

Pulmoner Tromboemboli Tedavisinde Standart Heparin ile Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

İ. Kıvılcım Oğuzülgen,¹ Numan Ekim,¹ Mustafa Cemri,² Atiye Çengel,² Koray Demirel,³ M. Ali Habeşoğlu,¹ Mehmet Kitapçı¹

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları,¹ Kardiyoloji² ve Nükleer Tıp³ Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET

Venöz tromboemboli tedavisinde standart heparine (SH) alternatif olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız pulmoner tromboemboli (PTE) tedavisinde her iki tedavinin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Kliniğimize PTE tanısıyla yatırılan, yaş ortalaması 57.16±15.9 olan 54 hastanın 34'üne intravenöz infüzyonla SH, 20'sine ise günde iki kez subkutan yolla DMAH tedavisi başlandı. İkinci günde eklenen oral varfarin ile tedavileri 3 aya tamamlanan hastalar, tedavi öncesinde, 10. günde (erken dönem) ve 3. ayda (uzun dönem) akciğer perfüzyon sintigrafisi, Doppler ekokardiyografi ve arteriyel kan gazları ile değerlendirildiler.

Başlangıç verileri arasında fark olmayan iki grubun tedavinin 10. günü ve 3. ayındaki değerlendirmelerinde perfüzyon sintigrafisinden hesaplanan pulmoner vasküler obstrüksiyon skorunun SH alan grupta %43.3'ten 10. günde %25.5'e ve 3. ayda %13.3'e düştüğü (p <0.001, p <0.001), DMAH alan grupta %47.6'dan 10. günde %26.2'ye ve 3. ayda %21.4'e düştüğü (p <0.001, p <0.005) görüldü. İki gruptaki düzelleme oranları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Pulmoner arter basıncının her iki grupta da anlamlı olmamakla beraber düştüğü, iki grup karşılaştırıldığında düzelmelerin birbirinden farklı olmadığı görüldü (SH ve DMAH alan hastalarda 1., 10. gün ve 3. ayda sırasıyla 33.9, 30, %8.3 mm Hg; 38.4, %34.7, 33.3 mm Hg).

Onuncu günde kontrol edilen kan gazlarında PO₂'nin SH alan grupta 65.87 mm Hg'dan 76.48 mm Hg'ya (p <0.001), DMAH alan grupta 67.16 mm Hg'dan 75.26 mm Hg'ya (p <0.005) yükseldiği, alveoler-arteriyel oksijen gradiyentinin SH alan grupta 42.2 mm Hg'dan 25.3 mm Hg'ya (p <0.001), DMAH alan grupta 43.2 mm Hg'dan 29 mm Hg'ya (p <0.005) düştüğü, düzelmelerin gruplar arasında farklı olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak PTE tedavisinde DMAH'lerin en az SH kadar etkin olduğu kararlaştırıldı.

Anahtar sözcükler: pulmoner tromboemboli, standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin

Toraks Dergisi, 2001;2(2):31-34

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Standard Heparin with Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Pulmonary Embolism

Low-molecular-weight heparins (LMWH) are widely used for the treatment of venous thromboembolism as an alternative to standard heparin (SH). The aim of this study was to compare the efficacy of these two types of heparins in pulmonary thromboembolism (PTE).

We randomly assigned 54 patients (aged 57.16±15.9) hospitalised for PTE to either intravenous infusion with SH (n= 34) or subcutaneous LMWH given twice daily (n= 20). The patients were evaluated with lung perfusion scans, Doppler echocardiography and arterial blood gases at baseline, 10 days and 3 months after the therapy with either form of heparin.

The baseline characteristics of the treatment groups were similar. The mean pulmonary vascular obstruction percent (PVO) in perfusion scans of the SH group was 43.3% at enrolment, 25.5% at day 10 and 13.3% at 3rd month (p<0.001, p<0.001). Among the patients assigned to LMWH, the mean PVO was 47.6% at enrolment, 26.2% at day 10 and 21.4% at 3rd month (p<0.001, p<0.005). No significant difference was found between the groups in terms of improvement of PVO.

Maximum systolic pulmonary arterial pressure (PAP) mildly decreased with treatment in both groups with similar recovery rates (PAP in patients assigned to SH and LMWH; at enrolment, day 10 and 3rd month were; 33.9, 30, 28.3 mmHg; 38.4, 34.7, 33.3 mmHg respectively). PO₂ increased from 65.87 mm Hg to 76.48 mm Hg (p<0.001) in SH group whereas it increased from 67.16 mm Hg to 75.26 mm Hg (p<0.005) in LMWH group. Alveolar-arterial gradient decreased from 42.2 mm Hg to 25.3 mm Hg (p<0.001) and from 43.2 mm Hg to 29 mm Hg (p<0.005) in SH and LMWH groups respectively. No significant difference was found when the effects of two treatment modalities on arterial blood gas changes were compared.

