

Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη

Η χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης είναι η πιο προσιτή θεραπευτική μέθοδος στην αντιμετώπιση και στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αφού η θρομβόλυση απαιτεί μεγαλύτερη εξειδίκευση και ικανότητα παρακολούθησης, γι' αυτό και περιορίζεται σε ειδικά κέντρα. Τα τελευταία χρόνια, στις επιλογές της θεραπείας των θρομβώσεων προστέθηκαν οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (μΜΒΗ) και, σε περιορισμένο βαθμό, τα σύγχρονα ηπαρινοειδή. Συνεπώς, επιβάλλεται η εκτίμηση της αποδοτικότητας, τουλάχιστον των μΜΒΗ, όσον αφορά την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Τρεις λόγοι επιβάλλουν αυτή την αξιολόγηση:

- α. Η μεγάλη συχνότητα (9–10%) εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό θρομβωτικών επεισοδίων κληρονομικής αρχής,^{1–3} που εξηγεί γιατί επί δεκαετίες οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα διατηρούνται στην κορυφή των αιτίων θανάτου. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι στις 100.000 περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) το χρόνο στις ΗΠΑ, οι μισές καταλήγουν σε θάνατο.¹
- β. Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών της θρομβοεμβολικής νόσου (συχνά θανατηφόρων, όπως είναι το νέο έμφραγμα και η ΠΕ, ή λιγότερο επικίνδυνων, όπως οι τροφονευρωτικές διαταραχές, τα άτονα έλκη, το μεταθρομβωτικό οίδημα και οι κίρσοι των κάτω άκρων) και οι συνέπειές τους (αλλαγή υγιεινοδιαιτητικής αγωγής και απασχόλησης). Στις ΗΠΑ, η συχνότητα αυτή ανέρχεται σε 6–7 εκατομμύρια ασθενών το χρόνο.¹
- γ. Η ανάγκη εξομίωσης και εκσυγχρονισμού της θεραπευτικής αγωγής των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα θεραπευτήρια της χώρας. Τονίζεται ότι 50% των ασθενών υποτροπιάζουν από την ανεπαρκή θεραπεία και στις ΗΠΑ, 5% των θανάτων, γενικά, αποδίδονται σε αντίστοιχη αιτία.^{4,5}

Η ανεπαρκής αυτή θεραπευτική κάλυψη αποδίδεται κυρίως στη μέθοδο χορήγησης της ηπαρίνης, καθώς και στην αναντιστοιχία

χορηγούμενης δόσης και εργαστηριακών ευρημάτων. Έτσι, στην οξεία φάση της θρόμβωσης, η ηπαρίνη χορηγείται με τρεις διαφορετικούς τρόπους: (α) με ενδοφλέβια μαζική χορήγηση (bolus), κάθε 4–6 ώρες, του 1/4 ή του 1/6 της συνολικής ημερήσιας δόσης της ηπαρίνης, (β) με τοποθέτηση της συνολικής ημερήσιας δόσης μέσα σε ορό 250–1000 mL για την ενδοφλέβια χορήγησή της και (γ) με στάγδην ενδοφλέβια έγχυση (με αντλία). Ο τελευταίος τρόπος επικράτησε διεθνώς, γιατί διατηρεί σταθερά επίπεδα ηπαριναιμίας όλο το 24ωρο. Αντίθετα, η ηπαρίνη μέσα στον ορό, λόγω του μοριακού βάρους (MB) της, κατέρχεται πρώτη και εισέρχεται ταχύτατα στην κυκλοφορία οδηγώντας σε μεγάλες συγκεντρώσεις, με αντίστοιχη υποπηκτικότητα του αίματος, ενώ μετά από 4–5 ώρες παρατηρείται πλήρης έλλειψη ηπαρίνης, με αποτέλεσμα ανεπαρκή κάλυψη και υποτροπή της θρόμβωσης.^{4,5}

