

Jesu li svi niskomolekularni heparini jednaki?

Are All Low Molecular Weight Heparins the Same?

Jugoslav Bagatin, Vedran Carević, Krešimir Bagatin

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Heparini niske molekularne mase široko se primjenjuju u kliničkoj praksi pa su zadnjih godina gotovo potpuno zamijenili standardni nefrakcionirani heparin. Rabe se u terapiji tromboembolijskih incidenata, infarkta miokarda sa ST-elevacijom i bez nje, stabilne i nestabilne angine pektoris, prevenciji tromboembolijskih incidenata u kirurgiji, traumatologiji, ortopediji i ginekologiji. Postoji nekoliko različitih pripravaka, od kojih se većina rabi u kliničkoj praksi. Međusobno se razlikuju po farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama. Ovaj prikaz upućuje na neke međusobne razlike između niskomolekularnih heparina, razlike u odnosu prema standardnome nefrakcioniranom heparinu te nastoji dati odgovor na pitanje koji je prihvatljiviji u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: nefrakcionirani heparin, heparin male molekularne težine, indikacije, klinička uporaba

Summary Low molecular weight heparins (LMWH) have been widely used in clinical practice and consequently, they have almost fully replaced standard unfractionated heparin (UFH). They are used in therapy of thromboembolic incidents and acute coronary syndromes, prevention of thromboembolic incidents in general surgery, traumatologic surgery, orthopedic surgery, and gynecological diseases. There are several LMWH preparations available to the practitioner and they differ in pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. This report reviews the biochemistry and pharmacology of different LMWHs and differences between LMWHs and UFH. It also tries to identify which are more suitable for clinical practice.

Key words: unfractionated heparin, low molecular weight heparin, indications, clinical practice

Jesu li svi niskomolekularni heparini jednaki? Na ovo pitanje teško je dati jednostavan odgovor *jesu* ili *nisu*. U ovom prikazu pokušat ćemo upozoriti na biokemijske i kliničke razlike između standardnoga nefrakcioniranog heparina (UFH; engl. *unfractionated heparin*) i heparina male molekularne mase (LMWH; engl. *low-molecular-weight heparin*) te razlike među samim niskomolekularnim heparinima. Odmah na početku ovog prikaza valja naglasiti da ne postoji idealno antikoagulantno peroralno ili endovensko sredstvo, a na kraju ovog prikaza tablično su prikazane indikacije za primjenu niskomolekularnih heparina.

Povijesni prikaz. Student medicine McLean 1916. godine, radeći na John Hopkins Medicinskom fakultetu uz profesora Howella, otkrio je da ekstrakti različitih tkiva (mozak, srce, jetra) ubrzavaju zgrušavanje, a to se djelovanje smanjuje s duljinom uskladištenja tih ekstrakata. Sasvim je slučajno primijetio da ekstrakt jetre, koji je najdulje čuvao, ne samo da ne ubrzava zgrušavanje nego ga usporava. Tu supstanciju nazvao je antitrombin, a dvije godine kasnije prof. Howell ju je izolirao iz pseće jetre i nazvao je heparin (1). Indikacije za primjenu heparina neprestano se šire, počevši od početnog liječenja venskog tromboembolizma do sadašnjega raširenog preventivnog davanja radi sprječavanja

vanja tromboza i embolija pri različitim bolestima.

Nefrakcionirani heparin (UFH)

Heparin zajedno s antagonistima vitamina K pripada skupini lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe, a nazivaju se antitrombotici (u registru lijekova nalaze se u skupini B01, podskupini B01AB) (2). Nefrakcionirani, klasični heparin je mješavina prirodnih glukozaminoglikana nađen u sekretornim granulama masnih stanica, a komercijalno se dobiva iz crijevne mukoze svinja. To je heterogena supstancija glede molekularne mase, antikoagulantne aktivnosti i farmakokinetičkih karakteristika. Sastoji se od dugih lanaca ponavljanih disaharidnih jedinica (heksozamina i glukuronske ili iduronske kiseline). Molekularna masa mu varira od 5.000 do 35.000 Da, prosječno 15.000 Da (3). To je najjača organska kiselina u tijelu, a njegova otupina nosi elektronegativni naboj. Za razliku od UFH, LMWH imaju masu od 3.500 do 6.500 Da (4). Heparin sam za sebe nije antikoagulans; on je kofaktor koji aktivira antitrombin, polipeptid veličine 58.000 Da, a koji se stvara u jetri. Djelotvornost heparina ovisi o prisutnosti antitrombina III (AT III), prirodnog inhibitora aktiviranih faktora koagulaci-

