- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

Rassegne

Le eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute: risultati acquisiti e nuove prospettive

Fabrizio Ugo, Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia, Dipartimento del Cuore, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore", Parma

Key words:
Acute coronary syndromes; Enoxaparin; Low-molecular-weight heparin.

Plaque disruption and thrombosis are the most important pathogenetic mechanisms of acute coronary syndrome (ACS). Although unfractionated heparin (UFH) was the standard antithrombotic agent for the treatment of ACS, low-molecular-weight heparins (LMWH) are an effective alternative antithrombotic therapy for its more favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and several clinical advantages. Some studies have assessed LMWH in comparison with UFH in patients with ACS, but enoxaparin is the only LMWH to have demonstrated significant clinical and economic benefits in this setting of patients.

A recent meta-analysis of ESSENCE, TIMI 11B trial, INTERACT, A to Z and SYNERGY studies has shown that enoxaparin is more effective than UFH in preventing the combined endpoint of death or myocardial infarction in ACS without ST-segment elevation. Moreover, the results of ENTIRE-TIMI 23, ASSENT-3 and the recent ExTRACT-TIMI 25 have demonstrated that adjunctive antithrombotic therapy with enoxaparin, compared with UFH, reduces the composite endpoint of all-cause mortality or non-fatal reinfarction within 30 days in patients with ST-elevation myocardial infarction who are eligible to receive fibrinolytic therapy.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (12): 771-779)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 24 novembre 2006; nuova stesura l'1 dicembre 2006; accettato il 4 dicembre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Ugo

U.O. di Cardiologia
Dipartimento del Cuore
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore"
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
ugo.fabrizio@libero.it

Introduzione

È noto che la rottura della placca aterosclerotica, complicata dalla successiva sovrapposizione trombotica, rappresenta il principale meccanismo patogenetico della sindrome coronarica acuta (SCA). La trombosi coronarica dipende dalla cooperazione di due meccanismi: l'attivazione piastrinica, responsabile della formazione del *core* trombotico, e l'attivazione della cascata coagulativa che determina la stabilizzazione del trombo e l'occlusione della coronaria. La conoscenza di questi meccanismi ha portato allo sviluppo di due approcci terapeutici, entrambi estremamente importanti nel trattamento delle SCA: la terapia antipiastrinica e la terapia anticoagulante che sarà oggetto di approfondimento in questo articolo.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'eparina non frazionata (ENF) nel trattamento delle SCA con e senza sopraslivellamento del tratto ST. L'ENF presenta però diversi limiti farmacodinamici e farmacocinetici, oggi superati grazie all'utilizzo delle nuove eparine a basso peso molecolare (EBPM). I risultati emersi dai trial clinici randomizzati di confronto tra ENF ed EBPM, hanno recentemente dimostrato la maggiore efficacia terapeutica di una di queste ultime, l'enoxaparina, facendone pertanto il farmaco antitrombotico di prima scelta nel trattamento delle SCA.

Eparina non frazionata e sindromi coronariche acute

L'introduzione dell'ENF nel trattamento delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST è basata sugli studi di Theroux et al.[1,2], nei quali l'importanza terapeutica dell'ENF è evidenziata dalla maggiore efficacia del trattamento combinato con eparina più aspirina, e comprovata dalla tendenza alla riacutizzazione di eventi coronarici dopo la sospensione del trattamento endovenoso. Una successiva metanalisi di sei studi randomizzati, che hanno confrontato l'uso dell'ENF più aspirina vs aspirina da sola nei pazienti con angina instabile, ha dimostrato una riduzione del 33% di morte o infarto ad un follow-up di 2-12 settimane[3].

Nell'ambito delle SCA con sopraslivellamento del tratto ST, sebbene il ruolo dell'ENF sia meno consolidato per l'assenza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

di trial randomizzati *ad hoc*, tuttavia diversi studi clinici[4] hanno dimostrato che il trattamento con ENF, mantenendo livelli di tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) compresi tra 50 e 70 s, è associato ad una minore incidenza di eventi coronarici futuri.

Sulla base di questi risultati le linee guida europee[5] raccomandano, con classe di evidenza IB, l'uso dell'ENF nel trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. La terapia eparinica deve prevedere un bolo di 60 UI/kg, con un massimo di 4000 UI, e una successiva infusione endovenosa per 12-48 h con una dose di 12 UI/kg/h, per un massimo di 1000 UI/h; il valore target di aPTT deve essere compreso nel range 50-70 s e deve essere monitorato dal primo momento, e successivamente a 3, 6, 12 h e poi ogni 24 h dall'inizio del trattamento. In realtà, ciò che si osserva nella pratica clinica è una concreta difficoltà a mantenere in range terapeutico i pazienti in trattamento con ENF: ciò accade infatti in meno del 25% delle rilevazioni, con oscillazioni che raggiungono anche valori al limite superiore del range stesso, con un conseguente importante aumento del rischio emorragico.

Oltre a questa problematica, l'ENF presenta dei limiti farmacodinamici e farmacocinetici che rendono ragione della sua difficoltà di gestione nelle unità di terapia intensiva.

