

บทความพิเศษ

Low Molecular Weight Heparin

จันทร์ภา ศรีสวัสดิ์, ต้นตัญย นำเบญจผล, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, อภิชัย ลีละสิริ,
และ วิชัย ประยูรวิวัฒน์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในทางปฏิบัติอาจเป็นปัญหาในการใช้สำหรับแพทย์ ทั้งในด้านข้อบ่งชี้ ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด การปรับขนาดของยา ผลข้างเคียงของยา และการรักษาหากเกิดกรณีระดับของยาในร่างกายมากเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งเฮปารินที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก (low molecular weight heparin) ซึ่งมีการนำมาใช้ในระยะเวลา 5-10 ปีที่ผ่านมา

เฮปาริน เป็นสารที่ป้องกันเลือดแข็งตัว สกัดจากลำไส้หมูหรือปอดวัว โดยเป็นสารที่เป็น heterogeneous mixture ของสารประกอบ sulphate polysaccharide คุณสมบัติพิเศษของสารดังกล่าวคือ มี specific pentasaccharide ที่จับกับ antithrombin III (AT III) โดยที่ biological activity ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของเฮปารินนั้นๆ ทั้งนี้พบว่าการออกฤทธิ์ต้าน thrombin ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุล หากน้ำหนักโมเลกุลน้อยจะมีฤทธิ์ต้าน thrombin activity ต่ำ หากมีน้ำหนักโมเลกุลมาก ฤทธิ์ต้าน thrombin activity จะสูงขึ้น ทั้งนี้แตกต่างจากการออกฤทธิ์ต้าน Xa activity ซึ่งค่อนข้างจะคงที่ไม่ว่าน้ำหนักโมเลกุลของเฮปารินจะมากหรือน้อยก็ตาม¹ (รูปที่ 1) ทั้งนี้เนื่องจาก AT III ที่มี activity ต่อ Xa จะถูกขยายผลโดยเฮปารินที่เป็น oligosaccharide โมเลกุล

เล็ก (pentasaccharides) แต่ในกรณีที่ activity ต่อ thrombin นั้นจะต้องเป็นเฮปารินที่มีขนาดใหญ่กว่า octade-casaccharides

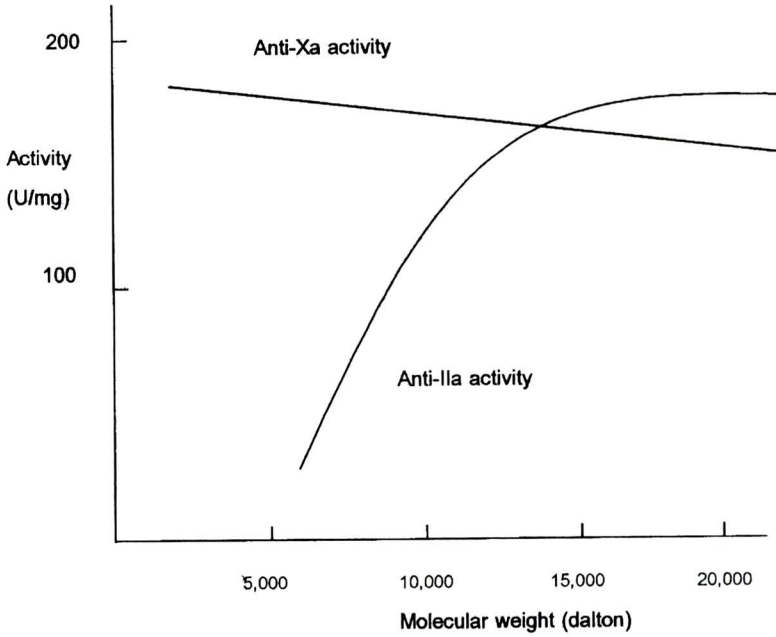
ฤทธิ์การต้าน thrombin activity ของเฮปารินมีความสัมพันธ์กับปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติ ในขณะที่การออกฤทธิ์ต้าน Xa activity ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะดังกล่าว จึงได้มีการแยกเฉพาะเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เรียกว่า low molecular weight heparin ซึ่งพบว่า มีคุณสมบัติบางอย่างแตกต่างจากเฮปารินธรรมดา (unfractionated heparin, UFH) ดังนี้^{2,6}

