

# Optimalizacja postępowania przeciwkrzepliwego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym z przetrwałym uniesieniem odcinka ST leczonych fibrylizacją. Badanie *Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment (ExTRACT)* – *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 25*

Commentary to the article:

Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.

Cezary Sosnowski

Samodzielną Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 1321-1324

Fibrylizacja jest uznaną metodą leczenia chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, której celem jest przywrócenie przepływu przez tętnicę wieńcową. Aktualne wytyczne towarzystw amerykańskich i europejskiego zalecają po takim leczeniu reperfuzyjnym rutynowe stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin*, UFH) przez 24–48 godz. [1, 2]. Zalecenia te są jednak oparte na nikłych dowodach, gdyż w dotychczasowych badaniach postępowanie takie nie było związane ze znamienymi korzyściami [3, 4]. Ponadto, z powodu podwyższonego ryzyka trombocytopenii i powikłań krwotocznych, chorzy leczeni UFH wymagają wnikliwego monitorowania. Pomimo stosowania leków fibrynolitycznych, UFH i kwasu acetylosalicylowego (ASA), u części chorych dochodzi do zgonu lub ponownego zawału mięśnia serca w ciągu pierwszych 30 dni. Przedłużony powyżej 48 godz. wlew i.v. UFH okazał się nieskuteczny w zapobieganiu reokluzji, dlatego też nie zaleca się jego stosowania.

Heparyny drobnocząsteczkowe (*low-molecular-weight heparins*, LMWH) są postrzegane jako poten-

cjalny zamiennik dla UFH. Ich podstawową zaletą jest przewidywalność działania przeciwkrzepliwego bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia. Inne pozytywne cechy to niższe ryzyko trombocytopenii i możliwość stosowania podskórnego.

Badanie ExTRACT-TIMI 25 zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności enoksaparyny i UFH jako leczenia wspomagającego fibrylizację u chorych z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.

## Metodyka

Było to badanie z randomizacją. Przeprowadzono je w 48 krajach, w tym w 30 ośrodkach w Polsce, od października 2002 r. do października 2005 r. Włączono do niego w sumie 20 506 chorych z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, u których planowano leczenie fibrynolityczne streptokinazą, tenekteplazą, alteplazą lub reteplazą. Chorzy musieli spełnić następujące kryteria: wiek powyżej 18 lat, spoczynkowy ból dławicowy trwający co najmniej 20 min, który wystąpił w ciągu 6 godz. przed randomizacją, w EKG uniesienie odcinka ST – o co najmniej 0,1 mV w dwóch odprowadzeniach kończyno-

---

### Adres do korespondencji:

Cezary Sosnowski, Samodzielną Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 2, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 844 06 18

wych albo o 0,2 mV w co najmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych – lub świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa. Wykluczono chorych we wstrząsie kardiogenym, z zapaleniem osierdzia, rozwarstwieniem aorty i innymi przeciwwskazaniami do leczenia fibrynolitycznego, leczonych w ciągu ostatnich 8 godz. LMWH, z rozpoznaną niewydolnością nerek (zdefiniowaną jako stężenie kreatyniny w surowicy krwi żyłnej >220  $\mu\text{mol/l}$  (2,5 mg/dl) u mężczyzn i >175  $\mu\text{mol/l}$  (2,0 mg/dl) u kobiet) i ze spodziewaną długością życia <12 mies.

Leki fibrynolityczne stosowane były w dawkach standardowych. Ponadto chorzy otrzymywali ASA 150–325 mg doustnie lub 500 mg dożylnie (jeżeli w ciągu ostatnich 24 godz. nie przyjęli co najmniej 325 mg ASA), a następnie przez co najmniej 30 dni 75–325 mg ASA w jednej dawce dobowej. Chorych przydzielono losowo do leczenia enoksaparyną lub UFH w stosunku 1:1, z uwzględnieniem zastosowanego preparatu fibrynolitycznego. Badane leki (bądź placebo) były podawane metodą podwójnej ślepej próby. Bolus UFH wynosił 60 U/kg masy ciała (maksymalnie 4000 U). Leczenie podtrzymujące wynosiło 12 U/kg masy ciała/godz. (maksymalnie 1000 U/godz.) i było stosowane co najmniej 48 godz. w takiej dawce, aby APTT był wydłużony 1,5–2,0 razy.