I principali *limiti farmacodinamici* sono a) l'eparina agisce mediante dei cofattori (antitrombina III, cofattore eparinico II) e per questo non è in grado di inibire la trombina legata alla fibrina all'interno del trombo[6]; b) la sua attività è antagonizzata dai monomeri della fibrina, che si generano nella lisi spontanea; c) non è in grado di inibire l'attivazione piastrinica indotta dalla trombina; mentre i *limiti farmacocinetici* sono a) scarsa biodisponibilità dovuta al legame non specifico con molte proteine plasmatiche (fibronectina, vitronectina, fattore piastrinico 4, ecc.) e con le cellule endoteliali e del sangue[7,8]. Questo spiega l'imprevedibilità dell'effetto dose-risposta di questo farmaco tra soggetti diversi e, poiché alcune di queste proteine sono "proteine di fase acuta", anche in uno stesso soggetto; b) inattivazione da parte di inibitori plasmatici (eparinasi e fattore piastrinico 4); c) necessità di uno stretto monitoraggio laboratoristico, mediante misurazione dei valori di aPTT, per la scarsa prevedibilità dell'effetto dose-risposta e per lo stretto range terapeutico.

Da qui l'esigenza di avere a disposizione molecole in grado di superare i limiti sopra evidenziati e di dare risposte terapeutiche di efficacia e di sicurezza[9].

Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare: caratteristiche a confronto

Le EBPM derivano dall'ENF attraverso differenti processi di depolimerizzazione chimica o enzimatica che determinano la formazione di frammenti con un peso molecolare compreso tra 4000 e 6500 dalton. L'azione antitrombotica delle EBPM, come quella dell'ENF, è mediata dal legame con l'antitrombina III.

Mentre l'inibizione del fattore Xa richiede che l'eparina si leghi soltanto all'antitrombina III, l'inattivazione del fattore IIa richiede che l'eparina contenga almeno 18 unità saccaridiche per poter legare oltre all'antitrombina III anche la trombina. Poiché soltanto il 25% delle EBPM è costituito da frammenti con più di 18 unità saccaridiche, queste presentano rispetto all'ENF una maggiore attività antitrombotica (anti-Xa) e una minore attività anticoagulante (anti-IIa). Le differenti EBPM hanno un rapporto di attività anti-Xa/anti-IIa che varia, a seconda della molecola, da 2:1 a 4:1, rispetto al rapporto di attività di 1:1 dell'ENF. Le EBPM non vengono inibite dal fattore piastrinico 4 e presentano un minore legame con le proteine plasmatiche e con le cellule ematiche ed endoteliali. Ciò determina una maggiore biodisponibilità (90 vs 30-35%), un più prevedibile effetto dose-risposta e una maggiore emivita plasmatica. Per tale motivo possono essere somministrate in dose fissa mediante una o due somministrazioni sottocutanee al giorno e non richiedono un monitoraggio laboratoristico[10,11]. Le EBPM presentano inoltre una minore interferenza con la funzionalità piastrinica e con la permeabilità vascolare che potrebbe spiegare il minor rischio di complicanze emorragiche rispetto all'ENF (Tabella 1). Oltre alla minore incidenza di complicanze emorragiche maggiori, diversi studi hanno anche dimostrato una minore incidenza di trombocitopenia immune da eparina e di osteoporosi[11].

Come già accennato, le EBPM derivano dalla depolimerizzazione di catene di eparina ottenuta mediante l'utilizzo di metodiche diverse (ad esempio precipitazione con etanolo, deaminazione con acido nitroso, ecc.); di queste, la depolimerizzazione parziale e controllata con un estere benzilico – utilizzata per la produzione di enoxaparina – garantisce, tramite un processo di β-eliminazione, la produzione di miscele omogenee di catene, preservando su ognuna di esse i siti di legame per l'antitrombina III[10].

I differenti processi di produzione delle EBPM rendono ragione del fatto che, a fronte di un meccanismo d'azione comune, le EBPM presentino caratteristiche biologiche, biochimiche e, conseguentemente, farmacologiche differenti; da queste ultime deriva il diverso profilo di efficacia/tollerabilità posseduto da ciascuna EBPM, tanto da rendere queste molecole non intercambiabili nella pratica clinica[12].

A riprova di ciò sta il fatto che, ad esempio, enoxaparina – la EBPM più studiata nell'ambito delle SCA – sia l'unica ad aver dimostrato una superiore efficacia rispetto all'ENF, nelle SCA sia senza che con sopraslivellamento del tratto ST[13,14].

Sulla base di queste evidenze cliniche, enoxaparina è attualmente l'unica raccomandata per il trattamento delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST dalle linee guida American College of Cardiology/American

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

Tabella 1. Caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche dell'eparina non frazionata (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM).

