

Antitrombotikler (Antitrombin tedavisi)

Antithrombotics (Antithrombin therapy)

Serdar Payzin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Akut koroner sendrom fizyopatolojisinde aterosklerotik plak üzerinde oluşan trombus ana sorumlulardandır. Trombusun bertaraf edilmesinde antitrombin tedavisi, ana başlıklarından biri olmayı sürdürmektedir. Güncel antitrombin tedavisi K vitamini antagonistleri, anfraksiyone ve düşük molekül ağırlıklı heparinler, selektif faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri gibi başlıkları içermektedir. Bu başlıkların hiçbirisi bugün için tam anlamıyla yeterli olamamaktadır. Yeni antitrombin ilaçlara olduğu kadar, antitrombin ilaçlarla kombine kullanılabilecek yeni, güvenli ve güçlü antitrombotik ilaçlara olan gereksinim de hala devam etmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Özel Sayı 1: 20-4*)

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, trombus, antitrombin tedavisi

ABSTRACT

Thrombus on the atherosclerotic plaque is mainly responsible for acute coronary syndromes. Antithrombin therapy continues to be the mainstay of the therapy defeating thrombus. Up-to-date antithrombin therapy consists of vitamin K antagonists, unfractionated and low molecular heparins, direct thrombin inhibitors and selective inhibitors of factor Xa. Today, none of these drugs is effective enough in every aspect. The need for new antithrombin drugs, as well as the need for new antiplatelet drugs which can be safely and effectively used together with other antithrombin drugs, persists. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Suppl 1: 20-4*)

Key words: Acute coronary syndrome, thrombus, antithrombin therapy

Giriş

Kan, plazma içerisinde şekilli elemanlar ihtiva eden ve normal şartlarda damar içerisinde kaldığı sürece sıvı halini koruyan karmaşık bir yapı göstermektedir. Damar dışına çıktığında ise koagülasyon faktörleri, trombositler ve damar duvarının ortak çalışmalarıyla pıhtı adını verdiğimiz katı bir hal alarak kanamayı engelleyebilen çok önemli bir özelliğe sahiptir. Patolojik durumlarda damar içerisinde oluşan pıhtıya trombus adı verilmektedir. Damar içerisinde trombus oluşumu, özellikle aterosklerotik zeminde ortaya çıktığında, kardiyolojinin en önemli uğraş konularından olan akut koroner sendrom (AKS)'ların baş aktörlerinden biri olma özelliğindedir. Günümüzde AKS'ların ana bileşenlerinden birini oluşturan bu trombus ile mücadelede, koagülasyon mekanizmasına çok farklı yönlerden müdahale edebilmekteyiz (Şekil 1). Bu müdahalelerin büyük kısmı trombus oluşmadan önce yararlı sonuçlar verebilmektedir. Trombus oluşuktan sonra ise mücadele trombolitik ilaçlar ile sürdürülebilir. Akut koroner sendromlarda trombus ile savaşırken üç ana grup ilaç kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu tedavilerin içerisinde ana başlıklardan birisi olan antitrombin tedavisi bu bölümün konusunu oluşturmaktadır. Antitrombin tedavisi zaman zaman yanlış olarak antitrombotik tedavi ve bu amaçla kullanılan ilaçlar da antitrombotikler veya antikoagülanlar olarak nitelendirilmektedir. Bu yazıda antitrombin tedavisi tanımı kullanılacaktır.

Antitrombin Tedavisi

1. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini karaciğerde sentezlenen bazı koagülasyon faktörleri için mutlak gerekli bir kofaktördür. Bu vitamini antagonize eden varfarin'in kullanılması işlevsiz koagülasyon faktörleri senteziyle sonuçlanır. Varfarin ile elde edilen K vitamini antagonizması tıpta birçok alanda geleneksel olarak kullanıla gelmiş, dar terapötik sınırıyla kendine has kullanım zorlukları olsa da, halen kullanımını sürdürmekte olan nadir ilaçlardan birisidir. Antitrombin (antikoagülan) etkisi birkaç günde ortaya çıktığından AKS'ların akut dönemlerinde kullanımı bulunmamaktadır. Ancak akut dönem sonrasında kullanımında yararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir (1). Bu konuda yeni yayımlanan bir meta-analizde (2) AKS sonrasında varfarin kullanımı ile olumlu sonuçlar görülmektedir (Şekil 2).