- LMWH bind กับ plasma proteins และ vascular endothelium น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ UFH (UFH bind กับ platelet-factor 4, histidine-rich glycoprotein, fibronectin, vitronectin, von Willebrand factor, fibrinogen และ acute phase reactants อื่นๆหลายตัว) ทำให้ LMWH มี bioavailability ดีกว่า, half-life ยาวกว่า และสามารถคาดการณ์ถึง pharmacokinetics ได้ดีกว่า UFH ทำให้ไม่จำเป็นต้อง monitor lab เหมือน UFH รูปที่ 2 แสดงถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ LMWH ตัวหนึ่ง

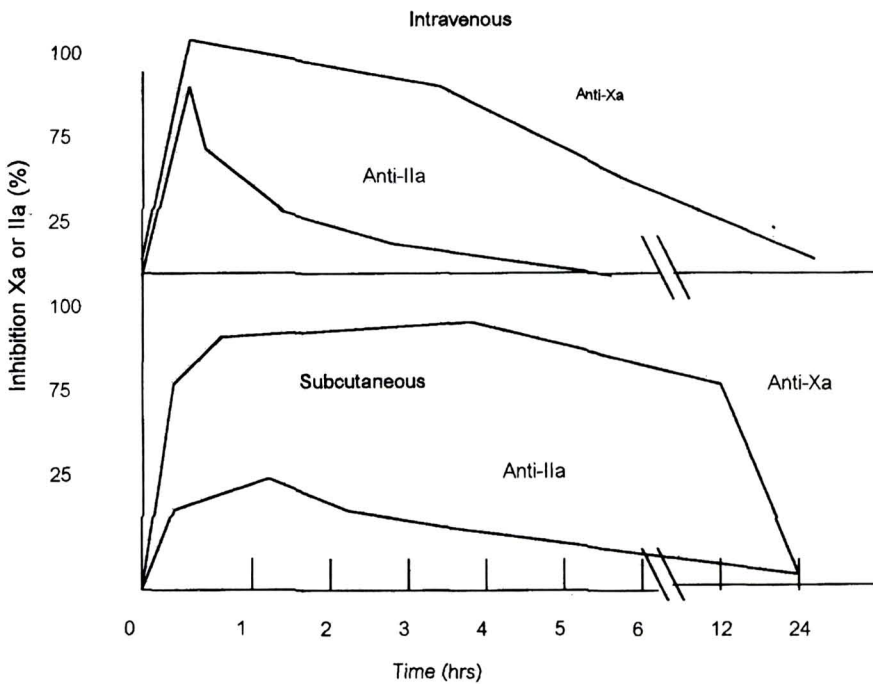
- LMWH ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต (renal mechanism) ซึ่งแตกต่างจาก UFH จะถูกกำจัดโดย 2 กลไกคือ cellular and renal mechanisms

- UFH มี anti-Xa:anti-IIa activity ในอัตรา

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 26 กุมภาพันธ์ 2543 และให้ตีพิมพ์ 26 เมษายน 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์ หน่วยโลหิตวิทยา
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี
กทม. 10400



รูปที่ 1 แสดง biological activities ของเฮปารินในหลอดทดลองตามน้ำหนักโมเลกุล¹ low molecular weight heparin (LMWH)



รูปที่ 2 ภาพแสดงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ nadroparin ใน primates⁶

ส่วน 1:1 ส่วน LMWH อัตราส่วน 2:1-4:1 แล้วแต่ชนิด

- LMWH มี half-life 2-4 ชั่วโมง เมื่อให้ทางเส้นเลือดดำ และ 3-6 ชั่วโมง เมื่อฉีดใต้ผิวหนังและข้อออกทางไต เนื่องจาก half-life ที่ยาวทำให้สามารถให้ได้วันละครั้ง หรือวันละ 2 ครั้ง

- LMWH เกิดปัญหาเรื่องเกร็ดเลือดต่ำ (heparin-induced thrombocytopenia) และ osteopenia น้อยกว่า UFH