Caratteristiche	ENF	EBPM
Peso molecolare (dalton)	12 000-15 000	4000-6500
Unità saccaridiche	40-50	13-22
Attività anti-Xa/anti-IIa	1/1	2-4/1
Inattivazione del fattore Xa piastrinico	Lieve	Marcata
Neutralizzazione da parte del FP4	Sì	No
Inibizione della generazione di trombina nel PRP	++	+++
Inibizione del fattore IIa	Sì	No
Rilascio TFPI	+	++
Legame alle proteine plasmatiche	Marcato	Minimo o nullo
Legame all'endotelio	Moderato	Minimo o nullo
Biodisponibilità (%)	30-35	90
Biodisponibilità a basse dosi	Scarsa	Buona
Interazione con la funzionalità piastrinica	++++	++
Incremento della permeabilità vascolare	Sì	No
Aumento del sanguinamento microvascolare	++++	++
Monitoraggio aPTT	Necessario	Non necessario
Antidoto/solfato di protamina	++	+

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato; FP4 = fattore piastrinico 4; PRP = plasma ricco di piastrine; TFPI = inibitore della via del fattore tissutale.

Heart Association[15], in attesa che queste recepiscano anche i più recenti risultati nell'ambito delle SCA con sopraslivellamento del tratto ST.

Eparine a basso peso molecolare e sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Sulla base degli studi clinici condotti, ad oggi le uniche EBPM ad avere ottenuto l'indicazione nelle SCA sono enoxaparina, dalteparina e nadroparina.

Le prime esperienze cliniche nell'ambito delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST sono state condotte con dalteparina, attraverso gli studi FRISC e FRISC II, in cui il farmaco è stato confrontato verso placebo. Nello studio FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease), 1506 pazienti ricoverati per angina instabile sono stati randomizzati a ricevere dalteparina 120 UI/kg 2 volte al giorno o placebo per 6 giorni; successivamente la dose di dalteparina veniva ridotta a 7500 UI 1 volta al giorno per 6-7 settimane. I risultati dello studio hanno evidenziato un beneficio clinico nella fase acuta (controllo a 6 giorni), che tuttavia veniva perso nel follow-up; infatti, a 150 giorni l'incidenza dell'endpoint primario era sovrapponibile nei due gruppi dalteparina e placebo[16]. Nello studio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease), condotto in Scandinavia, 2457 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dalteparina 120 UI/kg 2 volte al giorno o placebo per 3 mesi: i risultati hanno evidenziato un beneficio con dalteparina a 30 giorni, non più presente a 3 mesi[17]. Solo con lo studio FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study) (1482 pazienti con angina instabile), è stato realizzato il confronto tra dalteparina ed ENF, che non ha fatto emergere alcuna differenza tra i due trattamenti, neppure nella fase acuta[18].

Nel 2002, un sottogruppo dello studio GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) ha confrontato circa 900 pazienti trattati con dalteparina con 8000 trattati con ENF. Anche da questa analisi non è emersa per dalteparina alcuna differenza rispetto all'ENF, né nei pazienti trattati con abciximab né in quelli trattati con placebo[19].

Lo studio FRAX.I.S. (Fraxiparine in Acute Ischaemic Syndrome) ha invece valutato il trattamento con nadroparina, arruolando circa 3500 pazienti con angina instabile, randomizzati ad essere trattati con nadroparina 86 UI/kg 2 volte al giorno per 6-14 giorni o ENF per 6 giorni. I risultati dello studio non hanno fatto rilevare alcuna differenza tra i due trattamenti[20].

L'EBPM con il maggior numero di studi clinici nelle SCA senza sopraslivellamento ST, e l'unica ad aver dimostrato superiore efficacia verso ENF, resta tuttavia enoxaparina.

Lo studio ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) ha confrontato il trattamento con ENF nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST. Questo studio ha dimostrato che il trattamento con enoxaparina della durata media di 3 giorni, determina una riduzione statisticamente significativa di morte, reinfarto e angina ricorrente, che rappresentavano l'endpoint primario dello studio, a 14 giorni (16.6 vs 19.8%, p = 0.02), 30 giorni (19.8 vs 23.3%, p = 0.02) e ad 1 anno (32 vs 35.7%, p = 0.02). Nel gruppo trattato con enoxaparina si è rilevata una maggiore incidenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

complicanze emorragiche minori, mentre non si osservavano differenze significative nell'incidenza di emorragie maggiori[21].

Nello studio TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction) il trattamento con enoxaparina (30 mg in bolo seguita da 1 mg/kg 2 volte al giorno) ha determinato, rispetto al trattamento con ENF, una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte, reinfarto e necessità di rivascolarizzazione urgente ad un follow-up di 14 giorni (14.2 vs 16.6%, p = 0.114)[22].

Una successiva metanalisi dei risultati degli studi ESSENCE e TIMI 11B ha confermato che il trattamento con enoxaparina, rispetto a quello con ENF, determina nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST una riduzione statisticamente significativa di morte e reinfarto ad un follow-up di 8, 14 e 43 giorni (4.1 vs 5.3%, p = 0.02; 5.2 vs 6.5%, p = 0.02; 7.1 vs 8.6%, p = 0.02)[23] (Figura 1).

