Změny koagulace při PCI po jednorázovém podání nízkomolekulárního heparinu enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti i. v. – farmakokinetická studie*

Jan Kvasnička, Jan Horák*, Tomáš Kvasnička**, Jana Bílková, Jiří Humhal*,
Stanislav Šimek*, Tomáš Kovárník*, Iva Malíková, Jan Bohuslávek***, Michael Aschermann*

*Trombotické centrum, *II. interní klinika, **III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, ***Anesteziologicko-resuscitační oddělení,
Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika*

Kvasnička J, Horák J*, Kvasnička T**, Bílková J, Humhal J*, Šimek S*, Kovárník T*, Malíková I, Bohuslávek J***, Aschermann M* (Trombotické centrum, *II. interní klinika, **III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, ***Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika). **Změny koagulace při PCI po jednorázovém podání nízkomolekulárního heparinu enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti i. v. – farmakokinetická studie.** *Cor Vasa* 2006;48(6):218–225.

Cíl a metody: Klinická účinnost enoxaparinu byla zatím potvrzena při léčbě nestabilní anginy pectoris, při perkutánní koronární intervenci (PCI) však jeho indikace při zajištění výkonu zůstává stále nejasná. Cílem naší observační studie bylo zjistit změny koagulačních vyšetření (APTT, trombinového času /TT/, inhibice F Xa, inhibice trombinu /F IIa/ a koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2) a výskyt krvácivých komplikací (podle kritérií TIMI) po jednorázovém podání i. v. bolusu 0,75 mg/kg enoxaparinu před urgentní a elektivní PCI v souboru 30 nemocných, kteří byli léčeni pouze aspirinem (100–300 mg) a po provedení PCI iniciační dávkou 300 mg clopidogrelu. Vzorky arteriální krve byly získány před 20 min a za 20 min, za 1 hod. a za 6 hod. po podání enoxaparinu.

Výsledky: Bolus enoxaparinu podaný i. v. navodil zvýšení inhibice F Xa ($1,07 \pm 0,31$ IU/ml, před $0,05 \pm 0,06$ IU/ml; $p < 0,001$) a inhibice F IIa ($0,60 \pm 0,45$ IU/ml, před $0,28 \pm 0,14$ IU/ml; $p < 0,001$) proti výchozí hodnotě, které přetrvávalo ještě jednu hodinu (anti F Xa $0,91 \pm 0,34$ IU/ml, anti F IIa $0,69 \pm 0,93$ IU/ml; obě $p < 0,001$). Za 6 hodin se však již výsledky obou testů vracejí opět k výchozím hodnotám (anti F Xa $0,10 \pm 0,12$ IU/ml; anti F IIa $0,27 \pm 0,06$ IU/ml). Za 20 min bylo také pozorováno více než dvojnásobné zvýšení APTT ($98,0 \pm 39,8$ s, před $32,9 \pm 4,6$ s; $p < 0,001$) a TT ($99,7 \pm 64,2$ s, před $15,4 \pm 2,9$ s; $p < 0,001$), které přetrvávalo i v první hodině (APTT $87,0 \pm 39,7$ s, TT $75,3 \pm 61,8$ s; obě $p < 0,001$). V 6. hodině však výsledky obou testů opět klesají k výchozí hodnotě (APTT $34,8 \pm 6,6$ s, TT $15,3 \pm 2,9$ s). Hodnota APTT po i. v. bolusu enoxaparinu přitom ve všech intervalech korelovala s anti F Xa, zejména v 6. hodině ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Koncentrace F 1 + 2, která byla před léčbou enoxaparinem zvýšena ($1,21 \pm 0,36$ nmol/l, kontrolní soubor zdravých osob $0,70 \pm 0,36$ nmol/l; $p < 0,001$), se po i. v. bolusu enoxaparinu ve 20. min i po první hodině snížila ($1,07 \pm 0,43$ nmol/l, resp. $1,15 \pm 0,40$ nmol/l; obě $p < 0,001$), což v porovnání s počáteční hodnotou přetrvávalo i v 6. hodině ($1,04 \pm 0,33$ nmol/l, $p < 0,001$). Během 6 hod. jsme také nepozorovali žádné zjevné krvácení.

Závěr: Cílové koncentrace inhibice F Xa ($> 0,6$ IU/ml), která je vhodná pro zahájení PCI, bylo v naší studii dosaženo u 93,3 % nemocných. V období 6 hod. po jednorázovém i. v. podání enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg nebylo pozorováno žádné zjevné krvácení, ani tzv. „rebound fenomén“ (zvýšení F 1 + 2).

Klíčová slova: Enoxaparin – Intravenózní bolus – PCI – Koagulace – Farmakokinetika

Kvasnička J, Horák J*, Kvasnička T**, Bílková J, Humhal J*, Šimek S*, Kovárník T*, Malíková I, Bohuslávek J***, Aschermann M* (Thrombotic Centre, *2nd Dept of Medicine, **3rd Dept of Medicine, General University Hospital and Charles University Faculty of Medicine 1, ***Dept of Anesthesiology of Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic). **Changes in coagulation after single i.v. bolus 0.75 mg per kg of the low molecular weight heparin enoxaparin during PCI—a pharmacokinetic study.** *Cor Vasa* 2006;48(6):218–225.

Goal and methods: The clinical efficacy of unstable angina treatment with enoxaparin has been well established, but its indication for optimal anticoagulant treatment in percutaneous coronary intervention (PCI) remains uncertain. The objectives of our observational study were to investigate changes in coagulation tests (APTT, thrombin time [TT], inhibition of F Xa and F IIa and prothrombin fragments F 1 + 2 level) and bleeding complications (according to TIMI criteria) after single i.v. bolus administration of 0.75 mg/kg of enoxaparin to a group of 30 patients during urgent or elective PCI. Additional treatment consisted of only aspirin (100–300 mg) and clopidogrel (loading dose of 300 mg). Arterial blood samples were taken prior to enoxaparin administration (baseline) and 20 minutes, 1 hour, and 6 hours after enoxaparin administration.

*Studie byla provedena za podpory VZ MZO 00064 165.

