

NOVÉ ANTITROMBOTICKÉ LÉKY

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Centrum pro trombózu a hemostázu, oddělení klinické hematologie, FN Brno

Hyperkoagulační stavy patří mezi nejčastější příčiny morbidit i mortality v průmyslově rozvinutých zemích. Hemostáza hraje přitom důležitou roli nejen v zástavě krvácení, ale podílí se i na imunitní obraně organismu, regulaci hojení ran a významně se účastní i procesů růstu, progresu a metastázování zhoubných nádorů. Není proto divu, že pozornost řady výzkumných týmů je upřena na řešení mnoha důležitých otázek v této rozsáhlé oblasti, včetně problematiky vývoje nových antitrombotických léků. Procesy hemostázy jsou přitom prozkoumávány na mnoha úrovních, což umožňuje vyvíjet a zkoušet antitrombotika nové generace, která jsou postupně testována v preklinických i klinických studiích. Do popředí zájmu kliniků se v současné době dostaly látky typu pentasacharidů, přímé inhibitory faktoru Xa a přímé inhibitory trombinu. Lze očekávat, že tato nová antitrombotika v budoucnosti vytlačí klasické léky (hepariny a kumarinové deriváty) ve všech indikacích, kde jsou standardní antitrombotika podávána. Hlavní nevýhodou nových antitrombotik je neexistence specifických antidotů, krvácivé komplikace při podávání nové generace těchto léků jsou však vesměs méně časté, univerzálním antidotem při závažných krváceních by mohl být rekombinantní faktor VIIa.

Klíčová slova: hyperkoagulační stavy, nová antitrombotika, fondaparinux, idraparinux, ximelagatran, dabigatran.

NEW ANTITROMBOTIC DRUGS

The hypercoagulable states belong among the most frequent causes of morbidity and mortality in the developed countries worldwide. The hemostasis plays an important role not only in stopping of bleeding, but takes part also in immunity, wound healing, and in the processes of growing, progression, and metastasing of malignant tumors. This is the cause why many research teams pay great attention to the problematics of hemostasis, including the development of new antithrombotic drugs. The hemostasis is being explored in details on many levels, creating so the basis of developing and testing of new drugs in both the preclinical and clinical trials. The most promising drugs at present represent the pentasaccharides, the direct inhibitors of factor Xa, and the direct inhibitors of thrombin. It may be expected, that these new antithrombotics replace the classic drugs (heparins and vitamin K antagonists) in the prevention and treatment of thrombosis in both the venous and arterial circulation. The main disadvantage of new antithrombotics is absence of specific antidotes, but the bleeding complications seem to be less frequent than in therapy with classical antithrombotics. The universal antihemorrhagic drug against serious bleeding after these drugs might be the recombinant factor VIIa.

Key words: the hypercoagulable states, new antithrombotics, fondaparinux, idraparinux, ximelagatran, dabigatran.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 327–329

Hyperkoagulační stavy

Hyperkoagulační stavy (HKS) patří mezi nejčastější příčiny morbidit i mortality v průmyslově rozvinuté části světa. Příčinu můžeme spatřit ve skutečnosti, že zatímco před poměrně krátkým časovým úsekem člověk umíral převážně na komplikace vyplývající z nedostatku potravy a nutnosti fyzicky bránit svou holou existenci, a byl proto z hlediska hemostázy ohrožen převážně krvácením, došlo v poměrně krátkém čase k zásadní změně životních podmínek a lidský organizmus se nestačil na tyto změny adaptovat. Hemostáza je integrální součástí obranného repertoáru živých organismů a jak již bylo řečeno, představovaly změny životního stylu příliš prudkou změnu pro adaptaci na novou situaci – situaci nadbytku. Mutace, které před cca 30 000–50 000 lety přinášely svým nositelům evoluční výhodu (například leidská a protrombinová mutace) – méně krvácení při porodech, při lovu a v boji – se v současné době stávají spíše závažnou hrozbou, většinou pokud se přidruží další rizikové faktory (u zmíněných mutací například hormonální antikoncepce). Z výše uvedených skutečností vyplývá eminentní důležitost znalosti mechanismů hyperkoagulace a její léčby prakticky ve všech klinických odvětvích medicíny.