In conclusion, LMWH was no less effective than SH for the treatment of PTE.

Key words: pulmonary thromboembolism, standard heparin, low-molecular-weight heparin (LMWH)

Yazışma adresi: İ. Kıvılcım Oğuzülgen

Turan Güneş Bulvarı, 92/2 Çankaya, Ankara; Tel: 0312. 214 10 00 / 6119; Faks: 0312. 212 90 19; e-posta: ipek@gazi.edu.tr

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) son yıllarda gerek tanı gerek tedavi ve korunma açısından önemli gelişmelerin sağlandığı hastalıklardan biridir. PTE, aslında derin ven trombozu (DVT) gibi venöz tromboembolizmin (VTE) bir diğer klinik formudur. Batı ülkelerinde her yıl 1000 kişiden 2-4'ünün DVT veya PTE nedeniyle tedavi edildiği bildirilmiştir [1]. Elli yılı aşkın süredir kullanımda olan standart anfraksiyone heparin ve oral antikoagülan ile idame tedavisinin fatal rekürren PTE insidansını azalttığı bilinmektedir. Yakın zamana kadar akut VTE'de klasik tedavi yaklaşımı intravenöz yolla 5-10 günlük standart heparin (SH) infüzyonu ve bunu takiben en az 3 aylık varfarin tedavisi idi. SH infüzyon tedavisinin dezavantajı, vücut ağırlığına göre doz ayarı yapılan kullanımlarında dahi, ilaç düzeyini terapötik aralıkta tutmak için sık laboratuvar monitörizasyonu gerekliliğidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) SH'ye göre farmakokinetik üstünlükleri onları son yıllarda VTE tedavisinde popüler hale getirmiştir. DMAH'ler de SH gibi glikozaminoglikan yapısında bileşiklerdir ve etkilerini Faktör Xa ve trombini inhibe ederek gösterirler. Ancak, aralarındaki önemli fark DMAH'lerin Faktör Xa'ya karşı aktivitelerinin, trombine olan aktivitelerinden fazla olmasıdır [2,3]. Bu nedenle DMAH'ler, en az SH kadar antitrombotik aktivite gösterirken, hemoraji riskinin daha az olduğu yayınlarda belirtilmektedir [2,4].

Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda DVT'li hastalarda DMAH'lerin yinelemeyi önlemede ve olası komplikasyon riski açısından en az SH kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiş [1,4,5], bu veriler PTE tedavisinde de doğrulanmıştır [1,6,7].

Bizim bu çalışmadaki amacımız, PTE'li hastalarda erken ve uzun dönemde her iki tedavi yaklaşımının etkinliğinin akciğer perfüzyon sintigrafisi, Doppler ekokardiyografi ve arteriyel kan gazı bulguları ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Rastgele yöntemli ve açık olarak planlanan çalışmaya kliniğimize akut PTE tanısıyla yatırılan semptomatik 54 hasta alındı. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı ve hastalardan yazılı onay belgesi alındı.

Hastalar: 18 yaş üzerinde, klinik olarak akut PTE düşünülen hastalar çalışmaya alındı. PTE tanısı nükleer incelemede akciğer perfüzyon (Q) ve ventilasyon (V) sintigrafisi bulgularının PİOPED kriterlerine göre değerlendirilmesi ile konuldu [8]. V/Q sintigrafisi ile karar verilemeyen olgularda ise tanı, alt ekstremitelerde Doppler ultrasonografisinde DVT'nin gösterilmesi ile konuldu.

Masif PTE'si olup trombolitik tedavi gerektiren olgular,

aktif kanaması olan olgular, son 24 saatte terapötik dozda antikoagülan tedavi alan olgular çalışmaya alınmadı.

Tedavi protokolü SH tedavisine alınan hastalara 80 IU/kg heparin intravenöz yolla yükleme yapıldıktan sonra, idame tedavisi olarak 18 IU/kg/st 24 saat süreyle olmak üzere infüzyona başlandı. Günlük aPTT takiplerine göre infüzyon dozu literatürde önerilen şekilde ayarlandı [3]. DMAH tedavisine alınan hastalara 1 mg/kg enoksaparin günde iki kez subkutan yolla uygulandı. Hastaların hepsine heparin tedavisinin ilk iki gününde oral antikoagülan olarak varfarin sodyum başlanarak tedavi 3 aya tamamlandı. Varfarin dozu INR (international normalized ratio) 2-3 arasında olacak şekilde ayarlandı. SH veya DMAH tedavisi en az 5 gün boyunca varfarin ile birlikte verilerek, INR'nin en az 2 gün üst üste istenen düzeye ulaştığı idame varfarin dozu belirlenince heparin tedavisi kesildi.

