



Bezbednost primene enoksaparina kod starijih osoba sa akutnim infarktom miokarda

The safety of enoxaparine use in elderly with acute myocardial infarction

Nebojša Despotović*, Goran Lončar*, Maja Nikolić-Despotović*, Marjan Ilić†, Siniša Dimković*

Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, *Centar za kardiovaskularne bolesti, †Centar za vaskularnu hirurgiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Enoksaparin (ENOX), niskomolekulski heparin, primenjen u akutnom infarktu miokarda (AIM), može dovesti do krvarenja. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi da li je krvarenje češće kod bolesnika sa AIM starijih od 65 godina, odnosno starijih od 75 godina, koji primaju ENOX u odnosu na bolesnike koji primaju nefrakcionisani heparin (UFH). **Metode.** Među bolesnicima hospitalizovanim zbog AIM tokom tri uzastopna meseca, praćene su tri grupe parametara: demografski, ishemijski i parametri krvarenja *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) kriterijumi, u odnosu na primenu ENOX ili UFH. **Rezultati.** Među 85 bolesnika lečenih od AIM, 35 (41,2%) imalo je 65 godina ili manje, 32 (38,5%) 66–75 godina, dok je 18 bolesnika (21,2%) bilo je starije od 75 godina. Kod bolesnika sa AIM starijih od 65 godina, u odnosu na primenjeni lek (ENOX vs. UFH), ishemijske komplikacije (18,2 vs. 21,4%) bile su nesigifikantno ređe, a broj smrtnih ishoda (18,2 vs. 17,8%) nesigifikantno češći kod bolesnika koji su primali ENOX; po jedan slučaj težeg krvarenja kod bolesnika starijeg od 75 godina, odnosno manje teškog krvarenja registrovan je samo kod bolesnika koji su primili UFH. **Zaključak.** Primena ENOX u akutnom infarktu miokarda kod bolesnika starijih od 65 godina nije pokazala sigifikantnu razliku prema primeni UFH, kako u odnosu na efikasnost, tako i u odnosu na učestalost krvarenja.

Ključne reči:

enoksaparin; heparin, niskomolekulski; lečenje lekovima; infarkt miokarda; stare osobe; lečenje, ishod; krvarenje.

Abstract

Background/Aim. Enoxaparine (ENOX), the low-molecular-weight heparin, used in acute myocardial infarction (AMI) could lead to hemorrhage. The aim of this study was to determine whether bleeding was more often in AMI patients older than 65 or 75 years who receive ENOX or unfractionated heparin (UFH). **Methods.** Among the patients with AMI hospitalized during three successive months receiving ENOX or UFH, three groups of parameters were investigated: demographic, ischemic and bleeding TIMI criteria. **Results.** Among 85 hospitalized patients with signs of AIM, there were 35 (41.2%) old 65 years or less, 32 (38.5%) old 66–75 years and 18 (21.2%) older than 75 years. In AMI elderly patients, according to the received ENOX/UFH: ischemic complication (18.2 vs. 21.4%) were insignificantly lower and the number of lethal outcomes (18.2 vs. 17.8%) were insignificantly more often in ENOX group; represented only by one patient (age beyond 75 years), major and non-major bleeding events occurred only in UFH group. **Conclusion.** The ENOX usage in AMI in patients older than 65 years did not show any significant difference in efficacy and bleeding rate comparing to UFH.

Key words:

enoxaparine; heparin, low-molecular-weight; drug therapy; myocardial infarction; aged; treatment outcome; hemorrhage.

Uvod

Od nedavno, pored primene kod akutnog infarkta miokarda (AIM) bez ST elevacije (*non-ST segment elevation myocardial infarction* – NSTEMI)¹, enoksaparin (ENOX) se može efikasno i sa velikom sigurnošću primenjivati i kod

AIM sa ST elevacijom (*ST segment elevation myocardial infarction* – STEMI)². Svoj superiorni efekat ENOX ispoljava kako u odnosu na nefrakcionisani heparin (*unfractionated heparin* – UFH), tako i u odnosu na druge niskomolekulske heparine³. Superiorniju efikasnost i smanjenu sklonost ka krvarenju ENOX zasniva, pre svega, na najboljem

odnosu aktivnosti antifaktor Xa : antifaktor IIa (3 : 1); kod deltaparina ovaj odnos je 2 : 1, a kod UFH 1 : 1^{1,3}.

