

EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN ANTIKOAGULAN PADA SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST

EFFICACY AND SAFETY OF ANTICOAGULANT IN NON ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES

Dina Catur Hapsari¹⁾, Suwaldi²⁾, Wara Kusharwanti³⁾

¹⁾ Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada

²⁾ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

³⁾ Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta

ABSTRAK

Sindroma koroner akut (SKA) disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dengan kebutuhan oksigen di miokardium. Terapi antikoagulan pada SKA dapat mengurangi kejadian kardiovaskuler, tetapi juga sangat berhubungan dengan risiko pendarahan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas dan keamanan antikoagulan fondaparinux dibandingkan enoxaparin pada SKA tanpa elevasi segmen ST. Penelitian ini menggunakan desain kohort. Data dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis periode Januari 2012 sampai Desember 2013. Subyek penelitian adalah pasien SKA tanpa elevasi segmen ST yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah subyek sebanyak 120 pasien yang dibagi ke dalam dua kelompok. Data dianalisis secara deskriptif, kuantitatif, dan statistik menggunakan uji Chi-square. Hasil akhir efektivitas (pasien yang tidak mengalami infark miokard atau iskemik berulang) terjadi pada 45 pasien (75%) pada kelompok fondaparinux dan 40 pasien (66,7%) pada kelompok enoxaparin ($p=0,315$; $RR=1,125$; $95\% \text{ CI } 0,893-1,417$). Tidak terdapat perbedaan signifikan pada efektivitas fondaparinux dan enoxaparin (nilai $p >0,05$). Hasil akhir keamanan (pasien yang tidak mengalami pendarahan minor) terjadi pada 49 pasien (81,7%) pada kelompok fondaparinux dan 39 pasien (65%) pada kelompok enoxaparin ($p=0,039$; $RR=1,256$; $95\% \text{ CI } 1,007-1,567$). Terdapat perbedaan signifikan pada keamanan fondaparinux dan enoxaparin (nilai $p <0,05$). Pendarahan mayor tidak ditemukan pada kelompok fondaparinux dan enoxaparin. Efektivitas fondaparinux sama dengan enoxaparin, tetapi keamanan fondaparinux lebih baik dibandingkan enoxaparin pada pasien SKA tanpa elevasi segmen ST.

Kata kunci: SKA tanpa elevasi segmen ST, enoxaparin, fondaparinux

ABSTRACT

Acute coronary syndromes (ACS) are caused by imbalance oxygen supply and oxygen demand in myocardium. Anticoagulant in ACS can reduce cardiovascular events, but also associated with risk of bleeding. The objective of this study was to assess efficacy and safety of fondaparinux and enoxaparin in non ST segment elevation ACS. This study was performed using a cohort design. The data were collected retrospectively during January 2012 to December 2013. The subjects were non ST segment elevation ACS patients considering the inclusion and exclusion criteria. The number of subjects was 120 patients that divided into 2 groups. The data were processed descriptively and quantitatively, and analyzed statistically using Chi-square test. The efficacy end points (patients who didn't experience myocardial infarction or recurrent ischemic) occurred in 45 patients (75%) in fondaparinux group and 40 patients (66,7%) in enoxaparin group ($p=0,315$; $RR=1,125$; $95\% \text{ CI } 0,893-1,417$). No significant difference was found in efficacy between fondaparinux versus enoxaparin ($p \text{ value } >0,05$). The safety end points (patients who didn't experience minor bleeding) occurred in 49 patients (81,7%) in fondaparinux group and 39 patients (65%) in enoxaparin group ($p=0,039$; $RR=1,256$; $95\% \text{ CI } 1,007-1,567$). Significant difference was found in safety between fondaparinux versus enoxaparin ($p \text{ value } <0,05$). Major bleeding wasn't found in fondaparinux and enoxaparin groups. The efficacy of fondaparinux is similar with enoxaparin, but the safety of fondaparinux is better than enoxaparin in patients with non ST segment elevation ACS.