Results: The i.v. bolus of enoxaparin induced an increase in the inhibition of F Xa (1.07 ± 0.31 IU/ml, baseline 0.05 ± 0.06 IU/ml; $p < 0.001$) and in the inhibition of F IIa (0.60 ± 0.45 IU/ml, baseline 0.28 ± 0.14 IU/ml; $p < 0.001$) at 20 minutes, which continued for 1 hour (anti F Xa 0.91 ± 0.34 IU/ml, anti F IIa 0.69 ± 0.93 IU/ml; both $p < 0.001$). The tests were decreased at baseline levels after 6 hours (anti F Xa 0.10 ± 0.12 IU/ml, anti F IIa 0.27 ± 0.06 IU/ml). After 20 minutes, we also observed > twofold prolongation of APTT (98.0 ± 39.8 s, baseline 32.9 ± 4.6 s; $p < 0.001$) and TT (99.7 ± 64.2 s, baseline 15.4 ± 2.9 s; $p < 0.001$), which continued for 1 hour (APTT 87.0 ± 39.7 s, TT 75.3 ± 61.8 s; both $p < 0.001$) and returned to baseline after 6 hours (APTT 34.8 ± 6.6 s, TT 15.3 ± 2.9 s). APTT correlated well with inhibition of F Xa in all periods after the i.v. bolus of enoxaparin, especially at 6 hours ($r = 0.58$; $p < 0.001$). Prior the enoxaparin treatment, the levels of F 1 + 2 were increased at baseline (1.21 ± 0.36 nmol/l, healthy controls 0.70 ± 0.36 nmol/l; $p < 0.001$). After the i.v. bolus of enoxaparin, the levels of F 1 + 2 were decreased at 20 minutes and at 1 hour (1.07 ± 0.43 nmol/l and 1.15 ± 0.40 nmol/l, respectively; both $p < 0.001$) and remained so even after 6 hours (1.04 ± 0.33 nmol/l; $p < 0.001$). No significant bleeding was observed over a period of 6 hours.

Conclusion: Target anti F Xa levels for PCI (> 0.6 IU/ml) were obtained in 93.3% of patients. No serious bleeding and no "rebound phenomenon" (increase in F 1 + 2) were observed during a period of 6 hours after a single i.v. dose of 0.75 mg/kg enoxaparin.

Key words: Enoxaparin – Intravenous bolus – PCI – Coagulation – Pharmacokinetics

Adresa: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., Trombotické centrum, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: kvasnicka.jan@vfn.cz

ÚVOD

Perkutánní koronární intervence (PCI) se v posledních letech staly rutinní a vysoce účinnou metodou léčby nemocných s koronární aterosklerózou a chronickou či akutní ischemií myokardu. Balonková angioplastika s následnou implantací stentu je v naprosté většině případů schopná zajistit dobrou mechanickou průchodnost intervenované tepny.⁽¹⁾

Účinek mechanické reperfuze však při tomto zákroku závisí i na současně farmakologické intervenci antitrombotiky. Ta má zabránit retrombóze po rozrušení okludujícího trombu a sklerotického plátu balonkovou angioplastikou, nebo v implantovaném stentu a následným tromboembolickým komplikacím v distálním cévním řečišti po masivním uvolnění různých aktivátorů krevních destiček a hemokoagulace (zejména tkáňového faktoru) a generace trombinu (F IIa).^(2,3) V kombinaci s protideštičkovými léky (acetylsalicylovou kyselinou /ASA/, thienopyridiny a intravenózními inhibitory GP II_b III_a)⁽⁴⁾ se proto při PCI k zábraně další aktivace krevních destiček (na svém povrchu mají tři různé receptory aktivované trombinem),⁽⁵⁾ koagulačních faktorů a trombinem aktivovaného inhibitoru fibrinolýzy (TAFI), aplikují i antikoagulanca – nefrakcionovaný heparin (UFH), nebo lépe nízkomolekulární hepariny (LMWH). Podle doporučení poslední 7. konference ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2004 je tento postup hodnocen jako 1 B.^(6,7) Zatím však nebylo dosaženo všeobecného konsenzu o tom, který z LMWH je při PCI nejvhodnější, a se způsobem jejich podání, a ani s velikostí jejich dávky, pokud jsou podány nitrožilně.⁽⁸⁾ Cílem naší observační farmakokinetické studie bylo zjistit k jaké výši inhibice trombinu (anti F IIa), jeho tvorby (při stanovení koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2) a aktivity (prodloužení APTT, TT), a k jaké inhibici F Xa dochází během 6 hodin po podání tzv. „střední dávky“ 0,75 mg enoxaparinu/kg hmotnosti i. v., pokud je při elektivní nebo urgentní PCI kombinován jen s obvyklou protideštičkovou léčbou ASA a poté thienopyridiny. V dříve uskutečněné observační farmakokinetické studii NICE – 4,⁽⁹⁾ kde bylo použito při PCI stejné dávky enoxaparinu ve výši 0,75 mg/kg hmotnosti i. v., nelze vyloučit, že se na výsledném antikoagulačním účinku

podílel i současně použitý abciximab, o kterém je známo, že mimo inhibice destiček potlačuje také tvorbu trombinu indukovanou tkáňovým faktorem.^(10,11)

Druhým cílem bylo zjistit, zda lze ovlivnění hemokoagulace po i. v. aplikaci enoxaparinu sledovat i běžně prováděným laboratorním testem APTT. Po i. v. podání jiného LMWH dalteparinu to již prokázáno bylo.⁽¹²⁾

METODY

Výběr pacientů a léčba antitrombotiky

Po náhodném výběru bylo do studie zařazeno 30 nemocných (11 žen a 19 mužů, ve věku 52–89 let), kteří byli přijati na kardiologické pracoviště II. interní kliniky VFN a 1. LF UK v Praze 2 k elektivní nebo urgentní PCI. Z nich 27 mělo stabilní anginu pectoris, dva nestabilní anginu pectoris bez elevací ST a jeden pacient měl akutní infarkt myokardu; 13 pacientů mělo diabetes mellitus, 8 kontrolovanou hypertenzi a 16 hyperlipidemií. Bylo mezi nimi i 5 kuřáků; 13 nemocných mělo BMI pod 28 kg/m², ostatní měli nadváhu (10 mělo BMI 28–32 kg/m², 7 mělo BMI nad 32 kg/m²). Průměrná koncentrace kreatininu v séru v sledovaném souboru pacientů byla 97 ± 46 μmol/l.

