

WWW.T-PACIENT.RU

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

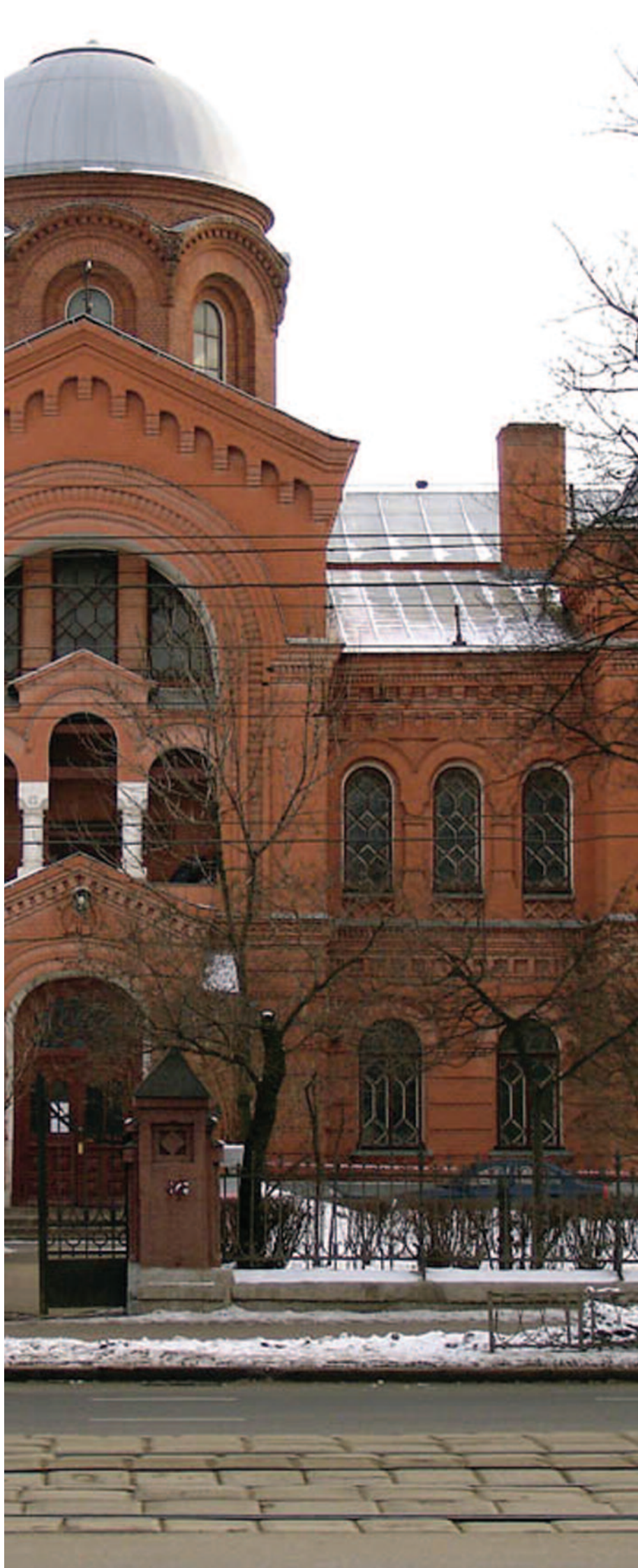
Репринт
2013

Профилактика
венозных
тромбоэмболий
у нехирургических
больных

Н.В.Стуров

ISSN 2074-1995

Ж У Р Н А Л Д Л Я В Р А Ч Е Й



Профилактика венозных тромбозов и эмболий у нехирургических больных

Н.В.Стуров
РУДН, Москва

В статье обсуждается проблема развития венозных тромбозов у нехирургических больных, приводится обзор исследований, посвященных эффективности бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов и эмболий у стационарных пациентов нехирургического профиля.

Ключевые слова: бемипарин, нехирургические больные, стационарные больные, иммобилизация, хроническая сердечная недостаточность.

Prevention of venous thromboembolism in non-surgical Inpatients

N.V.Sturov
PFUR, Moscow

The paper reviews data on the problem of venous thrombosis in non-surgical patients and on the clinical studies that showed effectiveness of bempiparin for prevention of venous thromboembolism in non-surgical inpatients.

Keywords: bempiparin, non-surgical patients, inpatients, immobilization, CHF.

Проблема ВТЭ у нехирургических больных

Венозные тромбозы и эмболии (ВТЭ) при патологоанатомическом исследовании выявляются примерно у 1/3 пациентов, умерших в стационаре [1], при этом у 10–12% развившиеся ВТЭ являются непосредственной причиной смертельного исхода [2]. Около 80% смертельных ТЭЛА развиваются у больных нехирургического профиля [3].

