- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

Eparine a basso peso molecolare e sindromi coronariche acute: razionale teorico ed uso nella pratica clinica

Filippo Ottani*§, Donatella Ferrini**§, Giuseppe Di Pasquale*, Marcello Galvani**§

**Divisione di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio (BO), **Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni, §Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Cardiologica M.Z. Sacco Onlus, Forlì*

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

Thrombosis is responsible for the acute manifestations of coronary artery disease. Intravenous heparin has been shown to be effective in reducing the risk of death or myocardial infarction in patients with acute coronary syndromes. Compared to standard heparin, low-molecular weight heparins (LMWHs) have improved pharmacological and pharmacokinetic properties. A number of LMWHs, such as nadroparin, dalteparin and enoxaparin, have been evaluated in patients with acute coronary syndromes. FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) and FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease), evaluated dalteparin and found the LMWH to be more effective than aspirin alone (FRISC) and as effective as heparin in a direct comparison (FRIC). In a small trial, nadroparin was shown to significantly reduce the risk of ischemic outcomes compared with a combination of aspirin and heparin, but this effect was no longer significant in the large FRAX.I.S. trial (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Enoxaparin resulted in a statistically significant reduction in the combined outcome of death, myocardial infarction and recurrent angina or of urgent revascularization when compared with heparin in the ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) and TIMI 11B trials. Meta-analyzing of the data of these two trials revealed that even the combination of death and myocardial infarction was significantly reduced by the use of enoxaparin. There is accumulating evidence that LMWHs are safe and effective alternatives to standard heparin for the treatment of acute coronary syndromes and that they offer practical and therapeutic advantages.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (9): 958-971)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio 2001; nuova stesura il 27 marzo 2001; accettato il 2 aprile 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Filippo Ottani

Divisione di Cardiologia
Ospedale di Bentivoglio
Via Marconi, 35
40010 Bentivoglio (BO)
E-mail:
ottanif@omf.dsnet.it

L'eparina non frazionata (UFH) svolge un ruolo terapeutico primario nel trattamento delle sindromi coronariche acute; tuttavia essa presenta importanti limitazioni farmacocinetiche che causano inadeguati livelli di anticoagulazione, richiedendo un assiduo monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)[1]. Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono una nuova classe di farmaci anticoagulanti che derivano dall'UFH e, rispetto ad essa, presentano numerosi vantaggi farmacologici[2]. Questa revisione passerà in rassegna le limitazioni dell'UFH ed i meccanismi mediante i quali le LMWH ne rappresentano un superamento. Verranno inoltre discussi gli studi clinici di comparazione tra i due farmaci e la possibilità concreta che le LMWH possano sostituire l'UFH nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Limitazioni dell'eparina non frazionata

Le limitazioni dell'UFH (Tab. I) si riassumono in:

• limitazioni farmacocinetiche. Esse derivano dalla sua aspecifica capacità, dovuta alla carica altamente negativa della molecola, di legarsi a numerose proteine plasmatiche (fibrinogeno, vitronectina, fibronectina e glicoproteine ricche in istidina, oppure a proteine secrete dai granuli contenuti nelle piastrine attivate, quali il fattore piastrinico 4 e multimeri ad alto peso molecolare di von Willebrand), alle cellule endoteliali e ai macrofagi[2,3]. Alcune di queste proteine, essendo "reagenti di fase acuta", presentano livelli plasmatici variabili da paziente a paziente[4]; è perciò comprensibile che l'efficacia anticoagulante dell'UFH sia variabile sia da paziente a paziente (effetto dose-risposta "erratico") che nello stesso paziente in tempi differenti[5,6]. Recenti trial clinici hanno inoltre dimostrato che la "finestra terapeutica" dell'UFH è più ristretta di quanto si pensasse[7,8]; proprio la variabilità dell'effetto anticoagulante è responsabile delle complicanze emorragiche maggiori, con un'incidenza del 6.8% quando l'UFH viene somministrata mediante infusione continua e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

Tabella I. Caratteristiche dell'eparina non frazionata (UFH) e delle eparine a basso peso molecolare (LMWH).

Proprietà	UFH	LMWH
Grandezza molecolare		
Peso molecolare	15 000*	5000*
N. unità saccaridiche	45*	15*
Profilo anticoagulante		
Anti-Xa/anti-IIa	1:1	2-4:1
Rilascio TFPI	+	++
Neutralizzazione da PF_4	+++	+
Neutralizzazione da eparinase	++	+
Antidoto: solfato di protamina	++	+
Caratteristiche farmacocinetiche		
Emivita plasmatica	1 ora	2-4 ore
Biodisponibilità dopo iniezione s.c.	30%	> 90%
Effetto dose-risposta	+	++
Caratteristiche di legame a:		
Proteine plasmatiche e della matrice della parete vasale	Marcato	Minimo o nullo
Cellule endoteliali e macrofagi	Moderato	Minimo o nullo
Piastrine	Moderato	Minimo o nullo
Monitoraggio aPTT	Necessario	Non necessario
Costo	Economica	Costosa

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato; PF_4 = fattore piastrinico 4; TFPI = inibitore del fattore tissutale. * inteso come valore medio.

del 14.2% quando il farmaco è somministrato in modo intermittente[9];

• limitazioni biofisiche. La principale limitazione biofisica dell'UFH è legata all'incapacità del complesso UFH-antitrombina III di inibire la trombina legata alla fibrina[10] ed il fattore Xa, che è incluso nel complesso della protrombinasi legato alla superficie fosfolipidica delle piastrine[11];

• limitazioni biologiche. Al di là degli effetti collaterali emorragici, l'UFH può determinare due altri importanti effetti collaterali, ovvero trombocitopenia ed osteoporosi. Si distinguono oggi due forme di trombocitopenia da eparina (TCE): a) la TCE di tipo I che si sviluppa nel 10-20% dei pazienti sottoposti a trattamento con UFH e comporta una transitoria e modesta riduzione delle piastrine (raramente < 100 000/μl). Questa forma benigna di TCE compare da 1 a 4 giorni dopo l'inizio della terapia ed è attribuibile ad un'interazione diretta tra l'UFH e le piastrine circolanti; b) la TCE di tipo II, il cui quadro patologico si sviluppa tra il quinto e il decimo giorno dopo l'inizio della terapia, ma che può anche essere più precoce (ore) in caso di pregressa esposizione all'UFH[12]. La TCE di tipo II è potenzialmente fatale e la sua incidenza media è del 3%[13]. Essa riconosce una patogenesi anticorpo-mediata, che coinvolge un'IgG che si lega alle piastrine in presenza dell'UFH, causandone l'attivazione. L'incidenza di trombosi, arteriosa e/o venosa, può interessare fino al 30% dei pazienti. L'uso delle LMWH riduce drammaticamente il rischio di sviluppare una TCE di tipo II[14]. L'osteoporosi, invece, è una complicanza che si sviluppa dopo lunghi periodi di trattamento (> 3 mesi) e deriva dall'attivazione degli osteoblasti[9].

Meccanismo d'azione e vantaggi delle eparine a basso peso molecolare

Le LMWH sono frammenti di UFH, il cui meccanismo d'azione consiste, analogamente all'UFH, nel legame e nell'attivazione di una molecola di antitrombina III. L'interazione è mediata dalla presenza di una particolare sequenza pentasaccaridica[15,16] che presenta un'elevata affinità di legame con l'antitrombina III, causandone una modificazione conformazionale, che accelera la sua interazione con la trombina ed il fattore Xa di circa 1000 volte. La principale differenza risiede nella capacità relativa di inibizione del fattore Xa e della trombina. Mentre entrambi i farmaci sono in grado di catalizzare l'inattivazione del fattore Xa, l'inibizione del fattore IIa richiede la formazione di un complesso ternario eparina-antitrombina-trombina e perché ciò accada è necessario che la catena polisaccaridica sia lunga almeno 18 residui saccaridici (includendo ovviamente la sequenza pentasaccaridica specifica) (Fig. 1).