Všichni pacienti souhlasili se zařazením do studie a s jejím provedením. S i. v. podáním enoxaparinu nemocným s koronárním syndromem před PCI souhlasila etická komise VFN a 1. LF UK v Praze a bylo to akceptováno i Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Před PCI dostávali všichni pacienti ASA, buď ve formě 1 tablety Anopyrinu 100 mg[®] (Zentiva, Hlohovec, Slovenská republika) per os, nebo i. v. 500 mg Aspégic[®] (Synthelabo, Francie), tj. asi 300 mg dostupné ASA. Katetrizace byla provedena standardní technikou po přístupu z femorální arterie. V rámci prevence kontrastní nefropatie dostali všichni pacienti při koronární angiografii infuzi 1 000 ml Ringerova roztoku i. v. Po jejím provedení a před zavedením balonkového katetru do koronární tepny byl pacientům indikovaným k PCI aplikován do kanyly zavedené v kubitální žíle bolus adjustované dávky enoxaparinu (Clexane[®], Aventis, Francie) ve výši 0,75 mg/kg hmotnosti. Implantace stentu v koronární tepně proběhla přímo nebo po predilataci léze balonkovým katetrem. Po skončení PCI, která trvala

20 minut až 1,5 hodiny v závislosti na složitosti výkonu při různém stupni aterosklerotických změn,⁽¹³⁾ dostali všichni pacienti ještě úvodní dávku 300 mg clopidogrelu (Plavix®, Aventis, Francie) per os. Zaváděč byl z femorální tepny vytažen v rozmezí 4–13,5 hod. po výkonu (většinou za 6 hodin). Následovala manuální komprese tepny do dosažení hemostázy (obvykle 20minutová) a poté mechanická komprese přiloženou bandáží a položeným pytlíkem s pískem po dobu 6–7 hodin. Po vytažení zaváděče měli pacienti ještě 12–14 hodin klid na lůžku. Clopidogrel v dávce 75 mg a 100 mg ASA pak pacienti dostávali ještě další 4 týdny po PCI, poté již jen ASA 100 mg.

Do této farmakokinetické studie nebyli přijati nemocní, kteří do 6 hodin před PCI dostali i. v. UFH, do 12 hodin s. c. LMWH, nebo do 24 hodin přímý inhibitor trombinu.

Projevy krvácení, způsobené antitrombotiky, byly hodnoceny podle kritérií TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), podobně jako ve studii SYNERGY.⁽¹⁴⁾ Za závažné krvácení při PCI bylo považováno: 1. intrakraniální nebo 2. pokles hemoglobinu o 50 g/l a více či pokles hematokritu o 15 % a více, nebo 3. nutnost podání 2 a více jednotek konzervované krve. Za malé krvácení byl považován pokles hemoglobinu o 30 g/l–49 g/l spojený se zjevným krvácením nebo pokles hematokritu o 9–14 %. Za trombocytopenii byl považován pokles trombocytů pod $100 \times 10^9/l$. Jako projev infarktu myokardu po provedení elektivní PCI byl podle kritérií Intracoronary Stenting Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT)⁽¹⁵⁾ považován nález vln Q v nejméně dvou svodech, či zvýšení kreatininkinázy (CK), nebo CK-MB (MB frakce kreatininkinázy) na trojnásobek výchozí hodnoty v prvních dvou dnech po PCI, nebo dvojnásobek zvýšení CK-MB v dalším průběhu po PCI. Po primární PCI byl za reinfarkt v prvních 18 hodinách považován nález elevace segmentu ST (0,1 mV) ve dvou svodech trvající nejméně 30 min, nebo nové vlny Q ve dvou svodech za 18 hod. po PCI, či další zvýšení CK-MB proti výchozí hodnotě. Za neúspěšně provedenou PCI byl považován kontrolní angiografický nález neprůchodnosti či trombu v léčeném místě, okluze kolaterálních větví, distální embolizace, koronární disekce nebo akutní okluze postižené tepny.

Pro účely porovnání nálezů generace trombinu na základě stanovení fragmentů aktivovaného protrombinu F 1 + 2 u zdravých osob a pacientů, u kterých lze v rámci koronární aterosklerózy očekávat jejich zvýšení,⁽¹⁶⁾ byla ještě vybrána kontrolní skupina 59 zdravých osob ve věku 48–75 let, 18 žen a 41 mužů, u kterých byla rovněž stanovena koncentrace F 1 + 2 (viz dále).

Laboratorní testy

Vzorky krve byly odebrány do vakuových náběrověk Vacutainer™ (Becton Dickinson, Meylan Cedex, Francie) s 0,129 M Na citrátem pro koagulační vyšetření a s K3 EDTA pro stanovení hemogramu z katetru, zavedeného do femorální arterie. Náběr byl těsně před i. v. podáním enoxaparinu a dále v intervalu 20 min, 60 min a 6 hod. Ihned po dodávce vzorků potrubní poštou do laboratoře byly vyšetřeny testem APTT (se setem Pathromtin SL®, výrobce Dade Behring, Marburg, SRN, chyba měření CV 5,52 %, norma

Tabulka I
Výsledky deskriptivní statistiky a statistického zhodnocení změn hemokoagulace při PCI v průběhu 6 hodin po i. v. aplikaci enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti (n = 30)