2. Heparinler

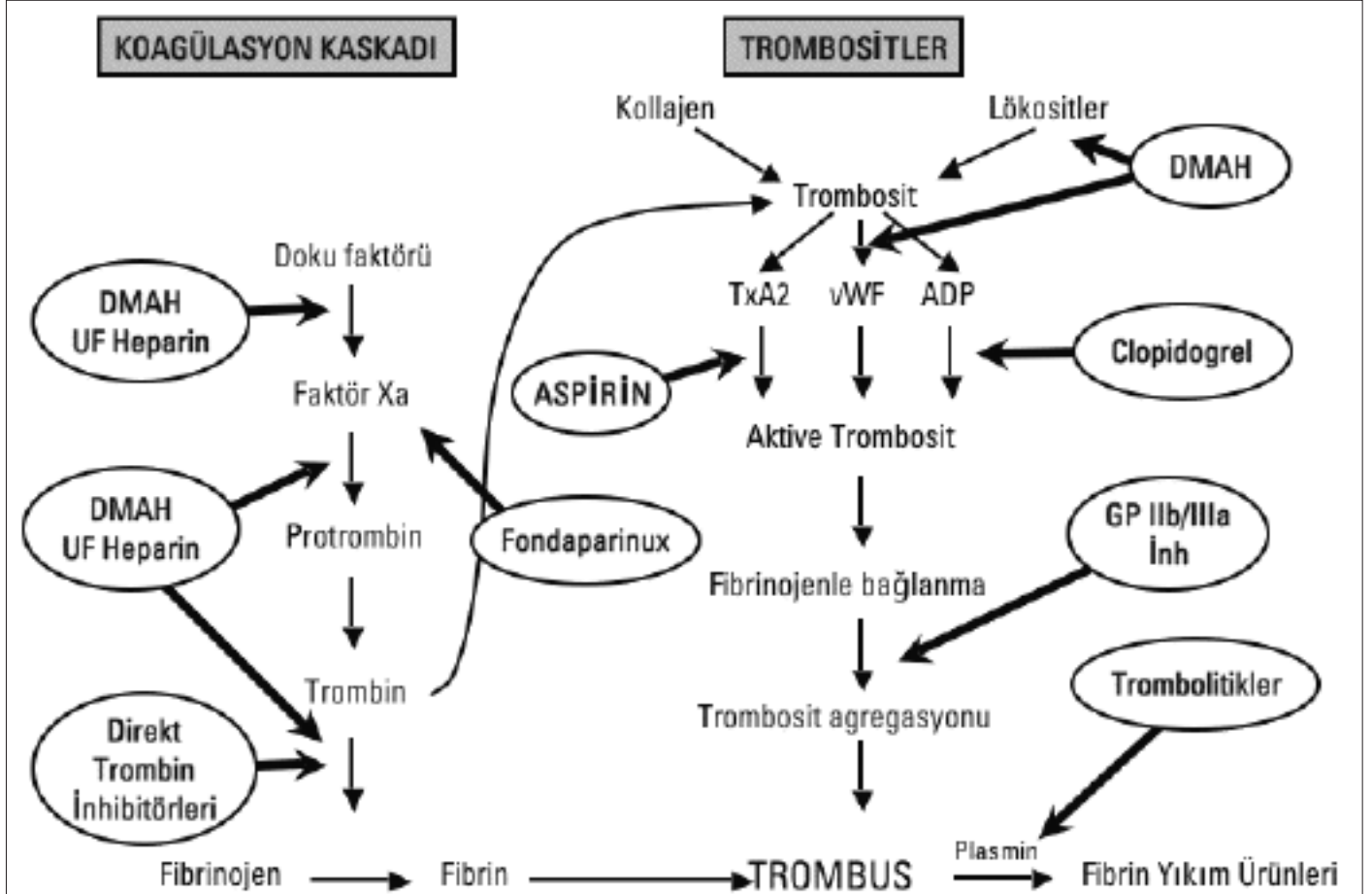
Hızlı antikoagülan özellikleri ile heparinler akut durumlarda ilk sırada seçilecek ilaç olma özelliğindedir. Heparinler etkilerini Antitrombin III (AT III) üzerinden göstermektedir. Antitrombin III doğal bir inhibitör olup trombin ve diğer bazı koagülasyon faktörlerine yavaş bir şekilde bağlanarak onları nötralize eder. Antitrombin III heparin ile bağlandığı zaman gücü neredeyse 1000 kat artmaktadır.