Al contrario dell'UFH (Tab. I), solo il 25% delle molecole di LMWH contiene catene disaccaridiche che presentano una lunghezza > 18 residui. Di conseguenza le varie formulazioni commerciali delle LMWH hanno un rapporto di attività anti-Xa/anti-IIa che varia da 4:1 a 2:1, rispetto all'UFH che ha un rapporto di 1:1[2]. L'importanza relativa dell'inibizione del fattore Xa e dell'azione antitrombinica nel determinare l'effetto antitrombotico dell'UFH e delle LMWH non è del tutto chiarita. Evidenze sperimentali dimostrano però che entrambe le azioni sono necessarie[17,18]; comunque, sebbene più ridotta rispetto all'UFH, anche l'attività antitrombinica è tutt'altro che trascurabile ai dosaggi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

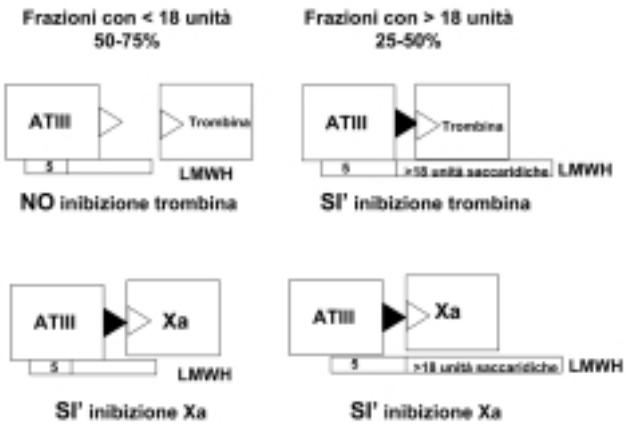

Figura 1. *Il 25-50% delle molecole di eparina a basso peso molecolare (LMWH), nelle diverse preparazioni commerciali, contiene più di 18 residui saccaridici; queste molecole sono in grado di inibire sia il fattore Xa che la trombina (IIa). Il rimanente 50-75% contiene invece meno di 18 residui, come illustra la* parte sinistra *della figura, ed è quindi in grado di inibire solo l'azione del fattore Xa. ATIII = antitrombina III.*

farmacologici utilizzati nel trattamento delle sindromi coronariche acute. Infatti, la singola somministrazione di enoxaparina ad 1 mg/kg per via sottocutanea determina, ad esempio, livelli di attività anti-IIa chiaramente misurabili nei volontari sani per circa 10 ore[19]. Al contrario dell'UFH[20], le LMWH risultano inoltre scarsamente sensibili all'azione inibitoria esercitata dal fattore piastrinico 4 rilasciato dalle piastrine[21] e sembrerebbero in grado di inattivare anche il fattore Xa[22-24], incluso nel complesso della protrombinasi legato ai fosfolipidi di membrana delle piastrine, resistente, invece, all'inattivazione da parte dell'UFH[22] e indurrebbero un rilascio di inibitore del fattore tissutale dalle cellule endoteliali nettamente superiore a quello dell'UFH[25].

Le eparine a basso peso molecolare sono tutte uguali?

Differenze del profilo farmacologico e farmacocinetico delle eparine a basso peso molecolare: evidenze emerse dai modelli sperimentali e dall'esperienza clinica nei volontari sani. *Modalità di produzione e loro importanza* (Tab. II). Le LMWH sono definite come sali di glucosaminoglicani solfati con peso molecolare medio < 8000 dalton e derivano da UFH di origine porcina tramite metodi di digestione chimica o enzimatica; esse differiscono tra loro per caratteristiche strutturali, quali quelle dei gruppi chimici terminali, oppure per la densità di carica elettrica o per il grado di "desulfatizzazione" e ciò può influenzare l'azione biologica.

L'analisi di due LMWH preparate mediante lo stesso processo produttivo (ad esempio, dalteparina sodica e nadroparina sodica, entrambe prodotte usando acido nitroso) suggerisce che esse sono molto più simili di due LMWH preparate con metodi produttivi differenti, ma meno simili di due lotti diversi di una stessa LMWH. Il tentativo di standardizzare le diverse LMWH sulla base dell'azione biologica "principale", cioè l'attività anti-Xa, è insufficiente, poiché tale azione rappresenta solo una delle molte proprietà di questi agenti farmacologici, anche se la più studiata.

Evidenze sperimentali.

• Potenza anticoagulante/antitrombotica. La potenza delle LMWH può essere valutata con differenti test misurando l'attività anti-Xa, anti-IIa, e l'Heptest (anti-Xa/IIa)[26]. *In vitro*, essa varia profondamente da test a test e, all'interno dello stesso test, sono state riscontrate profonde differenze tra le diverse LMWH[26]. In sintesi, le varie LMWH sono tutte efficaci nel contrastare la formazione di trombosi sia venosa che arteriosa indotta con differenti stimoli trombogenici; sono state tuttavia documentate differenze significative in base alla via di somministrazione (endovenosa o sottocutanea)[27] ed in base al modello animale utilizzato. Nel modello animale di clampaggio della vena giugulare del topo, ad esempio, è stata dimostrata una potenza antitrombotica dell'enoxaparina superiore alla dalteparina[26], anche se ciò è meno evidente in modelli animali diversi.

• Profilo emorragico e neutralizzazione mediante protamina. Anche il profilo di sanguinamento presenta marcate variazioni da prodotto a prodotto ed in base alla via di somministrazione (endovenosa o sottocuta-

Tabella II. Eparine a basso peso molecolare autorizzate all'uso clinico nelle sindromi coronariche acute.

Principio attivo	Metodo di preparazione	Natura del sale	Modifica chimica introdotta	Peso molecolare medio (dalton)	Rapporto attività anti-Xa/anti-IIa*
Dalteparina	Depolimerizzazione con acido nitrico (ossido nitroso)	Sodico	Formazione di un anidromannoso (anello a 5 atomi)	6000	2.7
Enoxaparina	Depolimerizzazione con benzilazione e alcalinizzazione	Sodico	Introduzione di un doppio legame nei gruppi terminali	4200	3.8
Nadroparina	Depolimerizzazione con acido nitrico	Calcico	Formazione di un anidromannoso (anello a 5 atomi)	4500	3.6

* i calcoli del rapporto attività anti-Xa/anti-IIa sono basati sulle informazioni fornite dai produttori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

nea)[26]. Dati conflittuali esistono anche per quanto riguarda l'antagonizzazione da parte della protamina. Uno studio basato su pool di plasma umano citratato ha documentato la persistenza di gradi assai differenti di attività anti-Xa dopo somministrazione di protamina; nadroparina, enoxaparina e dalteparina sono infatti state neutralizzate in misura minore rispetto ad altre LMWH, quali tinzaparina o paranaparina[26].

• Biodisponibilità. Studi di biodisponibilità di dosi equivalenti di LMWH hanno documentato, in modelli animali, che tutti i prodotti hanno una biodisponibilità molto superiore all'UFH, ma che, al contempo, esiste anche un'ampia variabilità tra i vari prodotti.

Evidenze nell'uomo. Le proprietà farmacologiche della dalteparina, nadroparina ed enoxaparina sono state paragonate in modo diretto in un gruppo di volontari sani[28]; una singola dose di ognuno dei principi attivi, somministrata per via sottocutanea alla dose raccomandata dal produttore per la profilassi della trombosi venosa profonda, ha determinato profili farmacocinetici e di biodisponibilità assai diversi. Quando normalizzate per una dose iniettata di 1000 unità anti-Xa, l'enoxaparina ha prodotto un'attività plasmatica anti-Xa 1.48 volte superiore alla nadroparina e di 2.28 volte superiore alla dalteparina, mentre la nadroparina, a sua volta, è risultata 1.54 volte superiore alla dalteparina. Anche nel metabolismo i tre farmaci differiscono, poiché la dalteparina è eliminata più rapidamente che la nadroparina e l'enoxaparina, con un'emivita plasmatica apparente di 2.8 ore, rispetto alle 3.7 ore della nadroparina e alle 4.2 ore dell'enoxaparina. Le implicazioni derivanti da questo studio indicherebbero che, per dosi "equivalenti", le diverse LMWH possono esitare in differenti risposte farmacologiche dovute alla diversità dell'attività biologica dei vari agenti.

Ad ulteriore conferma, i recenti dati pubblicati sull'effetto di varie LMWH nei confronti del rilascio di fattore von Willebrand, il cui precoce incremento (a circa 48 ore dall'ammissione) rispetto ai valori basali è considerato un importante indicatore prognostico nell'angina instabile[29]. In 154 pazienti sono stati testati quattro regimi anticoagulanti diversi, ovvero UFH e.v., un inibitore diretto della trombina (PEG-hirudin e.v.), enoxaparina e dalteparina, entrambi per via sottocutanea, ai dosaggi convenzionalmente utilizzati nelle sindromi coronariche acute[30]. Nei pazienti trattati con UFH è stato documentato un significativo incremento dei livelli di fattore von Willebrand (+87%) rispetto ai valori basali, mentre i pazienti sottoposti a terapia con enoxaparina non hanno mostrato modificazione (+5%, $p < 0.0006$ rispetto ad UFH). I pazienti trattati con dalteparina, invece, hanno mostrato, a 48 ore, un cospicuo incremento dei livelli di fattore von Willebrand (+48%) non differente dall'UFH (p = NS).

A dispetto quindi delle somiglianze in termini di origine, preparazione e struttura, le LMWH devono essere valutate ciascuna come singolo agente farmacologico in grado di mostrare profili di efficacia e sicurezza unici e non paragonabili e di produrre differenti risposte terapeutiche e ciò è quanto di seguito verrà fatto per analizzare i dati derivanti dagli studi clinici di comparazione con l'UFH.

Eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute

L'angina instabile e l'infarto miocardico acuto (IMA) non Q, nel loro insieme, rappresentano un problema sanitario di proporzioni enormi e la combinazione di acido acetilsalicilico (ASA) più eparina e.v. rappresenta ancora oggi il trattamento standard. A fronte di ciò, l'incidenza di morte o IMA non fatale si attesta ancora intorno al 9% a 30 giorni di follow-up[7]. Tale decorso clinico sfavorevole è probabilmente legato al fatto che sia l'instabilità della placca coronarica che lo stato di ipercoagulabilità del sangue tendono a persistere per diverse settimane dopo il termine della terapia[31,32] e che la sospensione del trattamento può dare luogo ad un "rimbalzo emocoagulativo"[33] che si può tradurre in un incremento di eventi ischemici indesiderati (fenomeno del "rimbalzo clinico")[34].

Pertanto, gli scopi dei trial clinici di valutazione comparativa con l'UFH si possono sintetizzare in due obiettivi principali: dimostrare la superiorità clinica delle LMWH rispetto all'UFH nel breve termine (decorso intraospedaliero o fino ad un massimo di 6 settimane) e, secondo, dimostrare la possibilità di ottenere, attraverso una somministrazione prolungata a domicilio, la riduzione della frequenza di eventi cardiaci a medio (3-5 mesi) e lungo termine (1 anno).

L'analisi dei dati dei vari studi di comparazione, le cui principali caratteristiche sono riassunte in tabella III[35-40], sarà riportata per ogni singolo farmaco.

Fase acuta (decorso intraospedaliero e follow-up fino a 45 giorni). *Dalteparina.* Nel FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease), il primo trial di grandi proporzioni effettuato con una LMWH, l'associazione di ASA con dalteparina ha ridotto drammaticamente l'incidenza di morte o IMA non fatale nei primi 6 giorni rispetto al trattamento con sola ASA (1.8 vs 4.8%, odds ratio-OR 0.37, intervallo di confidenza-IC 95% 0.20-0.68, p = 0.001)[35].

È interessante osservare come la metanalisi di Oler et al.[41], che hanno incluso un minor numero di pazienti rispetto al FRISC (1284 vs 1506 pazienti) e da cui, tuttavia, deriva l'indicazione all'uso dell'UFH, abbia dimostrato una riduzione del rischio relativo pari al 33% (p = 0.06), di gran lunga inferiore al 62%, osservato con dalteparina (nettamente significativa rispetto alla sola ASA, p = 0.001). Il successivo studio FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease) ha paragonato, quindi, la dalteparina all'UFH[36].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

Tabella III. Studi clinici riguardanti l'uso delle eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute.

Trial	N. pazienti	Tipo di studio	Fase acuta		Fase cronica		Endpoint primario
			Dose	Durata	Dose	Durata	
Gurfinkel et al.[37], 1995	211	Prospettico, doppio cieco, randomizzato vs UFH	Nadroparina 85 UI/kg bid s.c.	6 giorni	–	–	Morte, IMA, follow-up intraospedaliero
FRISC[35], 1996	1506	Prospettico, doppio cieco, randomizzato vs ASA	Dalteparina 120 UI/kg bid s.c.	6 giorni	Dalteparina 7500 UI vs ASA	6°-40° giorno	Morte, (re)IMA, follow-up 6° giorno
FRIC[36], 1997	1482	Prospettico, randomizzato vs UFH	Dalteparina 120 UI/kg bid s.c.	6 giorni "open-label"	Dalteparina 7500 UI vs ASA	6°-45° giorno, doppio cieco	Composito*, follow-up 45° giorno
ESSENCE[39], 1997	3171	Prospettico, doppio cieco, randomizzato vs UFH	Enoxaparina 1 mg/kg bid s.c.	2-8 giorni (media 3)	–	–	Composito*, follow-up 14° giorno
FRAX.I.S.[38], 1998	3468	Prospettico, doppio cieco, randomizzato vs UFH	Nadroparina 86 UI/kg (bolo) + 86 UI/kg bid s.c.	6-14 giorni	–	–	Composito**, follow-up 6°-14° giorno
TIMI 11B[40], 1999	3910	Prospettico, doppio cieco, randomizzato vs UFH	Enoxaparina 30 mg (bolo) + 1 mg/kg bid	14 giorni	Enoxaparina 40 mg < 65 kg 60 mg > 65 kg	42 giorni	Composito***, follow-up 14° giorno

ASA = acido acetilsalicilico; IMA = infarto miocardio acuto; UFH = eparina non frazionata. * morte, (re)IMA, angina ricorrente; ** morte, (re)IMA, angina refrattaria/ricorrente, rivascolarizzazione (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) urgente; *** morte, (re)IMA, rivascolarizzazione (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) urgente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

I pazienti arruolati sono stati randomizzati entro 72 ore da un episodio di dolore toracico a ricevere dalteparina oppure UFH, la cui infusione veniva aggiustata per mantenere l'aPTT 1.5 volte il valore basale per almeno 48 ore, dopo di che il paziente poteva continuare il trattamento con UFH somministrata per via sottocutanea al dosaggio di 12 500 UI ogni 12 ore. Nella fase acuta, "open-label", l'incidenza cumulativa di morte, IMA non fatale e angina ricorrente è risultata sovrapponibile nei due gruppi (9.3% dalteparina vs 7.6% UFH; OR 1.18, IC 95% 0.84-1.66, p = NS). Tuttavia lo studio FRIC presentava un eccessivo numero di limitazioni (*vide infra*) per supportare adeguatamente il concetto di eguaglianza tra dalteparina e UFH.

Nadroparina. Lo studio di Gurfinkel et al.[37], pur con evidenti limiti di potenza statistica, ha riportato una completa prevenzione di eventi avversi (nessun decesso o IMA non fatale) nel gruppo trattato con nadroparina a fronte di un 5.7% dimostrato dall'UFH; anche i "soft" endpoint, come l'angina ricorrente e la rivascolarizzazione, sono risultati nettamente più ridotti, mentre l'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata sovrapponibile all'UFH. Sulla scorta di ciò, lo studio FRAX.I.S.[38] (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome) ha arruolato oltre 3400 pazienti con sindrome coronarica acuta dividendoli in tre gruppi, di cui il primo trattato con UFH e.v. per 6 giorni, il secondo con fraxiparina per via sottocutanea per 6 giorni ed infine il terzo con fraxiparina per 14 giorni.

Lo studio si proponeva di provare la superiorità del trattamento con LMWH rispetto all'UFH. Rispetto a quanto atteso, invece, l'endpoint combinato di morte, (re)IMA non fatale, angina refrattaria o ricorrente è risultato sovrapponibile nei tre gruppi (endpoint a 14 giorni: 18.1, 17.8 e 20% rispettivamente nel gruppo 1, 2 e 3) ed anche l'incidenza dell'endpoint "hard" della morte per cause cardiache non ha tratto nessun beneficio dall'uso della nadroparina (1.7, 2.0 e 2.1% rispettivamente nel gruppo 1, 2 e 3). Se non superiore, comunque, l'uso della nadroparina appare essere un'alternativa efficace all'UFH.

Enoxaparina.

• Lo studio ESSENCE. Lo studio ESSENCE[39] (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) ha paragonato l'enoxaparina al trattamento con UFH in pazienti con sindrome coronarica acuta arruolati entro 24 ore dall'ultimo episodio anginoso. Un trattamento con enoxaparina della durata media di 3 giorni è risultato superiore ad un trattamento con UFH di pari durata, per quanto riguarda l'endpoint primario costituito dalla combinazione di morte, IMA ed angina ricorrente a 14 giorni di follow-up (16.6 vs 19.8%, OR 0.80, IC 95% 0.67-0.96, p = 0.02). L'efficacia terapeutica era ancora presente a 30 giorni (19.8 vs 23.3%, OR 0.81, IC 95% 0.68-0.96, p = 0.02); anche l'incidenza di morte/IMA non fatale, sebbene non statisticamente significativa, è stata favorevolmente influenzata dall'enoxaparina (6.2 vs 7.7%, p = 0.08). Il rischio di prognosi infausta è stato valutato anche in sottogruppi di pazienti prospetticamente prespecificati e ritenuti ad alto rischio, quali i pazienti con tratto ST sottoslivellato all'ECG di presentazione, oppure con malattia coronarica multivasale o coloro che avevano già ricevuto un precedente intervento di rivascolarizzazione. In tali gruppi l'enoxaparina ha prodotto un significativo miglioramento della prognosi. Per quanto riguarda le complicanze emorragiche, l'enoxaparina ha causato una maggiore incidenza di emorragie minori, a fronte di un'equivalenza di emorragie maggiori.