В терапевтических отделениях риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в случае отсутствия тромбопрофилактики оценивается в 19% [4], что говорит о неоспоримых преимуществах проведения активной тромбопрофилактики у нехирургических больных и недооценке проблемы ВТЭ в нехирургических отделениях. НМГ должны рассматриваться в подобных случаях в качестве препаратов выбора [5, 6].

Рекомендации по профилактике ВТЭ у нехирургических больных

Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ве-

нозных тромбозов и эмболий [7], профилактику ВТЭ с использованием обычного гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) следует проводить у остро заболевших нехирургических больных, госпитализированных по поводу хронической сердечной недостаточности, тяжелого заболевания легких или любой патологии, требующей длительного постельного режима/иммобилизации. Проведение тромбопрофилактики обосновано при таких состояниях, как ВТЭ в анамнезе, активные онкологические заболевания, сепсис, воспалительные заболевания кишечника, заболевания центральной или периферической нервной системы, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения с глубокими парезами или плегиями нижних конечностей.

Алгоритм оценки риска ВТЭ у нехирургических больных представлен на рисунке [7].

Нельзя пренебрегать механическими способами тромбопрофилактики (компрессия и пр.), которые повышают эффективность антикоагулянтов и могут быть использованы практически без ограничений у тех больных, которым медикаментозная тромбопрофилактика противопоказана. В Рекомендациях подчеркивается, что профилактические мероприятия следует начать как можно быстрее после поступления больного в стационар (не позднее 2-х суток госпитализации на весь период пребывания в стационаре; вопрос о продленной тромбопрофилактике решается отдельно) [7].

В научной печати существует критика подобных оценочных схем, подвергающая сомнению их надлежащую «работоспособность» в повседневных клинических условиях [8]. Альтернативой является предложенный Американской коллегией торакальных врачей индекс прогноза Padua, который был сконструирован эмпирически для выявления пациентов низкого и высокого риска ВТЭ (табл. 1) [9].

Касательно длительности медикаментозной и механической тромбопрофилактики при инсультах, они должны проводиться хотя бы до мобилизации пациента (даже частичной), то есть озвученный в Рекомендациях срок в 7 дней [7] следует считать минимальным. Вероятно, последующие исследования обоснуют продленную тромбопрофилактику у неврологических больных.

Касательно состояний внутричерепного кровоизлияния, медикаментозную профилактику ВТЭ целесообразно начинать с 5–7-х суток от момента кровоизлияния и как минимум до полной активизации пациента. Во всех случаях ухудшения неврологического статуса пациента на фоне медикаментозной тромбопрофилактики данную терапию требуется приостановить до выяснения причин ухудшения состояния больного [7].

При остром инфаркте миокарда тромбопрофилактика с помощью обычного гепарина или НМГ целесообразна в случаях, когда постельный режим затягивается, и есть дополнительные факторы риска ВТЭ (например, декомпенсация сердечной недостаточности). При этом к подкожному введению профилактических доз гепарина или НМГ как минимум до прекращения постельного режима следует прибегать в случаях, когда больной не получает более высоких доз этих антикоагулянтов по другим показаниям или не получает фондапаринукс [7].

| Оценка риска ВТЭ у нехирургических больных | | | |
|---|---|--|---|
| Заболевания и состояния | | Баллы | |
| Ишемический инсульт с параличом Острое заболевание легких с ИВЛ | | 3 | |
| ХСН III-IV ФК Острое заболевание легких без ИВЛ Сепсис Инфекция/острое воспаление с постельным режимом | | 2 | |
| Инфекция/острое воспаление без постельного режима Катетер в центральной вене | | 1 | |
| Отсутствуют | | 0 | |
| Предрасполагающие факторы | | | |
| 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
| Отсутствуют | <ul style="list-style-type: none"> • Дегидратация • Полицитемия, тромбоцитоз • Варикозная болезнь • Семейный анамнез ВТЭ • ЗГТ • Ожирение | <ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет • Беременность • Прием оральных контрацептивов • Нефротический синдром • Миелопролиферативные заболевания • 2 и более факторов из категории «1 балл» | <ul style="list-style-type: none"> • Тромбофилия • ВТЭ в анамнезе • Активные онкологические заболевания • 3 и более факторов категории «1 балл» • 2 и более факторов категории «2 балла» |
| <i>Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЗГТ – заместительная гормональная терапия.</i> | | | |

Таким образом, общая продолжительность тромбопрофилактики у нехирургических больных должна составлять минимум 6–14 дней, после чего поднимается вопрос о продленной тромбопрофилактике дополнительным курсом до 2–6 нед. В каждом случае этот вопрос решается индивидуально, с учетом всех рисков ВТЭ и вероятных осложнений лечения. К сожалению, более конкретные рекомендации по профилактике ВТЭ у нехирургических больных до сих пор не приняты.