Výšetření	n	před	za 20 min	za 60 min	za 6 hod.	test	p'	p''	p'''
APTT	30	průměr ± SD (R) 32,9 ± 4,6 (25,2–43,0)	98 ± 39,8 (40,8–180,0)	87 ± 39,7 (45,3–180,0)	34,8 ± 6,6 (26,5–57,1)	t	< 0,001	ND	0,126
(s)		medián (IQR) 32,3 (28,9; 36,1)	83,1 (67,7; 130,8)	72,0 (56,6; 105,3)	32,6 (31,0; 36,4)	Wilcox.	ND	< 0,001	ND
TT	30	průměr ± SD (R) 15,4 ± 2,9 (12,4–27,0)	99,7 ± 64,2 (16,4–180,0)	75,3 ± 61,8 (15,9–180,0)	15,3 ± 2,9 (12,0–25,6)	t	ND	ND	ND
(s)		medián (IQR) 14,8 (13,6; 17,1)	78,3 (38,4; 180,0)	46,5 (33,7; 118,6)	14,7 (13,2; 16,4)	Wilcox.	< 0,001	< 0,001	0,724
Anti Xa	30	průměr ± SD (R) 0,05 ± 0,06 (0,02–0,22)	1,07 ± 0,31 (0,31–1,68)	0,91 ± 0,34 (0,27–1,63)	0,10 ± 0,12 (0,02–0,54)	t	ND	< 0,001	ND
(IU/ml)		medián (IQR) 0,02 (0,02; 0,03)	1,11 (0,95; 1,23)	0,88 (0,70; 1,17)	0,02 (0,02; 0,14)	Wilcox.	< 0,001	ND	0,018
F 1 + 2	30	průměr ± SD (R) 1,21 ± 0,36 (0,68–2,43)	1,07 ± 0,43 (0,65–2,27)	1,15 ± 0,40 (0,67–2,48)	1,04 ± 0,33 (0,61–1,86)	t	ND	ND	< 0,001
(nmol/l)		medián (IQR) 1,12 (1,01; 1,38)	0,96 (0,73; 1,22)	1,06 (0,87; 1,36)	0,95 (0,81; 1,13)	Wilcox.	< 0,001	< 0,001	ND
Anti Ila	21	průměr ± SD (R) 0,28 ± 0,14 (0,17–0,87)	0,60 ± 0,45 (0,17–2,44)	0,69 ± 0,93 (0,26–5,33)	0,27 ± 0,06 (0,18–0,43)	t	ND	ND	ND
(IU/ml)		medián (IQR) 0,26 (0,21; 0,27)	0,50 (0,37; 0,63)	0,48 (0,37; 0,73)	0,25 (0,23; 0,30)	Wilcox.	< 0,001	< 0,001	0,071

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, TT – trombinový čas, anti Xa – inhibice aktivovaného faktoru X, F 1 + 2 – test generace trombinu (fragmenty protrombinu 1 a 2), anti Ila – inhibice trombinu (aktivovaného faktoru II), SD – směrodatná odchylka, R – rozpětí (minimum-maximum), IQR – interkvartilové rozpětí (25 %; 75 %), ND – nedělatno, p' – statistická významnost mezi výchozí hodnotou před 20 minutami a za 20 minut po aplikaci 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v., p'' – statistická významnost mezi výchozí hodnotou před 60 minutami a za 60 minut po aplikaci 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v., p''' – statistická významnost mezi výchozí hodnotou před aplikací a za 6 hodin po aplikaci 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v., Wilcox. – Wilcoxonův test, t – párový t-test

Tabulka II

Nález hemogramu před 6 hod. a za 6 hod. po podání 0,75 mg/kg hmotnosti enoxaparinu i. v. při PCI (n = 30)

Vyšetření	n		před 6 hod.	za 6 hod.
Počet erytrocytů (10 ¹² /l)	30	průměr ± SD (R) medián (IQR)	4,31 ± 0,67 (2,91–5,6) 4,29 (3,9; 4,78)	4,23 ± 0,66 (2,96–5,64) 4,16 (3,75; 4,68)
Hemoglobin (g/l)	30	průměr ± SD (R) medián (IQR)	134 ± 17 (107–165) 130 (124; 152)	133 ± 19 (96–170) 131 (122; 149)
Hematokrit	30	průměr ± SD (R) medián (IQR)	0,397 ± 0,053 (0,307–0,499) 0,386 (0,364; 0,440)	0,388 ± 0,054 (0,288–0,501) 0,390 (0,356; 0,420)
Počet destiček (10 ⁹ /l)	30	průměr ± SD (R) medián (IQR)	193 ± 49 (113–274) 187 (158; 228)	186 ± 47 (101–280) 177 (156; 220)

SD – směrodatná odchylka, R – rozpětí (minimum-maximum), IQR – interkvartilové rozpětí (25 %; 75 %)

laboratoře: 28–40 s), trombinový čas (TT, se setem Thromboclotin®, výrobce Dade Behring, Marburg, SRN, chyba měření CV 2,81 %, norma laboratoře: 12–18 s) a hemogram na analyzátoru Abbott Cell-Dyn® 3700 (Abbott Laboratories, Santa Clara, CA, USA).

Vzorky bezdestičkové citrátové plazmy pro vyšetření inhibice F Xa (se setem Coamatic Heparin®, výrobce Chromogenix, Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Itálie, použitá šarže č. N0934840, chyba měření CV(rep-low) 8,26 %, CV(rep-high) 9,82 %, norma laboratoře: 0–0,02 IU/ml), inhibice trombinu (se setem Chromogenix anti-F IIa®, výrobce Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Itálie, chyba měření CV 3,786 %) a koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2 (Elisa set Enzygnost® F 1 + 2 micro, výrobce Dade Behring, Marburg, SRN, chyba měření CV 2,0 %, norma laboratoře: 0,4–1,1 nmol/l) byly ihned po centrifugaci odsáty, rozděleny po 0,5 ml do mikrozkupek typu „eppendorf“ a zmrazeny na -80 °C. Tato vyšetření pak byla provedena do jednoho měsíce. Pokud byla při vyšetření překročena koncentrace inhibice F Xa určená kalibrátorem, byl vzorek ředěn 1 : 2 poolovanou plazmou kontrolního souboru zdravých osob s negativní koncentrací inhibice F Xa a poté proveden přepočet na skutečné hodnoty inhibice F Xa ve vyšetřeném vzorku. Vyšetření koagulačních testů (APTT a TT) a amidolytické stanovení inhibice F Xa byla provedena na automatickém analyzátoru Behring coagulation system (BCS)TM (Dade Behring, Marburg, SRN), stanovení inhibice F IIa (trombinu) a koncentrace F 1 + 2 bylo provedeno na mikrofotometru MRX Microplate ReaderTM (Dynatech Laboratories, Chantilly, USA).

Statistické metody

K analýze dat byl použit statistický program SigmaStat® pro Windows, verze 3.0 a pro grafické znázornění výsledků studie program SigmaPlot® pro Windows, verze 8.0 (SysStat, Erlangen, SRN). Byly stanoveny údaje deskriptivní statistiky a k porovnání rozdílů byl použit párový *t*-test (pro parametrické rozložení údajů) a Wilcoxonův rank test (pro neparametrické údaje). Pro grafické znázornění dynamiky změn koncentrace byl použit krabicový graf (box plot) s uvedením mediánu, 10, 25, 75 a 90 percentilů nebo grafy spojnicové. K nalezení lineárních vztahů mezi proměnnými inhibice byla provedena korelační analýza a znázornění korelačním grafem.⁽¹⁷⁾ Jako statisticky významné byly hodnoceny nálezy $p \leq 0,05$.