• Gli studi TIMI 11. Lo studio TIMI 11A[42] era finalizzato a determinare la dose appropriata di enoxaparina, paragonando il dosaggio rivelatosi efficace nel trattamento della trombosi venosa profonda (1.0 mg/kg 2 volte al giorno per via sottocutanea) e ad un secondo, più elevato, che avrebbe dovuto essere più efficace per la trombosi arteriosa. In realtà, il dosaggio più elevato (1.25 mg/kg) ha prodotto un'incidenza di emorragie maggiori (6.5% a 14 giorni di follow-up), superiore a quanto evidenziato dal dosaggio inferiore (1.9%), mentre la frequenza degli eventi avversi (morte, IMA o angina ricorrente) è risultata sovrapponibile nei due gruppi. In base a ciò, la dose di 1.0 mg/kg è stata adottata nel successivo TIMI 11B[40]. Ancora una volta l'enoxaparina ha evidenziato una significativa riduzione dell'endpoint composito [morte cardiaca, (re)IMA non fatale e necessità di rivascolarizzazione urgente] a 14 giorni di follow-up (14.2 vs 16.6%, p = 0.03) con una riduzione del rischio relativo pari al 15%. Anche l'endpoint combinato di morte/(re)IMA ha mostrato una riduzione nei pazienti trattati con enoxaparina (5.7 vs 6.9%, OR 0.81, IC 95% 0.62-1.05, p = 0.114), anche se non formalmente significativa. Tuttavia, i dati dei trial ESSENCE e TIMI 11B, metanalizzati insieme, hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di morte/IMA dall'8.6%, registrato nel braccio randomizzato ad UFH, al 7.1% dell'enoxaparina (p = 0.02) al follow-up a 43 giorni[43]. Differenze simili sono state documentate anche per follow-up più brevi, a 8 e 14 giorni (Fig. 2)[39,40].

Metanalisi generale dei dati disponibili. Eikelboom et al.[44] hanno recentemente espanso il lavoro di aggregazione dei dati dei trial di comparazione UFH vs LMWH, estendendolo a tutti e cinque gli studi disponibili, per un totale di 12 171 pazienti coinvolti. Tuttavia al contrario della metanalisi riguardante la sola enoxaparina, Eikelboom et al. hanno documentato, al follow-up a breve termine (in media 6 giorni) che l'uso delle LMWH si associa solo ad una moderata e non significativa riduzione del rischio di morte/IMA (12%, OR 0.88, IC 95% 0.69-1.12, p = 0.34), mentre per l'angina ricorrente (negli studi che hanno riportato separatamente questo dato) è stata documentata una riduzione borderline (16%) della sua frequenza (p = 0.05). Al

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

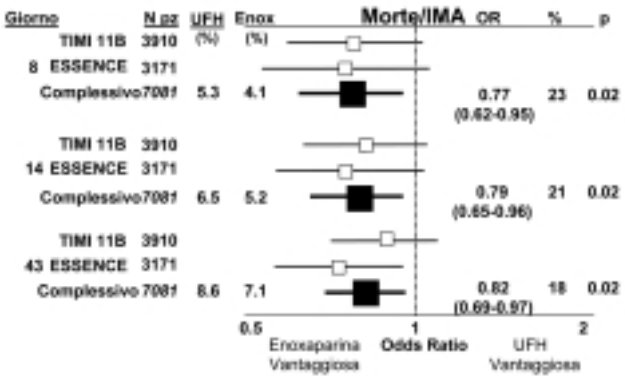

Figura 2. *Metanalisi dei dati dei trial ESSENCE[39] e TIMI 11B[40] per l'endpoint "hard", costituito dal combinato di morte e infarto miocardico acuto (IMA) non fatale. L'omogeneità dei pazienti arruolati e lo schema terapeutico adottato assai simile nei due studi, consentono, mediante l'approccio metanalitico, di ovviare alla mancanza di potenza statistica che affligge i due trial riguardanti l'enoxaparina (Enox); in tal modo l'endpoint "hard" appare significativamente ridotto dal trattamento con Enox sia al termine del periodo intraospedaliero che a 2 e 6 settimane dall'esordio dei sintomi. OR = odds ratio; UFH = eparina non frazionata.*

contrario, non si sono registrate differenze di rischio in termini di emorragie maggiori rispetto all'UFH (OR 1.0, IC 95% 0.64-1.57, p = 0.99). Un commento inevitabile alla metanalisi generale di Eikelboom et al. consiste nel fatto che, se si nega un effetto di classe per le LMWH, essa tende a perdere di impatto pratico rispetto alla metanalisi del gruppo TIMI condotta sulla sola enoxaparina.

Fase cronica (follow-up a medio e lungo termine). *Dalteparina.* Nello studio FRISC, dopo la sesta giornata, la dalteparina è stata somministrata in dose unica giornaliera per altri 35-40 giorni. Al 40° giorno di trattamento la riduzione dell'endpoint di morte/IMA è stata del 25% (p = 0.07) con un'evidente riduzione della significatività statistica rispetto al follow-up a breve termine, probabilmente legata ad un incremento degli eventi cardiaci (particolarmente tra i fumatori trattati con dalteparina). Un picco di eventi inoltre era presente proprio al momento della riduzione da due ad una somministrazione giornaliera del farmaco, ricordando, pur se attenuato, il già citato fenomeno del "rimbalzo clinico" registrato dopo la sospensione di UFH[34]. Al 40° giorno, tuttavia, era ancora dimostrabile una netta riduzione dell'endpoint cumulativo (morte, IMA non fatale e necessità di rivascolarizzazione miocardica) pari al 21% (p = 0.01); non più presente, tuttavia, a 5 mesi. L'effetto a medio termine non è stato confermato dal successivo studio FRIC, il quale, dopo la fase acuta "in aperto", è proseguito con una fase "cronica" dal disegno sperimentale in doppio cieco che si è protratta fino al 45° giorno dall'arruolamento (giorni 6-45)[36]. Durante tale periodo, di circa 6 settimane, il paziente ha ricevuto placebo (ASA 75-165 mg *per os*) o una singola dose di dalteparina sottocutanea (Tab. III). Nella fase cronica la frequenza di morte o IMA non fatale è stata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (4.3% per la dalteparina vs 4.7% per il placebo) e così pure per quanto riguarda l'endpoint principale cumulativo di morte, IMA non fatale e angina ricorrente (12.3% in entrambi i gruppi, rischio relativo 1.01, IC 95% 0.74-1.38). Per quanto riguarda il trattamento cronico con dalteparina, in sostanza, due sono le domande chiave sollevate dagli studi FRISC e FRIC, ovvero, "quanto a lungo deve durare il trattamento antitrombotico per ottenere un evidente beneficio clinico?" e secondo, "quale dosaggio è necessario per proteggere il paziente da ulteriori eventi ischemici maggiori?".

Lo studio FRISC II ha rappresentato il tentativo di rispondere a questi due interrogativi, arruolando 2267 pazienti con dolore anginoso entro le 48 ore precedenti e segni di ischemia miocardica all'ECG o elevazioni dei marcatori di danno miocardico[45]. Tutti i pazienti inclusi hanno ricevuto nella fase acuta "open-label" (primi 5-7 giorni) dalteparina 120 UI/kg per via sottocutanea 2 volte al giorno e sono quindi stati randomizzati a ricevere dalteparina (5000 UI se donne con peso corporeo < 70 kg o uomini di peso < 80 kg, oppure, se superiori a questi limiti, 7500 UI per via sottocutanea 2 volte al giorno) o placebo (ASA) per i successivi 90 giorni.

L'endpoint principale dello studio era costituito da un composito di morte /IMA al 90° giorno di follow-up. Al termine dei 3 mesi previsti, non si sono registrate differenze significative per quanto riguarda la frequenza dell'endpoint primario nel gruppo che ha ricevuto dalteparina rispetto al placebo (6.7 vs 8.0%; OR 0.81, IC 95% 0.60-1.10, p = 0.17). Tuttavia, l'incidenza di morte/(re)IMA è stata nettamente inferiore, a 45 e 60 giorni di follow-up, nei pazienti trattati con dalteparina, con una riduzione del rischio relativo pari al 43% (p = 0.003) al 45° giorno di terapia.

Da sottolineare il dato riguardante le complicanze emorragiche; il trattamento prolungato ha determinato un'incidenza di sanguinamenti "maggiori" pari al 3.3% (vs 1.5% nel braccio placebo) e per quanto riguarda l'occorrenza di stroke emorragico, bisogna sottolineare che si sono registrati ben 8 eventi (0.8%) rispetto a nessuno nel gruppo placebo.

Enoxaparina. Nello studio TIMI 11B[40] il trattamento con una dose ridotta di enoxaparina è stato prolungato fino al 42° giorno dopo la fase acuta (Tab. III). La frequenza dell'endpoint cumulativo (morte, IMA non fatale e necessità di rivascolarizzazione miocardica urgente) è risultata più contenuta nei pazienti che hanno ricevuto enoxaparina rispetto al placebo (17.3 vs 19.6%, p = 0.049). Il trattamento cronico con enoxaparina però non sembra apportare un'ulteriore riduzione degli eventi, ma solo il mantenimento del risultato della fase acuta. Tuttavia, ciò potrebbe essere dovuto al campione ridotto di pazienti inclusi nella fase cronica, che condizionerebbe una potenza insufficiente dello studio. Al contrario del TIMI 11B, lo studio ESSENCE[39] non ha previsto una fase di trattamento cronico, tuttavia i dati di follow-up ad 1 anno hanno confermato la superiorità del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

trattamento con enoxaparina rispetto all'UFH, sia per l'endpoint cumulativo (32.0 vs 35.7%, p = 0.022) che per morte/IMA (11.5 vs 13.5%) (OR 0.84, IC 95% 0.69-1.02, p = 0.082)[46].