Η διεθνοποίηση της ηπαρίνης αποκάλυψε και αύξησε τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τέτοιες είναι η «αντίσταση στη θεραπεία με ηπαρίνη» με ή χωρίς υποτροπές θρομβώσεων, οι αιμορραγίες από τα διάφορα όργανα και συστήματα και η παράδοση αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων από αντισταμοπεταλιακά αντισώματα.⁶ Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες αποδόθηκαν κυρίως στα μεγάλα MB τμήματα της ετερογενούς ηπαρίνης. Ακόμη, η αναγκαία καθημερινή εργαστηριακή παρακολούθηση, η εμφάνιση θρομβοπενίας και η ανακάλυψη ότι στο μόριο της ηπαρίνης υπήρχαν τμήματα με μη αντιπηκτικές ιδιότητες (όπως είναι οι αγγειογενετικές), οδήγησαν στην κλασματοποίησή της με δραστική μείωση του MB της. Έτσι, προέκυψαν οι μΜΒΗ.⁵ Αυτές, χορηγούμενες υποδορίως, εκδηλώνουν μικρότερη ικανότητα σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων, έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, μικρότερη ικανότητα σύνδεσης με τα αιμοπετάλια και, τέλος, προκαλούν μικρότερες ενδαγγειακές αιμορραγίες. Οι ιδιότητες αυτές αποδίδονται στην ανάπτυξη μηχανισμού κάθαρσης ανεξάρτητου από τη δοσολογία τους.⁵

Οι μΜΒΗ αναστέλλουν κυρίως τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χ (αντι-Χα) και σε μικρότερο βαθμό τη θρομβίνη (αντι-IIa). Έχουν, δηλαδή, κυρίως αντιθρομβωτικές (μη αιμορραγικές) παρά υποπηκτικές (αιμορραγικές) ικανότητες. Αυτός ο μηχανισμός δράσης συμπληρώθηκε πρόσφατα με την αποκάλυψη ότι απελευθερώνουν τους ανασταλτές της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) από το τοίχωμα των αγγείων και ασκούν, επίσης, άμεση αντι-VIIa δράση.⁵⁻⁸

Οι ιδιότητες αυτές επιβεβαιώθηκαν με τις πρώτες κλινικές μελέτες προφυλακτικής χορήγησης των μΜΒΗ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδικές ή βαριές χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά. Σ' αυτούς, η εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (deep vein thrombosis, DVT) ελαττώθηκε κατά 70%, ενώ η προφύλαξη από την ΠΕ ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη σωστά χορηγούμενη ηπαρίνη.⁹⁻¹² Σε αρκετές χώρες, οι μΜΒΗ αντικατέστησαν την ηπαρίνη στη θεραπεία των DVT και της θρομβοεμβολικής νόσου. Έτσι, αποκτήθηκε αξιολογική κλινική πείρα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους.¹²

Στα έτη 1993-1998 δημοσιεύθηκαν δέκα μεταanalύσεις και συνεκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα 351 εργασιών (από αυτές, 106 ήταν εργασίες προφυλακτικής εφαρμογής των μΜΒΗ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις, 152 ήταν εργασίες αντίστοιχης χορήγησης σε ασθενείς γενικής χειρουργικής και 93 εργασίες θεραπευτικής εφαρμογής τους σε παθολογικά περιστατικά), με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και τον έλεγχο της ασφάλειας της χορήγησης των μΜΒΗ.¹³⁻²² Έτσι, προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

α. *Προφυλακτική χορήγηση.* Η χρήση αυτή των μΜΒΗ, σε σύγκριση με την ηπαρίνη, ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα της DVT, ενώ θανατηφόρα ΠΕ παρουσίασε το 0,49% των ασθενών που έπαιρναν μΜΒΗ, σε σύγκριση με το 1,22% της ομάδας ελέγχου.^{13,14} Οι μΜΒΗ, όταν χορηγούνται προφυλακτικά, είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την ηπαρίνη και προτιμότερες από το placebo ή τις δεξτράνες, ενώ αποτρέπουν στον ίδιο βαθμό με τις αντιβιταμίνες Κ την εμφάνιση υποτροπιάζουσας DVT (π.χ. σε 55 ασθενείς που πήραν αντιβιταμίνες Κ, ένας παρουσίασε DVT και ΠΕ, ενώ σε ομάδα 50 ασθενών που πήραν μΜΒΗ, τρεις εμφάνισαν DVT,