VÝSLEDKY

Periprocedurální průběh byl u všech pacientů nekomplikovaný. Výsledky deskriptivní statistiky, včetně statistického vyhodnocení změn sledovaných nálezů koagulace, je uveden v *tabulkách I a II*. Z *tabulky I* vyplývá, že u většiny sledovaných nemocných (93,3 %), mimo dvou, dochází již za 20 minut po podání enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti i. v. k požadovanému zvýšení inhibice F Xa, které se má podle konsenzu C.A.T.H. (Cardiac Cathetrization and Antithrombotic Therapy and Tools in the Hospital) z roku 2003 pohybovat mezi 0,6–1,8 IU/ml.⁽¹⁸⁾ Požadovaná inhibice F Xa pak u 86,7 % sledovaných osob přetrvává i po 1 hodině, aby zase po 6 hodinách u všech sledovaných klesla pod koncentraci 0,6 IU/ml k průměrným hodnotám 0,10 ± 0,12 IU/ml, které se již přiblížily výchozím. Grafické znázornění dynamiky změn inhibice F Xa je uvedeno v spojnicovém grafu 1.

Spolu s tím dochází za 20 min po i. v. aplikaci enoxaparinu i k dvojnásobnému a vícenásobnému prodloužení APTT (u 40 % nemocných se pohybuje mezi 60–85 s, u 46,7 % je docilováno hodnoty delší než 85 s). Tento trend přetrvává i po 1 hodině (u 23,4 % je APTT mezi 60–85 s, u 40 % stále více než 85 s, průměr APTT byl 87 ± 39,7 s). Po 6 hodinách je však již zase u většiny sledovaných pacientů normální koncentrace APTT (v průměru 34,8 ± 6,6 s). Grafické znázornění dynamiky změn APTT v průběhu 6 hod. uvádí

Graf 1 Změny inhibice F Xa po bolusu 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v. v průběhu perkutánní koronární intervence (n = 30)
LMWH – nízkomolekulární heparin

Graf 2 Změny aktivovaného parciálního protrombinového času (APTT) po bolu 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v. v průběhu perkutánní koronární intervence (n = 30)

LMWH – nízkomolekulární heparin, APTT – koagulační test

spojnicový graf 2. Nižší hodnoty APTT byly opět nalezeny u těch 2 pacientů, kteří nedosáhli ani požadované zvýšení inhibice F Xa. Podobně, jako je tomu při vyšetření APTT, dochází ve 20. minutě i k nejméně dvojnásobnému prodloužení TT, které přetrvává i v 60. minutě a normalizuje se v 6. hodině. Inhibice trombinu po podání i. v. nízkomolekulárního heparinu byla dokumentována i zvýšením inhibice F IIa v 20. min na dvojnásobek z výchozí hodnoty, která ve většině případů přetrvávala ještě 1 hodinu a normalizovala se opět za 6 hod. Lze tedy konstatovat, že po

Graf 3 Koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2 (nmol/l) – test generace trombinu – po i. v.

celou hodinu po aplikaci bylo u 86,7 % sledovaných pacientů dosahováno nejen účinné inhibice F Xa, ale také inhibice F IIa a prodloužení APTT (63,4 % mělo čas delší než 60 s) a TT, které se do 6 hod. opět normalizovaly. Tomuto ovlivnění koagulace odpovídal i indukovaný pokles zvýšené generace trombinu. Před i. v. podáním enoxaparinu měli pacienti podle očekávání zvýšenou průměrnou plazmatickou koncentraci F 1 + 2 ve výši $1,21 \pm 0,36$ nmol/l (v kontrolním souboru 59 zdravých osob byla hodnota F 1 + 2 $0,70 \pm 0,36$ nmol/l, $p < 0,001$). Po podání enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg i. v. však u nich dochází k statisticky signifikantnímu poklesu koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2 (tabulka I, krabicový graf 3), a to jak ve 20. minutě ($1,21 \pm 0,36$ nmol/l na $1,07 \pm 0,43$ nmol/l), tak i za 1 hodinu ($1,15 \pm 0,40$ nmol/l) a po 6 hod. ($1,04 \pm 0,33$ nmol/l), vše proti výchozí hodnotě $p < 0,001$. Rozdíl mezi koncentrací F 1 + 2 ve 20. minutě a po hodině byl statisticky nesignifikantní ($p = 0,105$).

Po porovnání závislosti ovlivnění APTT a inhibice F Xa lze konstatovat dosažení velmi dobré korelace $r = 0,805$ ($p < 0,001$), pokud se porovnály všechny zjištěné nálezy mezi sebou (korelační graf 4). Tyto

Graf 4 Korelace APTT: anti Xa po podání 0,75 mg/kg enoxaparinu i. v. v průběhu perkutánní koronární intervence
 $r = 0,805$, $p < 0,0001$, APTT – koagulační test

nálezy ale spolu korelovaly i v jednotlivých časových intervalech: ve 20. min ($r = 0,389$, $p = 0,03$), za 60 min ($r = 0,618$, $p < 0,01$) i v 6. hodině ($r = 0,58$, $p < 0,001$), což dokazovalo jejich vzájemnou lineární závislost. V naší studii byl podobný pozitivní vztah zjištěn i mezi výsledky APTT a TT a inhibice trombinu (inhibice F IIa). Ve 20. min ($r = 0,55$, $p < 0,01$, resp. $r = 0,41$; $p < 0,05$), v 60. min (zde jen s APTT, $r = 0,57$, $p < 0,01$) a v 6. hodině (zde jen s APTT, $r = 0,45$, $p < 0,05$). U tří nemocných došlo v prvních dvou dnech po provedené PCI k drobným myokardiálním lézím (trojnásobný vzestup CK-MB), které však byly bez dalšího klinického korelátu. Zajímavé je, že se opět vyskytly u dvou pacientů, u kterých během prvních 20 min nedošlo k zvýšení inhibice F Xa nad požadovaných 0,6 IU/ml. Během 6 hodin po aplikaci i. v. enoxaparinu a provedené PCI se též ve sledovaném souboru nevyskytlo žádné klinicky zjevné

krvácení, které by bylo možné podle kritérií TIMI označit za velké nebo malé krvácení (*tabulka II*). Za 14 dní po provedené PCI byl sice jeden pacient hospitalizován pro melenu, ta ale souvisela s aktivací vředové choroby po léčbě ASA. U nikoho ze sledovaných nemocných nedošlo také k trombocytopenii.