İzlem ve Çalışma Parametreleri Hastalara tedavi öncesinde, tedavinin 10. gününde (erken dönem) ve 3. ay sonunda (uzun dönem) V/Q sintigrafisi ve ekokardiyografi planlandı. Tedavi öncesi ve 10. gününde arteriyel kan gazı alınan hastaların parsiyel oksijen basıncı belirlenerek alveoler-arteriyel gradiyent hesaplandı.

Doppler EKO bulguları tüm hastalarda tedavi protokolünü bilmeyen aynı kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek maksimum sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) ölçüldü.

Akciğer perfüzyon sintigrafisi, hastanın tedavi protokolünü bilmeyen iki nükleer tıp uzmanı tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek, pulmoner vasküler obstrüksiyon (PVO) derecesi yüzde (%) olarak literatürde tanımlanan şekilde hesaplandı [6].

BULGULAR

Çalışmaya Kasım 1999-Aralık 2000 tarihleri arasında belirlenen kriterlere uygun, yaş ortalaması 57.1±15.9 [21-86], 20'si erkek, toplam 54 hasta alındı. Hastaların 34'üne SH, 20'sine DMAH tedavisi başlandı. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de görülmektedir. Her iki gruptaki hastaların başlangıç çalışma parametreleri benzer olup, aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Sintigrafik inceleme sonuçları Onuncu günde yapılan kontrol Q sintigrafilerinde PVO derecesinde SH tedavisi alan olgularda ortalama %41, DMAH tedavisi alan olgularda ortalama %44 anlamlı düzelme görüldü. Üçüncü ay sonunda SH alan 34 olgunun takipte kalan 16'sına, DMAH alan 20 olgunun takipte kalan 11'ine Q sintigrafisi kontrolü yapılabildi. Uzun dönemde SH ve DMAH tedavisi alan olgularda PVO'da sırasıyla %69.7 ve %55.3 oranında düzelme görüldü. Her iki grup karşılaştırıldığında erken ve uzun dönemdeki düzelme yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3 ve 4).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	SH* (n:34)	DMAH** (n:20)
Yaş	57.3±15.2	56.9±17.6
Cinsiyet (kadın/erkek)	23/11	11/9
Yatkınlaştırıcı faktör:		
İmmobilizasyon	19 (%55.9)	10 (%50)
Operasyon	7 (%20.6)	5 (%25)
Eski DVT öyküsü	4 (%11.8)	2 (%10)
Travma	4 (%11.8)	-
Malignite	2 (%5.9)	3 (%15)
Östrojen kullanımı	2 (%5.9)	-
Uzun süreli yolculuk	3 (%8.8)	1 (%5)

*Standart heparin
**Düşük molekül ağırlıklı heparin

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	SH* (n:34)	DMAH** (n:20)
Semptomlar: Nefes darlığı	29 (%85.3)	15 (%75)
Göğüs ağrısı	25 (%73.5)	15 (%75)
Hemoptizi	9 (%26.5)	-
Çarpıntı	10 (%29.4)	1 (%5)
Semptom süreleri (ort. gün)	7.8±1.8	4.1±0.8
Solunum sayısı (dk)	28.1±6.3	28.9±6.2
Nabız (dk)	94±14	92±15.1
Sistemik kan basıncı (mm Hg)	114/70	116/73
Maks. sis. PAB (mm Hg)	33.9±13.4	38.4±12.1
PO ₂ (mm Hg)	65.8±11.2	67.1±9.9
Alveoler-arteriyel Gradyent	42.2±16.3	43.2±11.1
PVO (%)***	43.3±13.9	47.6±15.5

*Standart heparin
**Düşük molekül ağırlıklı heparin
***Pulmoner vasküler obstrüksiyon skoru

PAB sonuçları Tüm olgulara EKO yapılmasına karşın teknik nedenlerden dolayı SH alan 34 olgunun 22'sinde, DMAH alan 20 olgunun 10'unda maksimum PAB ölçülebildi. SH ve DMAH tedavisi alan olgularda tedavi öncesi ve 10. günde PAB sırasıyla 33.9-30 mm Hg ve 38.4-34.7 mm Hg olarak ölçüldü (Tablo 3). Her iki grupta 3. ayda sadece 3'er hastada ölçüm yapılabilirdi. İki grup karşılaştırıldığında PAB değerlerindeki erken ve uzun dönemdeki düzelme birbirinden farklı bulunmadı (Tablo 4).