Heparinler molekül ağırlıklarına göre anfraksiyone (AFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak iki ayrı formda bulunurlar. Anfraksiyone değişik molekül ağırlığında (3.000-30.000) heterojen glikozaminoglikanlardan oluşmuştur. Düşük molekül ağırlıklı heparinler AFH'den kimyasal hidroliz yoluyla elde edilirler ve molekül ağırlıkları 2.000-10.000 arasındadır. Heparin AT III kompleksi trombin ile birlikte diğer bazı koagülasyon faktörlerini

de inaktive edebilmektedir, ancak bu etki diğer faktörlerde trombine göre daha azdır (Şekil 3). Ayrıca heparinlerin molekül ağırlığı azaldıkça (zincir uzunluğu azaldıkça) trombin üzerine olan etkileri azalmakta, Faktör Xa üzerine olan etkileri de artmaktadır.

Anfraksiyone Heparin

Anfraksiyone heparin antikoagülan amaçla uzun yıllardır kullanıla gelmiş bir ilaçtır. Etkileri kısa sürede ortaya çıkar. Oral kulla-

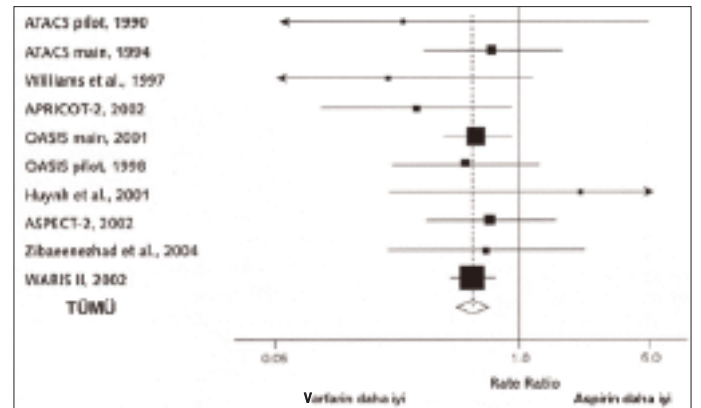


Şekil 1. Trombus oluşumunda trombositle, koagülasyon kaskadı ve bazı ilaç grupları etki yerleri

DMAH - düşük molekül ağırlıklı heparinler, GP - glikoprotein, UF - anfraksiyone (Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2003;91(suppl):3H-11H' den değiştirilerek uyarlanmıştır)

Tablo 1. Akut koroner sendromlarda trombus ile mücadelede kullanılan ilaç grupları

| AKS'larda trombus ile mücadele | |
|---|--|
| • Antitrombin tedavisi - Antikoagülanlar | |
| - K vitamini antagonistleri | |
| - Heparinler | |
| - Selektif faktör Xa inhibitörleri | |
| - Direkt Trombin inhibitörleri | |
| • Antitrombosit ilaçları | |
| - Aspirin | |
| - Tienopiridinler | |
| - Dipyridamol | |
| - GP IIb/IIIa antagonistleri | |
| • Fibrinolitikler | |
| AKS - akut koroner sendrom, GP - glikoprotein | |



Şekil 2. Akut koroner sendrom sonrasında varfarin kullanımı

(Rothberg MB, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005; 143: 241-250' den American College of Physicians/Annals of Internal Medicine izni ile basılmıştır)

nımları yoktur ve parenteral parçalı doz veya infüzyon şeklinde uygulanırlar. Anfraksiyone etkileri protamin ile nötralize edilebilir.

Anfraksiyone heparin kullanılan hastalarda antikoagülasyon düzeyini izlemede kullanılan en duyarlı ve yaygın test aktive parsiyel tromboplastin zamanıdır (aPTT). Kateter laboratuvarlarında ve perkütan girişimler sırasında yüksek doz heparin kullanılan hastalardaki izlemede daha çabuk sonuç vermesi ve yatak başı kullanıma uygun olması nedeniyle aktive pıhtılaşma zamanı (activated clotting time-ACT) testi sıklıkla tercih edilmektedir.