- น้ำหนักโมเลกุลของ LMWH ประมาณครึ่งหนึ่งของ UFH

- LMWH สามารถยับยั้งขบวนการ platelet adhesion ได้ในหลอดทดลอง

- การกระตุ้นให้เกิด platelet aggregation นั้นขึ้นกับขนาดและน้ำหนักโมเลกุลของเฮปาริน ยังมีน้ำหนักโมเลกุลน้อย โอกาสที่จะกระตุ้นก็น้อยตามไปด้วย โดยทั่วไปถ้าน้อยกว่า 3,000 dalton มักจะไม่กระตุ้นให้เกิดขบวนการดังกล่าว

- UFH มีฤทธิ์ lipolytic activity สูงกว่า LMWH ทำให้ระดับของ triglyceride สูงขึ้นมากกว่า ผลทำให้ผู้ป่วยที่ทำ chronic hemodialyse มีโอกาสเกิดปัญหาของ atherosclerosis ได้บ่อยกว่าถ้าใช้ UFH

ในปัจจุบัน LMWH ที่มีชื่อผู้ผลิตหลายชนิดดังตารางที่ 1⁷

Clinical uses of LMWH

1. Deep vein thrombosis (DVT)

จาก randomized control trial จำนวนมาก พบว่า ผลการให้ LMWH สามารถป้องกันการเกิด recurrent thromboembolism ในผู้ป่วย DVT เท่ากับการใช้ standard UFH^{2,8-12} และบาง study พบว่ามี major bleeding น้อยในผู้ป่วยที่ได้รับ LMWH^{8,13} แต่บางการศึกษาพบว่า การเกิด major bleeding หรือ death ไม่แตกต่างกัน และจาก meta analysis ยืนยัน ผลการรักษาว่า LMWH ได้ผลเท่า standard UFH และมีแนวโน้มว่าจะเกิด major bleeding น้อยกว่า¹⁴

นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าให้ LMWH ในผู้ป่วย uncomplicated deep vein thrombosis แบบ OPD case ไม่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาล พบว่ามีความปลอดภัย ทำให้ลดค่าใช้จ่ายจากการรับไว้ในโรงพยาบาล^{13,15,16} แต่ควรระมัดระวังในการรักษาแบบผู้ป่วยนอก เพราะถึงแม้ LMWH จะมีแนวโน้มเกิด major bleeding น้อยกว่า UFH แต่พบได้ และผู้ป่วยที่เป็น DVT มีโอกาสที่จะเกิด pulmonary embolism (PE) ได้ตลอด เพราะฉะนั้น

ตารางที่ 1 แสดงถึงชนิดของ LMWH

Preparation	Mean molecular weight (dalton)	Plasma half-life (minute)	Recommended dosing
Ardeparin (Normiflo)	6,000	200	50 U/kg SC BID
Dalteparin (Fragmin)	6,000	119-139	120 U/kg SC BID
Enoxaparin (Clexane, Lovenox)	4,200	129-180	1 mg/kg SC BID
Nadroparin (Fraxiparine)	4,500	132-162	31,500 U/IC SC OD
Reviparin (Clivarine)	4,000	160	3,500-6,300 U SC BID (weight dependent)
Parnaparin (Fluxum)	5,000	120-354	3,200-4,250 U SC OD
Tinzaparin (Innohep)	4,500	111	175 U/kg SC BID

ผู้ป่วยที่จะทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจะต้องมี compliance ดี สามารถมาตามนัดได้ และเมื่อเกิดปัญหาสามารถมาโรงพยาบาลได้สะดวกรวดเร็ว ไม่มี risk ต่อ bleeding ไม่ตรวจพบหรือสงสัยว่ามี PE ตอนเริ่มการรักษา ไม่มีแนวโน้มว่าจะเกิด recurrent thrombosis ง่าย (เช่น เป็น hereditary anticoagulant deficiency, เคยเกิด DVT มาก่อน)^{13,17}

หลังจากผู้ป่วยได้ LMWH สามารถเริ่ม warfarin ได้เลยในวันที่ 1 หรือ 2 แล้ววัดดู INR เมื่อได้ INR 2-3 สามารถจะหยุด heparin ได้ ส่วน warfarin ให้ต่ออย่างน้อย 3 เดือน¹⁸