НМГ в качестве профилактики ВТЭ у больных терапевтического профиля

Использование нефракционированного гепарина (НФГ) или НМГ в качестве средства медикаментозной профилактики ВТЭ у нехирургических больных ассоциируется со снижением риска развития ТГВ на 56%, а летальных ТЭЛА – на 52% [10]. Эти данные подтверждены результатами селективной венографии и тестами с меченым фибриногеном. Применение НМГ является более безопасным в плане развития больших и малых кровотечений и не требует рутинного мониторинга коагулограммы [6]. В качестве средства тромбопрофилактики может быть успешно использован

бемипарин – препарат НМГ II поколения с более выгодными фармакокинетическими и связанными с ними клиническими характеристиками.

Клиническая фармакология бемипарина

Бемипарин является первым НМГ второй генерации. Препарат имеет биологическое происхождение: полученный из слизистой оболочки кишечника свиней гепарин подвергают фракционированию специальными методами в безводной среде.

Благодаря особенностям фракционирования бемипарин имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ (табл. 2) [11–13]. Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Данные хроматографии также показывают, что у бемипарина наибольшая часть фракций обладает молекулярной массой 2–6 кДа [14]. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-Па-активность, т.е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-

| Информация о препарате | ЦИБОР® Бемипарин натрия Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ |
|---|---|
| <p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</p> <p>Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).</p> <p>Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. Абсорбция: после подкожного введения бемипарина натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. Элиминация: при</p> | <p>введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.</p> <p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</p> <ul style="list-style-type: none"> • профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; • профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); • вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; • профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. <p>Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристики – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.</p> |

| Фактор риска | Балл |
|---|------|
| Активные онкологические заболевания (в т.ч. метастазы; химиотерапия или лучевая терапия менее 6 мес назад) | 3 |
| ВТЭ в анамнезе (кроме тромбозов поверхностных вен) | 3 |
| Постельный режим (с выходом в туалет 3 и более раз) из-за предписаний врача или ограничений подвижности самого больного | 3 |
| Тромбофилия различной этиологии (в том числе антифосфолипидный синдром) | 3 |
| Травма и/или операционное вмешательство менее 1 мес назад | 2 |
| Возраст 70 лет и старше | 1 |
| Сердечная и/или дыхательная недостаточность | 1 |
| Инфаркт миокарда или ишемический инсульт | 1 |
| Острая инфекция и/или ревматическое заболевание | 1 |
| Ожирение (ИМТ=30 кг/м ² и более) | 1 |
| Продолжающийся прием ЗГТ или оральных контрацептивов | 1 |

Примечание. Риск ВТЭ считается высоким при сумме баллов 4 и более.

| Параметр | Бемипарин | Эноксапарин | Надропарин | Далтепарин | НФГ |
|--|-----------|-------------|------------|------------|-----|
| Средняя М, кДа | 3,6 | 4,5 | 4,3 | 5,7 | 15 |
| Доля фракций с М<2кДа | 11,7 | 17,7 | 6,2 | 1,69 | |
| Доля фракций с М=2–6 кДа | 74,6 | 59,2 | 64,0 | 55,9 | |
| Доля фракций с М>6 кДа | 13,9 | 23,9 | 29,3 | 42,6 | |
| Соотношение анти-Ха/ анти-IIa-активности | 8:1 | 3,8:1 | 3,2:1 | 2,7:1 | 1:1 |
| T _{1/2} , ч | 5,3 | 2,5 | 2,4 | 2,2 | 1,5 |

Примечание. М – молекулярная масса, T_{1/2} – период полувыведения, НФГ – нефракционированный (стандартный) гепарин.

Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-IIa-активность – 5–10 МЕ/мг, т.е. соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности составляет примерно 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая: после подкожного введения она достигает 96%.

Опыт применения бемипарина в стационарных отделениях нехирургического профиля

Для оценки эффективности и безопасности профилактических и лечебных доз бемипарина (2500 и 3500 МЕ однократно в сутки подкожно) было проведено открытое нерандомизированное исследование с участием 297 больных из 13 лечебных центров (табл. 3) [15]. Средняя продолжительность госпитализации составила 9 дней, средняя длительность терапии бемипарином – 9 дней (1–45 дней). Наиболее часто в качестве сопутствующих медикаментов выступали диуретики (19,7%). 78 больных (26,6%) получали препараты, влияющие на гемостаз (НПВС, кортикостероиды, антиагреганты; наиболее часто – ацетилсалициловую кислоту или трифлузал (13,8%)).