Anfraksiyone heparin kullanımında ortaya çıkabilen en önemli istenmeyen etkiler kanama ve heparin nedenli trombopenidir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

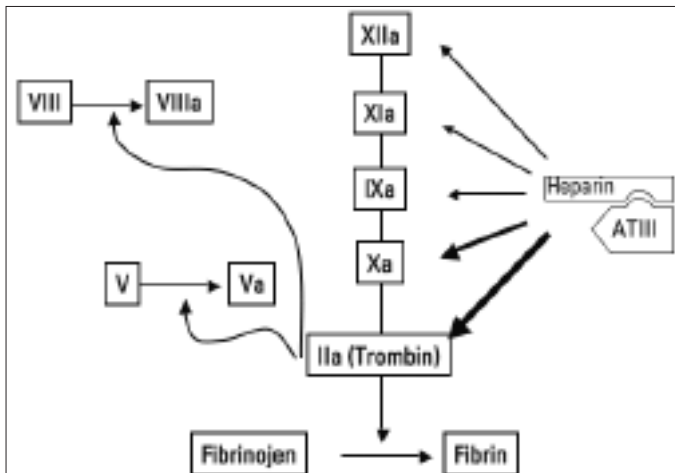
Anfraksiyone heparinden kimyasal hidroliz yoluyla elde edilen DMAH'ler AFH'ye göre bazı farklılıklar gösterirler. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin faktör Xa seçiciliği AFH'ye kıyasla daha fazladır, trombine daha az oranda bağlanırlar. Trombositlere olan etkileri de AFH'lerden daha azdır bu nedenle heparin nedenli trombopeniye daha az sebep olurlar. Biyoyararlılığı daha iyi olduğundan günlük iki doz şeklinde uygulanabilir. Doz yanıt özelliği güvenilirdir. Ancak antikoagülan etkileri protamin ile tamamen ortadan kaldırılamaz. Ayrıca renal yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılan hastaların antikoagülasyon düzeyleri çok da pratik olmayan anti faktör Xa ölçümleriyle izlenebilir.

ST yükselmesiz Akut Koroner Sendromlar ve Heparin

ST yükselmesiz akut koroner sendromlarda (NSTEMI) tedavinin ana başlıklarında birisi kuşkusuz antitrombotik tedavidir. Antitrombotik tedavide geçtiğimiz son 10 yıl içerisinde heparinler çok önemli bir yere sahip olmuşlardır. Günümüzde heparin olmadan NSTEMI tedavisi yapılamayacağı çok sayıda çalışmada ve bunların meta-analizlerinde (3, 4) gösterilmiştir (Şekil 4). ST yükselmesiz akut koroner sendromlarda AFH ve DMAH'lerin her ikisi de etkili olmaktadır. Kullanım kolaylığı açısından DMAH'lerin avantajları var gibi görünmektedir. Daha tahmin edilebilir bir antikoagülasyon, daha çok trombosit bağı FXa inhibisyonu gibi etkiler DMAH'leri de en az AFH kadar, hatta zaman zaman ondan daha etkili bir düzeye getirmektedir.

ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında konservatif tedavi yaklaşımı göz önüne alındığında bu iki farklı heparinin birbirine üstünlüğü var mıdır? Bu konuda yapılmış olan iki bu-



Şekil 3. Heparin ve AT III kompleksinin etkilediği koagülasyon faktörleri

(Hirsh J, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001;119(1 suppl):64S-94S' ten The American College of Chest Physicians/CHEST izni ile basılmıştır.)

yük çalışmanın, TIMI 11B (5) ve ESSENCE (6) çalışmalarının hastalarının birlikte değerlendirildiği bir meta-analizde (7) konservatif tedavi uygulanan NSTEMI hastalarında bir DMAH olan Enoxaparin'in daha etkili olduğu bildirilmektedir.