2. Pulmonary embolism (PE)

จาก randomized trial ในผู้ป่วย pulmonary embolism พบว่า ผลจากการให้ fixed-dose subcutaneous LMWH ได้ผลเท่ากับ standard UFH ปัญหาเกิด recurrent thromboembolism major bleeding และ อัตราการเสียชีวิตเท่ากัน¹⁹⁻²¹ ดังตารางที่ 2 และจากการศึกษาของ The Columbus Investigators²¹ การเกิด recurrent thromboembolism หรือ major bleeding ส่วนใหญ่เกิดภายใน 2 สัปดาห์ของการรักษา แม้ว่าปัญหาเลือดออกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากปัญหาเลือดออกพบ 2 ราย ซึ่งทั้ง 2 รายได้ UFH

3. Coronary artery disease

มีการศึกษาจำนวนมากพบว่า UFH ร่วมกับ aspirin สามารถลดอัตราการตาย หรือการเกิด myocardial infarction (MI) ในผู้ป่วย unstable angina หรือ non-Q-MI²² ต่อมาได้มีการศึกษาผลของ LMWH ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ LMWH ที่ได้นำมาศึกษาคือ dalteparin enoxaparin และ nadroparin^{2,5,22,23} พบว่า dalteparin ร่วมกับ aspirin มีผลเท่ากับการใช้ UFH ร่วมกับ aspirin ส่วน nadroparin และ enoxaparin มีผลดีกว่า UFH อย่างมีนัยสำคัญ

LMWH มีผลดีเฉพาะการให้ช่วง acute phase (1-8 วันแรก) การให้ระยะยาวไม่มีผลแตกต่างจากการให้ aspirin อย่างเดียว²

4. Acute ischemic stroke

LMWH สำหรับภาวะนี้ยังไม่มีการศึกษายืนยันชัดเจน มีการศึกษาที่เป็น randomized trial รายงานอยู่ 1 ฉบับ โดยใช้ nadroparin (รายงานผู้ป่วย 308 ราย) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ nadroparin 4,100 anti-Xa IU วันละ 2 ครั้ง มีผลดีกว่าได้ placebo หรือได้ยวันละครั้ง²⁴

5. Pregnancy

Warfarin มี teratogenic effect เพราะฉะนั้นไม่สามารถให้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ และเนื่องจาก UFH และ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษา pulmonary embolism ด้วย UFH และ LMWH

Trial	No. Patient	Type and Dose of LMWH	Recurrent thromboembolism		Major bleeding		Death	
			UFH	LMWH	UFH	LMWH	UFH	LMWH
Meyer et al. (1995)	60	Dalteparin 120 anti-Xa IU.kg BID	0	0	0	0	-	-
The Columbus* (1997)	1,021	Reviparin 3500-6300 IU BID	4.9%	5.3%	2.3%	3.1%	7.6%	7.1%
Simonneau et al. (1997)	612	Tinzaparin 175 anti-Xa IU/kg OD	1.9%	1.6%	2.6%	2.0%	4.5%	3.9%

*including patients with DVT

LMWH ไม่ผ่าน placenta จึงปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง UFH และ LMWH ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ แต่มีแนวโน้มที่จะใช้ LMWH เนื่องจากมีปัญหา osteopenia และ HIT น้อยกว่า ทั้งเฮปารินและ warfarin สามารถใช้ในหญิงที่ให้นมบุตร⁵

6. Prophylaxis venous thromboembolism

การใช้ LMWH สำหรับป้องกันการเกิด venous thrombosis มีการศึกษาจำนวนมากเช่นเดียวกับการรักษาคือผลของ LMWH เทียบเท่ากับ UFH ในผู้ป่วยที่ทำ orthopedic surgery หรือ general surgery^{2,5}

ข้อควรระวังในการใช้ Low Molecular Weight Heparin

สำหรับค่าครึ่งชีวิต (T1/2) ของ LMWH จากการศึกษาในคนที่มีการทำงานของไตปกติ พบว่าจะมีแตกต่างกันในช่วง 2-4 ชั่วโมง หลังจากการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือ 3-6 ชั่วโมงหลังจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยเฉลี่ยแล้วจะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ LMWH จะยาวกว่าของ UFH ประมาณ 2-4 เท่า²⁵ ในทางปฏิบัติเราไม่จำเป็นต้อง monitor ระดับ anti-factor Xa activity เนื่องจาก LMWH มี bioavailability ดีมาก

