

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY V TERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH NEMOCÍ

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

II. interní klinika, FNŠP u sv. Anny, Brno

Klinické a praktické nevýhody spojené s terapií nefrakcionovaným heparinem (NFH) vedly ke snaze používat nízkomolekulární heparinu (LMWH) jako alternativního způsobu léčby. Předpokládalo se, že výhodnější vlastnosti LMWH mohou zlepšit léčebné výsledky u řady trombotických onemocnění venosního a arteriálního systému. Na základě dnes provedených klinických studií lze říci, že LMWH jsou výhodnou terapeutickou alternativou NFH v léčbě tromboembolické nemoci, nestabilní anginy pectoris/non Q infarktu myokardu.

Klíčová slova: heparin, trombóza, akutní koronární syndrom.

Je známo, že klíčovým problémem v patogenezi řady trombotických stavů je agregace destiček a tvorba trombinu. Trombin je také velmi silným stimulem aktivujícím destičky a naopak aktivní destičky spouštějí aktivaci trombinu.

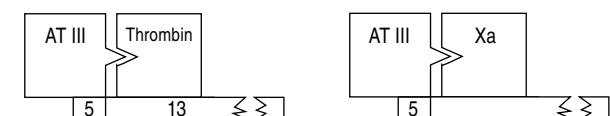
Látky blokující účinek trombinu jsou proto základem léčby trombotických onemocnění postihující jak venosní, tak i arteriální řečiště. Hlavním fyziologickým inhibitelem trombinu je sérový protein antitrombin III (AT III), který se váže na cirkulující trombin a faktor Xa. V menší míře se na inaktivaci trombinu podílí trombomodulin, heparin kofaktor II a alfa 2 makroglobulin. Antitrombinové látky rozdělujeme na přímé a nepřímé inhibitory, mezi které patří nejdéle používaný inhibitor heparin. Heparin je používán v léčbě trombotických stavů arteriálního a venosního systému jako inhibitor trombinu již více než 60 let, ale teprve v 70. letech se objevil přesný mechanismus jeho působení. Nefrakcionovaný heparin je heterogenní směs mukopolysacharidových řetězců o průměrné molekulové hmotnosti 15 000, s rozmezím 3 000–30 000. Asi 1/3 heparinových molekul obsahuje pentasacharidovou sekvenci, která váže antitrombin III (AT III) a zvyšuje jeho aktivitu zejména vůči trombinu, dále pak proti faktorům Xa a v menší míře proti faktorům IXa, XIa a XIIa. Zbývající 2/3 heparinových molekul mají v terapeutických koncentracích minimální antikoagulační aktivitu, ve vysokých koncentracích pak působí všechny řetězce katalyticky na antitrombinovou aktivitu heparin kofaktoru II (HC II). Navíc některé součásti heparinu inhibují proliferaci hladkého svalstva, zvyšují fibrinolysu a aktivují lipoproteinovou lipasu. Heparin rovněž uvolňuje některé endogenní faktory jako inhibitor zevní cesty hemokoagulace (TPFI – tissue factor pathway inhibitor) (6).

Podávání nefrakcionovaného heparinu (NFH) má řadu nevýhod. Antikoagulační účinek NFH má širokou variabilitu v důsledku rozdílné vazby na bílkoviny a nepředví-

datelné biologické dostupnosti. Jeho terapeutický účinek je nutno pravidelně monitorovat pomocí hemokoagulačního vyšetření APTT, které skýtá mnoho nepřesností. Terapeutické rozmezí APTT, udávané v násobcích hodnoty normální plasmy, se výrazně liší dle použitého tromboplastinu. Zatímco pro některé tromboplastiny je terapeutický APTT 1,5–2,0x vyšší než APTT normální plasmy, pro jiné tromboplastiny je toto rozmezí až kolem 2,5–4,0x. Ke správnému dávkování je proto třeba znát terapeutické rozmezí pro tromboplastin používaný v dané laboratoři. Antitrombinový účinek (anti – IIa) i anti- Xa účinek je neutralizován aktivovanými trombocyty, které jsou charakteristické pro arteriální trombus. Nefrakcionovaný heparin není schopen inhibovat tvorbu trombinu vyvolaného komplexem Va-Xa. Trombocytopenie se vyskytuje u 3 % nemocných při terapii nefrakcionovaným heparinem (7).