Dawkowanie enoksaparyny zależało od wieku i wydolności nerek. Chorzy <75. roku życia (r.ż.) otrzymywali początkowo 30 mg w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a po 15 min i następnie co 12 godz. 1,0 mg/kg masy ciała (maksymalnie 100 mg) podskórnie. U chorych  $\geq 75$  r.ż. nie stosowano wstrzyknięcia i.v., a jedynie co 12 godz. zredukowaną do 0,75 mg/kg masy ciała (maksymalnie 75 mg) dawkę podskórną. U chorych, u których wy-

liczony klirens kreatyniny wynosił poniżej 30 ml/min, dawkę enoksaparyny zmniejszono do 1,0 mg/kg masy ciała co 24 godz. s.c. Leczenie enoksaparyną kontynuowano przez 8 dni lub do wypisu ze szpitala.

Przezkórne interwencje wieńcowe mogły być wykonane w trybie pilnym w razie nieskutecznej fibrynolizy lub nawrotu niedokrwienia/zawału mięśnia serca albo w trybie planowym po upływie co najmniej 48 godz. od randomizacji. Chorzy ci otrzymywali dodatkowe dawki leczenia przeciwkrzepliwego.

Główny punkt końcowy został zdefiniowany jako zgon lub niezakończony zgonem nawrót zawału mięśnia serca, które wystąpiły w ciągu 30 dni od randomizacji. Wielkość krwawienia była klasyfikowana na podstawie kryteriów skali TIMI.

## Wyniki

Analiza objęta w sumie 20 479 (99,7%) chorych leczonych fibrynolitycznie, z czego 79,5% tenekteplazą, alteplazą lub reteplazą, a jedynie 20,2% streptokinazą. Mediana czasu od początku objawów do podania leku fibrynolitycznego wynosiła 3,2 godz. Mediana czasu leczenia enoksaparyną wynosiła 7,0 dni, a UFH 2,0 dni, zaś mediana długości hospitalizacji 10 dni. 74,3% chorych było leczonych zachowawczo, angioplastykę (PCI) wykonano u 23,0% (u 2,8% ratunkową PCI), a pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) u 2,8%.

Główny punkt końcowy (zgon lub nawrót zawału serca) wystąpił u 9,9% chorych przypisanych do leczenia enoksaparyną, w porównaniu z 12,0% w grupie UFH (ryzyko względne niższe o 17%,  $p < 0,001$ ), przy czym to

Tabela I. Punkty końcowe w 30-dniowej obserwacji

	Enoksaparyna (N=10 256) n (%)	UFH (N=10 223) n (%)	RW (95% CI)	p
<b>w ciągu 48 godz.</b>				
zgon lub zawał	478 (4,7)	531 (5,2)	0,90 (0,80–1,01)	0,08
zgon	383 (3,7)	390 (3,8)	0,98 (0,85–1,12)	0,76
zawał	95 (0,9)	141 (3,8)	0,67 (0,52–0,87)	0,002
pilna rewaskularyzacja	74 (0,7)	96 (0,9)	0,77 (0,57–1,04)	0,09
zgon, zawał, pilna rewaskularyzacja	548 (5,3)	622 (6,1)	0,88 (0,79–0,98)	0,02
<b>w ciągu 8 dni</b>				
zgon lub zawał	740 (7,2)	954 (9,3)	0,77 (0,71–0,85)	<0,001
zgon	559 (5,5)	605 (5,9)	0,92 (0,82–1,03)	0,15
zawał	181 (1,8)	349 (3,4)	0,52 (0,43–0,62)	<0,001
pilna rewaskularyzacja	145 (1,4)	247 (2,4)	0,59 (0,48–0,72)	<0,001
zgon, zawał, pilna rewaskularyzacja	874 (8,5)	1181 (11,6)	0,74 (0,68–0,80)	<0,001
<b>w ciągu 30 dni</b>				
zgon lub zawał	1017 (9,9)	1223 (12,0)	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
zgon	708 (6,9)	765 (7,5)	0,92 (0,84–1,02)	0,11
zawał	309 (3,0)	458 (4,5)	0,67 (0,58–0,77)	<0,001
pilna rewaskularyzacja	213 (2,1)	286 (2,8)	0,74 (0,62–0,88)	<0,001
zgon, zawał, pilna rewaskularyzacja	1199 (11,7)	1479 (14,5)	0,81 (0,75–0,87)	<0,001

95% CI – przedział 95% ufności, UFH – heparyna niefrakcjonowana, RW – ryzyko względne

relatywne obniżenie ryzyka pojawiało się dopiero w ciągu 8 dni (Tabela I). Było ono istotne statystycznie w większości zdefiniowanych podgrup (Tabela II). Szczególne dodatkowe korzyści ze stosowania enoksaparyny w porównaniu z UFH odnotowano u chorych leczonych PCI (obniżenie ryzyka względnego o 23%,  $p=0,001$ ).