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการ monitor ระดับ factor Xa (F Xa) ได้แก่^{26,27}

- ภาวะไตวายที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล./นาที
- น้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม หรือ มากกว่า 80 กิโลกรัม
- อายุมาก และในเด็กเล็ก
- เคยมีประวัติเลือดออกจากการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ถ้าต้องวัดระดับ ระดับของ treatment คือ anti-factor Xa level 0.4-1.0 U/mL และสำหรับ prophylaxis คือ 0.1-0.2 U/mL⁵

ภาวะแทรกซ้อนของการให้ LMWH

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ

ในทางทฤษฎีแล้ว LMWH ทำให้เกิดปัญหานี้น้อยมาก เพราะยับยั้งการทำงานของ thrombin และการจับตัวกันของเกร็ดเลือดกับ von Willebrand factor ชนิด high molecular weight น้อยกว่า UFH นอกจากนี้ ยังไม่เพิ่ม microvascular permeability เหมือนใน UFH แต่จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าทั้ง LMWH และ UFH เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดที่เป็น major bleeding ไม่แตกต่างกัน²⁸⁻³⁰ โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0-3 และ 0-7 ในกลุ่มที่ใช้ LMWH และ UFH ตามลำดับ สำหรับอัตราการตายพบร้อยละ 0-0.85 และร้อยละ 0-2 ในกลุ่มที่ใช้ LMWH และ UFH ตามลำดับ

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด major bleeding แบบวิธี multivariate analysis พบว่ามีดังนี้³¹

- WHO performance score ของผู้ป่วย grade 3-4
- ประวัติของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ
- ได้รับการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุภายในระยะเวลา 2 เดือน
- Body surface area < 2 m²

การรักษาภาวะเลือดออกจาก LMWH

- หยุดยาทันที
- ให้ protamine sulfate ขนาด 1 มก. ต่อ LMWH 100 IU anti-Xa ทางหลอดเลือดดำ 10-15 นาที จากการศึกษาในคนปกติพบว่าร้อยละ 60 ของ anti-Xa activity จะถูกทำลายไป แต่สำหรับ anti-thrombin activity และค่า APTT จะกลับมาเป็นปกติ แต่หลังจากติดตามไปอีก 3 ชั่วโมง จะพบว่า anti-Xa activity, anti-thrombin activity และค่า APTT จะกลับมาถึงร้อยละ 65, 55 และ 35 ตามลำดับ แสดงว่า protamine sulfate ไม่สามารถปลงล้างฤทธิ์ของ LMWH ได้หมดและถาวร³² สำหรับผลทางคลินิกของ protamine sulfate ในผู้ป่วยเลือดออกผิดปกติ

จาก LMWH ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ แต่ในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถหยุดภาวะเลือดออกผิดปกติได้³³

● ในกรณีที่ไม่ใช่ protamine sulfate หรือใช้แล้วยังไม่สามารถหยุดภาวะเลือดออกได้ ให้ใช้ fresh frozen plasma 10-20 มล./กก.

2. ภาวะ heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

LMWH สามารถทำให้เกิดภาวะ HIT ได้เช่นเดียวกับ UFH แต่มีอุบัติการณ์น้อยกว่ามาก เนื่องจาก LMWH กระตุ้นเกร็ดเลือดให้หลั่ง platelet factor 4 (PF4) และมี affinity ต่อ PF4 ในการรวมตัวกันเป็น complex น้อยกว่า UFH³⁴

การรักษาภาวะ HIT

- หยุดยาทันที
- ใช้ยาในกลุ่มอื่นได้แก่ danaparoid sodium, hirudin, bivalirudin หรือ argatroban แทน
- ไม่ควรให้ warfarin แทน ควรใช้ร่วมกับยาอื่นดังกล่าวข้างต้น และใช้เมื่อระดับเกร็ดเลือดมากกว่า $100 \times 10^9/L$ ^{26,35}

3. ภาวะ LMWH-induced skin necrosis

ภาวะนี้พบได้น้อยกว่า UFH มากและมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจากใน UFH ดังนี้