Výzkum v oblasti heparinů v r. 1978 vedl k přípravě nízkomolekulárního heparinu, který patentovala francouzská firma Choay. Nízkomolekulární hepariny (LMWH) se získávají z NFH depolymerací a frakcionací. Jsou tvořeny řetězci o průměrné molekulové hmotnosti kolem 5 000. Menší délka polysacharidových řetězců vede ve srovnání s NFH k tomu, že LMWH inhibují relativně více faktorů Xa než trombin. Jestliže u UH je tento poměr 1:1, pak u LMWH je přibližně 4:1. Ke katalýze anti IIa (antitrombinové) aktivity AT III je totiž zapotřebí nejen pentasacharidové vazebné místo pro AT III, ale i dalších nejméně 13 sacharidových jednotek v řetězci, zatímco k urychlení aktivity AT III vůči f. Xa stačí i samotný základní pentasacharid (obrázek 1). Dnes je dostupný k léčbě i samotný pentasacharid představující samostatnou základní sekvenci, která je nutná k vazbě všech glykosaminoglykanů na AT III. Vzhledem ke krátkému řetězci nemá žádnou antitrombinovou aktivitu (anti-IIa), ale pouze aktivitu anti-Xa. Jeho vlastnosti jsou tedy jakýmsi vystupňováním vlastností LMWH. Klinické zkoušení této látky (SR 90107/Org 31540) v současné době probíhá (10). Další vývoj nových látek v této skupině se soustřeďuje na neheparinové glykosaminoglykany, z nichž je klinicky používán danaparoid (není u nás registrovaný) tvořený ze směsi nízkomolekulárních glykosaminoglykanů s poměrem anti-Xa: anti-IIa aktivit více než 18:1 a velmi dlouhým biologickým poločasem anti-Xa aktivity (18 hod.). U nás používaný sulfatovaný glykosaminoglykan – sulodexid nelze doporučit k používání v indikaci plné antikoagulační léčby, snižuje spi-

Obrázek 1. Inhibice trombinu vyžaduje současnou vazbu heparinu k antitrombinu III (AT III) prostřednictvím pentasacharidové sekvence a současně prostřednictvím dalších 13 sacharidových jednotek. Inhibice faktoru Xa (Xa) vyžaduje vazbu heparinu k ATIII prostřednictvím samotné pentasacharidové sekvence.



še viskozitu plasmy, má profibrinolytický účinek a zlepšuje reologické vlastnosti krve (13). Úspěšně proběhly i pokusy s použitím perorálního heparinu v léčbě experimentální hluboké žilní trombózy.

Ve srovnání s NFH, který inhibuje převážně účinek již vytvořeného trombinu, blokují LMWH ve větší míře jeho tvorbu. Vzhledem k nižší anti-IIa aktivitě neovlivňují výrazněji běžné koagulační testy (APTT, ACT). Mají příznivý vliv na fibrinolýzu, protože zvyšují tkáňový aktivátor plazminogenu a snižují jeho inhibitor. LMWH mají vynikající biologickou dostupnost při subkutánním podání (nad 90 %) a delší poločas, což umožňuje s.c. podávání 2x denně (a v profylaktickém užití i 1x denně). Nefrakcionovaný heparin (NFH) se váže na plasmatické proteiny a endotel. Tato vazebná kapacita je u každého člověka rozdílná a tudíž i účinek nefrakcionovaného heparinu je méně předvídatelný. U LMWH je tato vazba daleko menší, a tím i méně variabilní, takže účinek dané dávky je předvídatelný a odpadá nutnost laboratorní monitorace léčby. LMWH na rozdíl od NFH neinterferují s funkcí von Willebrandtova faktoru a nejsou inaktivovány destičkovým faktorem 4. LMWH jsou méně imunogenní, podstatně méně častá je při jejich použití heparinem indukovaná trombocytopenie (6).

Tabulka 1. Biologické účinky LMWH ve vztahu k antikoagulačnímu působení

Účinky zprostředkované AT III	Účinky nezávislé na AT III
Anti Xa účinek	Uvolnění TFPI (inhibitor tkáňového faktoru)
Anti IIa účinek	Inhibice heparin kofaktoru II
	Inhibice prokoagulačního působení leukocytů
	Podpora fibrinolýsy – inhibice PAI-1
	Vazba na proteiny
	Účinek na cévní endotel – uvolnění tPA

Některé limitace jsou však všem heparinům (NFH i LMWH) společné. Jejich účinek je AT III dependentní a jsou téměř neúčinné vůči trombinu a f.Xa vázaným na fibrinogen, destičky a cévní stěnu, neúčinkují ani na f.Xa vázaný v protrombinasovém komplexu.