Ulteriori studi sono stati successivamente condotti per verificare se l'efficacia e la tollerabilità di enoxaparina fossero consistenti con l'evoluzione delle strategie di trattamento, che hanno visto un sempre maggiore ricorso all'angioplastica e all'impiego di nuove classi di farmaci. In quest'ottica, lo studio INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment) era finalizzato a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con enoxaparina e inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa (eptifibatide) vs ENF e inibitori delle GPIIb/IIIa nei pazienti con SCA ad alto rischio. In questo studio i pazienti randomizzati al trattamento con enoxaparina hanno presentato ad un follow-up di 30 giorni una riduzione significativa di incidenza di morte e reinfarto (5 vs 9%, p = 0.03) che rappresentava l'endpoint primario dello studio e una riduzione importante, anche se non statisticamente significativa, dell'endpoint composito di morte, reinfarto e ischemia ricorrente (8 vs 13%, p = 0.06). Nei pazienti trattati con enoxaparina si rileva una minor incidenza di complicanze emorragiche maggiori (1.8 vs 4.6%, p = 0.03) a fronte di una maggiore incidenza di emorragie minori (30.3 vs 20.8%, p = 0.003%)[24].

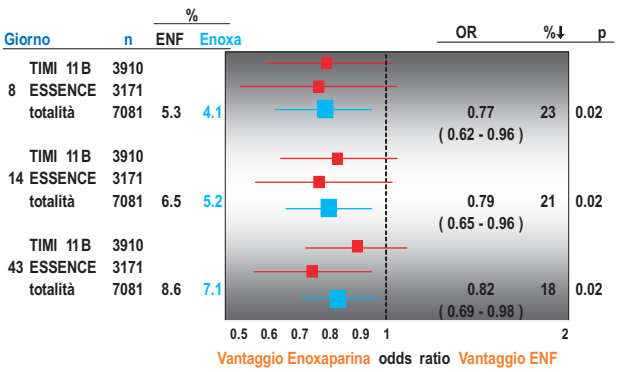

Figura 1. *Metanalisi degli studi ESSENCE-TIMI 11B. Confronto tra enoxaparina ed eparina non frazionata (ENF): incidenza di morte o infarto miocardico non fatale. OR = odds ratio.*

Nello studio A to Z, 3987 pazienti con angina instabile o SCA senza sopraslivellamento del tratto ST trattati con aspirina e tirofiban sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina o ENF. Il trattamento con enoxaparina ha dimostrato a 7 e 30 giorni una riduzione di morte, reinfarto e ischemia ricorrente (8.4 vs 9.4%) anche se non statisticamente significativa. Per quanto riguarda le complicanze emorragiche, in questo studio il trattamento con enoxaparina ha causato una maggiore incidenza di emorragie maggiori (0.9 vs 0.4%, p = 0.076) che non si è tuttavia tradotto in un significativo aumento di trasfusioni (21 vs 15%, p = 0.4). Ciò potrebbe essere spiegato dai particolari criteri utilizzati per definire i sanguinamenti maggiori[25].

Lo studio SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) confrontava il trattamento con enoxaparina rispetto a ENF nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST ad alto rischio trattati con un precoce approccio invasivo. Sulla totalità della casistica l'endpoint primario di morte e reinfarto al follow-up a 30 giorni non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento; tuttavia, nel gruppo di pazienti che non avevano ricevuto farmaci antitrombotici prima della randomizzazione o che erano stati randomizzati a ricevere lo stesso farmaco usato in precedenza, l'incidenza dell'endpoint primario si è ridotta del 18% nel gruppo trattato con enoxaparina e tale effetto si è mantenuto anche ad un follow-up di 6 mesi. Non è stata inoltre dimostrata tra i due trattamenti nessuna importante differenza nell'incidenza di eventi ischemici durante la procedura di rivascolarizzazione percutanea, comprendendo l'insuccesso della procedura (3.6 vs 3.4%), la trombosi subacuta (1.3 vs 1.7%) e la necessità di rivascolarizzazione urgente mediante bypass (0.3%)[26,27].

In una recente metanalisi di tutti questi studi, Petersen et al.[28] hanno evidenziato che ad un follow-up a 30 giorni non vi è una differenza statisticamente significativa in termini di mortalità tra il trattamento con enoxaparina e quello con ENF (3 vs 3%) e vi è una lieve ma non significativa differenza di morte e reinfarto (10.1 vs 11%). Coerentemente con quanto dimostrato nello studio SYNERGY, prendendo in considerazione esclusivamente i pazienti che non avevano ricevuto terapia antitrombotica prima della randomizzazione, si è però osservata un'importante riduzione di circa il 19% di morte e reinfarto a 30 giorni (8 vs 9.4%), in assenza di un significativo aumento delle complicanze emorragiche maggiori (Figura 2)[28].

Sulla base di questi risultati di confronto diretto tra enoxaparina e ENF, una apposita Task Force di cardiologi ha stabilito che per i pazienti che vengono sottoposti a procedure interventistiche entro 8 h dall'ultima somministrazione sottocutanea di enoxaparina non è necessario nessun trattamento antitrombotico addizionale, mentre se decorrono più di 8 h è necessaria una dose addizionale di enoxaparina di 0.3 mg/kg e.v. indipendentemente dalla contemporanea somministrazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

