnej kontroli parametrów krzepnięcia. Dłuższy czas przebywania w krążeniu umożliwia stosowanie leku w dwóch lub pojedynczej dawce dobowej.

Ze względu na różnice w budowie pomiędzy poszczególnymi preparatami heparyn drobnocząsteczkowych, wykazują one między sobą znaczące różnice farmakodynamiczne. Obecnie, dostępnych jest około 7 różnych postaci heparyn drobnocząsteczkowych. Poszczególne preparaty różnią się między sobą średnim ciężarem cząsteczkowym, budową

molekularną i aktywnością antykoagulacyjną – wyrażaną jako stosunek aktywności neutralizującej czynnik Xa do aktywności anty IIa. Aktywność zależy od proporcji pomiędzy zawartością cząstek o długości poniżej długości krytycznej (below critical length molecules, BCLM) i powyżej tej długości (above critical length molecules, ACLM). Dlatego też heparyny drobnocząsteczkowe o największej zawartości BCLM a najmniejszej ACLM będą wykazywały wyższą skuteczność farmakologiczną niż pozostałe. Potwierdzają to badania aktywności poszczególnych preparatów. Dla przykładu enoksaparyna – która zawiera 72% BCLM – przejawia największy stosunek aktywności anty-Xa:IIa (= 3,9). Dlatego też osiąga najkrótszy czas, w którym osiąga maksymalną aktywność anty Xa (po 3-4 godzinach), posiada największą dostępność biologiczną i charakteryzuje się długim (12 godzin) czasem utrzymywania aktywności anty-Xa. W innym preparacie heparyny drobnocząsteczkowej – deltaparynie, która zawiera jedynie 44% BCLM stosunek aktywności anty-Xa:IIa wynosi tylko 2,2. Ten rodzaj heparyny ma równocześnie krótszy czas zachowania aktywności anty-Xa (11).

POWIKŁANIA PODCZAS STOSOWANIA HEPARYN DROBNOCZĄSTECZKOWYCH (LMWH)

Najczęstsze powikłania spowodowane stosowaniem heparyn to:

- poważne krwawienie (krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie do tkanek miękkich, krwiomoc),
- trombocytopenia.

POWAŻNE KRWAWIENIE

Do chwili obecnej, niejednoznaczna jest odpowiedź na pytanie, która z heparyn stosowana w leczeniu zakrzepicy żyłnej stanowi mniejsze ryzyko masywnego krwotoku? W pracach wielu autorów, incydenty krwotoków podczas leczenia LMWH zdarzają się rzadko i częstość z jaką występują jest mniejsza niż podczas podawania UFH (12, 13, 14,15). Są jednak autorzy, którzy w badaniach stwierdzili, że LMWH nie zmniejsza ryzyka masywnego krwawienia (16). Obecnie uważa się, iż zwiększona utrata krwi po heparynach jest spowodowana przede wszystkim upośledzeniem czynności płytek krwi w tworzeniu czopu hemostatycznego (17, 18).

TROMBOCYTOPENIA

Leczenie chorych preparatami heparyn może wywołać dwa rodzaje małopłytkowości poheparynowej:

typu I – wynik aktywującego wpływu heparyny na płytki krwi (przejściowa, zwykle łagodna);

typu II – tzw. małopłytkowość immunologiczna wywołana przez heparynę (immune thrombocytopenia – HIT). Wywołuje ją stymulacja do produkcji przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4. Połączenie przeciwciała z kompleksem heparyny z czynnikiem płytkowym 4 (PF4) powoduje silną ekspresję PF4, aktywację i agregację płytek krwi. To prozakrzepowe działanie heparyny potęguje zdolność przeciwciał do jednoczesnego rozpoznania także kompleksów PF4 z substancjami heparynopodobnymi.

LMWH w porównaniu do UFH w mniejszym stopniu aktywują płytki krwi. Uważając tym samym mniejszą ilość PF4, stąd liczba kompleksów heparyna-PF4 jest mniejsza i szansa na stymulację do produkcji przeciwciał przeciw temu kompleksowi również mniejsza.

Tym tłumaczyć można wynik badań klinicznych, w których stwierdzono mniejszą częstość trombocytopenii w grupie chorych leczonych LMWH. Zdarza się ona zaledwie u 0-1% chorych. W grupie chorych leczonych UFH spotyka się ją u 1-5% chorych (19).

POWIKŁANIA ZWIĄZANE Z LMWH O MNIJSZYM ZNA CZENIU KLINICZNYM

Najczęściej spotyka się poheparynowe zmniejszenie masy kostnej (przy stosowaniu heparyny przez okres co najmniej miesiąca), miejscowe reakcje uczuleniowe, krwiaki w miejscu wstrzyknięcia.