Jednotlivé LMWH se odlišují mezi sebou hlavně poměrem anti Xa/anti IIa a délkou působení.

Použití LMWH v klinické praxi u kardiovaskulárních onemocnění

Předpokládalo se, že výhodnější vlastnosti (poměr vazby anti – Xa/anti – IIa a snížená interakce s destičkami) nízkomolekulárních heparinů mohou zlepšit léčebné výsledky a prognózu nemocných u řady patologických stavů,

kde byl dříve používán NFH. Některá tato očekávání se splnila, jiná zatím méně.

V léčbě hluboké žilní trombózy metaanalýza klinických studií hodnotící léčbu LMWH oproti NFH ukázala výsledky, které v některých parametrech předčí výsledky léčby NFH. Při léčbě LMWH dochází k významnějšímu ústupu trombotických změn v žilním řečišti. Některé studie také ukázaly menší počet recidiv žilní trombózy ve srovnání s léčbou NFH (3). Příznivě je ovlivněna i celková mortalita ve srovnání s léčbou NFH. Jednoduchý způsob subkutánní aplikace LMWH umožňuje domácí léčbu žilní trombózy s výsledky a bezpečnostním profilem srovnatelným jako při nemocniční léčbě NFH, ale s menšími náklady. Studie FRAXODI prokázala, že použití nadroparinu v dvojnásobné koncentraci (20 500 anti Xa IU/ml) podávané 1x denně, je účinnější a stejně bezpečné jako nadroparin podávaný ve stejné celkové denní dávce rozdělené do 2 dílčích dávek (10 250 anti Xa IU/ml), což usnadňuje a zjednodušuje podávání nadroparinu, zejména při ambulantním podávání. Podobné výsledky byly také získány v indikaci preventivního podání tromboembolických komplikací. Studie MEDENOX u nemocných s akutním interním onemocněním prokázala četnost proximální a distální žilní trombózy ve 20 %, léčba enoxaparinem v dávce 40 mg denně snížila výskyt trombózy o více než 60 %. Také studie s nadroparinem ukázala podobné výsledky u vysoce rizikových nemocných s respirační insuficiencí (16). V posledních 10 letech se prokázala možnost použití LMWH v léčbě menší a střední plicní embolie s normální funkcí pravé komory srdce (15).

U nemocných po provedeném intervenčním zákroku na koronárních tepnách se předpokládala možnost využití nejen antikoagulačních vlastností, ale také antiproliferačních vlastností LMWH (blokuje receptor hladkých svalových vláken – SMC). Studie ERA (enoxaparin), REDUCE (reviparin), EMPAR (enoxaparin) hodnotily možnost využití léčby LMWH po provedené PTCA s cílem snížit výskyt restenoz. Nicméně výsledky studií nepotvrdily původní optimistické předpoklady zlepšení mortalitních parametrů oproti heparinu. LMWH byly také použity s úspěchem v prevenci arteriálních embolií u nemocných po náhradě chlopně, s fibrilací síní, s dilatační kardiomyopatií, po intravaskulárních intervenčních zákrocích, u nemocných s ischemickou cévní mozkovou příhodou (10), ale zatím nebyly publikovány studie s většími počty nemocných. Velký význam má použití LMWH v těhotenství při prevenci nebo léčbě tromboembolické nemoci a v nefrologii k prevenci krevního srážení během hemodialýzy.

Tabulka 1. Přehled dostupných LMWH v ČR (řazeno abecedně dle generického názvu)

Přípravek	Metoda přípravy	Střed. molekulární hmotnost	Poměr Xa/IIa	Výrobce	Polysacharidy mezi 3000 – 8000 D	Poločas (hod)
Dalteparin (FRAGMIN)	Pomocí kys. Dusičné	5-6 000	2,7	Pharmacia Upjohn	75 %	2,8
Enoxaparin (CLEXAN)	Benzylace a Alkalizace	4 200	3,8	Aventis	55 %	4,1
Nadroparin (FRAXIPARIN)	Pomocí kys. Dusičné	4 500	3,6	Sanofi-Synthelabo	65 %	3,7
Parnaparin (FLUXUM)	–	4500	4	Alfa Schisapparelli Wasserman	–	133 (i.v.)
Reviparin (CLIVARINE)	Pomocí kys. Dusičné a purifikace	3 900	3,5	Knoll	80 %	156 (i.v.) 198 (s.c.)