DISKUSE

Při farmakologické terapii nestabilní anginy pectoris se s. c. dávkování enoxaparínu podle výsledků studie TIMI 11 A⁽¹⁹⁾ ustálilo na adjustované dávce 1 mg/kg hmotnosti pacienta po 12 hodinách po dobu 2–8 dnů. Tato léčba by se měla zahájit úvodní dávkou enoxaparínu 30 mg i. v. Podle výsledků studie PEPCI je tak za 4 hodiny po 3. s. c. dávce enoxaparínu docilováno „terapeutické“ inhibice F Xa v průměrné výši 0,5–1,0 IU/ml, která se udrží po dobu asi 8 hod. od poslední s. c. injekce enoxaparínu.⁽²⁰⁾ Pokud se však koncentrace inhibice FXa nezvýší, nebo klesne pod 0,5 IU/ml, je již podávaná antikoagulační léčba víceméně neúčinná a u nemocných s nestabilní anginou pectoris další progresi ischemie myokardu nezabráňuje. V prvním měsíci je pak u nich pozorována až trojnásobně vyšší mortalita než u pacientů s docílenou inhibicí F Xa 0,5–1,2 IU/ml.⁽²¹⁾

U nemocných s nestabilní anginou pectoris, kteří jsou indikováni k PCI, je však třeba vzhledem ke krátkodobému zvýšení trombogenní zátěže vyvolané samotným výkonem dosáhnout ještě o něco vyšší inhibice F Xa než té, která je docilována při léčbě farmakologické, tj. ve výši 0,6–1,8 IU/ml.⁽¹⁸⁾ Proto je již vhodné její účinnost kontrolovat.⁽²²⁾

Pokud se tedy u nemocných s nestabilní anginou pectoris přistupuje k PCI až za 8–12 hodin, po poslední adjustované dávce enoxaparínu s. c., mají intervenční kardiologové dvě možnosti. Buď aplikovat ještě navíc bolus UFH 60–80 j./kg (maximálně 5 000 j.) i. v., po kterém má být docíleno prodloužení ACT na 300–350 s (200–250 s při použití i. v. inhibitorů GP II_b/III_a), což zhruba odpovídá požadované antitrombotické aktivitě, nebo přidat další „booster“ 0,30 mg/kg enoxaparínu i. v. Výše této přídatné dávky enoxaparínu však byla stanovena na základě matematického modelu účinku obou aplikací dohromady⁽²³⁾ a farmakologicky ověřena jen na malém počtu nemocných.⁽²⁴⁾ Proto je tento postup v doporučeních 7. konference ACCP o antitrombotické a trombotické léčbě 2004 hodnocen jen stupněm 2 C.⁽⁷⁾ Podobně by se však mělo postupovat i v případě PCI, kdy pacient bez úvodního bolusu i. v. dostal pouze jednu dávku enoxaparínu s. c.⁽²³⁾ Bylo totiž prokázáno, že až 35 % pacientů⁽²⁴⁾ má 2–6 hodin po první s. c. injekci enoxaparínu v dávce 1 mg/kg nižší koncentraci inhibice F Xa než je ta, která je požadována jako minimální k zahájení PCI (tj. nad 0,6 IU/ml).

Proto byla v posledních 5 letech farmakologicky a klinicky při zajištění PCI testována i i. v. aplikace LMWH s cílem zjistit, zda je tak možné nahradit UHF a určit optimální výši dávky i. v. podaného LMWH.^(25–30) Proti záměně mezi UHF na LMWH totiž svědčí přehodnocené výsledky studie SYNERGY s nálezem vyššího krvácení u osob, u kterých byla v návaznosti použita obě antitrombotika v porovnání s jednotnou aplikací LMWH.⁽³¹⁾ Podaná i. v. aplikace

enoxaparínu by mohla být také vzhledem k lepším antitrombotickým účinkům v porovnání s UFH⁽³²⁾ a inhibicí vWF⁽³³⁾ výhodná i pro antikoagulační zajištění tzv. primární PCI, prováděné hned po příjmu pacientů s akutním infarktem myokardu, nebo k přípravě pacientů pro tzv. elektivní PCI, kdy v obou případech není prováděna žádná „předléčba“ antikoagulancii.

V naší studii bylo ve 20. minutě po bolusu 0,75 mg/kg enoxaparínu i. v. dosaženo úrovně inhibice F Xa, doporučené k provedení PCI (tj. mezi 0,6–1,8 IU/ml) u 93,3 % pacientů; tato úroveň inhibice pak u 86,7 % pacientů přetrvávala i v 60. minutě. Dosažená maximální hodnota inhibice F Xa přitom činila 1,68 IU/ml. Znamená to, že u našich nemocných nedošlo k dosažení kritické výše inhibice F Xa (více než 1,8 IU/ml), kdy narůstá riziko krvácení.⁽¹⁹⁾ Ve studii NICE – 1 po i. v. bolusu enoxaparínu v dávce 1,0 mg/kg bylo v 15. minutě dosaženo inhibice F Xa ve výši $1,9 \pm 0,6$ IU/ml a ve studii NICE – 4, kde byl použit enoxaparin ve stejné dávce 0,75 mg/kg, ale spolu s abcximabem, činila inhibice F Xa v 15. minutě $1,5 \pm 0,5$ IU/ml.⁽⁹⁾ V obou těchto studiích tedy došlo k vyšší průměrné inhibici F Xa než tomu bylo v naší studii ($1,07 \pm 0,31$ IU/ml) – v prvním případě závislé na vyšší dávce enoxaparínu, ve druhém případě nelze vyloučit souběžné působení antitrombotického účinku abcximabu, jak bylo uvedeno v úvodu. Vyšší průměrnou inhibici FXa po podání i. v. 0,75 mg/kg enoxaparínu spolu s nedefinovanými i. v. inhibitory GP II_b/III_a (za 10 minut po aplikaci $2,28 \pm 0,39$ IU/ml) ve své farmakologicky zaměřené studii pak uvádějí i Aslam MS a spol.⁽³⁴⁾