από τους οποίους δύο και ΠΕ). Αντίθετα, οι μΜΒΗ προφυλάσσουν σαφώς τους ασθενείς από τις αιμορραγικές επιπλοκές [π.χ. κανένας από την ομάδα των 50 ασθενών με λήψη μΜΒΗ δεν παρουσίασε αιμορραγική επιπλοκή, ενώ πέντε στους 55 ασθενείς (10%) από την ομάδα των αντιβιταμινών Κ ανέπτυξαν ανάλογες επιπλοκές].²³ Ακόμη, η μακρόχρονη χορήγηση (6 μήνες) μΜΒΗ συγκρίθηκε με τις αντιβιταμίνες Κ στην πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και θρομβοεμβολικών επεισοδίων και προέκυψε ότι 6 στους 93 ασθενείς με μΜΒΗ και 4 στους 94 με αντιβιταμίνες Κ παρουσίασαν υποτροπιάζουσα DVT, ενώ 4 άλλοι ασθενείς με μΜΒΗ και 12 με αντιβιταμίνες Κ παρουσίασαν αιμορραγικές επιπλοκές. Η θεραπεία συνεχίστηκε για ένα χρόνο και διαπιστώθηκε ότι 16 ασθενείς με μΜΒΗ (17%) και 8 (9%) με αντιβιταμίνη Κ παρουσίασαν υποτροπιάζουσα DVT.²⁴

Τονίζεται ότι, στις ορθοπαιδικές επεμβάσεις, η συχνότητα εμφάνισης DVT, παρά την εφαρμογή προφυλακτικής χορήγησης μικρών δόσεων ηπαρίνης, κυμαίνεται από 20-35%. Η χρήση μΜΒΗ, σε αντίστοιχες επεμβάσεις, είχε την ίδια ικανότητα πρόληψης της DVT με την ηπαρίνη και υπερείχε των αντιβιταμινών Κ. Ο κίνδυνος εμφάνισης ήπιων αιμορραγικών εκδηλώσεων είναι σημαντικά μικρότερος, όταν χορηγούνται μΜΒΗ, σε σύγκριση με την ηπαρίνη και ίδιος όταν οι μΜΒΗ συγκρίνονται με τις αντιβιταμίνες Κ.²¹

Ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με μΜΒΗ και υποβλήθηκαν σε επέμβαση γενικής χειρουργικής, ανέπτυξαν DVT σε ποσοστό 8,1%, ενώ οι αντίστοιχοι με ηπαρίνη εμφάνισαν την ίδια επιπλοκή σε ποσοστό 6,3%.¹⁹ Μειζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν στο 1,5% των πρώτων και στο 2,5% των δεύτερων. Αντίστοιχα, σε πολυτραυματίες, η χορήγηση των μΜΒΗ ελάττωσε τη συχνότητα ανάπτυξης DVT στο 2,4%, αντί του αναμενόμενου 9,1% με την ηπαρίνη, ενώ το 5,3% των ασθενών αιμορράγησε από την τομή και το 5,8% παρουσίασε αιμάτωμα στα σημεία των ενδομυϊκών ενέσεων.²⁵ Οι μΜΒΗ, σε σύγκριση με την ηπαρίνη, δεν εμφανίζουν κινδύνους, όταν χορηγούνται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

β. *Κόστος της προφυλακτικής χορήγησης των μΜΒΗ.* Το μέσο κόστος ανά ασθενή, που υποβάλλεται σε επέμβαση γενικής χειρουργικής στην κοιλιακή χώρα, χωρίς προφυλακτική αγωγή ανέρχεται σε 1950 σουηδικές κορώνες, με εκλεκτική αντιμετώπιση της

DVT σε 5710, με προφυλακτική ηπαρινοθεραπεία σε 735 και με μMBH σε 665. Το αντίστοιχο κόστος για ολική αρθροπλαστική ισχίου είναι 3930, 10790, 1730 και 1390 κορώνες. Σε μια πρόδρομη (αγγλική) μελέτη διαπιστώθηκε ότι η θεραπευτική κάλυψη με μMBH είναι φθηνότερη (900 λίρες/ασθενή) από την αντίστοιχη των αντιβιταμινών K, αφού η τελευταία απαιτεί συχνό εργαστηριακό έλεγχο και ενέχεται σε επιπρόσθετες δαπάνες εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών, που αυξάνουν το κόστος.^{23,26}