Látky, blokující účinek trombinu a funkci destiček, jsou základem léčby akutního koronárního syndromu, který je způsoben koronární trombózou nad narušeným povrchem ateromatozního plátu vedoucí k neúplnému uzavěru věnčité tepny. Ukázalo se, že klíčový problém v patogenezi koronární trombózy je agregace destiček a tvorba trombinu. Riziko rozvoje srdečního infarktu a dalších komplikací nestabilní anginy pectoris (NAP) je spojeno s pokračující aktivací trombocytů a trombinu (1).

Nefrakcionovaný heparin je používán v léčbě koronární trombozy řadu let. Studie provedené Therouxem a spol. a studie RISC a ATACS prokázaly snížení úmrtí a výskytu infarktu myokardu o 55 % při kombinaci aspirinu a heparinu. Výše zmíněné nevýhody spojené s terapií NFH vedly ke snaze používat nízkomolekulární heparin jako alternativního způsobu léčby u nestabilní anginy pectoris (8).

První rozsáhlá dvojité slepá používající nízkomolekulární heparin u nestabilní anginy pectoris byla studie FRISC (Fragmin during instability in coronary artery disease), zahrnující 1 506 nemocných s nestabilní anginou pectoris nebo non Q infarktem myokardu léčených aspirinem v dávce 75 mg denně a beta blokátorem + LMWH nebo placebem. Studie ukázala, že kombinované podávání aspirinu a LMWH snižuje riziko úmrtí nebo vzniku akutního infarktu myokardu o 63 % (7).

Další prováděné studie u nestabilní anginy pectoris porovnávaly účinek nefrakcionovaného heparinu s některým nízkomolekulárním heparinem. První studie, která prokázala lepší výsledky léčby nestabilní anginy pectoris LMWH (nadroparinem) proti NFH byla argentinská studie Gurfinkela (6). Studie FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease) se snažila srovnat podávání LMWH – dalteparinu a NFH u 1 482 nemocných randomizovaných po dobu 6 dnů. Potom byli nemocní zařazeni do skupiny léčené

podáváním LMWH nebo placebo po dobu 45 dní. Studie FRAXIS, která používala nadroparin v dávce 87 IU/kg váhy 2x denně měla podobné uspořádání u 3 468 nemocných ve 179 centrech. Obě studie (FRIC a FRAXIS) prokázaly, že u nemocných s nestabilní anginou pectoris nebo non Q infarktem jsou nízkomolekulární hepariny přinejmenším stejně účinné jako nefrakcionovaný heparin (4).

Ukázalo se, že po ukončení léčby NFH se zvyšuje riziko vzniku opakování ischemie myokardu, tzv. „rebound fenomén“, které zvyšuje mortalitu nemocných (4). Pravděpodobně dochází k pokračující aktivaci trombinu v místě nestabilní aterosklerotického plátu. Příčinou může být pokles hladiny AT III po léčbě heparinem, jehož aktivita je ještě několik dnů snižena po vysazení heparinu a výsledkem je hyperaktivita faktoru Xa. Je možné, že tyto mechanismy se uplatňují jen u rizikových nemocných, kteří potřebují delší trvání léčby heparinem, až do stabilizace ateromového plátu nebo provedení intervenčního zákroku. LMWH umožňuje provádět antikoagulační léčbu pohodlným způsobem delší dobu bez nutnosti imobilizace nemocného. Nicméně 2 srovnávací studie s LMWH (FRAXIS, TIMI 11B) ukázaly, že dlouhodobé paušální podávání LMWH všem nemocným s NAP nezlepšuje jejich prognózu, ale přináší jen větší riziko krvácivých komplikací (2, 5). Naproti tomu studie FRISC II s dalteparinem prokázala, že dlouhodobé podávání dalteparinu po dobu 3 měsíců snižuje riziko úmrtí nebo vzniku IM o 47 % ve srovnání s placebem a u rizikových nemocných je vhodnou alternativou před invazivním vyšetřením těchto nemocných (14).