je (1, 4). Heparin se veže za specifično mjesto na AT III izazivajući promjene u lancu zgrušavanja, ponajprije na faktor Xa i IIa (trombin) u otprilike jednakom omjeru (1:1), a sa znatno manjim afinitetom za faktore IXa, Xa, XIIa, kalikrein, plazmin i C1-esteraze. Uz prisutnost heparina djelotvornost antitrombina pojačana je i do 1.000 puta. AT III inhibira trombin ili aktivirani faktor II (FIIa) (5). Trombin i faktor Xa su najosjetljiviji na inhibiciju kompleksa heparin-AT III. Samo trećina heparinskog lanca sadržava pentasaharidnu sekvenciju, koja ima jak afinitet za AT III i odgovoran je za antikoagulantno djelovanje, a mijenja se prema duljini lanca molekule. Heparini koji imaju molekulu veće duljine brže se izlučuju iz tijela. Vežanje heparina za plazmatske proteine pridonosi njegovoj varijaciji u antikoagulantnom djelovanju i nepredvidivosti odgovora na heparin. U nižim koncentracijama UHF se brzo izlučuje staničnim mehanizmom, a u višima sporije putem bubrega. U visokoj dozi heparin produžava vrijeme krvarenja inhibirajući agregaciju trombocita *in vitro* (6). Zbog ovih farmakokinetičkih karakteristika dozu UHF-a treba prilagoditi rezultatima testova, tj. aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (APTV). Uporabom elektroforeze na poliakrilamidnom gelu uočavamo kemijske razlike između svinjskog i niskomolekularnih heparina te među samim niskomolekularnim heparinima (slika 1).

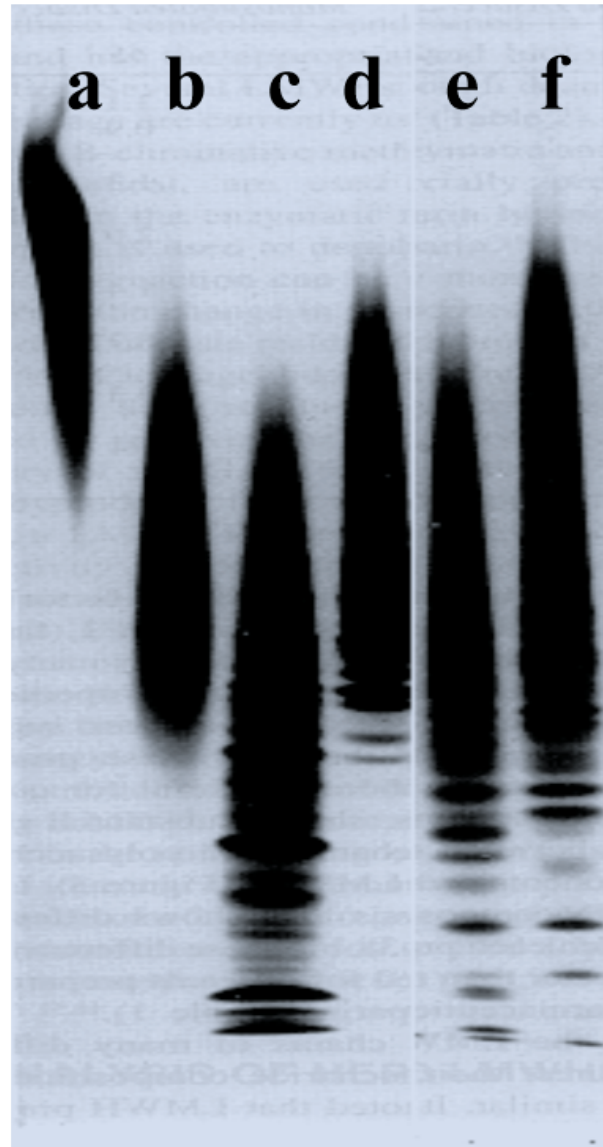
Heparini male molekularne težine (LMWH)

Kako smo već naveli LMWH su fragmenti standardnog UFH proizvedeni kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom. Heterogeni su i čine trećinu veličine molekule UHF-a pa im se molekularna masa kreće od 3.500 do 6.500 Da (4). Depolarizacija LMWH dovodi do promjena u antikoagulantnom profilu, biološkoj raspoloživosti i farmakokinetici (tablica 1).