Imajući u vidu da bi se uvođenjem ENOX u terapiju STEMI kod ovog oboljenja praktično prestalo sa kontinuiranom primenom infuzija UFH u koronarnim jedinicama, veoma je važno proceniti sigurnost primene ENOX u odnosu na pojavu krvarenja, posebno u grupi starih bolesnika, koja je najrizičnija.

Cilj rada bio je da se utvrdi da li je krvarenje češće nakon primene ENOX u poređenju sa krvarenjem nakon primene UFH kod bolesnika sa AIM (NSTEMI, STEMI) starijih od 65 godina, odnosno starijih od 75 godina (u odnosu na bolesnike stare 65 godina ili mlade). Ispitivano je i da li je incidencija krvarenja u ovim starosnim grupama smanjena primenom manjih doza ENOX, odnosno UFH.

Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 90 bolesnika sa AIM (NSTEMI ili STEMI) lečenih tokom prva tri meseca 2006. godine u koronarnoj jedinici Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“, koji su pored ostale terapije primili i ENOX (1 mg/kg, odnosno u dozama 80 mg, 60 mg ili 40 mg supkutano, na 12 sati) ili UFH (1 000 ij/h, odnosno 25 000 ij, 20 000 ili 15 000 ij intravenski, kontinuirano) zavisno od procene ordinirajućeg lekara, minimalno pet dana. U studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su primili fibrinolitičku terapiju, odnosno oni kod kojih je rađena „primarna *percutaneous coronary intervention* (PCI)“.

Praćeni su: 1 – demografski parametri: starost, pol; 2 – parametri ishoda: smrtni ishod, nefatalni reinfarkt miokarda (IM), postinfarktna angina pektoris, kao i hitna revaskularizacija miokarda; 3 – *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) parametri krvarenja: a) značajno (*major*) krvarenje – fatalno krvarenje, krvarenje koje zahteva transfuziju krvi, krvarenje koje zahteva endoskopsku ili hiruršku intervenciju, endokranijalno krvarenje, kao i krvarenje koje je dovelo do smanjenja hemoglobina za više od 50 g/l ili hematokrita za 10% ili više; b) neznajno (*minor*) krvarenje – koje dovodi do pada hemoglobina > 30 g/l, a ≤ 50 g/l, sa poznatim mestom krvarenja; c) *loss no site* krvarenje

Za testiranje razlike u pojavi posmatranih događaja (krvarenje, ishemijski događaji, letalni ishod) između ispitivanih grupa (ENOX/UFH) korišćen je χ^2 test za nivo značajnosti 95%.

Rezultati

Tokom prva tri meseca 2006. godine u koronarnoj jedinici KBC „Zvezdara“ bilo je hospitalizovano 90 bolesnika sa AIM (NSTEMI ili STEMI), od kojih je pet primljeno u teškom opštem stanju, te se nije primenjivao ni ENOX, ni UFH. Dve trećine preostalih 85 bolesnika činili su muškarci (58 bolesnika, 64,4%), prosečne starosti $67,2 \pm 10,4$ godina. Trideset pet bolesnika (41,2%) bilo je staro 65 godina ili manje, a od njih je 23 (27,0%) primilo ENOX, a 12 (14,1%) UFH. Pedeset bolesnika (58,8%) bili su stariji od 65 godina, a među njima su 32 bolesnika (37,6%) imala 65–75 godina; od njih je 17 (53,2%) primilo ENOX, a 15 (46,8%) UFH. Bilo je 18 bolesnika (21,2%) starijih od 75 godina, od kojih je pet bolesnika (27,8%) primilo ENOX, a 13 (72,2%) UFH.