Keywords: non ST segment elevation acute coronary syndromes, enoxaparin, fondaparinux

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau penyakit kardiovaskuler saat ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di negara maju dan berkembang. Salah satu manifestasi

klinis PJK adalah Sindroma Koroner Akut (SKA) tanpa elevasi segmen ST (TESST). Terapi SKA TESST meliputi empat kategori, yaitu obat antiiskemia, antiplatelet, antikoagulan, dan tindakan revaskularisasi koroner (Bassand dkk., 2007). Berdasarkan pedoman, terapi antikoagulan yang direkomendasikan pada pasien SKA TESST antara lain fondaparinux dan enoxaparin (Anderson dkk., 2013; Hamm dkk., 2011).

Korespondensi:

Dina Catur Hapsari, S.Farm., Apt.

Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada

Jl. Sekip Utara Yogyakarta

Email : dinacatur@gmail.com

HP : 0856 4394 3139

Menurut *European Medicines Agency* (EMA), kriteria efikasi penggunaan antikoagulan pada SKA TESST dikaitkan dengan tujuan terapi yaitu mencegah kejadian morbiditas, kematian, dan infark miokard. Kriteria efikasi dapat dilihat dari penurunan kejadian mortalitas, infark miokard baru, dan *refractory angina pectoris*. Kriteria keamanan antikoagulan dapat dilihat dari berkurangnya kejadian pendarahan, trombositopenia, efek terhadap variabel laboratorium, dan efek terhadap penyakit penyerta (Committee for Proprietary Medical Products, 2000).

Hasil penelitian OASIS-5 tentang perbandingan efektivitas dan keamanan fondaparinux dengan enoxaparin pada pasien SKA TESST menunjukkan bahwa efektivitas fondaparinux sama dengan enoxaparin (jumlah kematian, miokard infark, dan refraktori iskemik), sedangkan untuk keamanan, jumlah pendarahan mayor lebih sedikit ditemukan pada pasien yang menggunakan fondaparinux (Yusuf dkk., 2006). Penelitian farmakoekonomi yang mengambil data dari OASIS-5 juga menunjukkan bahwa fondaparinux lebih *cost-effective* dibanding enoxaparin (Sculpher dkk., 2009). Penelitian mengenai penggunaan enoxaparin dan *unfractionated heparin* (UFH) pada penanganan UA/NSTEMI menunjukkan bahwa enoxaparin lebih baik dibanding UFH dalam menurunkan jumlah kematian dan kejadian iskemik jantung tanpa menyebabkan peningkatan rata-rata pendarahan mayor secara signifikan (Antman dkk., 1999).

METODE

Penelitian menggunakan desain penelitian kohort retrospektif. Data diambil secara *nonprobability consecutive sampling* melalui penelusuran terhadap rekam medik pasien SKA tanpa elevasi segmen ST (UA/NSTEMI) yang mendapatkan antikoagulan fondaparinux dan

enoxaparin di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta selama bulan Januari 2012 hingga Desember 2013. Total subyek yang digunakan adalah 120 pasien dan dibagi ke dalam 2 kelompok masing-masing 60 pasien. Efektivitas dilihat dari jumlah pasien yang tidak mengalami infark miokard, sedangkan keamanan dilihat dari jumlah pasien yang tidak mengalami pendarahan mayor dan minor.

Kriteria inklusi terdiri dari (1) pasien SKA yang mendapatkan fondaparinux atau enoxaparin; (2) pria dan wanita usia ≥ 18 tahun; (3) pasien dirawat > 2 hari di rumah sakit. Kriteria eksklusi terdiri dari (1) pasien dengan rekam medik tidak lengkap; (2) pasien SKA tanpa elevasi segmen ST yang mendapatkan antikoagulan lebih dari satu macam; (3) pasien menderita penyakit keganasan/kanker; (4) pasien dirujuk ke RS lain; (5) pasien gagal ginjal.