Slično UHF-u i LMWH postižu svoj antikoagulacijski učinak vezanjem za AT III. Važan je omjer anti Xa prema IIa-aktivnosti i on za UHF iznosi 1:1, a za LMWH od 2:1 do 8:1. Farmakokinetičke i kliničke karakteristike, kao i razlike između UHF i LMWH prikazuju tablice 1. i 2. Važno je naglasiti da je u odnosu prema UHF-u djelotvornost LMWH duža, da se primjenjuju u fiksnoj dozi, ali ovisnim o tjelesnoj masi bolesnika, a klirens je ovisan o dozi. Budući da se izlučuju putem bubrega, u slučaju bubrežnog oštećenja poluvijek izlučivanja je produljen. Laboratorijsko praćenje učinkovitosti nije potrebno osim u slučaju oštećenja bubrega ili prekomjerne tjelesne težine. LMWH ne prolazi placentu pa se mogu primijeniti u trudnica, ali ne postoje kontrolirane studije za sve LMWH.

Koji je LMWH prihvatljiviji za kliničku uporabu?

Budući da nema provedenih "jednakovrijednih" studija za sve heparine, British National Formulary (7) koji se svakih



Slika 1. Elektroforeza različitih pripravka heparina: različiti procesi u proizvodnji dovode do različitih sastava oligosaharida i polisaharida (modificirano prema Linhardt RJ, Gunay NS. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 3):5-16).

Legenda: a) svinjski heparin, b) LMWH pripremljen kromatografskim frakcioniranjem, c) nadroparin, d) dalteparin, e) enoksaparin, f) tinzaparin

6 mjeseci "osvježava" novim podacima, navodi četiri prihvaćena heparina za kliničku uporabu u Velikoj Britaniji, i to bemiparin, dalteparin, enoksaparin i tinzaparin, a u Hrvatskoj su registrirani dalteparin, enoksaparin, nadroparin i reviparin (tablica 3). Svi imaju slične mjere opreza, indikacije i kontraindikacije (tablica 4). Svi se daju supkutano jednom do dva puta na dan ovisno o tome da li se radi o liječenju ili prevenciji. Različit postotak izlučivanja putem bubrega dovodi do veće ili manje biološke aktivnosti, pa time do većeg ili manjeg rizika od krvarenja, osobito u osoba s oštećenjem jetrene funkcije u kojih je smanjena sinteza koagulacijskih faktora (8). Profilaktička primje-

Tablica 1. Farmakokinetičke karakteristike standardnog i niskomolekularnih heparina

| | UFH | LMWH |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------|
| biološka raspoloživost | niska, 25-30% | visoka, < 95% |
| supkutana resorpcija | polagana | brza i kompletna |
| biološko poluvrijeme (t 1/2) | kratko (iv. i sc.) | produženo (sc.) |
| | 1,3 – 2,0 sata | 3 - 4 sata |
| izlučivanje | bubrežno i endotelno | samo bubrežima |
| ovisnost o dozi | ovisno o dozi | nije ovisno o dozi |
| inhibicija trombocita | jako | slabo |
| omjer anti Xa/anti IIa | 1:1 | 2:1 do 8:1 |
| vezanje za endotelne stanice | da | ne |
| povećavanje propusnosti žila | da | ne |
| potreba za kontrolom APTV-a | da | ne |
| poticanje mikrovaskularnog krvarenja | da | ne |

Legenda: UFH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin

Tablica 2. Prednosti niskomolekularnih heparina

| Biološke |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> niska sklonost vezanju za proteine plazme, trombocite i stanice izlučivanje putem bubrega, neovisno o dozi dobra biološka raspoloživost nakon sc. injekcije |
| Kliničke |
| <ul style="list-style-type: none"> jednostavna primjena - jednom na dan doza prilagođena tjelesnoj težini nije potrebno laboratorijsko praćenje malo interakcija s drugim lijekovima |

na LMWH, zbog rizika od nastanka duboke venske tromboze te posljedično embolije pluća, ovisi o klasifikaciji težine bolesti, odnosno rizika prisutnog u samog bolesnika i vjerojatnosti nastanka duboke venske tromboze ili embolije plućne arterije (tablica 5). Bolesnici s niskim rizikom ne zahtijevaju tromboprofilaksu, a oni s umjerenim, visokim i vrlo visokim rizikom zahtijevaju tromboprofilaksu bilo niskomolekularnim heparinom ili nefrakcioniranim heparinom. Doza koja će se primijeniti ovisi o vrsti rizika te s povećanjem rizika raste i doza heparina, odnosno učestalost davanja (jednom ili dva puta na dan).