Случаев ТГВ не наблюдалось ни у одного из пациентов. Клинически выраженную ВТЭ в виде несмертельной ТЭЛА наблюдали только у одного пациента, получавшего 2500 МЕ бемипарина. Данный случай можно расценить как результат недооценки риска ВТЭ: несмотря на возраст 85 лет, ожирение, длительную иммобилизацию и ХСН пациент был отнесен в группу умеренного риска развития ВТЭ. Препарат продемонстрировал хороший профиль переносимости: на время лечения и последующего наблюдения. Было выявлено 8 случаев больших и малых геморрагий (2,7%), которые развивались, в среднем, на 13-й день терапии. Так же имели место 2 случая тромбоцитопении (0,7%), которые, однако, не потребовали отмены бемипарина. В 46 случаях наблюдались экхимозы в месте введения препарата.

Целью открытого проспективного исследования ANCIANOS стало изучение эффективности и без-

опасности бемипарина в качестве средства тромбопрофилактики у нехирургических больных старше 65 лет (72% – женщины, средний возраст – 82±8 лет), иммобилизованных как минимум 4 сут [16]. В данной работе приняли участие 507 больных из 49 медицинских центров. В зависимости от оценки риска ВТЭ больным назначали бемипарин в дозе 2500 или 3500 МЕ однократно в сутки подкожно. Период дополнительного наблюдения составил 3 мес.

Основными причинами иммобилизации послужили ХСН (30,4%), инфекционные заболевания (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), ревматологическая патология (например, остеоартроз, ревматоидный артрит, остеопороз) – 15,4%, острые нарушения мозгового кровообращения (14,4%). Более половины больных (63%) имели высокий риск развития ВТЭ и получали бемипарин в дозе 3500 МЕ. Средняя продолжительность терапии бемипарином составила 33 дня.

В итоге частота ВТЭ составила 0,6% (три дистальных ТГВ, подтвержденных с помощью ультразвуковой доплерографии). Других видов ВТЭ не наблюдалось. Из осложнений развились 2 больших и 8 малых кровотечений, а также 7 случаев мягкой тромбоцитопении. У 24 больных наблюдали незначительные экхимозы в местах введения препарата.

J. Martínez-González с соавт. провели объединенный анализ 4 исследований (одно – с плацебо-контролем) по использованию бемипарина для тромбопрофилактики у нехирургических больных [17]. Всего в эти исследования суммарно были включены 928 больных, средний возраст составил 80 лет, 885 получали бемипарин в дозировке согласно степени риска ВТЭ, 43 – плацебо. Средняя продолжительность тромбопрофилактики составила 39 дней (9–180 дней). В итоге в группе бемипарина частота симптомных ВТЭ составила 0,7%, больших кровотечений – 0,7%, смертельных исходов по любым причинам – 5,7%. В группе плацебо эти показатели оказались равны 2,3%, 0% и 20,9% соответственно.

Таблица 3. Характеристика пациентов в исследовании [15]

| Параметр | Всего (n=297) | Бемипарин 2500 МЕ (n=208) | Бемипарин 3500 МЕ (n=89) |
|--|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| Средний возраст, лет | 78 (31–100) | 78 (31–100) | 78 (43–94) |
| Пол (м/ж) | 130/163 | 91/114 | 39/49 |
| <i>Основная причина госпитализации</i> | | | |
| Болезни легких | 87 (29,3%) | 55 (26,4%) | 32 (36,0%) |
| ХСН III-IV ФК | 68 (22,9%) | 44 (21,2%) | 24 (27,0%) |
| ИБС | 12 (4,0%) | 8 (3,8%) | 4 (4,5%) |
| Гемиплегия, болезни спинного мозга | 15 (5,0%) | 12 (5,8%) | 3 (3,4%) |
| Другие неврологические болезни | 10 (3,4%) | 9 (4,3%) | 1 (1,1%) |
| Болезни ЖКТ | 18 (6,1%) | 15 (7,2%) | 3 (3,4%) |
| Ревматические болезни | 14 (4,7%) | 10 (4,8%) | 4 (4,5%) |
| Гематологические болезни | 11 (3,7%) | 9 (4,3%) | 2 (2,3%) |
| Болезни почек | 8 (2,7%) | 5 (2,4%) | 3 (3,4%) |
| Другие болезни | 54 (18,2%) | 41 (19,7%) | 13 (14,6%) |
| <i>Факторы риска ВТЭ</i> | | | |
| Возраст старше 75 лет | 182/282 (64,1%) | 133/200 (66,5%) | 49/84 (58,3%) |
| Ожирение | 84 (28,3%) | 42 (20,2%) | 42 (47,2%) |
| ВТЭ в анамнезе | 12 (4,0%) | 4 (1,9%) | 8 (9,0%) |
| ХСН | 133 (44,8%) | 85 (40,9) | 48 (53,9%) |
| ХОБЛ | 27 (9,1%) | 14 (6,7%) | 13 (14,6%) |
| Варикозная болезнь | 49 (16,5%) | 31 (14,9%) | 18 (20,2%) |
| Онкозаболевания (в анамнезе или текущие) | 26 (8,8%) | 18 (8,7%) | 8 (9,0%) |
| 2 и более факторов риска ВТЭ у одного пациента | 165/284 (58,1%) | 106/200 (53,0%) | 59/84 (70,2%) |
| Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. | | | |