Na druhou stranu jsou zase koncentrace inhibice F Xa dosažené v naší studii vyšší než po použití nižší dávky enoxaparínu 0,5 mg/kg i. v., byť podané v kombinaci s i. v. inhibitorem GP II_b/III_a eptifibatidem.⁽²⁶⁾ Naměřená průměrná hodnota po zahájení léčby $0,88 \pm 0,31$ IU/ml byla prakticky stejná, jako průměrná inhibice F Xa, která u našich pacientů přetrvávala ještě v 60. minutě. Za 6 hodin po i. v. podání bolu enoxaparínu 0,75 mg/kg, kdy se již obvykle přistupuje k vytažení zavaděče,⁽¹⁸⁾ se pak inhibice F Xa u našich pacientů opět normalizuje. Klesá na koncentraci $0,10 \pm 0,12$ IU/ml. Je to nižší a z hlediska rizika krvácení tedy bezpečnější hodnota, než jaké bylo docíleno po stejné dávce enoxaparínu kombinované s i. v. inhibitory GP II_b/III_a ($0,36 \pm 0,13$ IU/ml).⁽³⁴⁾

Z praktického hlediska je zajímavý i pozorovaný nález prodloužení koagulačních testů APTT nebo TT, které jsou obecně doporučovány jen k monitorování účinku i. v. UFH, ale ne již k monitorování účinku LMWH.⁽³⁵⁾ Za inhibici F Xa v molekule LMWH odpovídají zejména pentasacharidové sekvence s vysokou afinitou k antitrombinu, které se nacházejí ve složce obsahující řetězce s méně než 18 sacharidy (asi 50–75 % molekuly LMWH). Za inhibici F IIa pak odpovídá složka obsahující řetězce s více než 18 sacharidy (asi 25–50 % molekuly LMWH). Obsah těchto složek je však závislý na způsobu výroby, a proto se různé druhy LMWH mezi sebou liší v poměru aktivity anti F Xa : anti F IIa v rozsahu od 2 : 1 do 4 : 1.⁽³²⁾ U enoxaparínu, který má poměrně vysokou aktivitu proti F Xa (přibližně asi 100 IU v 1 mg) v porovnání k výši inhibice F IIa (přibližně 28 IU v 1 mg), činí tento poměr 3,6 : 1.⁽³⁶⁾ Po intravenózním podání enoxapari-

nu se tedy v obvodové krvi může nacházet i složka obsahující více než 18 sacharidových jednotek, což se potom vedle inhibice F Xa projeví i v inhibici trombinu (F IIa).⁽³⁷⁾ V naší studii to bylo dokumentováno výsledky jak APTT a TT, tak i specifického testu inhibice F IIa. Hodnoty APTT přitom pozitivně korelovaly s výší inhibice F Xa a to i v 6. hodině. Domníváme se tedy, že v případě nedostupnosti speciálních testů zachycujících inhibici F Xa, může být k orientaci o výši antikoagulačního účinku intravenózně podaného enoxaparinu použit i běžný koagulační test APPT, v praxi zejména při volbě vhodné doby k vytažení zaváděče.

Dalším důležitým zjištěním naší studie bylo to, že po sledovanou dobu 6 hodin od aplikace bolusu enoxaparinu i. v. nedošlo k tzv. „rebound fenoménu“. Ten je jinak možno pozorovat u pacientů s akutním koronárním syndromem již za 2 hodiny po skončení intravenózní léčby UFH, kdy se u nich opět rychle zvyšuje generace trombinu, dokumentovaná laboratorně nálezem zvýšené koncentrace fragmentů protrombinu F 1 + 2. Maximum této generace trombinu pak nastává za 6 hodin po ukončení léčby UFH⁽³⁸⁾ a přispívá tak v časných stádiích po PCI k možné retrombotizaci. Naši pacienti s koronárním syndromem měli podle očekávání proti kontrole zdravých osob zvýšenou průměrnou plazmatickou koncentraci F 1 + 2, což odpovídalo zvýšené protrombogenní aktivitě nalézané u osob s aterotrombózou koronárních tepen.⁽³⁹⁾ Ta však za 20 minut po i. v. aplikaci enoxaparinu poklesla a proti výchozí zůstala nižší i v 6. hodině. Důvodem k rozdílnému vlivu UFH a enoxaparinu na generaci trombinu je patrně delší poločas enoxaparinu, jak bylo zjištěno v pokuse se zdravými dobrovolníky. Po i. v. aplikaci 40 mg enoxaparinu byl jeho poločas v obvodové krvi asi 60 min (testováno kompetitivní vazbou na polybrene-sepharosu proti heparinu značeným izotopem ¹²⁵I), poločas 5 000 j. UFH i. v. však jen 35 min. Déle přetrvávala i antikoagulační aktivita i. v. podaného enoxaparinu – poločas inhibice F IIa byl 40 min a poločas inhibice F Xa 275 min proti 35 minutám poločasu inhibice F IIa a F Xa po podání UFH.⁽⁴⁰⁾ Nález déletrvajícího inhibičního účinku enoxaparinu nabývá ještě další význam po zjištění, že ani dvojnásobné prodloužení APTT po i. v. UFH nezabrání u nemocných s akutní nestabilní anginou pectoris další generaci trombinu.⁽⁴¹⁾

ZÁVĚR

Z výsledků naší studie lze odvodit, že u 93 % léčných pacientů po i. v. bolusu LMWH enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti došlo k potřebnému zvýšení inhibice F Xa, které je vhodné k provedení PCI. Tato dávka u sledovaných pacientů nevedla ani ke zvýšenému krvácení a po 6 hodinách, kdy již antikoagulační aktivita i. v. podaného enoxaparinu pomínula, ani k tzv. „rebound fenoménu“ zvýšené protrombogenní aktivity. Šlo však o observační studii, ze které vzhledem k nízkému počtu sledovaných pacientů nelze ještě vyvozovat obecně platné závěry. Podle výsledků studie STEEPLE, prezentovaných prof. G. Montalescotem v rámci přednášek „Hotline“ na Evropském kardiologickém kongresu ve Stockholmu dne 6. září 2005,⁽⁴²⁾ však již byla účinnost i. v.

podaného enoxaparinu v dávce 0,75 mg/kg hmotnosti ověřena i na velkém souboru 1 206 nemocných, a to s podobnými výsledky. Ve srovnání s klasickým i. v. UFH došlo k 57% redukci velkých krvácení a požadované inhibice FXa v rozmezí 0,5–1,8 IU/ml bylo na počátku PCI docíleno u 95,3 % sledovaných nemocných.