Tablica 3. Pregled niskomolekularnih heparina (označeni italicom registrirani su u Hrvatskoj)

| Generičko ime | Zaštićeno | Proizvođač | Mol. masa | Anti Xa/IIa |
|--------------------|-------------|------------------|-----------|-------------|
| ardeparin | Normiflow | Wyeth-Ayerst | 5.300 Da | 2 |
| bemiparin | Ivor/Hibor | | 3.600 Da | 8 |
| certoparin | Monoembolex | Novartis | 3.800 Da | 1,5 - 2,5 |
| dalteparin | Fragmin | Physer | 6.000 Da | 1,9 - 3,2 |
| enoksaparin | Clexane | Aventis | 4.500 Da | 3,3 - 5,3 |
| nadroparin | Fraxiparin | Sanofi | 4.300 Da | 2,5 - 4,0 |
| parnaparin | Fluxum | Alpha-Wassermann | 5.000 Da | 1,5 - 3,0 |
| reviparin | Clivarin | Knoll/Abbott | 3.900 Da | 3,6 - 6,1 |
| tinzaparin | Innohep | Leo | 6.500 Da | 1,5 - 2,5 |

Tablica 4. Indikacije za primjenu niskomolekularnih heparina

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liječenje duboke venske tromboze i embolije pluća |
| Liječenje akutnoga koronarnog sindroma (angina pectoris, non Q-infarkt miokarda) |
| Liječenje akutnog ishemijskog infarkta |
| Prevenција tromboembolija u kirurgiji, ortopediji, ginekologiji, traumatologiji i internoj medicini te u ležećih bolesnika s karcinomima |
| Antikoagulantno djelovanje tijekom hemodijalize |

Niskomolekularni heparini registrirani u Hrvatskoj i predložene terapijske ili profilaktičke doze navedene u Listi lijekova HZZO-a za svaki LMWH posebno (9)

Enoksaparin

Za profilaksu duboke venske tromboze u bolesnika s umjerenim rizikom daje se 20 mg (2.000 J) 2 sata prije kirurškog zahvata i 20 mg (2.000 J) 24 sata nakon kirurškog zahvata i nastavlja se 7 do 10 dana. U bolesnika s visokim rizikom daje se 40 mg (4.000 J) 12 sati prije kirurškog zahvata i nastavlja 24 sata nakon zahvata tijekom 7 do 10 dana. U liječenju duboke venske tromboze daje se 150 J/kg ili 1,5 mg/kg svaka 24 sata kroz 5 dana uz istodobnu primjenu varfarina. U terapiji nestabilne angine pectoris i

Tablica 5. Klasifikacija rizika od nastanka duboke venske tromboze ili plućne embolije

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niski rizik (DVT < 10%; PE 0,002%) |
| <ul style="list-style-type: none"> Nekomplicirani manji kirurški zahvati u bolesnika mlađih od 40 godina i bez kliničkih čimbenika rizika (kolecistektomija, kiretaža, endoskopija) |
| Umjereni rizik (DVT 10-20%; PE 0,1-0,4%) |
| <ul style="list-style-type: none"> Manji ili veći kirurški zahvat u dobi od 40 do 60 godina bez kliničkih čimbenika rizika. Velika operacija u bolesnika mlađih od 40 godina bez dodatnih čimbenika rizika. Manji kirurški zahvat u rizičnih osoba (transvezikalna prostatektomija, histerektomija, komplicirana apendektomija, operacija kralježnice bez neuroloških poremećaja). |
| Visoki rizik (DVT 20-40%; fatalna PE 0,4-1%) |
| <ul style="list-style-type: none"> Veliki kirurški zahvat u dobi starijoj od 60 godina bez kliničkih čimbenika rizika. Veliki kirurški zahvat u dobi od 40 do 60 godina s dodatnim čimbenikom rizika. Bolesnici s infarktomiokarda i s ostalim čimbenicima rizika (totalna cistektomija, radikalna prostatektomija, operacija kralježnice s neurološkim ispadima). |
| Vrlo visoki rizik (DVT 40-80%; fatalna PE 1-5%) |
| <ul style="list-style-type: none"> Veliki kirurški zahvat (koljeno, kuk) u dobi starijoj od 40 godina. Velika visokorizična operacija (malignom), prethodne tromboembolije, poremećaj koagulacije. |
| Dodatni čimbenici rizika sa strane bolesnika |
| <ul style="list-style-type: none"> Dob (stariji od 40 godina) Debljina Kronični poremećaj vena, varikozne vene Nepokretnost, paraplegija Poremećaj sastava krvi Anamneza trombofilije Malignomi i pridružena patologija Hormonsko liječenje, trudnoća, oralni kontraceptivi |

infarkta miokarda bez ST-elevacije primjenjuje se 1 mg/kg (100 J/kg) svakih 12 sati tijekom 2-8 dana. Enoksaparin se primjenjuje i za prevenciju zgrušavanja tijekom hemodijalize.