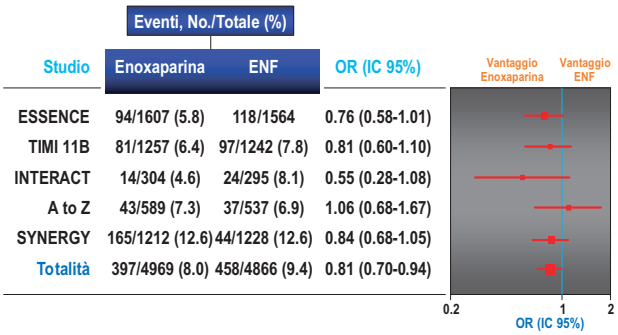

Figura 2. *Metanalisi di Petersen et al.[28], modificata. Efficacia di enoxaparina in confronto ad eparina non frazionata (ENF) nei pazienti che non avevano ricevuto terapia eparinica prima della randomizzazione: incidenza di morte o infarto miocardico a 30 giorni. IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.*

o meno di un inibitore delle GPIIb/IIIa. Per i pazienti trattati con ENF, è necessario un supplemento di 50 UI/kg se il paziente sta ricevendo un inibitore delle GPIIb/IIIa o di 60 UI/kg in assenza di trattamento con inibitori delle GPIIb/IIIa (Figura 3). Altro dato estremamente importante che emerge da questi studi è l'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori legato al *crossover* da un trattamento eparinico all'altro, pratica clinica che è pertanto da evitare in modo assoluto.

Eparine a basso peso molecolare e sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST

Nell'ambito del trattamento fibrinolitico delle SCA con sopraslivellamento del tratto ST, l'uso di un anticoagulante è reso ancor più necessario dall'effetto protrombotico dei farmaci fibrinolitici. Questa azione protrombotica è dovuto a tre meccanismi principali:
1) la lisi della fibrina espone trombina libera, disponibile per la formazione di nuovo trombo;
2) azione proaggregante piastrinica diretta dei fibrinolitici;
3) i fibrinolitici, mediante l'attivazione della plasmina, sono in grado di attivare indirettamente il fattore V, che insieme al calcio e al fattore X sulla superficie piastrinica, genera nuova trombina.

In questo ambito, le EBPM studiate sono enoxaparina e, limitatamente ad un unico studio, reviparina. È stato infatti recentemente condotto in Cina e India uno studio di ampie dimensioni con reviparina in confronto a placebo. In questo studio (CREATE, Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment), che ha incluso circa 15 000 pazienti con infarto miocardico acuto, reviparina ha ridotto del 13% l'incidenza dell'endpoint principale dello studio, costituito dalla combinazione di decessi, infarti miocardici ed eventi cerebrovascolari sia a 7 che a 30 giorni rispetto al placebo[29]. Questi favorevoli risultati dovranno tuttavia necessariamente essere supportati da ulteriori studi condotti con questo farmaco in Europa e negli Stati Uniti, per poter validare le risultanze ottenute in paesi così differenti per epidemiologia e strategie terapeutiche.

Diversi invece sono stati gli studi che hanno confrontato il trattamento con enoxaparina a quello con ENF in questo particolare setting di pazienti.

Lo studio HART II (Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy II)[30] ha valutato la riperfusione coronarica a 90 min in 400 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST trattati con aspirina e attivatore tissutale del plasminogeno che ricevevano per almeno 3 giorni ENF o enoxaparina. I risultati dello studio hanno dimostrato una maggiore percentuale di riperfusione a 90 min, valutata come flusso TIMI 2 e 3, nei pazienti randomizzati al trattamento con enoxaparina rispetto a quelli trattati con ENF (80.1 vs 75.1%, p = NS). La percentuale di riocclusione ad 1 settimana è stata superiore nei pazienti trattati con ENF (da flusso TIMI 2-3 a flusso TIMI 0 o 1: 9.8 vs 5.9%; da flusso TIMI 3 a flusso TIMI 0 o 1: 9.1 vs 3.1%).

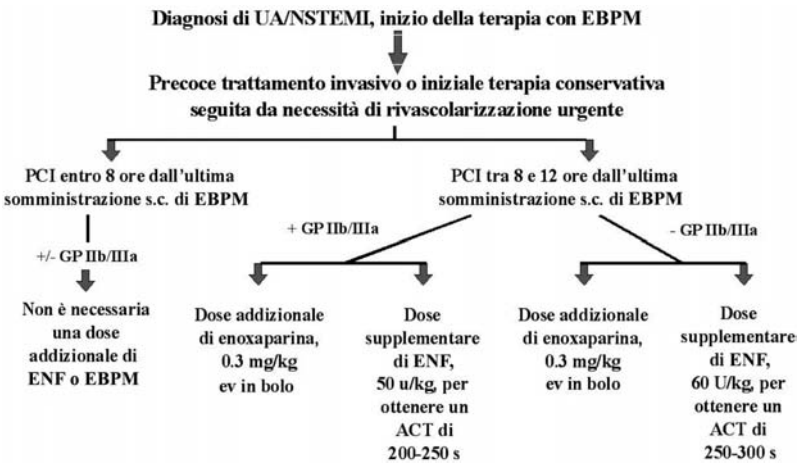

Figura 3. *Strategia per lo switch dalla terapia medica al trattamento invasivo nei pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare (EBPM). ACT = tempo di coagulazione attivato; ENF = eparina non frazionata; GP = glicoproteina; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI = intervento coronarico percutaneo; UA = angina instabile.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

Nello studio AMI-SK (Acute Myocardial Infarction-Streptokinase), circa 500 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST trombolisati con streptochinasi sono stati randomizzati ad un trattamento con enoxaparina o placebo. In questo studio i pazienti che avevano ricevuto enoxaparina, per una durata media di 5 giorni, hanno presentato ad un follow-up di 30 giorni una riduzione dell'endpoint composito di morte, reinfarto e angina ricorrente (13 vs 21%, p = 0.03)[31].