V současné době je navíc jednoznačně prokázána důležitá role hemostázy jak v pochodech imunitní odpovědi organismu na různé podněty, tak i v oblasti růstu, progresu a metastázování zhoubných nádorů. Například u septických stavů dochází k nadměrné aktivitě hemostatického potenciálu s možným rozvojem syndromu disseminované intravaskulární koagulace, je prokázáno, že podávání antitrombotických léků (například nízkomolekulárních heparinů) může statisticky významně prodloužit přežívání pacientů s některými maligními nádory, je prokázán vztah mezi expresí tkáňového faktoru a jiných induktorů koagulace maligními buňkami a/nebo buňkami imunitního dozoru a agresivitou tumoru, byl pozorován vztah mezi velikostí nádorové masy (klinická stadia I–IV) a hladinou D-dimerů v plazmě apod. Lze tedy shrnout, že hemostáza hraje důležitou roli i mimo klasické hranice regulace fluidokoagulační rovnováhy, a proto i indikace antitrombotické léčby se budou nadále rozšiřovat.

ANTITROMBOTICKÉ LÉKY

Jelikož HKS představují především v průmyslově rozvinuté části světa jednu z nejčastějších příčin morbidit i mortality, včetně výrazného podílu hemostatického potenciálu na modifikaci progresu zhoubného bujení, je problematice antitrombotic-

kých léků věnována celosvětově zvýšená pozornost. Špičkové výzkumné týmy se podílejí na vývoji, preklinickém testování a konečně i na klinických studiích v této důležité oblasti. Vývoj nových antitrombotik je však velmi nákladný, a proto jsou nejnovější léky k dispozici pouze ve specializovaných centrech. Antitrombotické léky zpravidla indikujeme pacientům v případech léčby akutní trombotické komplikace nebo komplikací. Určitou dobu, která je přísně individuální, jsou podávána zpravidla kumarinová antikoagulantia k prevenci recidivy hyperkoagulace, a všeobecně je již přijímaná zásada indikace podávání antitrombotik v prevenci hyperkoagulačních komplikací u ohrožených pacientů v chirurgických i interních oborech. Navíc jsou antitrombotika zkoušena v některých specifických indikacích – např. se diskutuje o možném antineoplastickém působení

Tabulka 1. Antitrombotické léky

inhibitory trombinu
perorální antikoagulantia (kumariny)
inhibitory faktoru Xa
protidestičkové léky
trombolytika
reologika
kombinace
nové mechanismy

antitrombotické léčby (20). Antitrombotika můžeme rozdělit do několika skupin dle různých kritérií. Logické je rozdělení podle mechanismu působení antitrombotik, jak je uvedeno v tabulce 1.

Je přitom zřejmé, že některé léky mohou zapadat do více kategorií (např. streptokináza je pro svůj výrazný fibrinogenolytický účinek i dosti potentním reologikem, hepariny blokují trombin i F Xa).