Częstość wywoływania osteoporozy podczas stosowania LMWH jest mniejsza w porównaniu do UFH i wynosi odpowiednio: 2,6% i 17,6% (p=0,05) (20, 21).

Nie stwierdzono natomiast znaczącej statystycznie różnicy w częstości występowania mniejszych krwawień czy reakcji uczuleniowych pomiędzy tymi grupami.

PODSUMOWANIE

Podskórne podanie LMWH jest proste, mało absorbujące personel medyczny, nie wymaga stosowania pompy infuzyjnej i wykonywania drogich badań laboratoryjnych.

Co więcej, dzięki badaniom nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, stwierdzono, że znaczącą część chorych z DVT można z podobnym skutkiem i równie bezpiecznie leczyć ambulatoryjnie. Dla przykładu, w Kanadzie 80% chorych z zakrzepicą żył głębokich leczonych jest za pomocą LMWH w domu.

Wielu obserwacji dostarczyły badania przeprowadzone w 17 szpitalach Francji. Do badań zakwalifikowano chorych z zakrzepicą żył podkolanowej, udowej lub biodrowej. Byli to chorzy z pierwszym incydem DVT, u których nie stwierdzano cech zatoru tętnicy płucnej, a skrzepina w obrazie USG nie wykazywała cech balotowania w świetle żyły.

Chorych podzielono losowo (badanie randomizowane) na dwie grupy: leczonych w domu i w szpitalu (przez 10 dni). Były one prawie jednakowe pod względem liczebności, płci, wieku, czynników ryzyka DVT, chorób współistniejących i umiejscowienia zakrzepu. W obu grupach stosowano heparynę drobnocząsteczkową przez 8-12 dni (średnio 8,6 dnia) oraz doustny antykoagulant przez 6 miesięcy.

Częstość powikłań występowała z nieznaczącą statystycznie częstością:

– powiększanie się zakrzepu lub poważne krwawienie: u 3% chorych leczonych w domu i 3,9% chorych leczonych w szpitalu,

– niewielkie krwawienie wystąpiło u 17% chorych z pierwszej grupy a u 11% drugiej.

Znacząco natomiast obniżył się koszt pierwszych 10 dni leczenia (o 56%) (22).

Trzeba jednocześnie podkreślić, że nie wszyscy chorzy mogą być leczeni w warunkach domowych. Są to chorzy z objawową zatorowością płucną, przebytą zakrzepicą lub zatorowością płucną, z przeciwwskazaniami do leczenia tą heparyną ze względu na choroby współistniejące, uczuleni na LMWH, czy wreszcie chorzy przejawiający niechęć czy wręcz obawę przed samodzielnym podaniem zastrzyku.

Minusem jest także brak możliwości łatwego powtórzenia badania kontrolnego w razie wątpliwości, czy nie narasta skrzepina.

LMWH mogą być stosowane do leczenia przewlekłego, również w zastępstwie warfaryny, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia lub mających trudność w monitorowaniu leczenia przeciwzakrzepowego (wykonywania badania wskaźnika INR).

Leczenie LMWH nie tylko obniża koszty leczenia, ale stwarza większy komfort dla pacjenta (bez konieczności unieruchomienia chorego niezbędnej do skutecznego podawania UFH w pompie infuzyjnej, bez potrzeby częstego nakłuwania żył do pobrania krwi, oraz z możliwością leczenia w warunkach domowych).

Ujemną stroną stosowania heparyn drobnocząsteczkowych są trudności w odwróceniu działania przeciwzakrzepowego, zwłaszcza w razie wystąpienia powikłań krwotocznych.

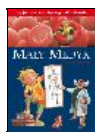
Wynika to z malejącej skuteczności działania siarczanu protaminy wraz ze wzrostem aktywności heparyny wobec Xa. Istnieją natomiast badania sugerujące większą skuteczność neutralizacji LMWH przez heparynazę, ale nadal brak jest wystarczającej literatury na ten temat.

Analizując argumenty przemawiające za i przeciw stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych w miejsce dotychczasowego stosowania standardowego sposobu leczenia heparynami niefrakcjonowanymi – istnieje szansa coraz szerszego stosowania LMWH już nie tylko w profilaktyce DVT, ale także w jej leczeniu.

