

급성 관동맥증후군에서의 달테파린의 임상적 이상 발현 양상

서울대학교 의과대학 내과학교실, 심혈관센터

황의석 · 채인호 · 박경우 · 김용석 · 최진오 · 오세일
김철호 · 손대원 · 오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식Clinical Presentation of Adverse Drug Reaction of Dalteparin in
Acute Coronary SyndromeEui-Seok Hwang, MD, In-Ho Chae, MD, Kyung-Woo Park, MD, Yong-Seok Kim, MD,
Jin-Oh Choi, MD, Se-Il Oh, MD, Cheol-Ho Kim, MD, Dae-Won Sohn, MD,
Byung-Hee Oh, MD, Myoung-Mook Lee, MD, Young-Bae Park, MD and Yun-Shik Choi, MD
*Cardiovascular Center, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background and Objectives : Heparin is crucial in the treatment of acute coronary syndrome. However, unfractionated heparin has pharmacokinetic, biophysical and biological limitations, but its low molecular weight has been used to overcome these limitations. The aim of this study was to find the optimal dose of dalteparin in Koreans. Instead, significant rises in the levels of aminotransferase were found in the liver during the study. **Subjects and Methods** : A clinical investigation was conducted, at Seoul National University Hospital, between December 2000 and February 2001. The anti-Xa activity was checked just before the first, and 4 hours after, the second and ninth doses of dalteparin. Liver function tests were obtained on the first and follow-up day (day 6 or 7). **Results** : Of the 17 patients who completed 10 doses of dalteparin, 13 showed significant rises in the levels of liver aminotransferase. In 5 cases, the levels of aminotransferase rose to 3 times, and in one case, to over 10 times the upper normal limit. All of the patients were asymptomatic, and the levels showed a decline one or two days later. The follow-up aminotransferase level was normalized in 8 out of 11 patients whose liver function tests were followed up. **Conclusion** : Previous studies have shown that 120 IU/kg of dalteparin was the optimal dose in Western countries. Whether this is the optimal dose for Koreans has not been proven, and there have been no studies to elucidate its adverse effects (e.g. hepatotoxicity) in Koreans. Therefore, large scale, randomized trials may be warranted to determine the pharmacodynamics and kinetics of dalteparin in Koreans. (*Korean Circulation J* 2003;33(8):656-662)

KEY WORDS : Coronary disease ; Heparin ; Low molecular weight heparin ; Dalteparin.

서론

급성 관동맥증후군이라 함은 불안정형 협심증, 비 Q

파 및 Q파 심근경색을 포함하는 질병군을 일컫는다. 이들 질환에서는 불안정한 죽상반의 파열로 인해 tissue factor가 노출되고 이는 factor VIIa와 함께 factor Xa

논문접수일 : 2002년 9월 9일

심사완료일 : 2003년 5월 29일

교신저자 : 채인호, 110-744 서울 중로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실, 심혈관센터

전화 : (02) 760-2684, 2228 · 전송 : (02) 762-9662 · E-mail : ihchae@snu.ac.kr

의 활성화에 관여한다.¹⁾²⁾ 이때 생성된 factor Xa는 트롬빈의 생성에, 트롬빈은 다시 피브리노겐을 활성화시켜 피브린을 침착시키며 혈소판의 활성화에도 관여하게 된다.³⁾⁴⁾ 따라서 이 시기에 항혈전 치료와 항혈소판 치료는 급성 관동맥증후군 치료의 중심적 역할을 하며 unfractionated heparin(UFH)과 아스피린이 주로 사용되어져 왔다.⁵⁻¹⁰⁾

그러나 UFH은 약물동력학적인 한계를 가지고 있어¹¹⁾ 이를 극복하기 위해 저분자량 헤파린(LMWH; low molecular weight heparin)이 개발되었다. LMWH은 약물 모니터링이 필요 없으며 긴 반감기를 가지고 있어 하루 한 두 번의 사용으로 충분한 항혈전효과를 가지며¹²⁾ 혈소판 감소증과 골다공증의 위험을 줄이는 장점이 있다.¹³⁻¹⁵⁾

불안정형 협심증과 비 Q파 심근경색에서 UFH과 LMWH을 비교하였던 여러 대규모의 임상시험을 통해 LMWH은 UFH과 동등한 효과를 보임이 확인되었고¹⁶⁻¹⁹⁾ 또한 상기의 잇점으로 인해 현재 UFH의 대용제로 사용되고 있다.