Data karakteristik dasar pasien dihitung secara deskriptif dan kuantitatif untuk mengetahui rata-rata, standar deviasi, dan proporsinya. Perbandingan efektivitas (jumlah pasien yang tidak mengalami infark miokard dan iskemik berulang) dan keamanan (jumlah pasien yang tidak mengalami pendarahan mayor dan minor) dianalisis menggunakan *Chi-Square test*. Dalam penelitian ini menggunakan interval kepercayaan 95% dan taraf signifikan 5%. Hasil dikatakan berbeda bermakna jika nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien sindroma koroner akut tanpa elevasi segmen ST (SKA TESST) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebanyak 120 pasien, terdiri dari 60 pasien yang mendapatkan antikoagulan fondaparinux dan 60 pasien yang mendapatkan antikoagulan enoxaparin. Karakteristik dasar subyek pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien SKA TESST yang mendapatkan fondaparinux dan enoxaparin

Karakteristik	Fondaparinux	Enoxaparin
Usia (tahun)	61,27 \pm 11,75	61,72 \pm 12,33
Jenis kelamin		
Laki-laki	42 (70%)	37 (61,7%)
Wanita	18 (30%)	23 (38,3%)
Diagnosis		

Tabel I. (Lanjutan)

Karakteristik	Fondaparinux	Enoxaparin
NSTEMI	44 (73,3%)	46 (76,7%)
UA	16 (26,7%)	14 (23,3%)
TDS (mmHg)	147,53 ± 28,97	155,92 ± 31,90
TDD (mmHg)	87,10 ± 16,38	89,50 ± 19,30
Nadi (kali/menit)	94,38 ± 25,64	85,08 ± 19,79
SCr (mg/dL)	1,23 ± 0,76	1,10 ± 0,37
Penyakit komorbid		
Hipertensi	25 (41,7%)	26 (43,3%)
Dislipidemia	6 (10,0%)	2 (3,3%)
DM	15 (25,0%)	19 (31,7%)
CHF	15 (25,0%)	6 (10,0%)
Obat selama di rumah sakit		
Antiplatelet	60 (100%)	60 (100%)
- Tunggal	4 (6,7%)	3 (5,0%)
- Kombinasi dua	56 (93,3%)	57 (95,0%)
Nitrat	45 (75,0%)	31 (51,7%)
ACE inhibitor	18 (30,0%)	14 (23,3%)
ARB	15 (25,0%)	17 (28,3%)
Beta blocker	13 (21,7%)	22 (36,7%)
CCB	7 (11,7%)	13 (21,7%)
Statin	44 (73,3%)	49 (81,7%)
Dosis fondaparinux		
2,5 mg/24 jam	60 (100%)	
Dosis enoxaparin		
40 mg/12 jam		11 (18,3%)
60 mg/12 jam		49 (81,7%)
Durasi antikoagulan (hari)	4,27 ± 1,01	4,24 ± 0,92
LOS (hari)	6,43 ± 2,92	7,23 ± 2,19

Keterangan: NSTEMI = *non ST elevation myocardial infarction*, UA = *unstable angina*, TDS = tekanan darah sistolik, TDD = tekanan darah diastolik, SCr = serum kreatinin, DM = diabetes melitus, CHF = *congestive heart failure*, ARB = *angiotensine receptor blocker*, CCB = *calcium channel blocker*, LOS = *length of stay*, p = nilai signifikansi antara kelompok fondaparinux dan enoxaparin

Dosis fondaparinux yang digunakan di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta dalam penanganan SKA TESST adalah 2,5 mg sekali sehari secara subkutan, sedangkan dosis enoxaparin adalah 40 mg (BB <50 kg) atau 60 mg (BB >50 kg) tiap 12 jam secara subkutan. Dosis enoxaparin yang direkomendasikan adalah 1 mg/kg BB dua kali sehari (Hamm dkk., 2011). Klirens enoxaparin tergantung pada berat badan, oleh karena itu penyesuaian dosis berdasarkan berat badan direkomendasikan untuk meminimalkan variabilitas antar pasien terhadap paparan obat dan risiko pendarahan (Bruno dkk., 2003). Fondaparinux dan enoxaparin diberikan selama 3 sampai 5 hari. Pasien dengan diagnosa NSTEMI diberikan antikoagulan selama 5 hari, sedangkan UA diberikan antikoagulan selama 3 hari.

