Trattamento farmacologico dell'angina instabile

Augusto Canonico

U.O. di Cardiologia I, Azienda Ospedaliera V. Cervello, Palermo

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 35S-41S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Augusto Canonico

U.O. di Cardiologia I
Azienda Ospedaliera
V. Cervello
Via Trabucco, 180
90146 Palermo

Premessa

L'angina instabile che, nello spettro delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica, è catalogata come una sindrome di gravità intermedia tra l'angina stabile e l'infarto miocardico, comprende una popolazione estremamente eterogenea per quanto riguarda la presentazione clinica, i meccanismi responsabili dell'instabilità, l'anatomia coronarica, il profilo prognostico. E poiché gli eventi ischemici maggiori complicanti l'angina instabile (morte, infarto miocardico non fatale) si concentrano soprattutto nel periodo iniziale, è opportuna una rapida identificazione dei soggetti a più alto rischio, al fine di avviare un tempestivo trattamento volto a ottenere la pronta stabilizzazione clinica e la riduzione di eventi ischemici maggiori a breve termine.

Dal momento che, anche se diversi possono essere i meccanismi patogenetici implicati, la maggior parte dei casi di sindrome coronarica acuta, compresa l'angina instabile, è dovuta all'erosione/fissurazione/rottura della placca aterosclerotica e al successivo sviluppo di trombosi coronarica, la terapia farmacologica si articola principalmente in provvedimenti volti a controllare l'ischemia (terapia antischemica) e in farmaci in grado di prevenire/limitare lo sviluppo e la progressione del processo trombotico (terapia antitrombotica).

Va ricordato che anche dopo che il quadro clinico si è stabilizzato, per diversi mesi l'incidenza di eventi ischemici (in particolare infarto miocardico e ischemia ricorrente) continua a mantenersi più elevata di quanto non si riscontri nell'angina stabile^{1,2}, spia evidentemente di una placca aterosclerotica che, anche dopo l'avvenuta stabilizzazione clinica, per un concorso di

vari fattori, continua a rimanere attiva o ricorrentemente si riattiva. I trattamenti finora impiegati al riguardo non si sono dimostrati efficaci.

Qui tratterò soprattutto della terapia iniziale: in particolare farò solo un breve accenno ai farmaci il cui impiego nella pratica corrente è consolidato da una lunga e diffusa esperienza, oltre che da studi controllati condotti negli anni passati, e mi soffermerò sui farmaci che, in base alle più recenti acquisizioni, sembrano in grado di apportare un beneficio aggiuntivo a quello della "terapia tradizionale".

Terapia antischemica

Comprende i farmaci (nitrati, betabloccanti, calcioantagonisti) che esercitano la loro azione riducendo la domanda di ossigeno e/o incrementandone l'apporto e anche quei provvedimenti terapeutici diretti verso eventuali fattori extracardiaci o cardiaci responsabili dell'instabilità clinica.

I nitrati ed i betabloccanti sono routinariamente utilizzati, in assenza di controindicazioni, nei pazienti con angina instabile. Il loro impiego, pur in mancanza di forti evidenze scientifiche sulla loro capacità di ridurre l'incidenza di eventi ischemici maggiori, è raccomandato in base a considerazioni fisiopatologiche ed all'efficacia nel controllo della sintomatologia ischemica, dimostrata in studi controllati e verificata nella pratica clinica corrente.

I calcioantagonisti sono farmaci di prima scelta nell'angina vasospastica. I calcioantagonisti ad azione bradicardizzante (diltiazem o verapamil) possono essere impiegati nei pazienti con controindicazione alla terapia betabloccante, ma vanno evita-

ti in presenza di disfunzione ventricolare sinistra. Gli stessi calcioantagonisti o un diidropiridinico, possibilmente ad emivita non breve, possono essere impiegati in associazione al betabloccante nei casi di resistenza della sintomatologia anginosa alla sola terapia beta-bloccante.