기존의 급성 관동맥증후군을 대상으로 한 연구에서 LMWH인 달테파린을 120 IU/kg씩 1일 2회 피하주사하는 용량이 추천되고 있으나¹⁶⁾¹⁷⁾ 이 용량이 한국인에서도 적정한지에 대해서는 아직 연구된 바가 없다. 본 연구는 anti-Xa 활성도 분석 및 사망률, 새로운 심근경색, Q파 심근경색으로의 진행, 긴급 혈관재개통의 필요성 유무, 이상 반응 등으로써 유효하고 안전하게 달테파린의 항혈전 효과를 나타내는, 한국인에서의 적절한 투여 용량을 찾고, 환자의 여러 임상적인 특성이 anti-Xa 활성도로 대변되는 LMWH의 항혈전 효과에 유의한 영향을 미치는지 알아보고자 시행한 Drug Utilization Study이다. 연구를 진행하던 중 유의한 간효소치의 상승이 발견되어 보고하는 바이다.

대상 및 방법

2000년 12월부터 2001년 2월까지 서울대병원 순환기내과를 방문하였던 만 18세 이상의 Braunwald정의에 따른 불안정형 협심증 환자 및 WHO정의에 따른 비 Q파 심근경색 환자를 대상으로 하였으며 single center, single arm, open, phase IV clinical study로 진행되었다. 심전도상 새로운 Q파나 좌각 차단이 나타난 경우, 혈전용해요법의 대상이 될 경우, 영구 심박동기, 알려진 원발성

심근질환, 감염성 심내막염, 심낭염 혹은 혈액학적 중요성이 있는 대동맥판막 질병, 기왕의 혈액응고 장애, 이미 경구 항응고 요법 또는 헤파린투여를 받고 있는 경우, 이완기 혈압 120 mmHg 이상 또는 수축기 혈압 90 mmHg 이하인 경우, 39℃이상의 발열, 혈색소 12.5 g/dL(남자인 경우) 또는 11.0 g/dL(여자인 경우) 이하, 신부전 및 간부전, 입원 3개월 이내의 뇌혈관 질환, 소화성 궤양 또는 위장관 출혈의 병력, 1주 이내의 수술 또는 1개월 이내의 안과, 이비인후과, 신경외과 수술의 병력, 진행된 악성 종양, 아스피린 또는 저분자량 헤파린에 대한 과민성, 수유부 등의 경우는 대상 환자에서 제외하였다.

모든 대상 환자에서 달테파린(본 연구에서는 파마시아엔드업존(주)의 Fragmin을 사용하였으며 이하 달테파린이라고 표기함)을 5일간 체중 kg당 120 IU씩(최대 10,000 IU/회) 1일 2회, 총 10회 피하주사하였으며 아스피린 300 mg을 하루 1회 복용하도록 하였다.

달테파린 투여직전과 두번째, 아홉번째 투여 4시간 후 각각 anti-Xa 활성도를 측정하였다. 이를 위해 1 volume의 0.109 M(즉 3.2%)의 trisodium citrate 항응고제에 9 volume의 혈액을 채취하여 혈소판을 최대한 제거하면서 또한 혈소판의 변성을 최소화하기위해 18℃를 넘지 않도록 하고 매우 주의하여 3,000 g에서 최소한 15분 이상 원심분리한 혈장을 사용하였으며 chromogenic substrate assay 방법(STA-STACLOT, Diagnostica Stago, France)으로 제조사에서 제시한 방법대로 활성도를 측정하였다. 달테파린 투여직전과 5일째, 추적(6~7일) 시 그리고 출혈이 의심되는 경우 일반 혈액검사를 시행하였다. 나머지 검사를 위한 채혈과 심전도, 단순흉부방사선 등은 Table 1에 따라 시행하였다.

결 과

총 20명이 등록되어 17명이 6~7일간의 임상 시험기간을 마쳤으며 3명의 환자는 프로토콜 위반으로 탈락하였다. 20명 중 19명의 환자가 불안정형 협심증이었으며 1명이 비 Q파 심근경색이었다. 동반된 질환은 당뇨가 5예, 고혈압이 12예, 그리고 고콜레스테롤혈증이 2예에서 있었으며 그 외 과거 뇌졸중의 후유증이 2예, 만성 폐쇄성 폐질환이 1예 있었다. 20명의 모든 환자에서 기존의 간질환 등의 기타 동반된 질환은 없었다.