Duże powikłania krwotoczne obserwowano u 2,1% leczonych enoksaparyną w porównaniu z 1,4% UFH ( $p<0,001$ ), co w przeliczeniu na ryzyko względne dało wzrost o 53% (Tabela III). Częstość krwawień śródczaszkowych była podobna w obu grupach i wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,7% ( $p=0,14$ ). Punkt końcowy złożony ze zgonu, nawrotu zawału serca lub niezakończonego zgonem krwawienia śródczaszkowego wystąpił u 10,1% leczonych enoksaparyną i u 12,2% leczonych UFH ( $p<0,001$ ).

Autorzy wnioskują, że u chorych otrzymujących fibrynolizę w przebiegu OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, leczenie enoksaparyną w czasie całej hospitalizacji w porównaniu z UFH stosowaną przez 48 godz. jest bardziej efektywne w zapobieganiu zgonom i nawrotom zawału serca, skutkuje jednak wzrostem częstości dużych powikłań krwotocznych.

## Komentarz

Warto jeszcze raz podkreślić, że w badaniu tym leczenie enoksaparyną w porównaniu z UFH związane

było w ciągu 30 dni obserwacji z obniżeniem o 2,1% częstości występowania zgonu i ponownego zawału mięśnia serca oraz ze zwiększeniem o 0,7% częstości dużych krwawień. Łatwo obliczyć, że aby zapobiec jednemu zgonowi lub nawrotowi zawału, enoksaparynę należy zastosować w miejsce UFH u ok. 50 chorych, ryzykując jedno więcej powikłanie krwotoczne na ok. 150 leczonych. Na te niewątpliwie pozytywne rezultaty mogły jednak, przynajmniej częściowo, wpłynąć następujące fakty. W badaniu nie uczestniczyli chorzy z niewydolnością nerek, a ponadto w obawie przed powikłaniami krwotocznymi dawka enoksaparyny (nie UFH) została znacznie obniżona u chorych  $>75$ . r.ż. i z mierną dysfunkcją nerek. A właśnie grupa chorych w tym wieku odniosła najmniejsze korzyści z zamiany UFH na enoksaparynę (Tabela I) – nie można wykluczyć, że z powodu zbyt niskich dawek enoksaparyny. Być może wyniki byłyby inne, gdyby dawkowanie leku było uzależnione jedynie od klirensu kreatyniny, a nie od wieku?

Mimo że w badaniach wcześniejszych nie odnotowano istotnych korzyści z przedłużonego  $>48$  godz. stosowania UFH po leczeniu fibrynolitycznym, nie można wykluczyć wpływu czynnika czasu stosowania poszczególnych heparyn na otrzymane wyniki badania EXTRACT-TIMI 25. Bliższa ich analiza zdaje się to potwierdzać, gdyż szczególny wzrost częstości niekorzyst-

**Tabela II.** Częstość występowania głównego punktu końcowego oraz obniżenie ryzyka względnego w różnych podgrupach

Podgrupa	Liczba chorych	Częstość występowania punktu końcowego (%)		Obniżenie ryzyka względnego
		UFH	enoksaparyna	
płeć				
mężczyźni	15 696	10,1	8,2	18
kobiety	4 783	18,3	15,4	16
wiek				
$<75$ lat	17 947	9,9	7,9	20
$\geq 75$ lat	2 532	26,3	24,8	6*
lokalizacja zawału				
ściana przednia	8 933	14,0	12,5	11
inna	11 400	10,2	7,9	23
cukrzyca				
nie	17 189	11,1	9,2	17
tak	3 060	17,1	13,6	21
przebyty zawał serca				
nie	17 745	11,1	9,2	17
tak	2 659	17,8	14,3	20
środek fibrynolityczny				
streptokinaza	4 139	11,8	10,2	13*
specyficzny dla fibryny	16 283	12,0	9,8	18
czas objawy–leczenie				
$<$ mediany	9 899	11,3	8,7	23
$\geq$ mediany	10 394	12,5	11,0	12
ogółem	20 479	12,0	9,9	17