Hasil perbandingan hasil akhir efektivitas dan keamanan fondaparinux dibandingkan enoxaparin pada pasien SKA

TESST selama perawatan di rumah sakit dapat dilihat pada tabel 2. Hasil akhir efektivitas dilihat dari jumlah pasien yang tidak mengalami infark miokard dan iskemik berulang. Jumlah pasien yang tidak mengalami infark miokard pada kelompok fondaparinux sebanyak 57 pasien (95%) dan kelompok enoxaparin sebanyak 53 pasien (88,3%) ($p=0,186$; $RR=1,075$; 95% CI 0,965 – 1,199). Perbedaan jumlah pasien yang tidak mengalami iskemik berulang yaitu 48 pasien (80%) pada kelompok fondaparinux dan 44 pasien (73,3%) pada kelompok enoxaparin ($p=0,388$; $RR=1,091$; 95% CI 0,895 – 1,330). Jumlah pasien yang tidak mengalami infark miokard atau iskemik berulang, pada kelompok fondaparinux terdapat 45 pasien (75%), sedangkan pada kelompok enoxaparin terdapat 40 pasien (66,7%) ($p=0,315$; $RR=1,125$; 95% CI 0,893 – 1,417). Hasil analisis statistik menunjukkan nilai $p > 0,05$; hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna

pada hasil akhir efektivitas antara kelompok fondaparinux dan enoxaparin.

Perbandingan hasil akhir keamanan dilihat dari jumlah pasien yang tidak mengalami pendarahan minor, pada kelompok fondaparinux sebanyak 49 pasien (81,7%) tidak mengalami pendarahan minor, sedangkan pada kelompok enoxaparin sebanyak 39 pasien (65%) ($p=0,039$; $RR=1,256$; 95% CI 1,007 – 1,567). Hasil penelitian menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok fondaparinux dan enoxaparin ($p < 0,05$). $RR=1,256$ memiliki arti bahwa bahwa pasien SKA TESST yang mendapatkan fondaparinux memiliki risiko untuk tidak mengalami pendarahan minor 1,256 kali lebih besar dibandingkan enoxaparin. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya kejadian pendarahan mayor pada kelompok fondaparinux dan enoxaparin. Apabila terjadi pendarahan minor maka penggunaan antikoagulan untuk sementara ditunda atau dihentikan, tetapi pada beberapa pasien juga dilakukan penghentian sementara penggunaan antiplatelet. Antiplatelet dan antikoagulan merupakan terapi mendasar pada pasien SKA, keduanya mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Akan tetapi penurunan kejadian iskemik yang didapatkan dari kedua obat tersebut juga disertai dengan peningkatan risiko komplikasi pendarahan (Singh dkk., 2014).

Pasien SKA mempunyai hubungan yang erat dengan kejadian pendarahan, kematian, dan infark miokard berulang. Hasil dokumentasi menunjukkan bahwa pasien SKA yang mengalami pendarahan mayor mempunyai kemungkinan 60% lebih besar terjadinya kematian selama di rumah sakit dan 5 kali lebih besar terjadinya kematian selama 1 tahun (35,9% dibanding 7,4% pada pasien tanpa pendarahan mayor). Kejadian infark miokard dalam setahun juga 5 kali lebih besar ditemukan pada pasien dengan pendarahan mayor (Moscucci dkk., 2003; Segev dkk., 2005).

Pasien usia lanjut, wanita, anemia, disfungsi ginjal, SKA risiko tinggi, diabetes, hipertensi, dan pasien yang menjalani prosedur invasif memiliki risiko sangat tinggi untuk mengalami pendarahan (Fitchett, 2007). Risiko pendarahan meningkat pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (*renal insufficiency*). Hasil penelitian meta analisis enoxaparin menunjukkan adanya risiko relatif kejadian pendarahan mayor pada pasien *severe renal insufficiency* 2,25 kali (95% CI 1,19-4,27) dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal normal (Lim dkk., 2006; Sohal dkk., 2006). Penelitian Fox dkk (2007) menunjukkan adanya perbedaan kejadian pendarahan mayor antara fondaparinux dengan enoxaparin pada pasien dengan $GFR < 58$ mL/menit/1,73 m². Faktor-faktor yang mempengaruhi pendarahan minor pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel III.