시험기간을 마쳤던 17명의 환자에서 사망, 새로운 심

Table 1. Study protocol

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Follow up*
CBC	○				○	○
Renal and Liver function test	○					○
Cardiac enzymes	○					
Lipid battery	○					○
Coagulation battery	○				○	○
Concomitant medication	○	○	○	○	○	○
ECG	○	○	○		○	○
Chest-PA	○		○			○
Anti-factor Xa activity assay	○	○			○	
Rate of death	○	○	○	○	○	○
New myocardial infarction	○	○	○	○	○	○
New Q-wave infarction	○	○	○	○	○	○
Urgent revascularization	○	○	○	○	○	○
Adverse reactions	○	○	○	○	○	○

CBC : complete blood count, ECG : electrocardiography, Chest-PA : chest radiography, posteroanterior view, * : follow up : day 6, 7

근경색, Q파 심근경색으로의 진행, 긴급 혈관재개통의 필요성 등은 없었으며, 출혈, 혈소판 감소증, 혹은 알려진 반응 등도 관찰되지 않았다. 이들 모두에서 임상시험기간 이후 심혈관조영술을 시행하여 이중 삼혈관질환이었던 1명에서 예정된 관상동맥우회로이식술을 시행하였다.

17명의 환자 중 달테파린 투여직전과 두번째, 아홉번째 투여 4시간 후 anti-Xa 활성도를 모두 측정한 환자는 15명으로 이들에서 활성도의 중앙값(median)은 두번째 투여후에는 0.79 IU/mL(범위 0.4~1.04)였으며 아홉번째 투여후에는 0.98 IU/mL(범위 0.64~1.63)이었다. 치료적 농도를 0.5~1.0 IU/mL²⁰⁾로 보았을 때 10명(66.7%)에서 적절하였으며 4명(26.7%)에서 아홉번째 투여 후 1.0 IU/mL을 초과하였고(1.04~1.63 : 1.04, 1.14, 1.15, 1.63), 1명(6.7%)에서 이틀째 0.4 IU/mL로 치료적 농도 이하였다(Table 2).

17명의 환자 중 15명에서 추적시 간 아미노트랜스페라제의 유의한 상승이 관찰되었다. 상기 15명 환자의 기본적인 환자 특성상 기존의 대규모 임상시험과 비교해 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 모든 환자의 경우에 있어 아미노트랜스페라제 외에 빌리루빈이나 알칼리 포스파타아제 혹은 감마 지티피 등의 다른 간효소의 상승은 관찰되지 않았다. 추적시 간효소치의 상승을 보였던 15명의 환자에서 분석을 위해 기저치가

Table 2. Patients' day 2 and day 5 anti-Xa activity (IU/mL)

Enroll number	Day 2	Day 5
1	1.04	1.15
4	0.79	0.95
5	0.4	0.84
6	0.7	0.96
7	0.54	0.64
10	0.66	0.96
11	0.74	1
12	0.88	1
14	0.81	0.99
15	0.76	0.83
16	0.91	1.14
17	0.92	0.98
18	0.97	1.63
19	0.79	1.04
20	0.81	0.98

Day 2 : sample taken 4 hours after the second dose of dalteparin, Day 5 : sample taken 4 hours after the ninth dose of dalteparin

정상 상한치보다 높았던 환자 1명과 기저치가 측정되지 않았던 환자 1명을 제외한 13명중 간효소치가 정상 상한치보다 3배 이상 상승했던 경우는 5명이었으며 10배 이상 증가한 경우는 1명이었다. 이들 13명의 간효소치의 평균 상승치는 정상 상한치의 4배였다. 그러나, 간효소치가 상승한 모든 환자에서 간효소치의 상승에

다른 특이 증상은 없었으며 이중 11명의 환자에서 9일에서 49일(평균 31일)까지 추적한 결과 간효소치는 8명에서 정상 수치로 감소하였고 나머지 환자들의 경우

Table 3. Baseline characteristics of the 15 patients who showed a rise in liver aminotransferase