Terapia antitrombotica

Come già ricordato il principale, anche se non unico, meccanismo che genera l'ischemia miocardica acuta è la trombosi coronarica in corrispondenza dell'erosione/fissurazione/rottura di una placca aterosclerotica. Alla lesione della placca segue come prima risposta l'attivazione e l'aggregazione piastrinica con formazione di un reticolo di piastrine legate tra loro da ponti di fibrinogeno (trombo piastrinico). Contemporaneamente si ha l'attivazione della cascata coagulativa con formazione della trombina che non soltanto, essendo il più potente attivatore piastrinico, accelera il processo di aggregazione piastrinica, ma catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina, favorendo la formazione del trombo fibrinico. Nell'angina instabile il trombo è prevalentemente costituito da piastrine e fibrinogeno, non è occludente, è labile e può essere dissolto dallo stesso flusso ematico prima di essere stabilizzato dal reticolo di fibrina.

Dato il ruolo centrale delle piastrine e della trombina nello sviluppo e nell'espansione del trombo intracoronarico, il trattamento antitrombotico si basa principalmente su farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica e farmaci che interferiscono con la cascata emocoagulativa.

L'associazione dell'aspirina con l'eparina non frazionata (UFH) si è affermata come trattamento standard dell'angina instabile, in seguito a diversi trial, pubblicati a partire dalla metà degli anni '80, che hanno provato l'efficacia di questi farmaci. Il beneficio è risultato particolarmente elevato con l'aspirina [dall'insieme degli studi risulta che il farmaco riduce il rischio di morte o infarto miocardico acuto (IMA) di circa il 70% durante la fase acuta, di circa il 60% a 3 mesi, di circa il 50% a 2 anni]³⁻⁶, di minore entità, ma pur sempre rilevante, con l'UFH (dalla metanalisi dei vari trial randomizzati beneficio addizionale del 33% rispetto alla sola aspirina)⁷.

Farmaci antitrombotici di recente introduzione.

Clopidogrel. È una tienopiridina di seconda generazione, con meccanismo d'azione antiaggregante analogo a quello della ticlopidina, ma con vantaggi rispetto alla ticlopidina, così sintetizzabili:

- minore latenza d'azione: dopo alcune ore da un bolo orale di 300 mg si rende evidente l'effetto antiaggregante piastrinico;
- emivita più lunga: possibile la monosomministrazione giornaliera;

- più favorevole profilo di sicurezza: in un ampio trial di confronto con l'aspirina, riguardante pazienti con pregresso infarto miocardico o pregresso ictus o affetti da arteriopatia periferica sintomatica, l'incidenza di neutropenia è stata molto bassa (0.1%) sovrapponibile a quella del braccio aspirina⁸.

Peraltro la metanalisi relativa ai dati di trial randomizzati e di studi osservazionali in cui sono stati confrontati clopidogrel e ticlopidina dopo impianto di stent intracoronarico non solo ha confermato la maggiore sicurezza del clopidogrel, ma ha dimostrato una minore incidenza di eventi cardiaci maggiori nei trattati con clopidogrel: a 30 giorni 2.1% nel gruppo clopidogrel vs 4.04% nel gruppo ticlopidina (odds ratio-OR 0.72, intervallo di confidenza-IC 95% 0.59-0.89), e per quanto riguarda la mortalità 0.48 vs 1.09% (OR 0.55, IC 95% 0.37-0.82)⁹.

In base a queste acquisizioni e alla precedentemente riscontrata superiorità della combinazione ticlopidina-aspirina rispetto all'aspirina sola o in combinazione a warfarin nei pazienti in cui era stato impiantato uno stent intracoronarico, è stato avviato lo studio CURE¹⁰ per testare l'ipotesi che nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza persistenza del sopraslivellamento del tratto ST (SCA non-ST[↑]), la combinazione di clopidogrel e aspirina, iniziata precocemente e continuata a lungo, fosse più efficace della sola aspirina nella prevenzione degli eventi ischemici maggiori. Era richiesta per l'inclusione nello studio la presenza di alterazioni elettrocardiografiche compatibili con nuova ischemia (eccetto il sopraslivellamento persistente del tratto ST) o l'aumento di almeno 2 volte il limite superiore della norma degli enzimi cardiospecifici (inclusa la troponina). Fra i criteri di esclusione era compresa anche la terapia con inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa nei precedenti 3 giorni. I 12 562 pazienti arruolati, tutti trattati con aspirina, furono randomizzati a clopidogrel (300 mg in bolo orale, seguito da 75 mg/die) o a placebo per un periodo minimo di 3 mesi, in alcuni casi fino a 12 mesi (durata media del trattamento 9 mesi).