Tabel II. Perbandingan efektivitas dan keamanan kelompok fondaparinux dan enoxaparin

<i>Outcome</i>	Fondaparinux	Enoxaparin	<i>p</i>	RR	95% CI
<u>Efektivitas</u>					
Tidak infark miokard	57 (95,0%)	53 (88,3%)	0,186	1,075	0,965 – 1,199
Tidak iskemik berulang	48 (80,0%)	44 (73,3%)	0,388	1,091	0,895 – 1,330
Tidak infark miokard atau iskemik berulang	45 (75,0%)	40 (66,7%)	0,315	1,125	0,893 – 1,417
<u>Keamanan</u>					
Tidak pendarahan mayor	60 (100%)	60 (100%)			
Tidak pendarahan minor	49 (81,7%)	39 (65%)	0,039*	1,256	1,007 – 1,567

Keterangan: * = nilai $p < 0,05$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok secara statistik

Tabel III. Faktor yang Mempengaruhi Pendarahan Minor pada Kelompok Fondaparinux dan Enoxaparin (n=32 pasien)

Faktor yang mempengaruhi	Rata-rata/Jumlah	Persentase
Usia (tahun)	64,44 ± 11,51	
- <65 tahun	13 pasien	40,6%
- ≥65 tahun	19 pasien	59,4%
Wanita	16 pasien	50%
Cl _{CR} (mL/menit)	59,47 ± 26,32	
- Cl _{CR} ≥60 mL/menit	10 pasien	34,5%
- Cl _{CR} 30-59 mL/menit	17 pasien	58,6%
- Cl _{CR} <30 mL/menit	2 pasien	6,9%

Tabel III. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pendarahan Minor pada Kelompok Fondaparinux dan Enoxaparin (n=32 pasien) (Lanjutan)

Faktor yang mempengaruhi	Rata-rata/Jumlah	Persentase
Diabetes	10 pasien	31,3%
Hipertensi	15 pasien	46,9%

Tabel IV. Kriteria Pendarahan Minor yang Terjadi pada Kelompok Fondaparinux dan Enoxaparin (n=32 pasien)

Kriteria pendarahan minor	Jumlah (pasien)
Hematuria	27
Batuk darah	2
Pendarahan di tempat injeksi	2
Mimisan	1
Melena	1
Sklera kemerahan	1

Tabel V. Onset Munculnya Pendarahan Minor pada Kelompok Fondaparinux dan Enoxaparin (32 pasien)

Onset munculnya pendarahan	Jumlah (pasien)
Hari ke-1	8
Hari ke-2	7
Hari ke-3	5
Hari ke-4	7
Hari ke-5	2
Hari ke-6	2
Hari ke-7	1

Dari total 120 pasien, jumlah pasien yang mengalami pendarahan minor sebanyak 32 pasien. Dari data kelompok enoxaparin yang mengalami pendarahan minor, terdapat 3 pasien (15,8%) yang mendapatkan dosis enoxaparin berlebihan. Penelitian Lapointe dkk menjelaskan adanya perbedaan signifikan kejadian pendarahan dan kematian pada pasien yang mendapatkan dosis enoxaparin berlebihan dibandingkan dengan dosis enoxaparin yang tepat (Lapointe dkk., 2007). Kriteria pendarahan minor yang terjadi pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 4. Rata-rata onset munculnya pendarahan minor pada 32 pasien dalam penelitian ini terjadi pada hari ke-2,94 (SD=1,68) dengan rentang antara hari ke-1 hingga hari ke-7 setelah pemberian enoxaparin atau fondaparinux dosis pertama (Tabel 5). Hasil penelitian ini mempunyai kesamaan dengan hasil penelitian OASIS-5. Jumlah pasien yang mengalami pendarahan minor lebih sedikit

ditemukan pada kelompok fondaparinux dibandingkan enoxaparin, jumlah kejadian infark miokard dan iskemik berulang antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Pada penelitian ini jumlah pasien yang mengalami pendarahan minor pada kelompok fondaparinux dibandingkan enoxaparin adalah 11 pasien (18,3%) dibanding 21 pasien (35%). Kejadian infark miokard pada kelompok fondaparinux dan enoxaparin sebanyak 3 pasien (5%) dan 7 pasien (11,7%). Kejadian iskemik berulang terjadi pada 13 pasien fondaparinux dan 16 pasien enoxaparin.