Таблица 4. Влияние бемипарина на параметры коагуляции у пациентов с ХСН

| Параметр | Бемипарин 3500 МЕ (n=50) | Плацебо (n=50) | Достоверность, p |
|--------------------------------|--------------------------|----------------|------------------|
| Протеин С, % | +3,5 | -4,0 | 0,01 |
| D-димер, нг/мл | -14,0 | +24,3 | 0,009 |
| Протромбиновые фрагменты 1 и 2 | -0,11 | +0,11 | 0,01 |
| Плазменный фактор VIIc | -1,7 | 0 | 0,04 |

Воздействие бемипарина на коагуляцию при ХСН

Известно, что у пациентов с ХСН наблюдается гиперкоагуляция и, соответственно, имеется повышенный риск развития ВТЭ. Для оценки эффективности бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут у пациентов с ХСН было проведено рандомизированное исследование с участием 100 больных ХСН II–IV ФК [18]. Для оценки воздействия бемипарина на коагуляцию изучали образцы крови, полученные до рандомизации, затем через сутки после рандомизации и перед выпиской (или через 10 дней после рандомизации). Минимальный срок терапии составлял 5 дней. Итоговые данные сведены в табл. 4. Результаты исследования говорят в пользу того, что гиперкоагуляция при ХСН может быть скорректирована с помощью бемипарина.

Заключение

Обзор проведенных исследований показывает, что бемипарин эффективен в качестве средства тромбопрофилактики у стационарных больных нехирургического профиля с умеренным и высоким риском развития венозных тромбозов и эмболий.

Литература.

- Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991 Mar 23; 302 (6778): 709–11.
- McKelvie P.A. Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism. *Med J. Aust* 1994 Feb 7; 160 (3): 127–8.

3. Alikhan R., Peters F., Wilmott R. et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004 Dec; 57 (12): 1254–7.

4. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000 Jan; 83 (1): 14–9.

5. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126: 3 Suppl: 338S–400S.

6. Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Fareed J. et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2001 Mar; 20 (1): 1–37.

7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2010; 4: 1: 2: 1–37.

8. Явелов И.С. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями. *Трудный пациент*. 2012; 10: 7: 4–10.

9. Barbar S., Noventa F., Rosetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Thromb Haemost*. 2010; 8: 2450–2457.

10. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000 Jan; 83 (1): 14–9.

11. Planès A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous

thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Sep; 4 (9): 1551–61.

12. Chapman T.M., Goa K.L. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs.* 2003; 63 (21): 2357–77.

13. Juárez Alonso S. Utilización de Bemiparina en los servicios de urgencias hospitalarias: tratamiento y profilaxis. *Emergencias.* 2004; 15: S5–S10.

14. García Frade U., Pecarrubia M.J. Relación estructura química-actividad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ¿Hacia una segunda generación de heparinas de bajo peso molecular? *Rev Iberoamer Tromb Hemost.* 2000; 13: 7–13.

15. Miras-Parra F., Navascués-Martínez E. et al. Utilisation and safety of bemiparin, a low-molecular-weight heparin, in medical patients : a

prospective, uncontrolled cohort study. *Clin Drug Investig.* 2005; 25 (7): 463–72.

16. Rodríguez-Mañas L., Gómez-Huelgas R., Veiga-Fernández F. et al. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 (5): 337–45.

17. Martínez-González J., Gómez Outes A., Rocha E. Bemiparin thromboprophylaxis in medical patients. XXth International Congress of Thrombosis. Athens. 25–28 Jun 2008. P144.

18. De Lorenzo F., Newberry D., Scully M. et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J.* 2002 Apr; 143 (4): 689.