γ. *Βραχύχρονη θεραπευτική χορήγηση.* Η συνιστώμενη δόση έναρξης στην αντιμετώπιση της DVT και του μεταφλεβιτιδικού συνδρόμου είναι 175–200 IU/kg (ή 1,7–2 mg/kg) επί 5 μέρες, που συνεχίζεται με αντιβιταμίνες K τουλάχιστον για 5 μήνες (η ασπιρίνη δεν είναι επαρκής). Η δόση αυτή, μετρούμενη ως αντι-Χα δράση, αντιστοιχεί σε επίπεδα κυμαινόμενα από 0,5–1 IU/mL πλάσματος. Οι μMBH, χορηγούμενες υποδοριώς σε εφάπαξ ημερήσια δόση, είναι εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικές με τη δις ή τρις της ημέρας χορηγούμενη δόση τους. Ο τρόπος αυτός προτιμάται από ασθενείς και νοσηλευτικό προσωπικό, ενώ συχνά εφαρμόζεται σε κατ' οίκον θεραπεία της DVT.²⁷

Όπως προκύπτει από 40 εργασίες παθολογικών περιστατικών, παρά την αυξημένη δόση, η χορήγηση μMBH δεν προκάλεσε έκδηλες ανεπιθύμητες ενέργειες, αφού το 86% των ασθενών παρέμεινε ελεύθερο θρομβωτικών ή αιμορραγικών επεισοδίων επί 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ συνολικά παρατηρήθηκαν 6 DVT, μία ΠΕ, μία μετεγχειρητική αιμορραγία, που οδήγησε σε διακοπή των μMBH, 10 ασθενείς μετέπεσαν σε θεραπεία με ηπαρίνη και 2 πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια. Συνεπώς, οι μMBH είναι εξίσου αποτελεσματικές με την ηπαρίνη στη θεραπεία της DVT και στην πρόληψη των επιπλοκών της στα παθολογικά περιστατικά. Η αυξημένη δόση τους, όμως, ενοχοποιείται για το σχετικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Σημειώνεται, πάντως, ότι η θεραπεία με μMBH δεν ελαττώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής θνησιμότητας (από θρομβοεμβολικά ή αιμορραγικά επεισόδια), σε σύγκριση με εκείνη ασθενών υπό αγωγή με ηπαρίνη.²⁴ Οι μMBH χορηγήθηκαν σε ασθενείς με μη-Q έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, με καλά αποτελέσματα. Τέλος, αντικατέστησαν την ηπαρίνη στα οξεία θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια, ύστερα από τη γνώση ότι διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη, έχουν άμεση κυτταροπροστατευτική δράση στην ισχαιμία των νευρώνων και ελαττώνουν τις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες.²⁸

δ. *Μακροχρόνια θεραπευτική χορήγηση μMBH.* Χορηγούνται με το ίδιο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς

με DVT και βεβαιωμένη θρομβοφιλική διάθεση, που παρουσιάζουν μείζονες αντενδείξεις στη χορήγηση αντιβιταμινών K, είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την ηπαρίνη και ενέχουν τον ίδιο σχετικό κίνδυνο εξέλιξης της θρόμβωσης και τον ίδιο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών. Έτσι, η εμφάνιση νέων θρομβωτικών επιπλοκών ή ΠΕ είναι παρόμοια και στα δύο είδη θεραπείας (0,6% με τις μMBH και 1,1% με την ηπαρίνη), ενώ η εργαστηριακή παρακολούθηση με τη μέτρηση της αντι-Χα δράσης κρίνεται απαραίτητη με την έναρξη των αιμορραγιών. Ο Leizorovicz, μελετώντας ασθενείς με εγκατεστημένη DVT, διαπίστωσε σημαντική ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας και ελάττωση των μεγάλων αιμορραγιών και της επέκτασης των θρόμβων με τη χορήγηση των μMBH, σε σχέση με την ηπαρίνη. Ακόμη, η μακροχρόνια χορήγησή τους σε οξεία DVT, εκτός του ότι προφυλάσσει από το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, συχνά επιφέρει επανασηραγγοποίηση των θρομβωμένων αγγείων.^{17,18}