Study population	
Median age (range), y	59 (43–71)
Male : female	10 : 5
Median body weight (range), kg	62 (48–76)
Risk factor, %	
Current smoker	4
Hypertension	8
Diabetes mellitus	2
Previous coronary artery disease	0
Heart failure	1
Cerebrovascular disease	2
Peripheral arterial disease	0
Medication	
Aspirin	15
β -Blocker	9
Ca ²⁺ channel blocker	6
Intravenous Nitroglycerin	13
Nitrate	6
HMG-CoA reductase inhibitor	8
ACE inhibitor	7

HMG-CoA : hydroxy methyl glutaryl-coenzyme A, ACE : angiotensin converting enzyme

에도 거의 정상 수치로 떨어지는 추세를 보였다. 간 아미노트랜스페라제의 유의한 상승을 보였던 환자들 중 B형 혹은 C형 등의 바이러스성 간염표지자에서 양성반응을 보인 경우는 없었다(Table 4). 한편 이들에서 간효소치의 상승정도와 anti-Xa 활성도의 상승정도와는 통계학적 관련성을 찾을 수 없었다.

고 찰

달테파린은 폐지의 장점막에서 얻은 UFH의 질산화해중합(depolymerization)을 통해 평균 분자량 5.7 kDa의 응고인자 factor Xa에 대한 항응고효과가 높은 저분자량 헤파린만 따로 모은 약물이다. 아직 약물의 대사에 대해 충분히 밝혀지지는 않았으나 반감기는 120 IU/kg로 피하주사시 34.8 ± 5.6 분이며 주로 소변으로 배설되고 3~4%만이 대변으로 배설된다.²¹⁾ 일회 피하주사로서 얻어지는 혈중 최고 anti-Xa 활성도는 대부분의 피험자에서 약 4시간후에 다다르며 용량에 따라 2500, 5000 그리고 10,000 IU시 각각 0.19 ± 0.04 , 0.41 ± 0.07 그리고 0.82 ± 0.10 IU/mL로 알려져 있다.

최근의 대규모 전향적, 무작위, 다기관 연구들에서 달테파린의 1일 2회 피하주사가 불안정형 협심증의 급

Table 4. Data profiles of the 15 patients who showed a rise in liver aminotransferase

Enroll number	Sex/Age	Diagnosis	HBsAg/Anti-HCV	Statin taken	SGOT/SGPT (U/L)		
					Initial	D6-7	Last follow up
1	F/59	UA	(-/-)	No	22/24	192/164	16/13 (D38)
4	F/55	UA	(-/-)	Yes	18/26	87/110	30/47 (D23)
6	M/56	UA	Not known	Yes	24/17	75/64	None
7	M/59	UA	Not known	No	23/18	55/71	None
9	M/59	UA	(-/-)	No	26/28	114/400 (D8)	27/68 (D21)
10	M/65	UA	Not known	Yes	22/32	45/77 (D8)	14/20 (D49)
11	M/56	UA	(-/-)	No	Not done	258/313	19/24 (D40)
12	M/62	UA	(-/-)	No	27/69	136/255	20/23 (D38)
13	M/43	UA	(-/not known)	No	29/77	201/343	27/59 (D40)
14	M/68	UA	Not known	Yes	19/16	85/63	18/15 (D36)
15	F/51	UA	Not known	Yes	25/25	57/73	19/22 (D33)
17	M/53	UA	(-/-)	No	73/111	221/312	24/26 (D30)
18	M/71	UA	Not known	No	31/29	89/82 (D6)	22/21 (D17)
19	F/64	UA	(-/-)	Yes	29/14	160/94	69/80 (D9)
20	F/58	UA	(-/-)	Yes	37/36	151/175	68/135 (D9)

UA : unstable angina, HBsAg : hepatitis B surface antigen, HCV : hepatitis C virus, SGOT : serum glutamic-oxaloacetic transaminase, SGPT : serum glutamate pyruvate transaminase, D : day

성기 치료에 안전하며 UFH과 동등한 효과가 있음이 밝혀졌으며 1일 2회 12시간마다 피하주사하는 경우 anti-Xa 활성도의 치료적 농도는 0.5~1.0 IU/mL로 제시되고 있다.²⁰⁾ 이들 연구에서는 사망, 심근경색, 긴급 혈관계개통 이외에 약물과 관련된 부작용으로 출혈, 혈소판 감소증, 알러지 반응 등이 분석되었는데 각각 1~3% 내외였다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 본 연구에서는 모든 환자에서 사망, 새로운 심근경색, Q파 심근경색으로의 진행, 긴급 혈관계개통의 필요성 등은 없었으며, 출혈, 혈소판 감소증, 혹은 알러지 반응 등도 관찰되지 않았다. 또한 anti-Xa 활성도상 15명중 10명(66.7%)에서 적절하였다.