Lo studio ENTIRE-TIMI 23 (Enoxaparin and TNK-tPA with or without GP IIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy) ha confrontato il trattamento con enoxaparina con quello a base di ENF nell'ambito della trombolisi, con tenecteplase a pieno dosaggio o con dosi ridotte di tenecteplase più abciximab. Questo studio ha dimostrato che il trattamento con enoxaparina riduce l'incidenza di morte e reinfarto a 30 giorni, sia nei pazienti trombolisati con dose piena di tenecteplase (15.9 vs 4.4%, p = 0.005) sia nei pazienti trattati con dosi ridotte di tenecteplase più abciximab (6.5 vs 5.5%)[32].

Lo studio ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con tenecteplase ed enoxaparina o abciximab a quello con tenecteplase ed ENF nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. In questo trial, 6095 pazienti sono stati randomizzati ad uno dei seguenti regimi farmacologici: dose piena di tenecteplase ed enoxaparina per un massimo di 7 giorni; dose piena di tenecteplase più ENF per 48 h; oppure dose dimezzata di tenecteplase più ENF, più 12 h di infusione di abciximab. Per quanto riguarda l'endpoint primario di efficacia dello studio, rappresentato dall'incidenza di mortalità a 30 giorni, reinfarto e ischemia ricorrente intraospedaliera, il trattamento con dose piena di tenecteplase più enoxaparina e il triplice trattamento con metà dose di tenecteplase, ENF e abciximab hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto al trattamento con tenecteplase ed ENF (11.4 vs 15.4%, p = 0.0002 per l'enoxaparina e 11.1 vs 15.4%, p = 0.0001 per l'abciximab). Se si considera invece l'endpoint combinato dello studio di efficacia e sicurezza, che prevedeva anche l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori, si è dimostrata ancora una volta la superiorità dei trattamenti con enoxaparina o con abciximab rispetto a quello con ENF, con un lieve trend a favore del trattamento con enoxaparina (13.7 vs 17%, p = 0.0037 per l'enoxaparina e 14.2 vs 17%, p = 0.014 per l'abciximab)[33].

Successivamente i risultati dello studio ASSENT-3 Plus hanno dimostrato un incremento di emorragie intracraniche in un sottogruppo di pazienti arruolati (al di fuori dell'ambiente ospedaliero) a ricevere EBPM, valutando il problema del dosaggio in particolari categorie di pazienti a maggior rischio di complicanze emorragiche (età > 75 anni, ipertensione arteriosa, donne, basso indice di massa corporea)[34].

In base a questi dati, nell'impostazione dello studio ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment) sono stati previsti diversi dosaggi di enoxaparina: 30 mg e.v. in bolo seguiti dalla somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg ogni 12 h per i pazienti < 75 anni, una dose di 0.75 mg/kg senza bolo ogni 12 h per i pazienti > 75 anni e una dose di 1 mg/kg in monosomministrazione giornaliera per i pazienti con una clearance della creatinina < 30 ml/min. Lo studio ExTRACT-TIMI 25, internazionale, multicentrico, ha arruolato più di 20 000 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, entro 6 h dall'insorgenza dei sintomi, eleggibili a qualsiasi tipo di trattamento fibrinolitico, randomizzandoli in doppio cieco, a trattamento con ENF (60 UI/kg in bolo seguiti da un infusione di 12 UI/kg per un massimo di 48 h) o a trattamento con enoxaparina a dosaggio corretto per età e funzionalità renale. L'endpoint primario di efficacia di questo studio era rappresentato dall'incidenza di morte e reinfarto non fatale a 30 giorni, mentre l'endpoint primario di sicurezza considerava la percentuale di complicanze emorragiche maggiori. A questo studio l'Italia ha partecipato con 60 centri, che hanno arruolato più di 700 pazienti. Lo studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di morte e reinfarto non fatale a 30 giorni di circa il 17%, nei pazienti randomizzati al trattamento con enoxaparina rispetto a quelli trattati con ENF (9.9 vs 12%, p = 0.001) (Figura 4) e una riduzione altrettanto statisticamente significativa dell'endpoint composito secondario di morte, reinfarto e necessità di rivascolarizzazione urgente (11.7 vs 14.5%, p < 0.001). Il beneficio del trattamento con enoxaparina si evidenzia già a 48 h, con una riduzione significativa dell'endpoint di morte, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione urgente, a conferma del fatto che la superiore efficacia di enoxaparina non è legata alla differente durata del trattamento (48 h per ENF e mediamente 7 giorni per enoxaparina).