KESIMPULAN

Penggunaan antikoagulan fondaparinux dan enoxaparin pada pasien SKA tanpa elevasi segmen ST memiliki efektivitas yang sama, tetapi fondaparinux memiliki keamanan yang lebih baik dibandingkan enoxaparin.

DAFTAR PUSTAKA

Anderson, J.L., Adams, C.D., Antman, E.M., Bridges, C.R., Califf, R.M., Casey, D.E., dkk., 2013. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for The Management of

Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of*

- the American College of Cardiology*, **61**: 179–347.
- Antman, E.M., McCabe, C.H., Gurfinkel, E.P., Turpie, A.G., Bernink, P.J., Salein, D., dkk., 1999. 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*, **100**: 1593–1601.
- Bassand, J.P., Hamm, C.W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernandez, F., dkk., 2007. Guidelines For The Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **28**: 1598–1660.
- Bruno, R., Baille, P., Retout, S., Vivier, N., Veyrat, C., Sanderink, G.J., dkk., 2003. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Enoxaparin in Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **56**: 407–414.
- Committee for Proprietary Medical Products, 2000. 'Points to Consider on The Clinical Investigation of New Medicinal Products for The Treatment of Acute Coronary Syndrome (ACS) Without Persistent ST-Segment Elevation'. European Medicines Agency, London.
- Fitchett, D., 2007. The Impact of Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes: How to Optimize The Benefits of Treatment and Minimize The Risk. *The Canadian Journal of Cardiology*, **23**: 663–671.
- Fox, K.A.A., Bassand, J.-P., Mehta, S.R., Wallentin, L., Theroux, P., Piegas, L.S., dkk., 2007. Influence of Renal Function on The Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Annals of Internal Medicine*, **147**: 304–310.
- Hamm, C.W., Bassand, J.-P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., dkk., 2011. ESC Guidelines For The Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *European Heart Journal*, **32**: 2999–3054.
- Lapointe, N.M.A., Chen, A.Y., Alexander, K.P., Roe, M.T., Pollack, C.V., Jr, Lytle, B.L., dkk., 2007. Enoxaparin Dosing and Associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients with Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Archives of Internal Medicine*, **167**: 1539–1544.
- Lim, W., Dentali, F., Eikelboom, J.W., dan Crowther, M.A., 2006. Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. *Annals of Internal Medicine*, **144**: 673–684.
- Moscucci, M., Fox, K.A., Cannon, C.P., Klein, W., Lopez, J., Montalescot, G., dkk., 2003. Predictors of Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*, **24**: 1815–1823.
- Sculpher, M.J., Lozano-Ortega, G., Sambrook, J., Palmer, S., Ormanidhi, O., Bakhai, A., dkk., 2009. Fondaparinux Versus Enoxaparin in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Short-Term Cost and Long-Term Cost-Effectiveness Using Data From the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *American Heart Journal*, **157**: 845–852.
- Segev, A., Strauss, B.H., Tan, M., Constance, C., Langer, A., Goodman, S.G., dkk., 2005. Predictors and 1-Year Outcome of Major Bleeding in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Insights from The Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *American Heart Journal*, **150**: 690–694.
- Singh, D., Gupta, K., dan Vacek, J.L., 2014. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **81**: 103–114.
- Sohal, A.S., Gangji, A.S., Crowther, M.A., dan Treleaven, D., 2006. Uremic Bleeding: Pathophysiology and Clinical Risk Factors. *Thrombosis Research*, **118**: 417–422.
- Yusuf, S., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Afzal, R., Pogue, J., Granger, C.B., dkk., 2006. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, **354**: 1464–1476.