Inhibitory trombinu

Můžeme je rozdělit do dvou kategorií – **přímé a nepřímé inhibitory**. Nepřímé inhibitory jsou zastoupeny hepariny – glykosaminoglykany (GAGs), které pro svůj účinek potřebují **endogenní kofaktor – antitrombin (AT)** a/nebo **heparin kofaktor II (HC II)**. Vazbou na kofaktor mění jeho konformaci a řádově až 100 000krát urychlují tvorbu komplexu enzym/inhibitor. Po vytvoření tohoto kovalentního komplexu se GAGs mohou uvolnit a navázat se na další molekulu kofaktoru. GAGs kromě trombinu inhibují i další serinové proteázy koagulační kaskády – především faktor Xa (F Xa). **Přímé inhibitory** se vážou přímo na trombin bez zprostředkování endogenním kofaktorem. Jedná se o celou řadu látek, z nichž řada má svůj „předobraz“ v přírodě v podobě inhibitorů v ústních výměšcích živočichů a hmyzu, sajících krev. Nejznámější a nejprobádanější skupinou jsou hirudin a jeho analoga (hirudin je inhibitor vyměšovaný pijavicí *hirudo medicinalis*). Jako přímé inhibitory trombinu byla již vyvinuta celá řada peptidů a nonpeptidových blokátorů, z nichž některé jsou účinné i při perorálním podání a lze předpokládat, že v budoucnosti mohou vytlačit kumarinové preparáty z výsadního postavení v oblasti p.o. antikoagulace. Narozdíl od látek heparinové povahy přímé inhibitory inhibují pouze trombin. Klasifikaci inhibitorů IIa shrnuje tabulka 2.

Inhibitory F Xa

Můžeme je rovněž rozdělit na přímé a nepřímé inhibitory. Nepřímé inhibitory využívají k inhibici faktoru Xa rovněž vazbu na antitrombin, bez tohoto kofaktoru jsou neúčinné. Přímé inhibitory se vážou na F Xa přímo. Na rozdíl od nefrakcionovaných a nízkomolekulárních heparinů, které kromě F Xa inhibují i trombin a další serinové proteázy koagulační kas-

kády, inhibují pentasacharidy a přímé syntetické inhibitory faktoru Xa pouze F Xa. V tabulce 3 uvádím stručný přehled inhibitorů F Xa.

NOVÁ ANTITROMBOTIKA

V současné době se pozornost výzkumných farmaceutických týmů i kliniků soustřeďuje na velmi nadějná nová antitrombotika, o nichž by se dalo hovořit jako o antitrombotických lécích nového tisíciletí. Jedná se o pentasacharidy, přímé inhibitory faktoru Xa a orálně účinný přímý inhibitor trombinu ximelagatran, resp. dabigatran. Tyto léky postrádají některé závažné vedlejší účinky heparinů i kumarinových derivátů (rozvoj heparinem indukované trombocytopenie, osteoporóza, četné interakce s léky aj.), a navíc pro svůj stabilní a prediktabilní farmakologický účinek mohou být podávány bez nutnosti laboratorního monitorování. Jsou však u nás jen obtížně dostupné nebo zatím nedostupné a nemají specifické antidotum, i když se zdá, že by v této indikaci mohl být nespecificky využit rekombinantní faktor VIIa (NovoSeven) (3). Přesto je však velmi pravděpodobné, že tato nová antitrombotika postupně vytlačí klasické léky ve všech oblastech prevence i léčby hyperkoagulačních stavů. Inhibice hemostázy novými antitrombotiky je schematicky znázorněna na obrázku 1.

Pentasacharidy

Pentasacharidy (PS) představují specifické úseky molekul heparinů, jimiž se tyto glykosaminoglykany vážou na molekuly antitrombinu. Obsahuje-li molekula heparinu 18 a více cukerných jednotek, dochází k inhibici trombinu i faktoru Xa. Jelikož PS obsahují pouze 5 cukrů, specificky inhibují po vazbě na AT pouze faktor Xa, a blokují tak generaci trombinu. Uvádí se, že jedna molekula PS tak zabrání generaci asi 50 molekul trombinu. Po inhibici FXa může být navíc PS uvolněn k aktivaci dalších molekul AT. Synteticky bylo připraveno již několik lehce se od sebe lišících PS. Společnou vlastností všech těchto látek je homogenita, přesně definovaná chemická struktura a prakticky nulové biologické riziko (kontaminace viry, proteiny), neboť se jedná o plně syntetické sloučeniny s molekulovou hmotností cca 1,7 daltonů. Farmakokinetika a tolerance PS byla již v polovině 90. let minulého století