Lo studio mostrò una significativa riduzione dell'endpoint primario (morte da causa cardiovascolare o IMA non fatale o ictus) nel braccio clopidogrel + aspirina rispetto al braccio sola aspirina (9.3 vs 11.4%, rischio relativo-RR 0.8, IC 95% 0.72-0.90)¹¹. L'incidenza di ciascuna delle componenti dell'endpoint fu più bassa nel gruppo clopidogrel, ma la differenza più marcata tra i due gruppi di trattamento riguardò l'incidenza di IMA. Anche l'ischemia refrattaria fu sensibilmente ridotta nel braccio clopidogrel + aspirina ma solo nel periodo intraospedaliero.

L'efficacia del clopidogrel fu evidente già entro poche ore dalla randomizzazione e si protrasse per tutto il periodo dello studio.

L'incidenza di emorragie maggiori (3.3 vs 2.7% con RR 1.13) e di emorragie minacciose per la vita (2.2 vs 1.8% con RR 1.21) fu sensibilmente più elevata nel gruppo clopidogrel + aspirina, ma non vi fu eccesso di

emorragie fatali, emorragie richiedenti interventi chirurgici, o emorragie intracraniche nei pazienti trattati con la terapia combinata.

In base ai risultati di questo trial di ampie dimensioni (efficacia maggiore del trattamento combinato clopidogrel + aspirina a prezzo di un eccesso piuttosto contenuto di effetti indesiderati) sembra di poter concludere che l'inserimento del clopidogrel, in aggiunta alla terapia tradizionale, sia da raccomandare nel trattamento delle SCA non-ST[↑], con l'indicazione ad iniziare la somministrazione del farmaco al più presto possibile e continuarla a lungo.

Inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa piastrinica. L'esteriorizzazione sulla membrana piastrinica dei recettori GP IIb/IIIa costituisce la via finale dell'attivazione piastrinica. A questi recettori si lega il fibrinogeno circolante (ogni molecola si lega a ponte con i recettori di due piastrine) dando luogo al reticolo di piastrine e fibrinogeno, cioè al trombo piastrinico.

Quattro inibitori del recettore GP IIb/IIIa sono stati ampiamente studiati e tre di loro, abciximab, eptifibatide e tirofiban sono attualmente in commercio in Italia.

L'abciximab è un anticorpo monoclonale chimerico di peso molecolare 50 000 dalton caratterizzato da un legame forte con il recettore GP IIb/IIIa e quindi da una lenta reversibilità dell'inibizione piastrinica dopo sospensione della somministrazione del farmaco. Si lega anche ad altri recettori (vitronectina, Mac-1 dei leucociti) ma la ricaduta clinica di tali legami non è chiara. Gli altri due antagonisti, di basso peso molecolare, sono inibitori specifici del recettore GP IIb/IIIa. Il legame di queste piccole molecole con il recettore è molto più debole e, dopo sospensione del trattamento, vengono eliminate completamente nell'arco di poche ore con rapido recupero della competenza emostatica.

L'efficacia degli anti-GP IIb/IIIa è stata valutata in numerosi trial clinici randomizzati, nei quali sono stati arruolati complessivamente circa 50 000 pazienti.