Nadroparina. Sebbene lo studio FRAX.I.S.[38] non abbia previsto una vera e propria fase di somministrazione cronica del farmaco studiato, i pazienti sono stati seguiti fino al 90° giorno di follow-up. Come già per la fase acuta, non si sono evidenziate differenze sostanziali nei tre diversi gruppi di pazienti sia per quanto riguarda la frequenza dell'endpoint composito (22.2, 22.3 e 26.3% rispettivamente nel gruppo 1, 2 e 3) che dell'endpoint secondario di morte/IMA (7.9, 8.6 e 8.9% rispettivamente nel gruppo 1, 2 e 3).

Possibili spiegazioni per risultati differenti: valutazione critica degli studi di comparazione

Da quanto esposto, c'è evidenza sufficiente per affermare che le LMWH risultano superiori al placebo ed efficaci quanto l'UFH nel ridurre l'incidenza di morte/IMA nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Dei quattro trial di comparazione con l'UFH (FRIC, ESSENCE, TIMI 11B e FRAX.I.S.) solo quelli che hanno utilizzato l'enoxaparina hanno tuttavia evidenziato superiorità terapeutica rispetto all'UFH, mentre dati essenzialmente negativi sono stati ottenuti con la nadroparina ed ancor di più con la dalteparina. Nonostante gli studi in questione appaiano simili, si possono evidenziare quattro principali aree di differenza che potrebbero concorrere a spiegare le differenze: a) dose di LMWH utilizzata e livelli di anticoagulazione; b) disegno dello studio; c) popolazione di pazienti arruolati; d) endpoint (Tabb. III e IV)[35-40].

Livelli di anticoagulazione e dosaggio delle eparine a basso peso molecolare. Ogni studio ha utilizzato un diverso schema terapeutico ed in più il FRAX.I.S. ed il TIMI 11B hanno utilizzato un bolo e.v. d'attacco che precedeva la somministrazione sottocutanea. Solo l'enoxaparina ha raggiunto un livello di anticoagulazione adeguato (0.6 e 0.5 unità anti-Xa/ml nell'ESSENCE e nel TIMI 11, rispettivamente), mentre questo non è avvenuto con la dalteparina (0.35 unità anti-Xa/ml nel FRIC). Per ottenere ciò, sono stati probabilmente utilizzati i massimi dosaggi possibili di entrambi i farmaci, come dimostrato dallo studio di "dose-finding" TIMI 11A per l'enoxaparina; per la dalteparina, invece, la dose di 150 anti-Xa UI/kg 2 volte al giorno, inizialmente selezionata nello studio FRISC, si è rivelata eccessiva, poiché, tra i 63 pazienti che hanno ricevuto il trattamento attivo, su 116 inclusi, si sono registrati 4 (6%) casi di emorragia maggiore e 9 (14%) casi di emorragia minore[35]. La dose è stata poi ridotta a 120 anti-Xa UI/kg. Lo studio FRAX.I.S. non ha purtroppo riportato i livelli di attività anti-Xa raggiunti; tuttavia, in un trial di trattamento della trombosi venosa profonda, il dosaggio di 105 anti-Xa/kg UI, 2 volte al giorno, non si è associato ad eccessi di sanguinamento[47]. Non è improbabile che la nadroparina sia risultata sottodosata nel FRAX.I.S. ed abbia ancora margini di incremento della dose somministrabile nelle sindromi coronariche acute, con relativo incremento dell'efficacia. Un altro punto importante concerne i differenti protocolli di anticoagulazione con UFH nel braccio "placebo".

Un protocollo standard di somministrazione dell'UFH basato sul peso, il metodo migliore per determinare aPTT terapeutici nelle prime 24 ore[5], è stato usato nello studio TIMI 11B, ma non nell'ESSENCE né nel FRIC. Tuttavia, i livelli di aPTT erano ragionevolmente adeguati nei tre studi, con > 50% dei pazienti entro il range terapeutico nelle prime 48 ore. Inoltre, nello studio TIMI 11B la mediana di durata del trattamento con UFH è stata di 38 ore inferiore rispetto all'enoxaparina, costituendo un importante bias a favore dell'enoxaparina, anche se l'effetto positivo sull'endpoint composito era già presente in modo altamente significativo a 48 ore dall'inizio della terapia quando tutti e due i farmaci erano "in uso". È perciò improbabile che le differenze di anticoagulazione nel braccio UFH possano giustificare i diversi risultati dei tre studi menzionati.

Al contrario degli altri trial, lo studio FRAX.I.S. è quello che ha probabilmente utilizzato al meglio l'UFH che è stata somministrata con un bolo iniziale di 5000 UI seguito da un'infusione di 1250 UI/ora, successivamente aggiustata per mantenere l'aPTT entro range predeterminati in accordo alle specifiche dei reagenti usati nei laboratori dei singoli centri. Infine, il periodo di somministrazione medio di UFH è stato esattamente sovrapponibile alla durata del trattamento con fraxiparina (5 giorni in media). Questa complessa e raffinata gestione del placebo rispetto agli altri trial, unita al potenziale sottodosaggio della nadroparina, potrebbe costituire un'importante spiegazione dei risultati inferiori rispetto all'enoxaparina.

Disegno degli studi. Il FRIC, in realtà, è uno studio di prevenzione secondaria e non di comparazione tra UFH e dalteparina. La prima parte del trial infatti non rappresenta lo scopo primario dello studio e non possiede la potenza statistica sufficiente per valutare né l'eventuale superiorità né l'uguaglianza della dalteparina rispetto all'UFH. Per di più la fase acuta è "in aperto", con bias potenziale del ricercatore oppure con un "effetto placebo" da parte del paziente. I dati emersi dal FRIC devono perciò essere valutati con grande attenzione. Gli studi FRAX.I.S., ESSENCE e TIMI 11B hanno invece adottato un disegno sperimentale "in doppio cieco" (iniezioni sottocutanee di placebo nei pazienti randomizzati a UFH).

Popolazione arruolata. I criteri di inclusione sono risultati abbastanza simili negli studi in esame; in me-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

Tabella IV. Studi di confronto fra eparina non frazionata (UFH) ed eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute (ESSENCE, TIMI 11B, FRIC, FRAX.I.S.).

Parametro	ESSENCE[39]	TIMI 11B[40]	FRIC[36]	FRAX.I.S.[38]
Farmaco	Enoxaparina	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
Criteri di inclusione	Dolore a riposo nelle ultime 24 ore, storia di coronaropatia o alterazioni ST-T ≥ 1.0 mm o inversione dell'onda T	Dolore a riposo nelle ultime 24 ore, alterazioni ST ≥ 0.5 mm o positività per i marker miocardici	Dolore a riposo nelle ultime 72 ore, ↓ ST ≥ 1.0 mm o inversione dell'onda T ≥ 1.0 mm	Angina a riposo o angina aggravata dallo sforzo + 5-30 min di dolore nelle ultime 48 ore e alterazioni dell'ECG (↑↓ ST o inversione dell'onda T)
Caratteristiche del paziente				
Ipertensione	54%	50%	39%	54%
Precedente IMA	46%	32%	25%	–
Fumatore	24%	27%	27%	23%
Precedente terapia con ASA	62%	83%	56%	56%
Dose UFH	5000 UI (bolo) + infusione	70 UI/kg (bolo) + 15 UI/kg/ora	5000 UI (bolo) + 1000 UI/ora	5000 UI (bolo) + 1250/ora
aPTT range terapeutico	55-85 s	1.5-2.5 × controllo	1.5 × controllo	Normogramma individualizzato per centro
Definizione degli endpoint				
Morte	Qualsiasi decesso	Qualsiasi decesso	Qualsiasi decesso	Decesso per causa cardiaca e non cardiaca
IMA	CK totale > 2 × LSR CK-MB > LSR (ed almeno 3% di CK totale) o ECG: comparsa nuove onde Q ≥ 0.04 s in almeno 2 derivazioni (in assenza della determinazione di CK o CK-MB)	CK totale > 2 × LSR CK-MB > LSR (ed almeno 3% di CK totale) o ECG: comparsa nuove onde Q ≥ 0.04 s in almeno 2 derivazioni	Confermato da ECG seriali oppure da 2/3 criteri elencati: dolore prolungato, ECG indicativo di IMA, CK totale > 2 × LSR o CK-MB > LSR	Comparsa di onde Q e CK-MB > 2 × LSR
Angina ricorrente	Angina a riposo ≥ 5 min, associata a ST (↑↓) > 0.1 mV, o inversione dell'onda T in 2 derivazioni contigue o angina senza alterazioni ECG ma che richiede una rivascolarizzazione o angina post-dimissione che richiede nuovo ricovero	Non utilizzato	Dolore anginoso che richiede una nuova infusione di nitroglicerina in pazienti ricoverati, o nuovo episodio di angina post-dimissione, che richiede nuovo ricovero o nitroglicerina o eparina e.v	Angina refrattaria: dolore e alterazioni ST (↑↓) durante nitrati e.v. o angina ricorrente: dolore e alterazioni ST
IMA post-rivascolarizzazione				
BPAC	CK totale > 5 × LSR o ECG: onde Q ≥ 0.04 s in 2 derivazioni contigue	CK totale > 5 × LSR o ECG: onde Q ≥ 0.04 s in 2 derivazioni contigue	Non riportato	Non riportato
PTCA	CK totale > 3 × LSR o ECG: onde Q ≥ 0.04 s in 2 derivazioni contigue	CK totale > 3 × LSR o ECG: onde Q ≥ 0.04 s in 2 derivazioni contigue		