Arteriyel kan gazı değerlendirilmesinin yanında ortalama parsiyel oksijen basıncı, SH alan hastalarda 65.8±11.2 mm Hg, DMAH alan hastalarda 67.1±9.9 mm Hg idi. Tedavinin 10. gününde her iki grupta da bu değerlerde düzelme olduğu (Tablo 3), ancak gruplardaki düzelme karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışma parametrelerinin tedavi öncesi, 10. gün ve 3. aydaki değerleri

	SH**	DMAH***
PVO (%)****		
Tedavi öncesi	43.3±13.9 (n=34)	47.6±15.5 (n=20)
10. gün	25.5±15.3* (n=34)	26.2±16.2* (n=20)
3. ay	13.3±2.9* (n=16)	21.4±5.5 ^ç (n=11)
Maks. sis. PAB (mm Hg)		
Tedavi öncesi	33.9±13.4 (n=22)	38.4±12.1 (n=10)
10. gün	30±13.8 [‡] (n=15)	34.7±16.1 [‡] (n=8)
3. ay	28.3±10.4 [‡] (n=3)	33.3±11.5 [‡] (n=3)
PO ₂ (mm Hg)		
Tedavi öncesi	65.8±11.2 (n=34)	67.1±9.9 (n=20)
10. gün	76.4±12.1* (n=34)	75.2±12.8 ^ç (n=20)
Alveoler-arteriyel Gradyent		
Tedavi öncesi	42.2±16.3 (n=34)	43.2±11.1 (n=20)
10. gün	25.3±12.6* (n=34)	29±12 ^ç (n=20)

Tedavi öncesi değerle karşılaştırıldığında *p <0.001, ^çp <0.005, [‡]anlamlı değil.
**Standart heparin
***Düşük molekül ağırlıklı heparin
****Pulmoner vasküler obstrüksiyon skoru

Tablo 4. Standart heparin (SH) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi ile çalışma parametrelerindeki erken ve uzun dönemdeki değişmelerin karşılaştırılması

	SH	DMAH	p
PVO'daki düzelme oranı*			
10. gün	%41 (n=34)	%44 (n=20)	AD**
3. ay	%69.7 (n=16)	%55.3 (n=11)	AD
PAB'daki düşme (mmHg)			
10. gün	3.9 (n=15)	3.7 (n=8)	AD
3. ay	5.6 (n=3)	5.1 (n=3)	AD
PO ₂ 'deki yükselme			
10. gün (mm Hg)	10.6 (n=34)	8.1 (n=20)	AD
Alveoler-arteriyel gradiyentteki azalma			
10. gün (mm Hg)	16.9 (n=34)	14.2 (n=20)	AD

*Pulmoner vasküler obstrüksiyon skoru
**AD: Anlamlı değil

Alveoler-arteriyel gradiyentteki anlamlı düzelme gruplar arasında farklı olmadığı görüldü (Tablo 3-4).

Hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı kanama veya trombotopeni komplikasyonu görülmedi. Üçüncü aya kadar takipte kalan 27 hastanın hiçbirinde VTE yinelemesi görülmedi.

TARTIŞMA

PTE ölümlerle sonuçlanabilen ciddi bir hastalık olup, antikoagülan tedavi ile dramatik düzelmeler sağlanmakta ve mortalite riski belirgin olarak azalmaktadır. Hemodinamik kolapsı olan ve trombolitik tedavi gerektiren olgular dışında, SH her ne kadar klasik tedavi seçeneği olsa da geniş serili çalışmalar DMAH'lerin de rekürrensi önlemede en az SH kadar etkin olduğunu göstermiştir [1,6,7].