ST yükselmesiz Akut Koroner Sendrom ve erken perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda heparinler

ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında erken perkütan girişim uygulandığında hangi heparin daha etkilidir? Bu konuya 2004 yılında yayımlanan SYNERGY çalışması ile yanıt getirilmeye çalışılmıştır (8). Bu çalışma, erken PKG uygulanan yüksek riskli NSTEMI hastalarında (n=10.027) 12 farklı ülke ve 467 merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar 1mg/kg IV Enoxaparin 12 saat arayla ve 60 Ü/kg AFH bolus ve takiben kilolarına uygun, hedef aPTT düzeyine ulaşacak tarzda IV infüzyon tedavilerine randomize edilmişlerdir. Tedaviye hekiminin uygun gördüğü sürece devam edilmiş ve ilave olarak hekimin uygun görmesi halinde IIB/IIIA antagonistleri kullanımı cesaretlendirilmiştir. Primer sonlanım olarak otuzuncu gündeki tüm nedenlere bağlı ölüm veya ölümcül olmayan infarktüsün alındığı bu çalışmanın sonucunda Enoxaparinin AFH'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak Enoxaparin noninferiorite kriterlerini de sağlamıştı (Şekil 4). Enoxaparin grubunda majör kanama olayları AFH'ye göre anlamlı olarak artmıştı (p=0.008). Araştırmacılar yorumlarında Enoxaparinin AFH'ye üstün olmadığını ancak noninferiorite kriterlerini de sağlamış olmasıyla yüksek riskli ST yükselmesiz AKS hastalarının tedavisinde güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu belirtmektedirler.

Heparin nedenli trombopeni

Heparin tedavisinin kanama dışındaki en önemli istenmeyen etkisi heparin nedenli trombopenidir (heparin-induced thrombopeni - HIT). İmmünolojik yolla gelişen bu hastalıkta trombositlerde PF 4 ile birleşen heparin molekülüne karşı oluşan otoantikörler trombosit aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive olan trombositlerin aşırı kullanımı sonucu trombositopeni ve trombozlar ortaya çıkar. Trombozlar özellikle uçlarda belirgindir ve parmak veya ekstremite kaybına yol açabilir. Anfraksiyone heparin kullanılan hastaların %5'ine yakın bir kısmında ortaya çıkabilen bu hastalıkta heparinin kesilip alternatif antikoagülanlar ile tedaviye devam edilmesi gerekir. Heparin kullanım sırasında geçici olarak trombosit sayılarında non immünolojik nedenlerle düşüşler görülmesi sıktır. Ancak HIT de bu düşme çok belirgindir ve tedavini ilk birkaç gününde bazal seviyenin %50'sini aşan bir düşme ortaya çıkar. O nedenle heparin tedavisinde mutlaka günlük trombosit sayısı izlenmelidir ve büyük düşüşlerde HIT olasılığı göz ardı edilmemelidir. "Heparin-induced" trombopeni, DMAH tedavisi sırasında çok daha az oranlarda ortaya çıkmaktadır.

ST yükselmesiz akut koroner sendrom ve Heparinler

Günümüzde halen heparinler NSTEMI tedavisindeki vazgeçilmez yerlerini korumaktadırlar. Anfraksiyone heparin kullanımı ile ölüm ve infarktüs gelişmesinde %33'e varan bir oranda azalma gözlenmektedir (9). Doz, kullanım kolaylığı ve komplikasyonlar yönünden değerlendirildiğinde DMAH'lerin kullanımında artışların olduğu da bir gerçektir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler NSTEMI'de konservatif tedavi ve PKG yapılan hastalarda güvenli ve etkili bir alternatif olarak görülmelidir. Ancak tüm DMAH'lerin de aynı derecede etkili olamayabileceği de akılda tutulmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler içerisinde enoxaparin diğerlerine oranla daha üstün görünmektedir. Tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde hem AFH, hem de DMAH'lerin NSTEMI hastalarında bir haftanın ötesinde kullanılması ilave bir yarar sağlamamaktadır (3, 5, 10).