\* NS

Tabela III. Powikłania krwotoczne

	Enoksaparyna (N=10 176) n (%)	UFH (N=10 151) n (%)	RW (95% CI)	p
<b>w ciągu 48 godz.</b>				
duże krwawienia, w tym śródczaszkowe	146 (1,4)	101 (1,0)	1,44 (1,12–1,86)	0,004
krwawienia śródczaszkowe	68 (0,7)	56 (0,6)	1,21 (0,85–1,72)	0,29
małe krwawienia	159 (1,6)	122 (1,2)	1,30 (1,03–1,64)	0,028
duże lub małe krwawienia razem	301 (3,0)	219 (2,2)	1,37 (1,15–1,63)	<0,001
<b>w ciągu 8 dni</b>				
duże krwawienia, w tym śródczaszkowe	185 (1,8)	124 (1,2)	1,49 (1,19–1,87)	<0,001
krwawienia śródczaszkowe	81 (0,8)	62 (0,6)	1,30 (0,94–1,81)	0,11
małe krwawienia	236 (2,3)	162 (1,6)	1,45 (1,19–1,77)	<0,001
duże lub małe krwawienia razem	415 (4,1)	279 (2,7)	1,48 (1,28–1,72)	<0,001
<b>w ciągu 30 dni</b>				
duże krwawienia, w tym śródczaszkowe	211 (2,1)	138 (1,4)	1,53 (1,23–1,89)	<0,001
krwawienia śródczaszkowe	84 (0,8)	66 (0,7)	1,27 (0,92–1,75)	0,14
małe krwawienia	260 (2,6)	184 (1,8)	1,41 (1,17–1,70)	<0,001
duże lub małe krwawienia razem	464 (4,6)	315 (3,1)	1,47 (1,28–1,69)	<0,001

95% CI – przedział 95% ufności, UFH – heparyna niefrakcjonowana, RW – ryzyko względne

nych zdarzeń sercowych u chorych z grupy UFH miał miejsce po upływie 48 godz. od randomizacji, a więc po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego.

Ponadto, w przeciwieństwie do obecnej praktyki, u niewielkiego odsetka chorych w czasie hospitalizacji stosowano kłopidogrel – jedynie u 27,2% leczonych enoksaparyną i u 28,7% UFH ( $p=0,01$ ). Badane grupy nie były więc porównywalne. Mimo że leczeni UFH częściej otrzymywali skojarzone leczenie dwoma lekami antyagregacyjnymi, rzadziej obserwowano u nich powikłania krwotoczne. Należy przypuszczać, że kłopidogrel stosowany był głównie u chorych leczonych PCI. Większość tych procedur była wykonywana planowo, a więc już po zaprzestaniu leczenia UFH, co mogło mieć wpływ na częstość powikłań, gdyż chorzy ci otrzymywali jedynie leczenie przeciwkrzepliwe okotozabiegowe, a jego wybór pozostawiono operatorom. Szkoda, że autorzy nie przedstawili częstości powikłań krwotocznych w podgrupie chorych leczonych ASA w skojarzeniu z kłopidogrelem.

Subpopulacja leczonych PCI została wydzielona do badania PCI EXTRACT-TIMI 25, którego wyniki wstępnie zaprezentowano na Światowym Kongresie Kardiologicznym w Barcelonie. Autorzy wykazali, że leczenie enoksaparyną w porównaniu z UFH związane było z obniżeniem częstości występowania zgonu i nawrotu zawału serca z 13,8% do 10,7%, co w przeliczeniu na ryzyko względne daje jego obniżenie o 23% ( $p=0,001$ ). Częstość powikłań krwotocznych (w tym krwawień śródczaszkowych) wynosiła odpo-

wiednio 1,4% i 1,6% (NS), a udarów mózgu 0,3% i 0,9% (RR=0,30;  $p=0,006$ ). W komentarzu prof. Michael Gibson wyraził przekonanie, że na podstawie tych wyników dotychczasowe zalecenia stosowania UFH u chorych z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST kierowanych do PCI zostaną zmodyfikowane.

#### Piśmiennictwo

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
3. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 551-6.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 3855-67.

## Nowe spojrzenie na leczenie trombolityczne zawału serca

prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Oddział Kliniczny Kardiologii, Szpital Grochowski, Warszawa



Standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w grupie chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest heparyna niefrakcjonowana (UFH).