BPAC = bypass aortocoronarico; CK = creatinchinasi; LSR = limite superiore di riferimento; PTCA = angioplastica coronarica; ↑↓ = presenza all'ECG di sopra o sottoslivellamento del tratto ST-T. Altre abbreviazioni come in tabelle I e III.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

dia l'età dei pazienti ha oscillato intorno a 65 anni ed il peso medio è stato di 75 kg; anche il sesso è stato omogeneamente rappresentato con un 60-65% di maschi ed un 35-40% di femmine. Importanti differenze sono però riscontrabili nella selezione dei pazienti. Lo studio FRIC ha arruolato pazienti con dolore toracico entro 72 ore prima dell'ammissione, al contrario il FRAX.I.S. ha considerato eleggibili i pazienti con dolore toracico entro le 48 ore precedenti ed ESSENCE/TIMI 11B hanno limitato la finestra temporale alle 24 ore precedenti, arruolando la popolazione a rischio più elevato. Il più alto profilo di rischio è confermato anche dalla percentuale più elevata di IMA pregresso o presente all'ingresso nei pazienti ESSENCE e TIMI 11 rispetto a FRIC e FRAX.I.S. Anche l'incidenza di eventi cardiaci avversi nel braccio placebo è risultata significativamente diversa. FRIC e FRAX.I.S. hanno riportato cumulativamente il 3.3% (62 eventi su 1882 pazienti arruolati) di morte/IMA durante la fase acuta intraospedaliera, mentre ESSENCE e TIMI 11 hanno riportato una media globale del 5.3% (188 eventi su 3521 pazienti arruolati, $p < 0.0001$).

Endpoint. FRIC, FRAX.I.S. ed ESSENCE hanno condiviso lo stesso endpoint primario, cioè un endpoint combinato di morte/IMA ed angina ricorrente o refrattaria; TIMI 11B invece ha considerato nel composito la rivascolarizzazione urgente. Per quel che concerne la morte, il FRAX.I.S. ha considerato solo quella dovuta a cause cardiovascolari, mentre FRIC, TIMI 11B ed ESSENCE non hanno distinto tra le cause di morte. Di più, ESSENCE ha classificato come evento "morte" anche l'arresto cardiaco da cui il paziente è stato resuscitato e ciò potrebbe avere avuto importanti ripercussioni sulla metanalisi[43], in cui è presente un trend favorevole ($p = 0.18$) all'enoxaparina (morte: 3.3 vs 3.9% nel braccio placebo). L'IMA è un endpoint con un certo grado di soggettività nella sua definizione, poiché esso può essere definito sulla base dell'ECG e degli enzimi cardiaci come nel FRIC e nel FRAX.I.S., oppure sulla base di uno solo dei due metodi, come nell'ESSENCE o TIMI 11B. Ovviamente, un altro punto di grande soggettività risiede nella definizione enzimatica di IMA (valutazione centrale vs valutazione del singolo centro partecipante, tipo di marcatore utilizzato, valore soglia del metodo usato e valore di elevazione richiesto al di sopra di esso); in base a ciò il numero di IMA può variare grandemente da studio a studio. Il terzo endpoint, ovvero l'angina ricorrente o refrattaria è il più soggettivo. FRIC, FRAX.I.S. ed ESSENCE hanno fornito definizioni assai diverse dello stesso tipo di evento e solo in questi ultimi due era necessario che fossero presenti, oltre al dolore, anche alterazioni del tratto ST-T all'ECG. Il TIMI 11B ha invece introdotto l'endpoint della rivascolarizzazione urgente, basato sulla presenza di ricorrenza di angina non meglio definita.

Problemi aperti per l'uso delle eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute

Eparine a basso peso molecolare nelle cardiologia invasiva. Molti dei pazienti con sindrome coronarica acuta ricevono un'angioplastica coronarica con o senza stent ed è sempre più ampio l'uso dei farmaci inibitori della glicoproteina (IIb/IIIa) durante le procedure di interventistica; tuttavia dati di sicurezza e di efficacia sull'uso concomitante delle LMWH sono scarsi. Lo studio NICE-3 (National Investigators Collaborating on Enoxaparin), presentato al Congresso della Società Europea di Cardiologia (Amsterdam, Olanda, agosto 2000, dati non pubblicati), ha dimostrato la fattibilità e la sicurezza nella transizione dal reparto al laboratorio di emodinamica per quanto riguarda la combinazione di LMWH e IIb/IIIa, in assenza di uso di UFH. Lo studio, che ha previsto l'uso in aperto dell'enoxaparina, ha incluso 661 pazienti con sindrome coronarica acuta che hanno ricevuto ASA (165-325 mg/die) e un dosaggio standard di un inibitore IIb/IIIa. In caso di ultima somministrazione di enoxaparina < 8 ore prima della procedura, non c'era ulteriore aggiunta di farmaco, ma se l'ultima dose era stata somministrata > 8 ore prima c'era un'aggiunta di un'ulteriore dose di 0.3 mg/kg e.v. L'incidenza di sanguinamenti maggiori non legati a chirurgia cardiaca è stata dell'1.9%, non dissimile dal dato storico del 2% derivato dai dati della letteratura. Gli IC dei singoli valori medi (0.7% per abciximab, 1.4% per tirofiban e 3.2% per eptifibatide) sono contenuti entro un range tra 0 e 4%, centrato sul valore del 2%. Lo studio non era dimensionato per valutare differenze tra i vari inibitori IIb/IIIa. Per quanto riguarda la prognosi, l'incidenza di morte è stata dello 0.3%, quella di IMA del 3.4% e quella della rivascolarizzazione urgente del vaso colpevole del 2.1%, mentre l'endpoint combinato è stato pari al 5.7%, in linea con quanto riportato in letteratura. In conclusione, la combinazione di enoxaparina con IIb/IIIa non determina un aumento dei sanguinamenti maggiori non correlati a chirurgia cardiaca e l'intervento di rivascolarizzazione meccanica può essere eseguito in modo sicuro per quanto concerne la prognosi. Mancano tuttavia dati per quanto riguarda le altre LMWH.

L'associazione con gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa al di fuori dell'interventistica coronarica. In questo campo le esperienze sono preliminari; è recentissimo il rilascio dei dati del sottostudio del GUSTO IV ACS al Congresso Europeo di Cardiologia[48]. In questo sottostudio, 974 pazienti trattati con dalteparina sono stati randomizzati ad uno dei tre trattamenti: placebo (UFH), abciximab per 24 ore o per 48 ore. In termini di sicurezza, l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata dello 0.7% per i pazienti trattati con placebo e dell'1.3% per quelli che hanno ricevuto abciximab, mentre per i sanguinamenti minori l'incidenza è stata dell'1.3 vs 4% per il gruppo abciximab. L'enoxaparina è stata valutata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

anche in associazione al tirofiban nello studio ACUTE-1[49]; le finalità di questo studio, di piccole dimensioni (52 pazienti), erano due, ovvero valutare gli effetti dell'associazione sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto all'UFH e la sicurezza di tale associazione. A fronte di un'inibizione dell'aggregazione piastrinica significativamente più efficace e meno variabile rispetto all'UFH, l'associazione enoxaparina/tirofiban ha determinato incrementi solo dei sanguinamenti minori. Ciò ha fornito il background per ACUTE-2 di assai più ampie dimensioni (525 pazienti) e recentemente presentato al 49° Congresso dell'American College of Cardiology (Anaheim, CA, USA, marzo 2000, dati non pubblicati), la cui percentuale di sanguinamenti è stata sovrapponibile a quella dall'associazione UFH/tirofiban (3.5 vs 3.8%), senza differenze tra sanguinamenti maggiori e minori. Anche in termini di prognosi non si è registrata nessuna differenza tra le due strategie di trattamento (2.2 vs 2.4% per l'endpoint morte e 7.0 vs 7.6% per l'IMA non fatale). Come già per l'interventistica coronarica, mancano dati per le altre LMWH.