3. Selektif Faktör Xa inhibitörü (Fondaparinux)

Fondaparinux, AFH ve DMAH'deki AT III'e bağlanan penta-sakkarid bölümün sentetik bir analogudur. Kullanımı sırasında koagülasyon düzeyi izlenmesini gerektirmeyen bir ilaçtır. TF4 antikorları ile bir reaksiyonu olmadığı için HIT riski bulunmaz. İlk önceleri özellikle ortopedik operasyonlar sonrasındaki hastalarda derin ven trombozu profilaksisinde kullanım alanı bulan bu ilaç daha sonra akut koroner sendromlarda da denenmiştir. ST yükselmesiz akut koroner sendrom ve kararsız anginalı 20.000 hasta üzerinde gerçekleştirilen ve sonuçları ESC 2005 toplantısında sunulan OASIS-5 (11) çalışmasında yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada NSTEMI ve kararsız angina hastaları 2.5mg sc tek doz Fondaparinux ve 1mg/kg Enoxaparin 2X1 sc gruplarına randomize edilmişler ve 9, 30, 180 günlerde kanama, ölüm, MI, refrakter iske mi yönünden değerlendirilmişlerdir. Sonuçta 9. günde enoxaparin e göre inferiorite saptanmamıştır ve kanama belirgin olarak daha azdır. Birinci ve 6. aylarda da fondaparinux kolunda mortalite, majör kanama ve inme daha az bulunmuştur (12) (Şekil 5). Bu bulgular ile mortalite ve kanama açısından enoxaparin'e üstün gibi görünen fondaparinux yakın bir gelecekte NSTEMI tedavisinde yeni bir olanak sunabilecek gibi görünmektedir.

4. Direkt Trombin İnhibitörleri

Antitrombin tedavide kullanılan ilaçlarda son büyük grubu direkt trombin inhibitörleri (DTI) oluşturmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar kısaca şu şekilde özetlenebilir.

Hirudin

Tıbbi sülüklerin doğal antikoagülan yapısının rekombinant yolla elde edilmesiyle üretilen DTI'dir. Kararsız angina, NSTEMI ve STEMI'de kullanılmıştır

Bivaluridin

Hirudine benzer yapıda sentetik bir DTI'dir. Trombini reversibl olarak bağlar. Kanama riski daha az olan bir ilaçtır. Perkütan koroner girişimler sırasında kararsız angina'da ve HIT tedavisinde kullanım alanı bulmuştur.

Lepirudin

Kullanıma ilk sunulmuş olan kuvvetli bir DTI'dir. Trombin ile irreversibl bağlanma gösterdiği için yüksek kanama riskine sa-

hiptir. Etkisini geri çevirebilecek bir antidotu yoktur. Sıklıkla HIT ve HIT'e bağlı ortaya çıkan trombozlarda kullanılan bir ilaçtır. Ancak son yıllarda lepirudin kullanımı ile artan sıklıkta anafilaktik reaksiyonlar bildirilmesi nedeniyle kullanımı hakkında ciddi soru işaretleri ortaya çıkmıştır.

Argatroban

Trombin aktif bölgesine reverzibl bir şekilde bağlanan küçük bir moleküldür. "Heparin-induced" trombopeni ve PKG'ler sırasında kullanımı vardır.

Ximelagatran

Bu grubun tek oral kullanımı olan üyesidir. Serbest ve pıhtıya bağlı trombinin selektif bir inhibitörüdür. Akut koroner sendromdan ziyade diğer oral antikoagülan endikasyonlarında kullanım alanı bulmuştur. Yüksek oranda gözlenen karaciğer enzimleri yükselmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır.