UFH이 글리세리드 지질분해효소를 유도하고 이는 사립체 세포막의 통합을 방해하여 혈중에 아미노트랜스페라제의 상승이 일어난다고 일부에서 주장하였으나,²²⁾ UFH이나 LMWH 치료와 연관된 간효소치 상승에 대해 정확한 기전에 대해 아직 밝혀진 바는 없으며 UFH의 용량과 간효소치의 상승정도는 관련이 없다고 알려져 있다.²³⁾ 달테파린으로 치료한 경우 정상 상한치의 3배 이상의 무증상적 간 아미노트랜스페라제의 상승이 SGOT(serum glutamic-oxaloacetic transaminase), SGPT(serum glutamate pyruvate transaminase)에 대해 각각 1.7과 4.3%의 환자에서 보고되고 있으며 UFH 혹은 다른 종류의 저분자량 헤파린으로 치료했을 때도 비슷한 정도의 상승이 있는 것으로 보고된 바 있다.²⁴⁻²⁶⁾

본 연구에서는 17명 중 13명(76.4%)의 환자에서 기저치의 2배 이상의 아미노트랜스페라제의 유의한 상승이 관찰되었으며 정상 상한치의 3배 이상의 증가를 보였던 환자도 5명(29.4%)로 기존의 보고보다 많은 수의 환자에서 간효소치의 상승이 관찰되었다.

이러한 경향을 보인 것에 대한 가능성으로 체중 kg당 달테파린 120 IU/회가 한국인에게는 과량투여였을 가능성을 가장 먼저 생각해볼 수 있겠으나 LMWH의 용량과 anti-Xa 활성도는 어느정도 상관관계가 있으며 anti-Xa 활성도 분석상 유의하게 치료적 범위를 넘어서지 않았다는 점과 본 연구에서 과량투여에 따른 출혈 등의 합병증이 발견되지 않았다는 점 등으로 미루어 가능성은 떨어지겠다.

다른 가능성으로는 병용투여되었던 약물들 중 특히 HMG-CoA 환원효소 억제제의 부작용을 고려해볼 수 있겠으나 이는 고지혈증이 확인된 7명의 환자에 한해

서만 투여하였고 오히려 투여하지 않은 환자에서 더 높은 간효소치의 상승이 발견되었으며 statin제제의 지속적인 투여에도 불구하고 달테파린투여가 모두 끝난 이후에 간효소치의 감소를 보였다는 점에서 이 역시 가능성이 떨어진다고 생각된다.

또 다른 가능성은 원질환(불안정형 협심증)의 진행에 의한 것을 생각해볼 수 있으나 임상 경과상 및 1, 2, 3, 5, 6~7일에 검사한 심전도상 특이소견이 없으며 SGOT, SGPT 모두 상승하였던 점을 감안한다면 심근경색이나 심부전에 의한 가능성도 역시 희박하다고 하겠다.

마지막으로 달테파린이 한국인에서 특이한 대사과정을 거치면서 간독성에 관여하는 대사산물이 증폭되어 기존 보고보다 많은 간효소치의 상승이 발생했을 가능성도 역시 배제할 수 없을 것이다. 앞서 언급했듯이 UFH의 간독성이 UFH의 용량과는 관련없으며 LMWH도 이러한 특성을 따른다면 가능성이 있을 것으로 생각된다.

이상에서 달테파린 투여도중 다수의 환자에서 발견되는 유의한 간효소치의 상승은 한국인에서만 특이한 달테파린 대사산물의 간독성에서 기인하는 것으로 판단되며, 이의 원인기전 규명에 대한 연구와 달테파린에 대한 약물동력학적인 연구가 특히 한국인을 포함한 동양인에게서 추가적으로 수행되어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

헤파린은 급성 관동맥 증후군의 치료에 있어 중추적 역할을 하고 있으나 통상적인 헤파린(UFH)은 약물동력학적, 생물학적인 한계를 가지고 있어 최근 이를 극복하기 위한 저분자량 헤파린이 임상에 도입되어 사용되고 있다. 본 연구는 한국인에서의 적정 용량을 알아보고자 하는 임상 연구였으나 관찰도중 유의한 간 효소치의 상승이 발견되어 보고하고자 한다.