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเคยได้รับ heparin มาก่อน
- ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่จะเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำและภาวะ thromboembolism ร่วมด้วย³⁶

4. Liver impairment

พบได้น้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิก แต่จะตรวจพบว่ามียาค่า SGOT และ SGPT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย โดยที่ระดับ bilirubin จะปกติ ความผิดปกติเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดใช้ LMWH³⁷

5. Heparin-induced osteoporosis

จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial

พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะนี้ที่เกิดจาก LMWH จะน้อยกว่า UFH มาก³⁸ และพบว่าสามารถใช้ LMWH แทน UFH ในผู้ป่วยที่มี UFH-induced osteoporosis ได้อย่างปลอดภัย³⁹

6. Hypoaldosteronism

ภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือด อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากการยับยั้งการสร้าง aldosterone ดังนั้นแพทย์จึงควรติดตาม ระดับโปแตสเซียมในเลือดระหว่างที่ให้การรักษาด้วย LMWH อยู่ อย่างไรก็ตามภาวะนี้จะหายไปหลังจากหยุดการใช้ LMWH⁴⁰

เอกสารอ้างอิง

1. Duclos JP(1984). *L heparine, Fabrication, Structure, Proprietes, Analyses, Masson, Paris.*
2. Huang JN, Shimamura A. *Low-Molecular-Weight Heparins. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12: 1251-81.*
3. Caranobe C, Barret A, Gabaig AM, et al. *Disappearance of circulating anti-Xa activity after intravenous injection of standard heparin and of a low molecular weight heparin (CY 216) in normal and nephrectomized rabbits. Thromb Res 1985;40:129-33.*
4. Rosenberg RD. *Biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparin. Semin Hematol 1997; 34:2-8.*
5. Aguilar D, Goldhaber SZ. *Clinical uses of low-molecular-weight heparins. Chest 1999;115:1418-23.*
6. Fareed J, Walenga JM, Hoppenstead D, et al. *Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low molecular weight heparins. Haemostasis 1988;18:3.*
7. Choy JB, Armstrong PW. *Anticoagulant therapy in unstable angina. Cardiol Clin 1999;17:327-43.*
8. Hull RD, Raskob GE, Pineo G, et al. *Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;326:975-82.*
9. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. *Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-*

- vein thrombosis. *Lancet* 1992;339:441-5.
10. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993;153:1541-6.
 11. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:186-90.
 12. Fiessinger J, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, et al. Once-daily subcutaneous dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:195-9.
 13. Dunn AS, Collier B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med* 1999;106:660-9.
 14. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
 15. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
 16. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
 17. Yusen RD, Haraden BM, Gage BF, Woodward RS, Rubin BG, Botney MD. Criteria for outpatient management of proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Chest* 1999;115:972-9.
 18. Clark S. Current issues in management of thrombosis. *Lancet* 1995;346:113-4.
 19. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute nonmassive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
 20. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
 21. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
 22. Tung C, Sauri D, Fintel D, Gheorghiadu M. Management of high-risk subsets in unstable angina. *Cardiol Clin* 1999;17:415-37.
 23. Choy JB, Armstrong PW. Anticoagulant therapy in unstable angina. *Cardiol Clin* 1999;17:327-43.
 24. Kay R, Wong KS, Yu UL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.
 25. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:12-8S.
 26. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
 27. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998;82:33L-36L.
 28. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparin. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-7.
 29. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boessel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis, et al. *Br Med J* 1994;309:299-304.
 30. Kakkar VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWH's in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:523-7.
 31. Hieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. *Blood* 1991;78:2337-43.
 32. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low

- molecular weight heparin (Tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:795-803.
33. Van Ryn-Mckenna J, Cai L, Ofosu Fa, Hirsh J, Buchanan MR. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990;63:271-4.
34. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight-heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
35. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S-510S.
36. Fureder W, Kyrle PA, Gisslinger H, Lechner K. Low-molecular-weight heparin-induced skin necrosis. *Ann Hematol* 1998;77:127-30.
37. Kessler CM. Low molecular weight heparins: Practical considerations. *Semin Hematol* 1997;34:35S-42S.
38. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
39. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-6.
40. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108:258S-75S.