Akut koroner sendromlarda direkt trombin inhibitörleri

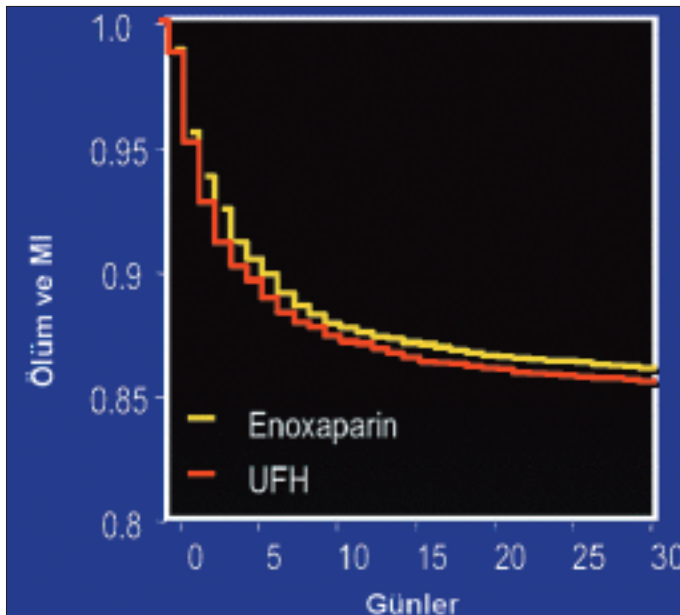
Direkt trombin inhibitörleri kararsız angina ve NSTEMI'de yoğun olarak incelenmişlerdir. Anfraksiyone heparin ile kıyaslandığında lepirudin ile 30 günlük MI ve ölüm oranları bir miktar daha iyi olmakla beraber toplam mortalitede bir fark gözlenmemektedir. Tüm hirudin çalışmalarının bir meta-analizinde kararsız angina ve NSTEMI hastalarında hirudin lehine hafif bir yarar görülmekle beraber istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır (13).

Farklı DTI'lerinin kullanıldığı 11 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz de Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group tarafından 2002 yılında yayımlanmıştır (14). Bu meta-analizde farklı DTI'lerle gerçekleştirilmiş ve 35.970 hastayı kapsayan çalışma grubu hastaları değerlendirildiğinde DTI'leri AFH'ye üstün bulunmuştur (Şekil 6).

Yine aynı grubun veritabanı kullanılarak gerçekleştirilen ve yeni yayımlanan bir meta-analizde ise (15) erken PKG yapılan hastalar incelenmişlerdir. Bu gruptaki hastaların sayısı 1596'dır. Bu meta-analizin verileri olay oranları açısından değerlendirildiğinde DTI'leri AFH'ye göre anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmektedir (p=0.0002) (Şekil 7).

ST Yükselmesiz Akut koroner Sendrom ve Antitrombin Tedavi

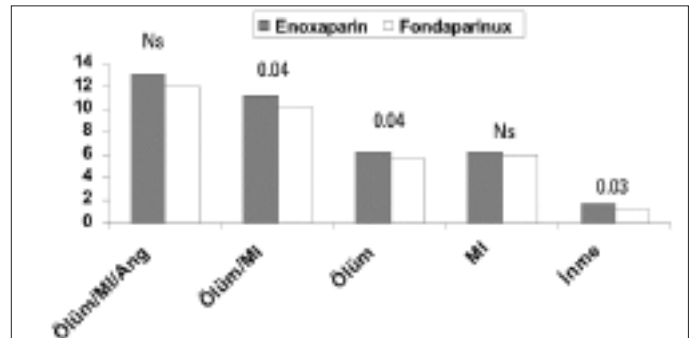
Bugünkü verilerin ışığında NSTEMI de antitrombin tedavisi değerlendirilecek olursak görünen odur ki daha iyi bir antitrombin tedaviye ve dolayısıyla yeni ilaçlara gereksinim vardır. Eldeki ilaçlarımız heparinler ve DTI ne tam anlamıyla yeterli olmakta; ne de kanama riski açısından tam anlamıyla güven sağlamaktadırlar. Bu ilaçların kullanımıyla kararsız angina ve NSTEMI'de büyük yararlar sağladığımız açıktır ancak tek başlarına bu klinik tablolarla yetersiz kalmaktadırlar. Birlikte mutlaka güçlü bir antitrom-



Şekil 4. SYNERGY çalışmasında 30 günlük sonuçlar

MI- miyokard infarktüsü, UFH - anfraksiyone heparin

(8. kaynaktan değiştirilerek uyarlanmıştır)