Polecane książki z księgarni medycznej udoktora.pl:



Angielsko - polski słownik medyczny



Mały Medyk



Promocja zdrowia dla studentów studiów licencjackich kierunku pielęgniarstwo i położnictwo

Piśmiennictwo

1. European Fraxiparin Study Group: Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1045-8. 2. Gray B.H., Graor R.A.: Zakrzepica żył głębokich a zatorowość płucna. *Medycyna po Dyplomie* 1992; 1: 63-72. 3. Salzman E.W., Hirsh J.: The epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1275-98. 4. Partsch H. et al.: Frequency of pulmonary embolism in ambulant patients with pelvic vein thrombosis: A prospective study. *J Vasc Surg* 1992; 16: 715-20. 5. Nordström M. et al.: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60. 6. Hansson P.O. et al.: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-70. 7. Hirsh J., Hoak J.: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 93: 2212-45. 8. Diseases of the veins. Pathology, diagnosis and treatment. In: Browse NL, Burnand KG, LeaThomas M, editors. Pulmonary embolism. London: Edward Arnold; 1989: 557-80. 9. Hirsh J. et al.: Treatment of venous thromboembolism. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W., eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1346-66. 10. Samama M.M., Desnoyers P.C.: Low molecular weight heparins: an overview. *Thrombosis, Scientific and Clinical Perspectives* 1995; 5: 95-106. 11. Collingnon F. et al.: Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxyparin and nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (does for prevention of thromboembolism). *Thromb. Haemost.* 1995;73:630-640. 12. Andrioli G. et al.: Comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in rat. *Haemostasis* 1985; 15:324-30. 13. Cade J.F. et al.: A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions. *Thromb. Res.* 1984; 35, 613-18. 14. Diness Y. et al.: A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of a low molecular weight heparin (LHN-1) and conventional heparin. *Thromb. Haemostas.* 1986; 55, 410-14. 15. Kakkar V.V.: Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb. Haemostas.* 1995; 74, 364-68. 16. Levine M.N. et al.: Heparin-induced bleeding. W: Lane DA, Lindahl V. (Wyd.): Heparin: Chemical and Biological Properties, Clinical Applications. London, Edward Arnold, 1989. 17. Heiden D. et al.: Impairment by heparin of primary haemostasis and platelet (14C) 5-hydroxytryptamine release. *Br J Haematol* 1977; 36, 427-36. 18. Salzman E. et al.: Effect of heparin and fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65, 64-73. 19. Mammen E.F.: Low molecular-weight heparins and heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thrombosis/hemostasis* 1999; 5 (suppl. 1), 72. 20. Shaughnessy S.G. et al.: The effect of low molecular-weight and standard heparin on calcium loss from rat calvaria. *Blood*, 1995;86,1368. 21. Douketis J.D. et al.: The effect of long-term heparin therapy on bone density; a prospective matched cohort study. *Tromb Haemost* 1966; 75, 274. 22. *Archives of Internal Medicine.* 2000; 160: 1769-73.

Zapraszamy do Księgarni Medycznej udoktora.pl!
Unikalnie niskie ceny na wszystkie książki, w tym nowości!

wchodzę

Nowa Medycyna 4/2001

Strona internetowa [czasopisma Nowa Medycyna](#)

[Powrót na górę strony](#)

Zamów prenumeratę

Serdecznie zapraszamy do prenumeraty naszego czasopisma.

Biuletyn Telegram*

W celu uzyskania najnowszych informacji ze świata medycyny oraz krajowych i zagranicznych konferencji warto załogować się w nasz

[Biuletynie Telegram – bezpłatnym newsletterze.*](#)

*Biuletyn Telegram to bezpłatny newsletter, adresowany do lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia oraz studentów uniwersytetów medycznych.

Pozostałe artykuły z numeru 4/2001:

- [Choroba Buergera – zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic](#)
- [Klasyfikacja CEAP przewlekłej niewydolności żyłnej kończyn dolnych](#)
- [Leczenie ambulatoryjne chorych z objawem Raynauda](#)
- [Leczenie zachowawcze chorych z chromaniem przestankowym](#)
- [Procedury endowaskularne w leczeniu zwożeń tętnic szyjnych](#)
- [Wybrane zagadnienia diagnostyki chorób układu żylnego](#)

- reklama -



**Jak
stawałem się
chirurgiem
nowość!**

[Strona główna](#) | [Reklama](#) | [Kontakt](#)

Wszelkie prawa zastrzeżone © 1990-2014 [Wydawnictwo Medyczne Borgis Sp. z o.o.](#)

Chcesz być na bieżąco? Polub nas na Facebooku: [strona Wydawnictwa na Facebooku](#)

[polityka cookies](#)