Considerando separatamente le diverse componenti dell'endpoint secondario, la morte si verificava nel 6.9% dei pazienti trattati con enoxaparina vs il 7.5% dei

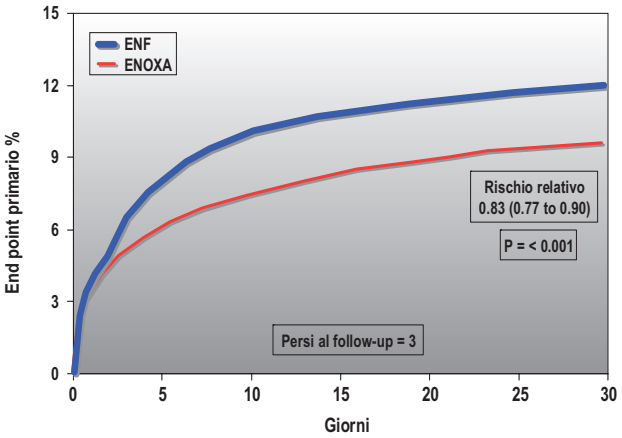

Figura 4. *Studio ExTRACT-TIMI 25. Endpoint primario di morte o infarto miocardico non fatale: confronto enoxaparina vs eparina non frazionata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

pazienti trattati con ENF (p = 0.11), un reinfarto nel 3% dei pazienti vs il 4.5% (p < 0.001), e la necessità di rivascolarizzazione urgente nel 2.1 vs 2.8% (p < 0.0008). Tale differenza si mantiene in tutti i sottogruppi di pazienti: uomini e donne, età maggiore o minore a 75 anni, diabete o non diabete, sede dell'infarto, presenza o meno di pregressa cardiopatia ischemica, uso di streptochinasi o di farmaci fibrino-specifici. Inoltre, la maggiore efficacia del trattamento con enoxaparina, in termini di riduzione di morte e reinfarto a 30 giorni, si mantiene indipendentemente dal tipo di strategia terapeutica utilizzata, terapia medica vs angioplastica precoce, e dal pretrattamento o meno con clopidogrel.

A fronte di questa maggiore efficacia terapeutica si è evidenziato un incremento statisticamente significativo delle complicanze emorragiche maggiori (2.1 vs 1.4%, p < 0.0001), imputabile all'incremento dei sanguinamenti maggiori non fatali, senza un significativo aumento delle emorragie fatali e delle emorragie intracraniche (0.8 vs 0.7%, p = 0.14). Riassumendo i risultati dello studio in termini di costo/beneficio la strategia di utilizzo dell'enoxaparina determina rispetto al trattamento con ENF nell'ambito del trattamento fibrinolitico per ogni 1000 pazienti trattati, una riduzione di 16 infarti non fatali, 7 interventi di rivascolarizzazione urgente, 6 decessi, al prezzo di un aumento di 4 complicanze emorragiche maggiori non fatali (Figura 5)[14].

In attesa del recepimento di questi risultati da parte delle linee guida, che naturalmente è legato ai tempi di aggiornamento delle stesse, i risultati di questi studi evidenziano comunque che enoxaparina rappresenta una scelta terapeutica efficace nel paziente con SCA con sopraslivellamento del tratto ST.

Conclusioni

• Lo sviluppo delle EBPM ha permesso il superamento di molti dei limiti dell'ENF.
• In ragione dei differenti metodi di purificazione delle catene epariniche, che si riflettono sui profili farmacocinetici e farmacodinamici, le EBPM sono molecole differenti, per le quali non si può parlare di "effetto classe".
• Sulla base degli studi clinici condotti, ad oggi le uniche EBPM ad avere ottenuto l'indicazione nelle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST sono enoxaparina, dalteparina e nadroparina.
• Nell'ambito delle SCA, enoxaparina è indubbiamente la molecola più studiata e l'unica che abbia dimostrato una superiore efficacia rispetto all'ENF.
• Nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST l'uso dell'enoxaparina ha infatti dimostrato un miglior profilo di efficacia rispetto al trattamento con ENF, e un buon profilo di sicurezza anche in associazione con gli inibitori delle GPIIb/IIIa.
• L'enoxaparina ha dimostrato inoltre un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza nell'ambito del trattamento fibrinolitico dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, riducendo il *gap* tra angioplastica primaria e fibrinolisi.

Riassunto

La trombosi intracoronarica rappresenta il principale meccanismo patogenetico delle sindromi coronariche acute (SCA). Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della terapia antitrombotica con eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa nei pazienti con SCA, sia senza che con sopraslivellamento del tratto ST. L'ENF presenta tuttavia dei limiti farmacodinamici e farmacocinetici, oggi superati grazie all'impiego delle eparine a basso peso molecolare (EBPM). Tali molecole rappresentano una classe eterogenea di farmaci con caratteristiche farmacologiche diverse che si traducono in una differente attività clinica: tra queste soltanto dalteparina, nadroparina ed enoxaparina hanno ottenuto l'indicazione al trattamento nelle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST. Va inoltre evidenziato che enoxaparina è l'unica raccomandata dalle linee guida, avendo dimostrato il miglior profilo di efficacia e sicurezza.

Nell'ambito delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (angina instabile/infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST) gli studi ESSENCE e TIMI 11B hanno mostrato una maggiore efficacia di enoxaparina in termini di riduzione di morte e reinfarto a 30 giorni, rispetto al trattamento con ENF.