I primi studi furono condotti in pazienti sottoposti a procedure interventistiche coronariche (PCI)^{12,13}. In questi studi nei quali solo in parte erano arruolati pazienti con angina instabile fu provata l'efficacia degli anti-GP IIb/IIIa di ridurre in misura statisticamente significativa e clinicamente rilevante l'incidenza di gravi complicazioni ischemiche a 30 giorni (morte, IMA, intervento urgente di rivascolarizzazione). Gli effetti furono quantitativamente più rilevanti nei trial in cui fu testato l'abciximab che nei trial in cui vennero impiegati eptifibatide o tirofiban. Da questi studi risultò anche che la somministrazione più efficace di abciximab era il bolo venoso seguito da un'infusione di 12 ore dopo la procedura; che i benefici erano più rilevanti nei pazienti a più alto rischio; che il beneficio persisteva anche nel follow-up a 3 anni; che l'eccesso di emorragie evidenziato in uno studio (EPIC) con l'associazione inibitore GP IIb/IIIa (abciximab) e dose standard di eparina, veniva evitato somministrando l'eparina a più

basse dosi: bolo di 70 U/kg seguito da infusione venosa tale da mantenere l'"activated coagulation time" intorno ai 200 s.

Alla luce di queste acquisizioni, in seguito sono stati avviati altri trial randomizzati per verificare l'efficacia degli anti-GP IIb/IIIa in altri scenari e precisamente: 1) in pazienti con angina instabile refrattaria alla terapia farmacologica tradizionale per ottenere la stabilizzazione clinica nelle 24 ore precedenti la PCI; 2) in pazienti con SCA non-ST[↑] nei quali non era sistematicamente prevista una precoce procedura di rivascolarizzazione miocardica, per valutare cioè l'efficacia farmacologica diretta degli anti-GP IIb/IIIa a prescindere da eventuali successive procedure interventistiche.

- Pazienti con angina instabile refrattaria in attesa della procedura interventistica coronarica. Nello studio CAPTURE¹⁴ furono arruolati 1265 pazienti con angina instabile refrattaria, nei quali era stata posta indicazione alla PCI. L'abciximab fu somministrato per 18-24 ore prima della PCI e per 1 ora dopo. Nei pazienti del braccio abciximab vi fu una significativa riduzione a 30 giorni dell'endpoint combinato (morte, IMA, rivascolarizzazione urgente) dal 15.9 all'11.3% e una riduzione di morte o IMA dal 9 al 4.8%. L'analisi angiografica mostrò che l'abciximab favoriva la risoluzione del trombo ed il monitoraggio elettrocardiografico mise in evidenza la riduzione degli episodi di ischemia ricorrente. Un dato saliente emerso dallo studio fu che l'abciximab mostrò un vantaggio rilevante anche nel periodo precedente la procedura interventistica: l'incidenza di IMA fu ridotta nel gruppo abciximab sia prima della PCI (0.6 vs 2.1%) che nelle 24 ore successive (2.6 vs 5.5%). Altro elemento importante emerso (e poi confermato nello studio PRISM) fu che il beneficio del farmaco risultò particolarmente evidente nei pazienti con elevati valori di troponina.

- Pazienti in cui non sia prevista sistematicamente una procedura interventistica coronarica precoce. Sei trial (in due dei quali è stato impiegato il lamifiban) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza degli anti-GP IIb/IIIa in questo scenario clinico.

Il tirofiban è stato valutato in due studi: PRISM¹⁵ e PRISM-PLUS¹⁶.

Nello studio PRISM¹⁵ 3232 pazienti con angina instabile con caratteristiche di rischio moderato vennero randomizzati ad aspirina + tirofiban (bolo di 0.6 µg/kg/min per 30 min seguito da infusione di 0.15 µg/kg/min per 47.5 ore) o ad aspirina + UFH per 48 ore. Alla fine delle 48 ore di trattamento l'endpoint primario (morte o IMA o ischemia refrattaria) venne ridotto significativamente, del 33%, dal 5.6 al 3.8%, ma tale differenza non risultò significativa a 30 giorni, anche se persistette un trend favorevole (17.1 vs 15.9%, p = 0.34).