Ο Kakkar, όμως, εξετάζοντας κριτικά τις μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων διπλών τυφλών ή ανοικτών εργασιών, που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, τονίζει ότι η αποτελεσματικότητα των μMBH διέφερε σημαντικά από εργασία σε εργασία. Θεωρητικά, η χρησιμοποιούμενη δόση τους είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Ο έλεγχος όμως της δραστηριότητας των μMBH αποκάλυψε ότι η δοσολογία της προφυλακτικής χορήγησής τους είναι ασφαλής, μόνον όταν η δόση δεν ξεπερνά τις 3.400 μονάδες αντι-Χα δράσης. Ακόμη, σημειώνει ότι σε καμιά από τις μετα-αναλύσεις αυτές δεν χρησιμοποιήθηκε ομογενοποιημένος δείκτης ελέγχου του κινδύνου αιμορραγίας ή αιματώματος από την τομή. Έτσι, μολοντί σε όλες τις εργασίες η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια παρουσιάζονται ικανοποιητικές, εντούτοις προσεκτικότερη μελέτη των αποτελεσμάτων αποκαλύπτει μια δοσοεξαρτώμενη τάση αιμορραγιών από την τομή (με σχετική αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας, odds ratio=1,03). Η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερη (4,7%), όταν η δόση ανέρχεται στις 5000 μονάδες αντι-Χα. Από το σημείο αυτό αναφύεται και η ανάγκη της κλινικοεργαστηριακής παρακολούθησης της θεραπευτικής χορήγησης των μMBH.¹⁶

Τέλος, μελετήθηκε συγκριτικά η δραστηριότητα των διαφόρων σκευασμάτων μMBH που κυκλοφορούν. Έτσι, η Dalteparin και η Nadroparin έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα. Εξάλλου, η σύγκριση της Enoxaparin, της Dalteparin, της Tinzaparin και της κλασικής ηπαρίνης, μετρούμενης ως αντι-Χα και αντι-ΙΙα δραστηριότητα, αποκάλυψε μεγαλύτερη αντι-Χα

για τις Enoxaparin και Dalteparin και μικρότερη για την Tinzaparin, ενώ η Dalteparin έχει τη μεγαλύτερη αντι-IIa δραστηριότητα.²⁹

Η αυξανόμενη χρήση των μΜΒΗ δεν άργησε να αποκαλύψει (έστω και σε μικρότερο βαθμό) αδυναμίες ανάλογες με αυτές της κλασικής ηπαρίνης, αφού η θρομβοπενία που εισάγει η ηπαρίνη (αυτή που συχνά σχετίζεται με τη δημιουργία συμπλεγμάτων ηπαρίνης-PF₄) αναπτύσσεται και με τις μΜΒΗ. Όπως ήταν αναμενόμενο, το γεγονός αυτό έγκαιρα έστρεψε τις προσπάθειες σε νέα αντιθρομβωτικά φάρμακα για τη θεραπεία και πρόληψη της DVT. Τέτοια είναι ο πεντασακχαρίτης dermatan sulphate, που ενεργοποιεί το συμπαράγοντα II της ηπαρίνης, και το Orgaran, που είναι μίγμα ηπαρίνης και δερματάνης, καθώς και η χιρουδίνη (Hirulog and Hirudin), που είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Η reviparin (Clivarin) είναι μΜΒΗ δεύτερης γενιάς, που παρασκευάζεται με ελεγχόμενη πέψη από το νιτρώδες οξύ της χοίρειας ηπαρίνης.^{6,30}

Συμπερασματικά, η ασφαλής και εύκολη χρήση, η κατ' οίκον προσιτή εφαρμογή και τα συνολικά ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα καθιέρωσαν τις μΜΒΗ στην κλινική πράξη.