vyzkoušena s dobrými výsledky na zdravých dobrovolnících (4). Po subkutánním podání byla biologická dostupnost testovaného PS téměř 100%, poločas po s.c. podání je 14–16 hodin, takže PS lze aplikovat jak v prevenci, tak i v léčbě jedenkrát denně. V současné době jsou největší zkušenosti se dvěma PS – **fondaparinuxem** (Arixtra) a **idraparinuxem**. Preklinické a klinické studie se týkají prakticky všech oblastí, kde dříve dominovaly klasické hepariny. **Čtyři velké randomizované studie v ortopedii** (EPHESUS, PENTHIFRA, PENTATHLON, PENTAMAKS) u pacientů jak s elektivními, tak i posttraumatickými náhradami velkých kloubů dolních končetin prokázaly cca 50% (!) redukcii rizika vzniku venózní tromboembolie (VTE) **ve prospěch fondaparinuxu** (2,5mg s.c. 1x denně) oproti enoxaparinu, který byl podáván v dávkách obvyklých pro vysoké riziko vzniku VTE, přičemž frekvence klinicky závažných krvácivých komplikací v obou skupinách se statisticky významně nelišila (9). V oblasti léčby VTE byly realizovány studie MATISSE-DVT a MATISSE-PE, které prokázaly přinejmenším stejnou účinnost a bezpečnost fondaparinuxu ve srovnání se standardní terapií enoxaparinem (2). Fondaparinux dále vykázal u akutních koronárních syndromů v klinických studiích fáze II (PENTALYSE, PENTUA) povzbudivé výsledky, které jsou nyní ověřovány ve studiích fáze III (MICHELANGELO) (18). **Idraparinux** má poločas asi 80 hodin, dovoluje tak aplikaci 1x za týden, a je proto v současnosti testován v klinických studiích III. fáze, týkajících se sekundární prevence VTE (12). Další zajímavou indikací pro idraparinux by mohla být preventivní léčba u pacientů s chronickou fibrilací síní. V současné době probíhá studie AMADEUS, která zhodnotí užití idraparinuxu i v této indikaci (19). Pentasacharidy jsou rovněž velmi pravděpodobně dobrou alternativou pro preventivní a/nebo léčebné podání u těhotných pacientek ohrožených osteoporózou (11) a mohly by se stát jedním z vhodných antitrombotik u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií II. typu (HIT II). PS pro svou malou molekulu neprokazují zkříženou reaktivitu s HIT-pozitivními séry, a dokonce bylo in vitro prokázáno, že blokují aktivaci destiček, vyvolanou tzv. hyperimunními séry pacientů s HIT II. typu (1). Publikované pozitivní zkušenosti na malých souborech nemocných opravňují testování pentasacharidů

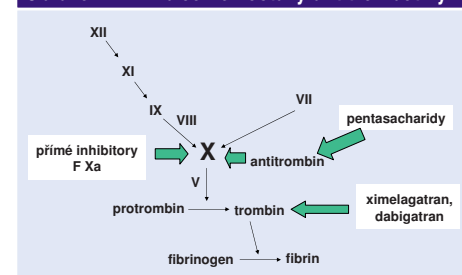
Tabulka 2. Inhibitory trombinu

nepřímé (nutný kofaktor – AT III a/nebo HC II)	glykosaminoglykany – nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny, heparinoidy (např. danaparoid = Organon)
hirudin a jeho analoga	hirulog, lepidurin, hiruden aj.
oligopeptidy a nepeptidové inhibitory	argatroban, efegatran, inogatran, melagatran
perorálně účinné inhibitory	ximelagatran, dabigatran

Tabulka 3. Inhibitory F Xa

nepřímé inhibitory (nutná vazba AT)	vysokomolekulární hepariny nízkomolekulární hepariny, heparinoidy pentasacharidy (fondaparinux, idraparinux)
přímé inhibitory	bay 59-7939, razaxaban, ZK-80734, JTV-803, FXV673, YM60828, KFA-1411

Obrázek 1. Inhibice hemostázy antitrombotiky



ve velkých randomizovaných studiích léčby pacientů s HIT II (13).