V nedávné době proběhly 2 velké studie u nemocných nestabilní anginou pectoris s enoxaparinem (ESSENCE, TIMI 11B), které dále rozšířily naše znalosti o možnosti použití LMWH v léčbě akutních koronárních syndromů (1). Studie ESSENCE (The Efficacy and Safety of Subcutaneous

Tabulka 2. Výsledky studií s LMWH

	Výsledky léčby v akutní fázi ~ 6 den			
	% příhod	úmrtí/IM Snížení rizika	% příhod	úmrtí/IM/ischemie Snížení rizika
FRISC (dalteparin)	LMWH: 1.8% Placebo: 4.8% (p<0.001)	Absolutní: -3.0% Relativní: -62.5%	chybí data	chybí data
FRIC (dalteparin)	LMWH: 3.9% UFH: 3.6% (p=0.8)	Absolutní: +0.3% Relativní: +8.3%	LMWH: 9.3% UFH: 7.6% (p=0.39)	Absolutní: +1% Relativní: +22.6%
ESSENCE (enoxaparin)	chybí data	chybí data	chybí data	chybí data

Tabulka 3. Výsledky studií s LMWH

	Výsledky léčby v pozdní fázi ~ 30–45 den			
	% příhod	úmrtí/IM Snížení rizika	% příhod	úmrtí/IM/ischemie Snížení rizika
FRISC (dalteparin)	LMWH: 8.0% Placebo: 10.7% (p=0.07)	Absolutní: -2.7% Relativní: -25.2%	chybí data	chybí data
FRIC (dalteparin)	LMWH: 4.3% UFH: 4.7% (p=0.76)	Absolutní: -0.4% Relativní: -8.5%	LMWH: 12.3% UFH: 12.3% (p=0.36)	Absolutní: 0% Relativní: 0%
ESSENCE (enoxaparin)	LMWH: 6.2% UFH: 7.7% (p=0.08)	Absolutní: -1.5% Relativní: -20.4%	LMWH: 19.8% UFH: 23.3% (p=0.016)	Absolutní: -3.5% Relativní: -15.0%

Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) používající enoxaparin, probíhající ve 176 nemocnicích u 3 171 nemocných s nestabilní anginou pectoris a non Q infarktem myokardu jako první prokázala výhody enoxaparinu nad NFH při léčbě akutních koronárních syndromů. Nemocní dostávali aspirin a enoxaparin (1 mg/kg 2x denně po dobu 2–8 dnů) nebo NFH (při kontrole APTT) společně s aspirinem. Studie zaznamenala snížení rizika kombinovaného konečného ukazatele úmrtí, srdečního infarktu a opakování ischemie o 14,5 % po 14 dnech a 15 % po 30 dnech ($p < 0.02$). Dále se snížila potřeba akutní revaskularizace v enoxaparinové skupině: 16 % snížení rizika 30 den. Při dlouhodobém sledování nemocných se zjistilo, že tento příznivý trend přetrvává i po 1. roce: 32 % riziko ve skupině enoxaparinové versus 35,7 % s NFH; $p = 0,022$. Navíc analýza poměru náklady/účinek ukázala nižší náklady na léčbu nemocného v enoxaparinové skupině ve srovnání se skupinou používající NFH (2). Tabulky 2 a 3 ukazují snížení rizika ve výše zmíněných studiích při použití dvojitého kombinovaného ukazatele výskytu úmrtí a infarktu (IM) a trojitěho kombinovaného ukazatele výskytu úmrtí, infarktu a opakování ischemie.

Studie BIOMACS II a ASSENT PLUS ukázaly účinnost LMWH při kombinaci s trombolitiky u akutního infarktu myokardu.

Dávkování LMWH

Při léčebném použití se podávají LMWH 2x denně (výjimkou je nadroparin ve vyšší dávce při léčbě flebotrombozy – studie FRAXODI) subkutánně v dávkách, které se liší dle použitého preparátu, zatímco při preventivních indikacích je lze podávat 1x denně. Při akutní léčbě je rovněž vhodné podat úvodní i.v. bolus stejně velký, jako je současně podaná první subkutánní dávka. Dávkování u LMWH se určuje vždy podle váhy pacienta. Jako měřítkem dávkování se používá aktivita anti-Xa. Při určení správné dávky je nutno brát v úvahu, že jednotlivé LMWH je nutno považovat za samostatná farmaka s navzájem odlišnými fyzikálními a che-