U odnosu na osnovnu starosnu podelu u dve grupe bolesnika sa AIM, onih sa 65 godina ili manje i onih koji su stariji od 65 godina, a prema tome da li su primili ENOX ili UFH, nije bilo signifikantne razlike u odnosu na incidenciju krvarenja, ishemijske komplikacije ili broj smrtnih ishoda. U grupi bolesnika mladih od 65 godina, bolesnici koji su primili ENOX u odnosu na one tretirane UFH, imali su nešto češće *ne-major* krvarenja (8,7% vs. 0% bolesnika), nešto manje ishemijskih komplikacija (21,7% vs. 33,3% bolesnika) i manje slučajeva letalnih ishoda (0% vs. 16,7% bolesnika). U grupi bolesnika sa AIM starijih od 65 godina koji su primili ENOX, bilo je manje bolesnika koji su krvarili (0% vs. 7,1%), manje bolesnika sa ishemijskim komplikacijama (18,2% vs. 21,4%) i nešto više bolesnika sa smrtim ishodom (18,2% vs. 17,8%).

Major krvarenje registrovano je kod samo jednog bolesnika (intrakranijalno krvarenje kod bolesnika starijeg od 75 godina, koji je primao UFH), dok su *minor, loss no site* kao i preostala krvarenja registrovana kod dva bolesnika koji su primali ENOX i jednog bolesnika koji je primao UFH (tabela 1).

Tabela 1

Ispitivani parametri u odnosu na starosnu grupu bolesnika i primenu enoksaparina (ENOX) ili nefrakcioniranog heparina (UFH)

Neželjeni efekti	≤ 65 god (n=35; 41,2%)		66-75 god (n=32; 37,6%)		> 75 god (n=18; 21,2%)		Ukupno (n=85; 100%)	
	ENOX (n=23; 65,7%)	UFH (n=12; 4,3%)	ENOX (n=17; 53,2%)	UFH (n=15; 46,8%)	ENOX (n=5; 27,8%)	UFH (n=13; 72,2%)	ENOX (n=45; 52,9%)	UFH (n=40; 47,1%)
Značajno krvarenje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Neznajno krvarenje	2 (8,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,4%)	1 (2,5%)
Ishemijske komplikacije	5 (21,7%)	4 (33,3%)	3 (17,6%)	4 (26,6%)	1 (20,0%)	2 (15,3%)	9 (20,0%)	10 (25,0%)
Letalni ishod	0 (0%)	2 (16,7%)	3 (17,6%)	3 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (15,3%)	4 (8,9%)	7 (17,5%)
Krvarenja/ishem. kompl./let. ishod	7 (30,4%)	6 (50,0%)	6 (35,2%)	8 (53,3%)	2 (40,0%)	5 (38,5%)	14 (31,1%)	19 (47,5%)

– kao *minor* krvarenje ali bez poznatog mesta krvarenja; d) svi drugi oblici krvarenja. Svi parametri se odnose na intrahospitalne događaje.

U odnosu na primenjenu terapiju (ENOX ili UFH), ishemijske komplikacije bile su nešto češće registrovane u najmlađoj starosnoj grupi (21,7% i 33,3%), potom u staros-

noj grupi preko 75 godina (20% i 15,3%), a nešto ređe u starosnoj grupi od 66–75 godina (17,6% i 26,6%). Smrtni ishod je kod bolesnika koji su primali ENOX u odnosu na one koji su primali UFH (ENOX vs. UFH), najčešće je registrovan kod bolesnika starijih od 75 godina (20% vs. 15,3%), potom kod onih starih 66–75 godina (17,6% vs. 20%), a najređi je bio u najmlađoj starosnoj grupi (0% vs. 16,7%).

Parametar koji je objedinjavao krvarenje, ishemijske komplikacije i smrtni ishod, u odnosu na primenjeni lek (ENOX vs. UFH), ukazivao je na najmanje negativnih događaja u grupi najmlađih bolesnika (≤ 65 godina; 30,4% vs. 50%), potom u starosnoj grupi od 66–75 godina (35,2% vs. 53,3%) i konačno u najstarijoj grupi bolesnika (> 75 godina; 40% vs. 38,5%).

Svega osam bolesnika (8,9%) primilo je manje doze ENOX/UFH – četiri ENOX u dozi 2×60 mg, jedan bolesnik u dozi 2×40 mg, a tri bolesnika primila su UFH u dozi 750 ij/h. Kod ovih bolesnika, u odnosu na bolesnike koji su dobili pune doze ENOX/UFH, registrovane su značajno češće ishemijske komplikacije ($p = 0,037$), ali ne i češća *major* krvarenja ($p = 0,372$).