Přímé inhibitory faktoru Xa

V současné době jsou v preklinických i klinických studiích zkoušeny syntetické přímé inhibitory faktoru Xa, které na rozdíl od glykosaminoglykanů inhibují F Xa bez přítomnosti jakéhokoliv kofaktoru. Například přímý inhibitor faktoru Xa BAY 59-7939, vyvinutý k perorální aplikaci, prokázal v dvojité zaslepené randomizované studii prevence VTE u pacientů po totální náhradě kyčelního kloubu se stoupajícími dávkami BAY 59-7939 (dose ranging study) lepší účinnost i efektivitu ve srovnání s exoxaparinem ve standardní dávce 40 mg denně. Jako bezpečné byly hodnoceny dávky BAY 59-7939 od 2,5 do 10 mg p.o. denně (6). Řada dalších orálních (razaxaban, ZK-80734, JTV-803) inhibitorů F Xa byla již studována v klinických studiích fáze II, další syntetické inhibitory (např. FXV673, YM60828, KFA-1411) jsou testovány preklinicky. Ukazuje se, že blokáda F Xa, tj. blokáda koagulace v místě, kde konverguje vnitřní a zevní systém koagulační kaskády, představuje velmi účinný zásah jak v prevenci, tak i v léčbě hyperkoagulačních stavů (10).

Přímé inhibitory trombinu

Přímých inhibitorů faktoru IIa (trombinu) je již celá řada (tabulka 2). Největší pozornost v současné době poutal přímý orální inhibitor **ximelagatran**. Byl zkoušen prakticky ve všech indikacích, které byly v minulosti doménou klasických antitrombotik. Ximelagatran prokázal vyšší efektivitu i bezpečnost oproti nízkomolekulárním heparinům nebo warfarinu u ortopedických pacientů s náhradami velkých kloubů v randomizovaných studiích METHRO II, METHRO III, EXPRESS, EXULT A a EXULT B a byl přitom podáván ve fixní dávce bez nutnosti laboratorního monitorování (5). Ximelagatran mohl navíc sloužit i k následné prodloužené antitrombotické prevenci po propuštění pacientů do domácího ošetřování. THRIVE (THRombin Inhibitor in Venous thromboembolism) studie prokázala vysokou účinnost ximelagatranu jak v léčbě akutní VTE, tak i v sekundární prevenci VTE ve fixní dávce bez nutnosti laboratorního sledování antikoagulační účinnosti. Ximelagatran byl jako sekundární prevence podáván 6–18 měsíců od akutní VTE (16). Hlavním nežádoucím účinkem ximelagatranu je asi **trojnásobné zvýšení hladiny aminotransferáz (hlavně ALT) asi u 8 % pacientů**, klinický význam této elevace je však nejasný. Ximelagatran prokázal v nejrozsáhlejší souboru klinických studií, týkajících se prevence iktů a/nebo periferních arteriálních embolizací u pacientů s nrevmatickou fibrilací síní (SPORTIF studie), stejnou antitrombotickou účinností jako warfarin (INR 2–3). Ximelagatran byl podáván ve fixní dávce 36 mg dvakrát denně per os bez laboratorního monitorování.

Krvácivé komplikace byly signifikantně redukovány ve skupině medikující ximelagatran, asi u 6 % nemocných byl pozorován vzestup hladiny aminotransferáz, většinou však bez klinických konsekvencí (14). US Food and Drug Administration však bohužel přesto nedoporučila další podávání a zkoušení ximelagatranu a následně firma Astra Zeneca **pozastavila užívání ximelagatranu celosvětově** (15). V současnosti je v indikacích, kde byl vyzkoušen ximelagatran, postupně testován nový perorální inhibitor trombinu **dabigatran** (7, 8, 17).