Eparine a basso peso molecolare nelle diverse categorie di rischio dei pazienti con sindromi coronariche acute. Il risultato "positivo" di uno studio clinico randomizzato si determina, di solito, come conseguenza del beneficio derivato dagli individui che sono a più alto rischio. Semplici indicatori clinici (quali l'età > 65 anni, l'evidenza di preesistente coronaropatia o l'insufficienza ventricolare sinistra) o strumentali (quali il sopraslivellamento del tratto ST all'ECG di ingresso) al momento del ricovero aiutano a riconoscere i pazienti ad alto rischio. Recentemente le troponine cardiache, proteine strutturali dell'apparato contrattile della cellula muscolare cardiaca, si sono dimostrate potenti indicatori prognostici[50]. Per quanto concerne l'efficacia delle LMWH nei pazienti troponina-positivi, l'analisi, retrospettiva, dello studio FRISC I ha dimostrato che il vantaggio della dalteparina (6.8 vs 10.9% di incidenza di morte/IMA) si concentra nei pazienti ad alto rischio, ovvero troponina-positivi (OR 0.60, IC 95% 0.44-0.83, $p < 0.001$), mentre i pazienti a basso rischio, ovvero troponina-negativi, non presentano differenze significative rispetto al placebo[51]. Tuttavia, va ricordato che il FRISC I come placebo utilizzava l'ASA, e non l'associazione con UFH. Questa lacuna è stata colmata dal recente sottostudio del TIMI 11B[52] che ha evidenziato come l'enoxaparina, rispetto all'associazione ASA + UFH, riduca significativamente l'incidenza del combinato di morte, IMA non fatale e rivascolarizzazione urgente nei pazienti con troponina I elevata. Concordemente con il dato del sottostudio del FRISC I, i pazienti con il marcatore negativo non mostrano differenze in termini di prognosi indipendentemente dal trattamento usato.

Monitoraggio delle eparine a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute. Gli esperimenti *in vitro* hanno evidenziato che le LMWH modificano poco l'aPTT e che, comunque, ciò è inversamente proporzionale al rapporto anti-Xa/anti-IIa. Ai dosaggi utilizzati per il trattamento delle sindromi coronariche acute, l'aPTT era nella norma in più del 95% dei casi, rendendo inutile il monitoraggio. L'utilità della misurazione dell'attività anti-Xa è stata valutata prospetticamente in un solo studio coinvolgente pazienti con trombosi venosa profonda[53]. Dei due gruppi uno ha ricevuto dalteparina "aggiustata per il peso" in assenza di monitoraggio, mentre l'altro ha ricevuto dosi di farmaco aggiustate per mantenere l'attività anti-Xa attorno alla concentrazione "bersaglio" di 0.5-1 UI/ml. Nessuna differenza si è registrata tra i due gruppi, poiché, senza monitoraggio, l'attività anti-Xa è risultata < 0.5 UI/ml solo nel 20% dei casi, rispetto al 14% dei casi monitorati; soltanto 1 paziente in entrambi i gruppi ha presentato livelli eccessivi (> 1 UI/ml) di attività anti-Xa. Nell'ambito delle sindromi coronariche acute, poi, i trial di comparazione e la metanalisi generale pubblicata[44] non hanno documentato un eccesso di sanguinamenti rispetto all'UFH.

Sebbene esistano metodi diversi per misurare sia l'attività anti-Xa che anti-IIa non vi è indicazione della loro utilità per monitorare la terapia con LMWH. L'esistenza di comorbidità, quali l'insufficienza renale, tumori o anemia severa, oppure l'età avanzata o l'eccesso di sovrappeso o sottopeso potrebbero rappresentare però delle speciali indicazioni in cui il monitoraggio sarebbe utile[54]. Pharmanetics (Cardiovascular Diagnostics, Raleigh, NC, USA) ha sviluppato un sistema "point-of-care" in grado di eseguire misurazioni al letto del malato per valutare il grado di anticoagulazione determinato dall'uso delle LMWH (Fig. 3). Tale tecnologia si base su di una "card" che contiene un reagente secco liofilizzato, cui sono legate delle particelle di ferro, un campo magnetico, una sorgente luminosa ed un lettore del segnale di luce riflessa. L'aggiunta del campione di sangue intero prelevato dal paziente determina la ricostituzione del reagente e le particelle di ferro divengono così in grado di muoversi liberamente in base all'azione del campo elettromagnetico prodotto dal magnete. La formazione del coagulo determina l'arresto delle oscillazioni. Il rilevatore ottico "legge" le oscillazioni. Il microprocessore le trasforma in informazione utile (tempo di coagulo in secondi). Poiché ogni LMWH ha un peculiare rapporto Xa/IIa non è possibile creare una "card" che sia adatta a tutte le LMWH, piuttosto tale tecnologia deve essere ottimizzata per ogni agente, ed in particolare oggi il metodo è stato validato per l'uso con enoxaparina, non fornendo pertanto dati altrettanto adeguati per agenti diversi.

Farmacoeconomia. I positivi risultati clinici dello studio ESSENCE sull'enoxaparina sono stati integrati da un recente studio di farmacoeconomia; Mark et al.[55] hanno condotto una valutazione economica prospettica in un gruppo di 936 pazienti che rappresentavano l'85% dei pazienti con sindrome coronarica acuta arruolati in territorio statunitense nello studio ESSENCE. I risultati hanno dimostrato che il miglioramento della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

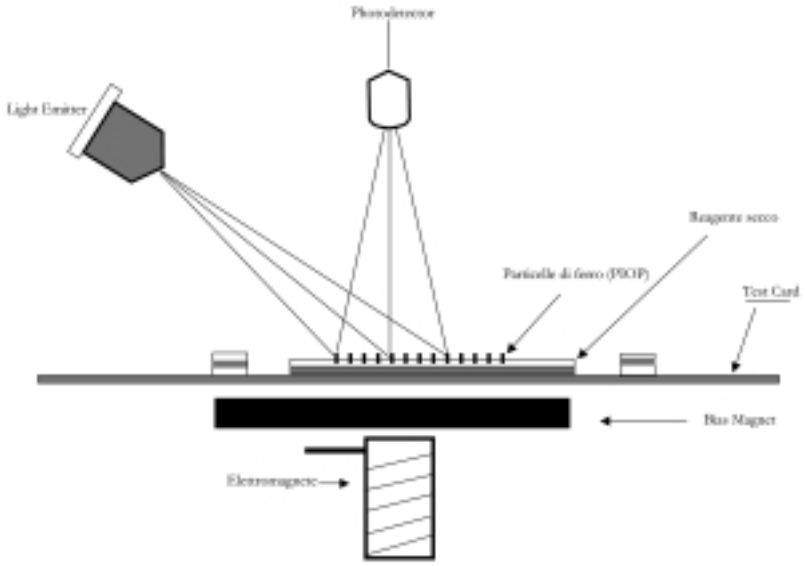

Figura 3. *Il sistema "point-of-care" RapidPoint è in grado di eseguire misurazioni al letto del malato per valutare il grado di anticoagulazione determinato dall'uso delle eparine a basso peso molecolare. Tale tecnologia si basa su di una "card" che contiene un reagente secco liofilizzato, cui sono legate delle particelle di ferro (PIOP), un campo magnetico, una sorgente luminosa (Light Emitter) ed un lettore del segnale di luce riflessa (Photodetector). Per i dettagli sul funzionamento vedi testo.*

prognosi clinica, associato all'uso di enoxaparina, si è tradotto anche in una riduzione dei costi. Infatti, a dispetto di un incremento di spesa pari a 75 $US, legata al costo del farmaco, si è assistito ad una riduzione globale dei costi pari a 763 $US alla dimissione dall'ospedale e di 1172 $US al follow-up a 30 giorni. Tale risparmio era principalmente dovuto ad una riduzione dell'uso di procedure di rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica, dovuto ad una significativa riduzione dell'ischemia ricorrente oltre che all'abbattimento dei costi della terapia infusionale dell'UFH, legato all'uso di pompe e vie di infusione. Tale risparmio è stato confermato in un'altra sottoanalisi economica dell'ESSENCE[56], in un contesto però assai meno "interventista" della realtà statunitense, quale il Canada. La sottoanalisi canadese dell'ESSENCE ha infatti dimostrato un risparmio, per paziente trattato con enoxaparina, pari a 743 $Can al termine del periodo ospedaliero; tale risparmio si è confermato anche al follow-up ad 1 anno, con un risparmio pari a 1485 $Can in favore dell'enoxaparina. Gli autori canadesi, come già quelli statunitensi, hanno concluso, sulla base di queste analisi, che l'enoxaparina rappresenta il cardine dell'attuale terapia antitrombotica della fase acuta della sindrome coronarica acuta.

Al di là di tali entusiasmi, il problema dei costi rimane aperto, poiché l'analisi economica attualmente disponibile riguarda un solo farmaco e, sebbene condotta in due realtà cliniche diverse tra loro, deriva da sottogruppi di un medesimo studio clinico. L'impatto economico dell'enoxaparina nel "mondo reale" rimane da valutare con studi prospettici osservazionali, così come rimane da valutare l'impatto della nadroparina in termini di costo-efficacia, vista la buona performance clinica dimostrata nello studio FRAX.I.S.