Diskusija

U ESSENCE studiji¹ ENOX primenjen kod 3 171 bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris (NAP) i NSTEMI, pokazao je značajno bolju efikasnost u odnosu na primenjeni UFH (19,8% vs. 23,3%, $p = 0,016$), uz nesigurno veću incidenciju *major* krvarenja i značajno veću incidenciju ukupne incidencije krvarenja (18,4% vs. 14,2%, $p = 0,001$), najviše zbog pojave ekhimoza na mestu injekcijskih uboda. Kod malo veće grupe bolesnika sa NAP ili NSTEMI (3 910 bolesnika) u TIMI 11b studiji⁴, ishemijske komplikacije (smrtni ishod, pojava novog IM, rekurentna angina pectoris, potreba za hitnom revaskularizacijom miokarda) bile su značajno ređe kod primene ENOX u odnosu na UFH (OR 0,85; 95% CI 0,72–1,00; $p = 0,048$), takođe sa značajno češćom pojavom *major* krvarenja (2,9% vs. 1,5%, $p = 0,021$).

Kasnije studije bile su usmerene u nekoliko pravaca. Najpre, umesto odvojenih ispitivanja efikasnosti i pojave krvarenja, počinju se pratiti tzv. kompleksni parametri koji odražavaju smrtni ishod, ishemijske komplikacije i pojavu *major* krvarenja zajedno^{3, 5}! Zatim, ENOX se kod STEMI^{6–9}, počeo primenjivati zajedno sa fibrinolitičkom terapijom sa antagonistima glikoproteina IIb/IIIa^{10–13} ili sa PCI^{4–16}.

Tako, u ASSENT 3 studiji (6 095 bolesnika sa STEMI, lečenih fibrinolitičkom terapijom i amciksimbom)⁵ procenjeno je da je primena ENOX u odnosu na primenu UFH značajno ređe vodila ishemijskim komplikacijama (11,4% vs. 15,4%, $p = 0,0002$), dok je kompleksni parametar (ishemijske komplikacije sa *major* krvarenjem) takođe bio značajnije manje zastupljen (13,7% vs. 17,0%, $p = 0,0037$). U kliničkoj studiji ExTRACT-TIMI 25³, koja se smatra osnovnom studijom koja će omogućiti registraciju primene ENOX sa fibrinolitičkom terapijom kod STEMI, kod čak 20 506 bolesnika

je primena ENOX u odnosu na primenu UFH pokazala značajno veću efikasnost (smrtni ishod ili novi IM; 9,9% vs. 12,0%, $p < 0,001$), ali i značajno češću pojavu *major* krvarenja (2,1% vs. 1,4%, $p < 0,001$). Kompleksni parametar, sačinjen od broja bolesnika kod kojih je došlo do smrtnog ishoda, nefatalnog IM ili nefatalne intrakranijalne hemoragije, kod ovih bolesnika bio je značajno bolji nakon primene ENOX u odnosu na primenu UFH (10,1% vs. 12,2%, $p < 0,001$).

Rezultati naše studije nedvosmisleno su ukazali da nema značajnih razlika u odnosu na pojavu krvarenja, ishemijskih komplikacija ili smrtnog ishoda (pojedinačno ili zajedno) unutar iste starosne grupe, bez obzira na vrstu leka (ENOX vs. UFH). Razlog za ovu pojavu mogao bi se pre objasniti malim uzorkom nego istim karakteristikama ENOX/UFH. Ipak, uočljivo je da se sa primenom ENOX (ne uzimajući u obzir starost) povećava broj *nemajor* krvarenja, dok je sa primenom UFH značajno češća pojava *major* krvarenja, ishemijskih komplikacija i smrtnog ishoda. Kod bolesnika starijih od 75 godina, primena ENOX poboljšava sve posmatrane parametre (krvarenje, ishemijski događaji, smrtni ishod).