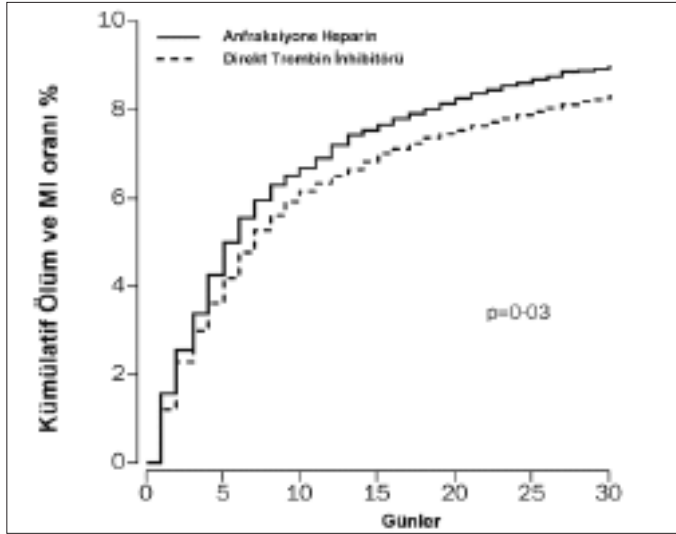


Şekil 5. OASIS-5 altıncı ay toplu sonuçlar

Ang-angina, MI- miyokard infarktüsü, Ns- anlamlı değil

(12. kaynağın verileri)

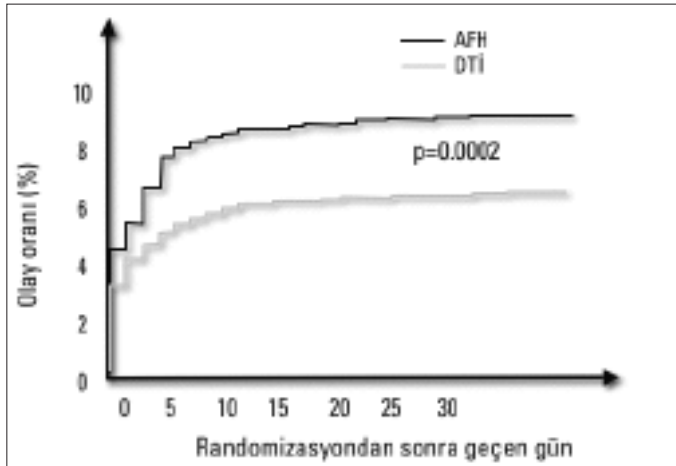
bosit tedaviye gereksinim olmaktadır. Ancak bu antitrombosit ilaç hangisi olmalıdır? GPIIb/IIIa antagonistleri mi, klopidogrel mi, yoksa yeni antitrombosit ilaçlar mı? Hangi antitrombosit ilacı hangi antitrombin ilaç ile ve hangi dozlarda kombine kullanacağımız konusu ne yazık ki henüz açıklığa kavuşmamıştır.



Şekil 6. Akut koroner sendromlarda DTI, AFH karşılaştırması. On bir çalışmanın meta-analizi

AFH - anfraksiyone heparin, DTI- direkt trombin inhibitörü

(Lancet, Volume 359, Issue 9303, Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data, Pages No 294-302, Copyright (2002)'den Elsevier'in izni ile basılmıştır)



Şekil 7. Akut koroner sendromlarda DTI'leri ve erken PKG. On bir çalışmanın meta-analizi

DTI - direkt trombin inhibitörü, PKG - perkütan koroner girişim

(Sinnaeve PR, Simes J, Yusuf S, Garg J, Mehta S, Eikelboom J, et al. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: effect in patients undergoing early percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2005; 26: 2396-403' den Oxford University Press/ European Society of Cardiology izni ile basılmıştır)

Kaynaklar

1. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anti-coagulation in addition to aspirin in unstable angina. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 475-84.
2. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: Meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005;143: 241-50.
3. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 1936-42.
4. Le Nguyen MT, Spencer FA. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the early pharmacologic management of acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Thromb Thrombolysis 2001;12: 289-95.
5. 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 TIMI 11B Trial. Circulation 1999; 100: 1593-601.
6. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997; 337: 447-52.
7. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602-8.
8. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA 2004; 292: 45-54.
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. A meta-analysis. JAMA 1996; 276: 811-5.
10. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). Circulation 1997; 96: 61-8.
11. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2005; 150:1107.
12. Population Health research MICHELANGELO: OASIS 5 website. Available at: URL: <http://www.phri.ca/oasis5/home.htm>
13. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 775-82.
14. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. Lancet 2002; 359: 294-302.
15. Sinnaeve PR, Simes J, Yusuf S, Garg J, Mehta S, Eikelboom J, et al. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: effect in patients undergoing early percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2005; 26: 2396-403.