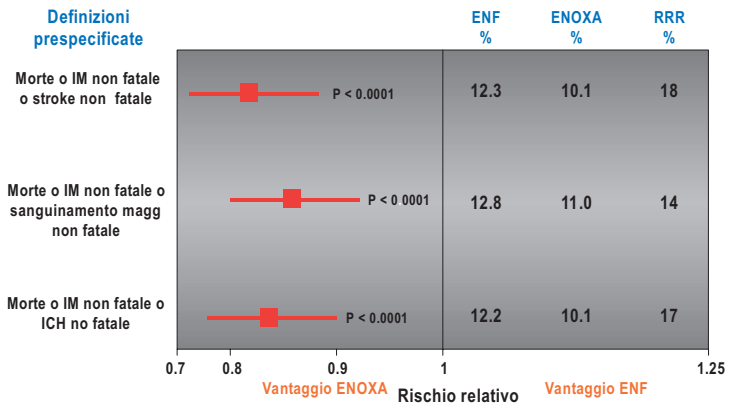

Figura 5. *Studio ExTRACT-TIMI 25. Beneficio clinico a 30 giorni. ENF = eparina non frazionata; ICH = emorragie intracraniche; IM = infarto miocardico; RRR = riduzione del rischio relativo.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

I successivi studi INTERACT, A to Z e SYNERGY hanno dimostrato la sicurezza del trattamento con enoxaparina nei pazienti ad alto rischio, trattati con un precoce approccio terapeutico invasivo e con la contemporanea somministrazione di inibitori dei recettori glicoproteici IIb/IIIa.

La metanalisi di Petersen et al., che ha preso in esame i risultati di tutti i trial clinici di confronto tra enoxaparina e ENF nelle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, ha poi confermato un dato interessante, già emerso nello studio SYNERGY, vale a dire il rischio legato allo *switch* da un trattamento eparinico all'altro. Infatti, a fronte di una sostanziale parità tra i due tipi di trattamento ottenuta se si considerava l'intera popolazione oggetto degli studi, emergeva una riduzione statisticamente significativa di morte e reinfarto a 30 giorni senza un aumento significativo delle complicanze emorragiche nel gruppo trattato con enoxaparina, se si consideravano soltanto i pazienti che non avevano modificato la terapia in corso di trattamento eparinico.

Per quanto riguarda l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, l'uso di enoxaparina in associazione al fibrinolitico ha dimostrato negli studi ENTIRE-TIMI 23 e ASSENT-3 una maggiore efficacia rispetto al trattamento con fibrinolitico più ENF, a fronte tuttavia di un incremento del rischio di complicanze emorragiche maggiori e di emorragie intracraniche in sottogruppi di pazienti più anziani e con ridotta funzionalità renale.

Sulla base di questi risultati è stato impostato lo studio ExTRACT-TIMI 25, che ha previsto una riduzione del dosaggio nei pazienti più anziani o con funzionalità renale compromessa. Tale studio, condotto su più di 20 000 pazienti, ha dimostrato la maggiore efficacia, in termini di una riduzione statisticamente significativa di morte e reinfarto a 30 giorni, del trattamento con enoxaparina, sull'ENF nell'ambito della trombolisi, indipendentemente dal tipo di fibrinolitico utilizzato e dall'esecuzione o meno di una procedura di rivascolarizzazione percutanea.

Parole chiave: Enoxaparina; Eparine a basso peso molecolare; Sindromi coronariche acute.

Bibliografia

1. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin , heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988; 319: 1105-11.
2. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. N Engl J Med 1992; 327: 141-5.
3. 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.
4. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. Circulation 1996; 93: 870-8.
5. 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.
6. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. J Clin Invest 1990; 86: 385-91.
7. Barzu T, Mohlo P, Tobelem G, Petitou M, Caen J. Binding and endocytosis of heparin by human endothelial cells in culture. Biochem Biophys Acta 1985; 845: 196-203.
8. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost 1992; 67: 639-43.
9. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1699-712.
10. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. Am J Cardiol 1998; 82: 3L-10L.
11. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332: 1330-5.
12. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight-heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 188S-203S.
13. Cohen M. Low molecular weight heparins in the management of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Semin Thromb Hemost 1999; 25 (Suppl 3): 113-21.
14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al, for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1477-88.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1366-74.
16. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996; 347: 561-8.
17. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 701-7.
18. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, 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.
19. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abcximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial. Circulation 2003; 107: 437-42.
20. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (Fraxiparine in Acute Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20: 1553-62.
21. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, 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: 447-52.
22. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:52:08

angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999; 100: 1593-601.
23. Antman EM, Cohen M, Radley D, 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.
24. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A, for the 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 syndrome receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003; 107: 238-44.
25. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 55-64.
26. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al, for 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.
27. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, et al, for the SYNERGY Trial Investigators. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. JAMA 2005; 294: 2594-600.
28. 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.
29. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al, for the CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005; 293: 427-35.
30. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al, for the HART II Investigators. 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: 648-52.
31. White H. Further evidence that antithrombotic therapy is beneficial with streptokinase: improved early ST resolution and late patency with enoxaparin. Eur Heart J 2002; 23: 1233-7.
32. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, 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: 1642-9.
33. 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: 605-13.
34. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, 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: 135-42.