Π.Ε. Μακρής

Ιατρείο Αιμόστασης και Θρόμβωσης
Α' Παθολογική Προπαιδευτική Κλινική
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

- SASAHARA AA, MARTIN CC, HENKIN J, BARKER WM. Approach to the patient with venous thromboembolism. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992, 65:1141-1159
- ΜΑΚΡΗΣ ΠΕ. Θρομβοφιλία Leiden. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 1997, 14: 239-240
- LAMBROPOULOS AF, FOKA Z, MAKRIIS M, DALY M, KOTSIS A, MAKRIIS PE. Factor V. Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1+2. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997, 8:485-489
- HULL RD, PINEO GF. Treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparins. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992, 6:1095-1103
- HIRSH J. Low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1993, 70:204-207
- POUPLARD C, AMIRAL J, BORG JY, VISSAC AM, DELAHOUSSE B, GRUEL Y. Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium. *Br J Haematol* 1997, 99:273-280
- HEMKER HC, BEGUIN S. Mode of action of unfractionated and low molecular weight heparins on the generation of thrombin in plasma. *Haemostasis* 1990, 20(Suppl 1):81-92
- GEROTJIAFAS GT, BARA L, BLOCH MF, MAKRIIS PE, SAMAMA MM. Treatment with LMWHs inhibits factor VIIa generation during *in vitro* coagulation of whole blood. *Thromb Res* 1996, 8:491-496
- KAKKAR VV. Prevention of fatal pulmonary embolism. *Haemostasis* 1993, 23(Suppl 1):42-50
- SAMAMA MM. Prevention of thromboembolism in digestive and abdominal surgery. New heparins (editorial). *Ann Chir* 1992, 46:641-650
- ΜΑΚΡΗΣ ΠΕ. Ηπαρίνες (κλασική, μικρού ΜΒ και ηπαρινοειδή). 2η έκδοση. Εκδότης Π.Ε. Μακρής, Θεσσαλονίκη, 1999
- TURPIE AG. Low molecular weight heparin: from the bench to the orthopedic patient. *Orthopedics* 1997, (Suppl):10-13
- NURMOHAMED MT, ROSENDAAL FR, BULLER HR, DEKKER E, HOMMES DW, VANDENBRONCHE JAN P ET AL The efficacy and safety of low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery. A meta-analysis. *Lancet* 1992, 340:152-156
- JORGENSEN LN, WILLEJORGENSEN P, HAUCH O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993, 80:689-704
- JORGENSEN LN, WILLEJORGENSEN PA, HAUCH O. Prevention of postoperative thrombosis with low-molecular-weight heparins. *Ugeskr Laeger* 1994, 156:5667-5672
- KAKKAR VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993, (Suppl 1):S23-S27
- NIELSEN JD, LANDORPH A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Ugeskr Laeger* 1994, 156:5844-5949
- LEIZOROVICZ A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996, 52(Suppl 7):30-37
- PALMER AJ, SCHRAMM W, KIRCHHOF B, BERGEMANN R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997, 27:65-74
- PALMER AJ, KOPPENHAGEN K, KIRCHHOF B, WEBER U, BERGEMANN R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thromboembolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997, 27:275-284
- BORRIS LC, LASSEN MR, JENSEN HP, ANDERSEN BS, POULSEN KA. Perioperative thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins in elective hip surgery. Clinical and economic considerations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994, 32:262-268
- GREEN D, CHEN D, CHMIEL JS, OLSEN NK, BERKOWITZ M, NOVICK A ET AL. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. *Arch Phys Med Rehabil* 1994, 75:290-292
- DAS SK, COHEN AT, EDMONDSON RA, MELISSARI E, KAKKAR VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996, 20:521-526 (discussion 526-527)
- PINI M, AIELLO S, MANOTTI C, PATTACINI C, QUINTAVALLA R, POLI T ET AL. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994, 72:191-197
- KNUDSON MM, MORABITO D, PAIEMENT GD, SHACKLEFORD S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996, 41:446-459
- BERGQVIST D, LINDGREN B, MATZSCH T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996, 83:1548-1552
- POTRON G, NGUYEN P. Outpatient treatment of deep venous thromboses. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1995, 4:448-453
- SAMAMA MM, DESNOYERS PC, CONARD J, BOUSSER MG. Acute ischemic stroke and heparin treatments. *Thromb Haemost* 1997, 78:173-179
- ERIKSSON BI, SODERBERG K, WIDLUND L, WANDELI B, TENGBORN L, RISBERG B. A comparative study of three low molecular weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995, 73:398-401
- JANSEN MC, NOVAKOVA JR, VERBRUGGEN H, WOLLERSHEIM H, THIEN T. New developments in the treatment of deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1997, 50:36-45