Conclusioni

Riassumendo quindi, le LMWH rappresentano concettualmente un avanzamento concreto rispetto all'UFH, poiché:

- esercitano una più potente e bilanciata azione antitrombotica, sia attraverso l'inibizione del fattore Xa (azione primaria), che l'inibizione del fattore IIa (azione secondaria) sia, infine, attraverso un maggior rilascio di inibitore del fattore tissutale;
- producono un effetto anticoagulante più stabile e correlato alla dose di farmaco somministrata (effetto dose-risposta);
- la semplicità di somministrazione (via sottocutanea) e l'assenza di necessità di monitoraggio dell'aPTT aumentano enormemente la praticità d'uso, specie al di fuori dell'ambiente specialistico, riducendo i costi di somministrazione e più in generale i costi di degenza[54];
- dati preliminari di associazione con gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, sia con sia in assenza di strategia interventistica, hanno fornito un ottimo profilo di sicurezza se non ancora di efficacia.

Emerge, infine, dai dati disponibili, una scala di efficacia delle LMWH, che vede l'enoxaparina superiore alla nadroparina ed, ancora di più, alla dalteparina. Per quanto riguarda poi lo schema di somministrazione dell'enoxaparina, lo schema TIMI (che include il bolo e.v. iniziale) è da preferirsi rispetto allo schema ESSENCE, poiché le curve degli eventi si dissociano in modo significativo già a 48 ore, anche se ciò riguarda l'endpoint composito.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, ovvero angina instabile e IMA non Q, la sperimentazione clinica condotta in questi anni ha dimostrato che gli assunti teorici riguardanti le LMWH hanno resistito egre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

giamente alla "prova sul campo", quando confrontati con il trattamento standard costituito da ASA + UFH. Al tempo stesso è innegabile che esista un differente profilo farmacologico delle tre LMWH studiate, che depone a favore di una maggiore efficacia dell'enoxaparina; tuttavia, tale questione rimane ancora una domanda aperta che può trovare risposta solo nell'esecuzione di trial randomizzati di comparazione diretta "testa-a-testa" dei tre diversi tipi di LMWH.

Riassunto

Il processo trombotico è responsabile delle manifestazioni acute delle patologie coronariche. L'eparina non frazionata (UFH) per via endovenosa si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di morte o di infarto miocardico non fatale nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) si sono dimostrate, sotto il profilo farmacologico e farmacocinetico, superiori all'UFH ed alcune di esse (nadroparina, dalteparina ed enoxaparina) sono state valutate in trial clinici di grandi dimensioni. Il FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) ed il FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease), utilizzando la dalteparina, ne hanno verificato la maggiore efficacia rispetto all'aspirina da sola (FRISC) e, nella comparazione diretta, la sovrapponibilità rispetto all'UFH (FRIC). In un piccolo trial, la nadroparina ha mostrato di ridurre significativamente il rischio di eventi ischemici rispetto all'associazione di aspirina ed eparina, ma questo effetto non è risultato ugualmente significativo nel FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Nell'ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) e nel TIMI 11B, l'enoxaparina ha prodotto una riduzione statisticamente significativa degli eventi morte, infarto miocardico ed angina ricorrente o rivascolarizzazione urgente quando paragonata all'UFH. La metanalisi dei dati di questi due studi ha evidenziato una riduzione significativa degli eventi combinati morte ed infarto miocardico. Più dati concordano nell'evidenziare che le LMWH sono sicure ed efficaci alternative all'uso dell'UFH nelle sindromi coronariche acute, apportando importanti vantaggi terapeutici e pratici, quali l'assenza della necessità di monitoraggio mediante la misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivato.

Parole chiave: Eparina non frazionata; Eparine a basso peso molecolare; Sindromi coronariche acute.

Ringraziamenti

Si ringrazia Barbara Bresciani per l'infaticabile supporto durante la stesura di questo manoscritto.

Bibliografia

1. Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991; 324: 1565-74.
2. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
3. 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.
4. Young E, Prins M, Levine M, Hirsch J. Heparin binding to plasma protein, an important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost 1992; 67: 639-43.
5. Raschke R, Reilly B, Guidry J, Fontana J, Srivinas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with "standard care" nomogram. Ann Intern Med 1993; 119: 874-81.
6. Fennerty A, Thomas P, Backhouse G, Bentley P, Campbell I. Audit of control of heparin treatment. BMJ 1985; 290: 27-8.
7. 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.
8. Antman E, for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. Circulation 1996; 94: 911-21.
9. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, I: heparin. Circulation 1994; 89: 1449-68.
10. Weitz J, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. J Clin Invest 1990; 86: 385-91.
11. Marciniak E. Factor Xa inactivation by antithrombin 3: evidence for biological stabilization of factor Xa by factor V-phospholipid complex. Br J Haematol 1973; 24: 391-400.
12. Hirsh J, Raschke R, Warkentin T, Dalen J, Degkin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1995; 108: 258S-275S.
13. 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.
14. Brieger D, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1449-59.
15. Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay F, Lormeau J. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-factor Xa activity containing the minimal antithrombin-binding sequence. Biochem J 1981; 197: 599-609.
16. Choay J, Petitou M, Lormeau J, Sinay P, Casu B, Gatti G. structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin and eliciting high anti-factor Xa activity. Biochem Biophys Res Commun 1983; 116: 492-9.
17. Buchanan M, Boncu B, Ofosu F, Hirsh J. The relative importance of thrombin inhibition and factor Xa inhibition to antithrombotic effects of heparin. Blood 1985; 65: 198-201.
18. Ofosu F, Blajchman M, Modi G, Smith L, Buchanan M, Hirsh J. The importance of thrombin inhibition for the expression of the anticoagulant activity of heparin, dermatan sulphate, low molecular weight heparin and pentosan polysulphate. Br J Haematol 1985; 60: 694-705.
19. Agnelli G, Iorio A, Boschetti E, Nenci G, Ofosu F, Hirsh J. Prolonged antithrombin activity of low-molecular weight heparin. Circulation 1995; 92: 2819-24.
20. Lane D, Pejler G, Flynn A, Thompson E, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. J Biol Chem 1986; 261: 3980-9.
21. Lane D, Denton J, Flynn A, Thunberg L, Lindahl U. Anti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 00:55:22

coagulants activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. Biochem J 1984; 218: 725-33.
22. Teitel J, Rosenberg R. Protection of factor Xa from neutralization by heparin-antithrombin complex. J Clin Invest 1983; 71: 1383-9.
23. Beguin S, Mardiguian J, Lindhout T, Hemker H. The mode of action of low molecular weight heparin preparation (PK 10169) and two of its major components on thrombin generation in plasma. Thromb Haemost 1989; 61: 30-8.
24. Beguin S, Lindhout T, Hemker H. The mode of action of heparin in plasma. Thromb Haemost 1989; 60: 457-63.
25. Cannon C. Low-molecular weight heparin in acute coronary syndromes. http://www.chestpainonline.org 1999.
26. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga J. Low-molecular-weight heparins; pharmacological profile and product differentiation. Am J Cardiol 1998; 82: 3L-10L.
27. Kaiser B, Kirchmaier C, Breddin H, Fu K, Fareed J. Preclinical biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparins in vivo - Studies of venous and arterial thrombosis. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 35-42.
28. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular weight mass heparins - dalteparin, enoxaparin and nadroparin - administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). Thromb Haemost 1995; 73: 630-40.
29. Montalescot G, Phlippe F, Ankri A, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Circulation 1998; 98: 294-9.
30. Montalescot G, Collett J, Lison L, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 110-4.
31. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). N Engl J Med 1992; 326: 310-8.
32. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 61-8.
33. Oltrona L, Merlini PA, Ardissino D, et al. Partial reactivation of haemostatic mechanism after hirudin discontinuation in patients with acute coronary syndromes. (abstr) Eur Heart J 1998; 19: 356.
34. 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.
35. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary-artery disease. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Lancet 1996; 347: 561-8.
36. 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.
37. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 313-8.
38. 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 Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20: 1553-62.
39. 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.
40. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999; 100: 1593-601.
41. Oler A, Whooley M, Oler J, Grady G. Adding heparin to aspirin reduces the incidences of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. JAMA 1996; 276: 811-5.
42. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1474-82.
43. Antman E, 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; 12: 1602-8.
44. Eikelboom J, Anand S, Malmberg K, Weitz J, Ginsberg J, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 1936-42.
45. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999; 354: 701-7.
46. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 693-9.
47. Ninet J, Bachet P, Prandoni P. A randomized trial of subcutaneous low-molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1991; 65: 251-6.
48. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915-24.
49. Cohen M, Theroux P, Weber S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. Int J Cardiol 1999; 71: 273-81.
50. Ottani F, Galvani M, Nicolini F, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2000; 140: 917-27.
51. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 43-8.
52. Morrow D, Antman E, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1812-7.
53. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. Am J Cardiol 1998; 82: 33L-36L.
54. Moliterno D, Mukhrjee D. Applications of monitoring platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonism and low molecular weight heparins in cardiovascular medicine. Am Heart J 2000; 140: S136-S142.
55. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction). Circulation 1998; 97: 1702-7.
56. O'Brien BJ, Willan A, Blackhouse G, Goeree R, Cohen M, Goodman S. Will the use of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) in patients with acute coronary syndrome save costs in Canada? Am Heart J 2000; 139: 423-9.