방 법 :

본 연구는 2000년 12월부터 2001년 2월까지 서울대병원에 내원한 급성 관동맥 환자를 대상으로 시행되었다. Anti-Xa 활성도를 첫번째 투여 직전, 두번째와 아홉번째 투여 4시간 후에 각각 측정하였으며 간기능검사를 첫째날과 추적(6 혹은 7일째)시 시행하였다.

결 과 :

임상 시험기간을 마쳤던 17명의 환자에서 원 질환의 진행을 막는 효과를 보였으며 anti-Xa 활성도 검사상 적절한 항응고효과를 얻은 것으로 판단된다. 반면 17명 중 13명(76.4%)의 환자에서 간 아미노트랜스페라제의 일시적 상승이 관찰되었으며 정상 상한치의 3배 이상의 증가를 보였던 환자는 5명(29.4%)으로 기존의 보고보다 많은 수의 환자에서 간효소치의 상승이 관찰되었다. 간효소치가 상승했던 모든 환자에서 이로 인한 특이한 증상이나 징후는 없었으며 추적검사가 시행되었던 11명 중 8명에서 정상치로 회복되었다.

결 론 :

기존의 여러 임상연구를 통해 급성 관동맥증후군에서 1일 2회의 체중 kg당 달테파린 120 IU는 서양인에서는 이미 적절한 용량임이 확인되었으나 아직 한국인에서는 이 용량이 적절한지에 대해서 보고된 바는 없으며 또한 한국인에서의 간효소치의 상승 등의 부작용에 관한 연구도 되어 있지 않은 실정이다. 따라서 추후 달테파린을 포함한 저분자량 헤파린에 대해 한국인에서의 약물동력학적인 특성에 대해서 보다 세밀한 연구가 필요하리라 생각된다.

중심 단어 : 관동맥 질환 ; 헤파린 ; 저분자량 헤파린 ; 달테파린.

REFERENCES

- 1) Ardisino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaque. *Lancet* 1997;349:769-71.
- 2) Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebrough JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
- 3) Weitz JI. Activation of blood coagulation by plaque rupture: mechanisms and prevention. *Am J Cardiol* 1995;75:18B-22B.
- 4) Antman EM, Handin R. Low-molecular-weight heparin: an intriguing new twist with profound implications. *Circulation* 1998;98:287-9.
- 5) Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly G, Levi G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
- 6) The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30.
- 7) Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-5.
- 8) Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
- 9) Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-5.
- 10) Cairns JA, Lewis HD Jr, Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1995;108:380S-400S.
- 11) Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
- 12) Bratt G, Tornebohm E, Lockner D, Bergstrom K. A human pharmacological study comparing conventional heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost* 1985;53:208-11.
- 13) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
- 14) Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular-weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood* 1995;86:1368-73.
- 15) Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, Shaughnessy SG. Histomorphometric analysis of effect of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996;88:1314-20.
- 16) FRISC Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
- 17) Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGC, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:61-8.
- 18) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Calff RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- 19) Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes de Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1999;100:1593-601.
- 20) 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-6L.
- 21) Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, Dol F, Gabaig AM, Dupouy D, Sie P. Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:18-27.
- 22) Olivecrona, Herella O, Egelurd T. Lipoprotein lipase in heparin structure, function and clinical implication. New York: Plenum Press;1975. p.269-79.
- 23) Dukes GE Jr, Sanders SW, Russo J Jr, Swenson E, Burnakis TG, Saffile JR, Warden GD. Transaminase elevation in patients receiving bovine or porcine heparin. *Ann Intern Med* 1984;100:646-50.

- 24) Kalamazoo ML. *Fragmin® (dalteparin sodium injection) prescribing information*. Pharmacia & Upjohn; 1999.
- 25) Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunbaum L, Wiesel ML, Kher A, Barbier P, Cazenave JP. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, *Fragmin®*) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988;18:561-7.
- 26) Dalteparin: another low-molecular-weight heparin. *Med Lett Drugs Ther* 1995;37:115-6.