Major krvarenja nastala kao komplikacija heparinske terapije odgovaraju incidenciji pokazanoj u većim svetskim studijama (1–5%). U TETAMI studiji¹⁰ TIMI *major* krvarenja registrovana su kod 1,4%, TIMI *minor* krvarenja kod 4,2%, TIMI *loss no site* krvarenja kod 3,2%, a sva druga krvarenja kod 16,0% bolesnika koji su zbog STEMI primali ENOX. U studiji TIMI 11B⁴, u kojoj je registrovana značajno veća učestalost *major* krvarenja nakon primene ENOX kod akutnog koronarnog sindroma (ENOX vs. UFH, 2,9% vs. 1,5%, $p = 0,021$), registrovana su po tri smrtna ishoda u obe grupe – u grupi koja je primila ENOX – jedan bolesnik je umro nakon intrakranijalnog krvarenja, a dva bolesnika nakon invazivnih procedura, dok su u grupi koja je primala UFH dva bolesnika umrla od intrakranijalnog krvarenja, a jedan nakon invazivne procedure. U STEEPLE studiji¹⁶ incidencija hemoragijskih komplikacija prilikom invazivnih procedura bila je razlog preporučenih manjih doza ENOX (60 mg/12 h) kao podjednako efikasnih, a sa manjim rizikom od neželjenih krvarenja.

Među 20 studija koje su ispitivale efekte ENOX u akutnom koronarnom sindromu, jedino se u ESSENCE studiji¹ izdvaja starosna grupa od 65 godina, gde se navodi da su rezultati primene ENOX u ovoj starosnoj grupi značajno bolji u odnosu na ishemijske komplikacije, dok nema komentara u odnosu na učestalost krvarenja. Zato se u ASSENT 3 plus⁹ studiji jasno navodi da je u starosnoj grupi preko 75 godina kod bolesnika sa AIM (koji su primali i fibrinolitičku terapiju) registrovano značajno više značajnih epizoda krvarenja. Jedan od zaključaka ove studije bio je da kod bolesnika sa STEMI, lečenih fibrinolitičkom terapijom i starijih od 75 godina, treba izostaviti intravenski bolus ENOX, uz smanjenje doze održavanja do 75%.

I, na kraju, prema podacima naše studije, ENOX se dva puta češće primenjuje kod bolesnika sa 65 godina ili manje, podjednako često kod bolesnika starih 66–75 godina, dok se

gotovo 3 puta rede primenjuje u grupi bolesnika starijih od 75 godina! Takođe, primena ENOX kod bolesnika sa AIM koji su stariji od 75 godina vodi nesigifikantnom povećanju broja ishemijskih komplikacija i smrtnih ishoda. Kako u ovoj starosnoj grupi postoji povećana sklonost krvarenju, po ugledu na preporuke svetskih studija predložimo smanjenje doze ENOX, ali ne i izbegavanje njegove primene.

Zaključak

Primena enoksaparina u akutnom infarktu miokarda kod bolesnika starijih od 65 godina nije pokazala signifikantnu razliku u poređenju sa primenom nefrakcionisanog heparina, kako u odnosu na efikasnost, tako i u odnosu na pojavu neželjenih dejstava.

L I T E R A T U R A

1. *Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(7): 447–52.
2. *Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1477–88.
3. *Montalescot G, Bal-dit-Sollier C, Chibedi D, Collet JP, Soulat T, Dalby M, et al.* Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, alteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol* 2003; 91(8): 925–30.
4. *Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100(15): 1593–601.
5. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358(9282): 605–13.
6. *Simoons M, Krzemińska-Pakuła M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al.* Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23(16): 1282–90.
7. *Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Kellai M, et al.* Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3846–54.
8. *Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108(2): 135–42.
9. *Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoni Y, Regalado L, et al.* Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104(6): 648–52.
10. *Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, et al.* The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8): 1348–56.
11. *Cohen M, Theroux P, Borzák S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al.* Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144(3): 470–7.
12. *Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al.* Safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(1): 55–64.
13. *Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A; Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators.* Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003; 107(2): 238–44.
14. *Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al.* 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(1): 45–54.
15. *Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, et al.* Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105(14): 1642–9.
16. *Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1006–17.

Rad je primljen 4. XII 2006.