mickými vlastnostmi, různou biologickou aktivitou a různým poměrem antikoagulačního, antitrombotického a „hemoragického“ účinku a nelze mechanicky extrapolovat velikost dávky z jednoho preparátu na druhý. Proto i jejich dávkování je různé. Je třeba respektovat vždy dávkování ověřené pro danou indikaci v klinických studiích a doporučené výrobcem. Liší se také síla účinku různých LMWH na hladiny von Willebrandova faktoru (vWF) a uvolňování TFPI. Nicméně studie u tromboembolické choroby a při preventivním podávání před chirurgickými a ortopedickými výkony ukázaly, že preparáty s podobným poměrem anti-Xa/anti-IIa (nadroparin, enoxaparin) mají při dávkování se stejnou intenzitou anti-Xa účinku podobnou účinnost v léčbě tromboembolické choroby a její prevenci (4). Anti-Xa aktivita jednotlivých LMWH není v bezprostřední korelaci s antitrombotickým účinkem, protože každý LMWH má řadu účinků zprostředkovaných jinými mechanismy než inhibicí účinku Xa. Optimální dávkování LMWH u nestabilní anginy pectoris není známo, ale jako nejvhodnější přípravek v této indikaci se jeví enoxaparin. Nebyla prováděna studie hodnotící účinek různých dávek LMWH na ukazatele mortality a morbidit u nestabilní anginy pectoris. Nejvhodnější dávka asi nezávisí jen na vlastnostech farmaka, ale i na vlastnostech a průběhu trombotického procesu u jednotlivého nemocného.

Tabulka 4. Přehled dávkování dostupných LMWH v ČR (řazeno abecedně dle generického názvu)

Přípravek	Dávka antikoagulační	Dávka preventivní
Dalteparin (FRAGMIN)	120 IU anti Xa j/kg váhy 2x denně	2500 IU anti Xa j 1x denně
Enoxaparin (CLEXAN)	100–200 IU anti Xa/kg/den	2 000 IU anti Xa j. 1x denně
Nadroparin (FRAXIPARIN)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2x denně	2800 IU anti Xa j/kg váhy 1 x denně
Parnoparin (FLUXUM)	6 400 j IU anti Xa 2x denně	3200 – 6400 IU anti Xa j. 1x denně
Reviparin (CLIVARINE)	4200 – 6300 IU anti Xa 2x denně dle váhy	3 400 IU anti Xa

Literatura

- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Trial. *Circulation*. 1999; 100: 1593–1601.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al (ESSENCE study group): A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.
- Dolovich L. R., Ginsberg J.S., Douketis J.D., Holbrook A.M., Cheah G.,: A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181–188.
- The FRAXIS Study Group: Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or no Q wave myocardial infarction: FRAXIS (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *European Heart Journal*, 20, 21, 1999, 1553–1562.
- Gonze M.D., Salartasch K., Sternbergh Ch., Baughman R.A., Leone-Bay A., Moneyz S.R.: Orally administered unfractionated heparin with carrier agent is therapeutic for deep venous thrombosis. *Circulation*, 2000, 10, 2658–2661.
- Hirsh J.: Low-molecular weight heparin. *Circulation*, 1998, 98, 1575–1582.
- Hirsh J., Raschke R., Warkentin T.E., Dalen J.E., Deykin D., Poller L.: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing consideration, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1995, 108, 4, 258S–275S.

- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study. *Circulation*. 1997; 96: 61–68.
- Swahn E, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease (FRISC). *Am J Cardiol*. 1997; 80 (Suppl 5A): 25E–29E.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997; 337: 688–698.
- Xiao Z., Theroux P.: Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*, 1998, 97, 251–256.
- Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., Beau B for the THESEE Group: A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 663–669.
- Špinar J., Novotný J., Mayer J.: Hemokoagulační a hemorheologické poměry u srdečního selhání a možnosti jejich ovlivnění glykaaminoglykany. *Vnitřní lékařství*, 1995, vol. 41, No. 1, s. 3–7.
- FRISC II Group: Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomization multicentre study. Fragmin and Fast revascularization during InStability in Coronary artery disease. *Lancet* 1999, 354, 708–715.
- Samama M.M., Cohen A.T., et al for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New Engl. J. Med.*, 1999, 341, 793–800.