Další perspektivy rozvoje nových antitrombotik

Hemostázu v současné době chápeme jako komplexní proces, do něhož se aktivně zapojují nejen koagulační faktory, fibrinolytický systém a trombocyty, ale i endotelie, leukocyty, imunitní systém apod. Tento „cross talk“ mezi jednotlivými systémy i buňkami je zřetelně patrný zvláště v arteriální oblasti cévního řečiště a tyto pochody jsou již studovány na molekulární úrovni. Je proto velmi pravděpodobné, že bližší poznání v této oblasti s sebou přinese i možnosti rozvoje nových léků, zasahujících např. na úrovni cytoadhezivních molekul, cytokinů, intracelulárního rozhovoru (cross-talk) mezi jednotlivými receptory na buněčné membráně apod. Nadějně a již zkoušené jsou látky blokující inhibitory fibrinolýzy PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) a TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), objevují se zprávy o možnosti terapeutického využití rekombinantního solubilního

trombomodulinu apod. Autor z důvodů omezeného rozsahu tohoto přehledu záměrně pominul celou rozsáhlou oblast rozvoje nových protidestičkových léků – tato kapitola by si jistě zasloužila samostatný přehled. Prudký rozvoj je rovněž zaznamenán v oblasti výzkumu nových, účinnějších trombolitik (nové rekombinantní aktivátory plazminogenu s vyšší specifitou pro fibrin a vyšším aktivacním potenciálem).

Závěr

Rychlý rozvoj poznatků v oblasti hemostázy nám dává do rukou novou generaci účinných a relativně bezpečných antitrombotik, které jsou studovány v preklinických i klinických podmínkách. V současnosti si největší pozornost zasluhují preparáty fondaparinux, idraparinux, dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa, které velmi pravděpodobně v budoucnosti postupně vytlačí klasická antitrombotika (heparin a kumarinové deriváty) jak v prevenci, tak i v léčbě venózních i arteriálních hyperkoagulačních pro své příznivé vlastnosti v podobě relativně širokého terapeutického „okna“, odhadnutelných farmakologických vlastností a nakonec i bezpečnějšího profilu. V relativně blízké budoucnosti se jistě objeví další látky zasahující na mnoha molekulárních i celulárních úrovních hemostázy.

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Centrum pro trombózu a hemostázu,
oddělení klinické hematologie, FN Brno
Jihlavská 20, 62500 Brno
e-mail: novotnyj@fnbrno.cz

Literatura

- Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM, et al. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 259–266.
- Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest* 2005; 35; S1: 27–32.
- Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Brit J Haematol* 2004; 124: 653–658.
- Boneu B, Necciarri J, Cariou R, et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1468–1473.
- Colwell C, Mouret P. Ximelagatran for the prevention of venous thromboembolism following elective hip or knee replacement surgery. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 266–275.
- Eriksson BI, Boris L, Dahl OE, et al. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemostas* 2006; 4: 121–128.
- Eriksson BI, Dahl O, Ahnfelt L, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1573–1580.
- Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: The BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103–111.
- Eriksson BI. Improvements in the prevention of postoperative venous thromboembolism in hip fracture patients. *Orthopedics* 2003; 26; S8: s851–s858.
- Gerotziakas GT, Samama MM. Heterogeneity of synthetic factor Xa inhibitors. *Curr Pharmaceut Design* 2005; 11: 3855–3876.
- Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Safety* 2005; 4: 583–590.
- Huisman MV, Bounameaux H. Treating patients with venous thromboembolism: initial strategies and long-term secondary prevention. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 276–284.
- Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematol* 2005; 10: 271–275.
- Olsson SB, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 285–292.
- Ringleb PA. Thrombolytics, anticoagulants, and antiplatelet agents. *Stroke* 2006; 37: 312–313.
- Schulman S. The role of ximelagatran in the treatment of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34 (Suppl 1): 18–24.
- Stangier J, Eriksson BI, Dahl O, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555–563.
- Turpie AG. Future therapeutic directions for factor Xa inhibition in the prophylaxis and treatment of thrombotic disorders. *Am J Health System Pharm* 2003; 60, S7: 20–24.
- Waldo AL. New possibilities in anticoagulant management of atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med* 2004; Suppl 5: S30–S38.
- Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 72–79.