Dalteparin

Registriran je za liječenje duboke venske tromboze i embolije pluća te za prevenciju zgrušavanja u izvantjelesnom sustavu za vrijeme hemodijalize i hemofiltracije u bolesnika s akutnom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom, za liječenje nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda bez ST-elevacije te produljenu profilaksu u bolesnika s karcinomom. Ne smije se davati intramuskularno. Mora se pratiti broj trombocita prvi dan i svaka tri do četiri dana terapije. Za prevenciju u slučaju srednjeg rizika daje se 2.500 J, a za visoki rizik 5.000 J jednom na dan sc. Za liječenje DVT-a i PE daje se 200 J/kg na dan ili 100 J/kg dva puta na dan. U slučaju nestabilne angine ili infarkta miokarda primjenjuje se 120 J dva puta na dan.

Nadroparin

Registriran je za prevenciju tromboembolije pri kirurškim i ortopedskim zahvatima i prevenciju zgrušavanja tijekom hemodijalize u bolesnika s vrlo visokim rizikom od razvoja tromboze (zatajivanje disanja, infekcije dišnih putova i slabost), za liječenje tromboembolija, nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda. Uobičajena doza je 2.850 J supkutano jedanput na dan u prevenciji nastanka tromboembolije dva sata prije zahvata i nastavlja se dalje do mobilizacije bolesnika. U ortopedskim operacijama doza se mora prilagoditi tjelesnoj masi. Prva doza daje se 12 sati prije operacije, i to do tjelesne težine od 50 kg daje se 1.900 J, od 50 do 70 kg 2.850 J, a više od 70 kg 3.800 J. U liječenju tromboembolije doza je viša, a primjenjuje se dva puta na dan, i to: do tjelesne mase od 50 kg 3.800 J, od 50 do 60 kg 2x 4.250 J, od 60 do 70 kg 2x 5.700 J, od 70 do 80 kg 2x 6.650 J, a u osoba težih od 80 kg 2x 8.550 J.

Reviparin

Registriran je za preoperacijsku i poslijeoperacijsku prevenciju duboke venske tromboze u bolesnika s niskim, srednjim i visokim rizikom te za liječenje duboke venske tromboze i embolije pluća. Za profilaksu tromboze i embolije pri kirurškom zahvatu primjenjuju se 1.432 J sc. 2 sata prije operacije i nastavlja jednom na dan do mobilizacije bolesnika. U slučaju povećanog rizika npr. pri ortopedskim operacijama daje se 3.436 J 12 sati prije operacije i nastavlja jednom na dan tijekom 7-10 dana. Za liječenje DVT-a i PE daju se 1.432 J dva puta na dan.

Kontraindikacije za primjenu niskomolekularnih heparina

Primjena heparina je kontraindicirana u bolesnika s nedavnom operacijom na središnjem živčanom sustavu, kod spinalne i epiduralne anestezije, lumbalne punkcije, preosjetljivosti na lijek, trombocitopenije, oštećenja jetre težeg stupnja, peptičkog vrieda, bolesti sa sklonošću krvarenjima, hemoragijskog inzulta, teške arterijske hipertenzije, aneurizme arterija mozga, krvarenja u staklasto tijelo, prijetjećeg pobačaja, retinopatija i endokarditisa lente.

Nuspojave

Krvarenje, trombocitopenija, preosjetljivost, alergijske reakcije, osteoporoza nakon dulje primjene, prolazna čelavost, porast razine kalija u serumu. U slučaju predoziranja ili krvarenja primjenjuje se svježe smrznuta plazma ili protamin sulfat (potreban oprez – alergijske reakcije, hipotenzija, stanje šoka). Jedan miligram protamin sulfata neutralizira 100 anti Xa jedinica.

Primjena LMWH u trudnica

Premda još nema kontroliranih kliničkih ispitivanja, niskomolekularni heparini mogu se primjenjivati u trudnica jer ne prolaze placentu niti se izlučuju u majčino mlijeko, imaju jednostavniju primjenu i manje nuspojave, pogotovu trombocitopenije i osteoporoze. Ipak, samo su neki registrirani za primjenu u trudnica.