Studie byla zkráceně představena jako plakátové sdělení na XX. světovém kongresu „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ v Sydney (Austrálie), konaném ve dnech 6.–12. 8. 2005. Autoři si zde dovoluují poděkovat zdravotním laborantkám Centrálních hematologických laboratoří, zejména Haně Homolkové a Evě Teplé za pečlivé provedení koagulačních vyšetření, a kolektivu sester koronární jednotky II. interní kliniky VFN v Praze 2, bez jejichž obětavé spolupráce by nebylo možné tento projekt uskutečnit.

LITERATURA

1. Ellis SG. Elective coronary intervention: Approach, technique and complications. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2003:163–81.
2. de Feyter P, van den Brand M, Jaarman G, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: frequency, prediction, clinical course, management and follow-up. *Circulation* 1991;83:927–36.
3. Borries M, Heins M, Fischer Y, et al. Changes of hemostasis, endogenous fibrinolysis, platelet activation and endothelins after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:486–93.
4. Patrono C, Bachmann F, Baignet C, et al. Expert consensus document on the use of platelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166–81.
5. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada-Avicenum, 2003:299.
6. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:513S–548S.
7. Pompa JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. The 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:576S–599S.
8. Das P, Moliterno DJ. Enoxaparin in clinical practice and clinical trials of non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19:105–13.
9. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001;13:272–8.
10. Ambrose JA, Hawkey M, Badimon JJ, et al. In vivo demonstration of an antithrombin effect of abciximab. *Am J Cardiol* 2000;86:150–2.
11. Butenas S, Cawthorn KM, van't Veer C, et al. Antiplatelet agents in tissue factor – induced blood coagulation. *Blood* 2001;97:2314–22.
12. Marmur JD, Nand SX, Bagga RS, et al. The activated clotting time can be used to monitor the low molecular weight heparin dalteparin after intravenous administration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:394–402.
13. Grech ED. Percutaneous coronary intervention. II: The procedure. *Br Med J* 2003;326:1137–40.
14. The Synergy Trial Investigators: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-

- segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. Primary results of the Synergy randomized trial. *JAMA* 2004; 292:45–54.
15. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *New Engl J Med* 2004;350:232–8.
 16. Kienast J, Thompson SG, Raskino C, et al. Prothrombin activation fragment 1 + 2 and thrombin antithrombin III complexes in patients with angina pectoris: relation to the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Thromb Haemostas* 1993;70:550–3.
 17. Glantz ST. *Primer of biostatistics*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Publ., 2002:489.
 18. Kereiakes DJ, Fry ETA, Tcheg J, et al. The CATH (Cardiac Cathetrization and Antithrombotic Therapy and Tools in the Hospital) Clinical Consensus® Panel Report: Acute Coronary Syndromes. Site-, speciality-, and spectrum-of-care strategies for optimizing patients outcomes in NSTEMI-ACS and ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Interventional Cardiology Consensus Reports™*. Atlanta, USA. American Health Consultants, Thomson, 2003:36.
 19. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11 A Trial Investigators: Dose- ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11 A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1472–82.
 20. Martin JL, Fry ETA, Sanderink G-J, et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The Pharmacokinetics of Enoxaparin in PCI (PEPCI) Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:163–70.
 21. Montalescot G, Collet J-Ph, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–8.
 22. Moliterno DJ, Hermiller JB, Kereiakes DJ, et al. A novel point of care enoxaparin monitor for use during percutaneous coronary intervention. Results of the Evaluating Enoxaparin Clotting Times (ELECT) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1132–9.
 23. Kereiakes DJ, Tcheg J, Fry ETA, et al. Pharmacoinvasive management of acute coronary syndrome in the setting of percutaneous coronary intervention: evidence-based, site-and spectrum-of-care strategy for optimizing patients outcomes in NSTEMI-ACS. *J Invasive Cardiol* 2003;15:536–53.
 24. Levine GN, Ferrando T. Degree of anticoagulation after one subcutaneous and one subsequent intravenous booster dose of enoxaparin: implications for patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:167–71.
 25. Preisack MB, Bonan R, Meisner C, et al. Incidence, outcome and prediction of early clinical events following percutaneous transluminal coronary angioplasty. A comparison between treatment with reviparin and unfractionated heparin/placebo (results of a substudy of the REDUCE trial). *Eur Heart J* 1998;19:1232–8.
 26. Choussat R, Montalescot G, Collet J-Ph, et al. A unique, low dose intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1943–50.
 27. Chen WH, Lau CP, Lau YK, et al. Stable and optimal anticoagulation is achieved with a single dose of intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2002;14:439–42.
 28. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84:1391–5.
 29. Dudek D, Dabrowski M, Ochala A, et al. Multicenter, prospective, double blind randomized comparison of enoxaparin versus unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;86 (Suppl 8): TCT-34 [Abstract].
 30. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E, et al. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001;141:348–52.
 31. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. A systematic overview. *JAMA* 2004; 292:89–96.
 32. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin. *Chest* 2004;126:188S–203S.
 33. Montalescot G, Collet J-P, Lison L, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:110–4.
 34. Aslam MS, Sundberg S, Sabri MN, et al. Pharmacokinetics of intravenous/sub-cutaneous enoxaparin in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002;57:187–90.
 35. Greaves M, Presto FE. Approach to the bleeding patients. In: Colman RW, Hirsh J, Marder V, et al. Eds. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:784–813.
 36. Clexane. In: *Arzneimittel-Kompodium der Schweiz*. Basel, Dokumed AG, 2005. www.kompodium.ch
 37. Samama MM, Desnoyers P, Gerotziafas GT. Low molecular weight heparins: a comparative review of pharmacodynamic, clinical pharmacology. In: Lugassy G, Brenner B, Schulman S, Samama MM, Cohen M, eds. *Thrombosis and antithrombotic therapy*. London: Martin Dunitz Ltd, 2000:71–96.
 38. Becker RC, Spencer FA, Li Y, et al. Thrombin generation after the abrupt cessation of intravenous unfractionated heparin among patients with acute coronary syndromes. Potential mechanisms of heightened prothrombotic potential. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1020–7.
 39. Ernfors M, Strekerud F, Toss H, et al. Low molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998;79:491–4.
 40. Dales J, Bara L, Billaud E, Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Haemostasis* 1986;16:116–22.
 41. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA, et al. Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1325–30.
 42. Montalescot G. STEEPLE: safety and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation. Stockholm, Sweden, European Society of Cardiology Congress 2005, Sept 9th.

Došlo do redakce 31. 3. 2005

Přijato po úpravách 22. 3. 2006