Bizim çalışmamızın sonuçları da göstermektedir ki, DMAH akut PTE'de sintigrafik, hemodinamik ve fizyolojik parametrelerde SH kadar düzelmeye sağlamaktadır. DMAH'lerin gittikçe artan kullanımına neden olan tek özellikleri kanama riskinin daha az olması değildir. SH'ye göre en önemli avantajları farmakokinetik özelliklerinin üstün olmasıdır. Plazma proteinlerine, kan hücrelerine ve endotele daha az bağlanarak tam bir biyoyararlanım sağlarlar. Plazma yarı ömürleri daha uzundur. Bütün bu özellikler stabil bir antikoagülan yanıtın ortaya çıkmasına neden olur [2,3]. DMAH'ler subkutan yolla günde bir veya iki kez verilmekte ve laboratuvar monitörizasyonu gerektirmemektedir. Böylece VTE'li uygun hastaların hastaneye yatırılmasına gerek kalmadan ayakta tedavisine olanak tanıyarak tedavi maliyeti azaltılmaktadır. Gould ve arkadaşları SH ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmalarında, DMAH'lerin akut DVT tedavisinde yatan hastalarda dahi, komplikasyonların tedavisi ve laboratuvar hizmetleri göz önüne alındığında, maliyet açısından avantajlı olduğunu göstermişlerdir [9]. Yatan hastalarda DMAH'lerin bir diğer avantajı da SH'deki gibi, hastalarda sürekli intravenöz kateterizasyon gerektirmemesi ve dolayısıyla bunun komplikasyonlarından korunmalarıdır.

DMAH'lerin DVT dışında PTE tedavisinde kullanımına dair geniş serili çalışmalar yayımlanmıştır. THESEE Çalışma Grubu'nun çokmerkezli çalışmasında 612 PTE hastasında üç aylık takip sonucunda yineleyici VTE, majör kanama ve ölüm oranları açısından SH ile DMAH arasında fark bulunmamıştır [6]. Bu sonuçlar, American-Canadian Thrombosis Study Group'un 200 PTE olgusunda ve The Columbus Investigators'ın 1/3'ünü PTE'li olguların oluşturduğu 1021 VTE olgusunda yineleyici VTE, majör kanama, ölüm ve trombositopeni açısından desteklenmiştir [1,7].

THESEE Study Group ayrıca PTE'li hastaların başlangıçta ve tedavinin 8. günü çekilen Q sintigrafilerini de karşılaştırmış ve her iki tedavi grubunda benzer oranda düzelmeye olduğunu göstermiştir. Biz çalışmamızda sintigrafik düzelmeleri 10. gün ve 3. ayda karşılaştırdık. Erken dönemde olduğu kadar uzun dönemde de düzelmelerin her iki grupta da devam ettiğini, 3. aydaki düzelmelerin SH alan grupta daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel açıdan iki gruptaki düzelmeye oranları arasında anlamlı fark bulunmadığını gösterdik.

Bu çalışmada ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak tedavi etkinliği değerlendirilirken pulmoner vasküler tıkanıklığa bağlı ortaya çıkan hipoksemi ve artmış alveoler-arteriyel gradiyent de değerlendirildi. PVO'daki düzelmeye paralel olarak her iki grupta da benzer düzelmeler olduğu gösterildi.

PTE'de pulmoner arteriyel dolaşımdaki embolizasyon nedeniyle pulmoner damar direncinin artması, sağ kalp art yükünde (afterload) artışa yol açmakta, bu da pulmoner arter basıncını yükseltmektedir. Olgularımızın hafif ve submasif PTE'li hastalardan oluşması nedeniyle, PAB her iki grupta da çok yüksek olmamasına rağmen tedavi ile düşmüş, iki gruptaki düzelmeler birbiri ile karşılaştırıldığında farklı bulunmamıştır. Üçüncü ayda her iki grupta da sadece 3'er hastada PAB bakılabilmemesine karşın değerlerde düzelmeye olduğu gösterilmiştir. Hipoksemideki düzelmeler ve maksimum pulmoner arter basıncındaki düşmeler, her iki tedavi modeli ile erken ve uzun dönemde yineleyici embolizmin önlenerek pulmoner damar yatağı perfüzyonunun benzer derecede düzeldiğini ve düzelmelerin 3 aya kadar devam ettiğini göstermektedir.

Küçük bir hasta grubu ile yapılan bu çalışmanın sonuçları, DMAH'lerin hemodinamik açıdan stabil PTE'li hastaların tedavisinde SH kadar etkin olduğunu desteklemiştir. DMAH'ler günümüzde pek çok farmakokinetik avantajları ile PTE tedavisinde SH'ye bir alternatif oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997; 337: 657-62.
2. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
3. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 489s-510s.
4. Koopman MMW, Büller HR. Low-Molecular-Weight Heparins in the Treatment of Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1037-39.
5. Merli GJ. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79 (Suppl): s9-s16.
6. THESEE Study Group. A Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-69.
7. American-Canadian Thrombosis Study Group. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229-36.
8. The PIOPED Investigators. Value of Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753-59.
9. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 789-99.