Postupak s LMWH za vrijeme poroda

Prekinuti primjenu 24 sata prije poroda. Ako je rizik od nastanka DVT-a ili PE vrlo visok, primjenu heparina valja prekinuti 4-6 sati prije poroda. Ako trudnica prima standardni heparin, nužno je praćenje APTV-a te ako je neposredno pred porod jako produžen, primijeniti protamin sulfat, a za LMWH pratiti koncentraciju anti Xa jedinica i ako je nužno, također se može primijeniti protamin sulfat.

Na kraju valja navesti preporuke za primjenu LMWH koje se nalaze u registru lijekova odobrenih za primjenu u bolnicama od strane HZZO-a (9):

1. Prije i poslijeoperacijska profilaksa tromboembolije u visokorizičnih bolesnika u općoj kirurgiji te pri operaciji kuka i totalnoj zamjeni koljena u ortopediji mogu se primijeniti (svi niskomolekularni heparini registrirani u Hrvatskoj)
2. Liječenje tromboembolijskih incidenata i prevencija zgrušavanja tijekom hemodijalize (*dalteparin, enoksaparin, nadroparin*)
3. Liječenje nestabilne angine pektoris i infarkta bez ST-elevacije (*dalteparin, enoksaparin i nadroparin*)

4. Za liječenje ambulantnih bolesnika kojima je postavljena dijagnoza tromboze dubokih potkoljeničnih vena, a nisu hospitalizirani, mogu se primjenjivati svi niskomolekularni heparini najdulje do sedam dana. Istodobno s primjenom LMWH započeti s primjenom peroralnih anti-koagulantnih lijekova.

Odgovor na pitanje o istovaljanosti različitih niskomolekularnih heparina

SZO, FDA, ACCP i ACC/AHA klasificiraju LMWH kao različite lijekove. Provedene su brojne velike studije, ali svaka s različitim LMWH. ACCP navodi da preporuke nisu klasificirane za pojedine heparine, dok bolničke administracije zbog troškova liječenja navode da su svi heparini jednaki (što nije točno), pa treba upotrebljavati najjeftiniji. FDA i WHO navode da se LMWH razlikuju po fizikalno-kemijskim karakteristikama te da su različiti i nezamjenjivi lijekovi, koji se ne mogu terapijski mijenjati s obzirom na (ili na bazi) anti Xa aktivnosti jer ostaje pitanje doza (prema mišljenju nekih stručnjaka dnevna doza enoksaparina od 40 mg odgovara dozi dalteparina od 5.000 J). Dakle, izbor LMWH treba bazirati na osobnome specifičnom kliničkom iskustvu s pojedinim niskomolekularnim heparinom bazirano na spoznajama iz provedenih velikih kontroliranih i randomiziranih kliničkih studija, odnosno na medicini temeljenoj na dokazima.

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove

ACCP – American College of Clinical Pharmacology

ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association

Literatura

1. BENET PN, BROWN MJ: Clinical pharmacology. 10th ed. Edinburgh: Elsevier, 2008; Drugs and haemostasis, str. 513-28.
2. FRANČETIĆ I i sur. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada; Zagreb, 2010;131-4.
3. HARENBERG J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Sem Thromb Hemost* 1990;16:12-8.
4. ROEMISCH J, OFOSU F, BUCHANAN JN, WIEDERMAN CJ. A new look at actions of a serian protease inhibitor. *Blood Coag Fibrinolysis* 2002;13:657-70.
5. ROSENBERG RD, BAUER KA. The heparin antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. U: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. (ur.) Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice (3. izdanje). Philadelphia: JB Lippincott, Co.; 1994,837-60.
6. SALZMAN EW, ROSENBERG RD, SMITH MH, LINDON JN, FAVREAU L. Effects of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
7. British National Formulary Issue 57. 2009. Dostupan na <http://www.bnf.org/>.
8. LIM W, DENTALI F, EIKELBOOM JW, CROWTHER A. Meta-analysis: Low Molecular-Weight Heparin and bleeding in patients with severe-renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-84.
9. Udruga poslodavaca u zdravstvu. Lista lijekova HZZO-a, Zagreb 2010,162-5.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

e-mail: jbagatin@kbsplit.hr

Primljeno / Received

27. 10. 2010.

October 27, 2010

Prihvaćeno / Accepted

2. 11. 2010.

November 2, 2010