W metaanalizie Eikelbooma i wsp. [1] wykazano, że heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) podawane wraz z leczeniem fibrynolitycznym w porównaniu z UFH istotnie zmniejszają częstość ponownych zawałów, nie wpływając istotnie na częstość zgonów. Wynik tej metaanalizy został potwierdzony w badaniu ExTRACT-TIMI 25. Wydłużone leczenie enoksaparyną okazało się skuteczniejsze niż 2-dobowe leczenie UFH. Kosztem tej lepszej skuteczności była większa częstość poważnych powikłań krwotocznych w grupie leczonej enoksaparyną. W podgrupie chorych leczonych niepierwotną angioplastyką (PCI) enoksaparyna także okazała się skuteczniejsza, a różnica częstości poważnych powikłań krwotocznych nie była istotna.

Czy enoksaparyna stanie się standardowym lekiem przeciwkrzepliwym w STEMI? Niewątpliwie może osiągnąć tę pozycję w grupie chorych leczonych fibrynolitycznie i w grupie leczonych za pomocą niepierwotnej PCI. Większa częstość powikłań krwotocznych, mimo stosowania zredukowanych dawek enoksaparyny, ogranicza jej podawanie do chorych z niższym ryzykiem krwawień.

Lekiem bezpieczniejszym pod względem zagrożenia krwawieniem okazał się fondaparinux, pośredni inhibitor czynnika Xa. Lek ten został zarejestrowany do stosowania w prewencji zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i jest w trakcie rejestracji do leczenia ostrych zespołów wieńcowych. W badaniu OASIS-5 [2] w grupie chorych z NSTEMI wykazano jego identyczną skuteczność w porównaniu z enoksaparyną w okresie 9 dni z istotnie mniejszą częstością powikłań krwotocznych, co przełożyło się na mniejszą częstość zgonów i łącznie zgonów, zawałów lub udarów w okresie 30 i 180 dni. W badaniu OASIS-6 [3] w całej grupie STEMI fondaparinux był skuteczniejszy niż UFH lub placebo, a częstość powikłań krwotocznych była podobna. W analizie podgrup fondaparinux okazał się skuteczniejszy u chorych leczonych fibrynolitycznie lub nieleczonych reperfuzyjnie. Nie stwierdzono jednak jego przewagi w grupie leczonej pierwotną PCI.

Badania ExTRACT-TIMI 25, OASIS-5 i OASIS-6 wskazały na znaczenie powikłań krwotocznych. Zwróciły uwagę, że poszukiwanie większej skuteczności leków przeciwkrzepli-

wych powinno być zrównoważone dążeniem do obniżenia ryzyka powikłań krwotocznych. Spośród leków o podobnej skuteczności leki bezpieczniejsze mogą istotnie poprawiać rokowanie. Badania ExTRACT-TIMI 25 i OASIS-5 zwróciły także uwagę na konieczność obniżenia i zróżnicowania dawek enoksaparyny w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek i ryzyka powikłań krwotocznych.

Na podstawie wyników badań ExTRACT-TIMI 25 i OASIS-6 można proponować następujące leczenie przeciwkrzepliwie w różnych grupach STEMI:

- z leczeniem fibrynolitycznym – enoksaparyna (u chorych mniej zagrożonych krwawieniem, także u leczonych niepierwotną PCI) lub fondaparinux (u wszystkich chorych, a przede wszystkim u chorych wyższego ryzyka powikłań krwotocznych);
- bez leczenia reperfuzyjnego – fondaparinux;
- z pierwotną PCI – UFH.

Pozytywne wyniki przedłużonego podawania enoksaparyny lub fondaparinuxu sugerują potencjalną korzyść takiego leczenia, prawdopodobnie w grupie chorych bez reperfuzyji lub z powikłaną PCI (rozwarstwienie, skrzeplina). Konkretne ustalenie wskazań do przedłużonego leczenia i jego wyników wymaga jednak przeprowadzenia nowych badań. Tak więc wyniki omawianych badań przyniosły znaczny postęp i zwiększenie wyboru sposobów leczenia przeciwkrzepliwego w STEMI. Jednakże nadal dla chorych leczonych za pomocą pierwotnej PCI pozostaje stary niedoskonały standard – UFH. Na horyzoncie pojawia się bivalirudyna, bezpośredni inhibitor trombiny, której wstępne badania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa. Lek ten jest oceniany w STEMI w badaniu HORIZON.

### Piśmiennictwo

1. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 3855-67.
2. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
3. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.