Nello studio PRISM-PLUS¹⁶ vennero arruolati 1915 pazienti con SCA non-ST[↑], randomizzati ad aspirina + UFH + tirofiban (bolo di 0.4 µg/kg/min seguito

da infusione di 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per 48-72 ore) o ad aspirina + UFH (un terzo braccio con tirofiban ma senza eparina venne interrotto precocemente per eccesso di mortalità). L'endpoint primario (morte o IMA o ischemia refrattaria) a 7 giorni fu ridotto del 28% (da 17.9 a 12.9%, $p = 0.004$) nel braccio tirofiban e il beneficio in misura statisticamente significativa venne mantenuto a 30 giorni (riduzione del 17%, da 22.3 a 18.5%) e a 6 mesi (riduzione del 14%, da 32.1 a 27.7%). Rilevanti risultarono i dati riguardanti la riduzione dell'incidenza combinata di morte o IMA, specie per la spiccata riduzione dell'evento IMA (a 7 giorni riduzione del 43%, dall'8.3 al 4.3%, $p = 0.006$; a 30 giorni riduzione del 32%, dall'11.9 all'8.7%, $p = 0.03$; a 6 mesi riduzione del 22%, $p = 0.06$). Da segnalare che il 35% dei pazienti arruolati fu sottoposto ad angioplastica coronarica. Il beneficio del tirofiban nei pazienti non sottoposti ad angioplastica, seppure presente, fu meno rilevante, non statisticamente significativo (a 30 giorni incidenza dell'endpoint combinato 14.8 vs 16.8%, OR 0.87, IC 95% 0.60-1.25).

L'eptifibatide è stato valutato in uno studio molto ampio, PURSUIT¹⁷: 10 948 pazienti con caratteristiche di rischio elevato furono randomizzati a eptifibatide (bolo di 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguito da infusione di 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + terapia convenzionale o a placebo + terapia convenzionale, somministrati per 72 ore. L'endpoint primario (morte o IMA) fu ridotto a 30 giorni del 10% (dal 15.7 al 14.2%, $p = 0.04$): il beneficio fu ottenuto fin dalla quarta giornata e mantenuto fino al sesto mese¹⁸. Vantaggio rilevabile in tutti i sottogruppi ma di gran lunga maggiore nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica entro le 72 ore (circa 15% della popolazione arruolata) rispetto a quelli non sottoposti ad angioplastica precoce (riduzione del 31% da 16.7 a 11.6% nei pazienti sottoposti ad angioplastica, del 7% da 15.6 a 14.5%, nei rimanenti pazienti, $p = 0.23$).

L'efficacia dell'abciximab in questo scenario clinico è stata valutata nello studio GUSTO IV-ACS¹⁹. Furono arruolati 7800 pazienti, dei quali 2598 randomizzati a placebo, 2590 a bolo venoso di abciximab (0.25 mg/kg) seguito da infusione per 24 ore (0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 2612 a bolo venoso di abciximab seguito da infusione per 48 ore. Tutti i pazienti ricevevano aspirina ed UFH o eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'endpoint primario era la morte o l'IMA a 30 giorni dopo la randomizzazione. Non furono riscontrate differenze nell'endpoint primario tra i pazienti trattati con abciximab ed il braccio placebo: 8% nei pazienti assegnati a placebo, 8.2% nei pazienti trattati con abciximab per 24 ore, 9.1% nei pazienti trattati con abciximab per 48 ore. Il farmaco non procurò beneficio in nessun sottogruppo neppure nei pazienti con elevati valori di troponina che pure presentarono un'alta incidenza di eventi ischemici maggiori. Si segnala che l'angioplastica coronarica venne eseguita nel 19% dei pazienti arruolati, ma solo nell'1.6% dei pazienti entro le prime 48 ore.

I risultati di questo studio, non concordanti con quelli degli studi in cui sono stati valutati gli altri anti-GP IIb/IIIa, non sono chiaramente interpretabili. Da essi allo stato attuale si dovrebbe dedurre che l'abciximab non è l'inibitore della GP IIb/IIIa da raccomandare in questo scenario clinico, cioè come terapia farmacologica "diretta".

I sei trial appena citati, compresi i due nei quali è stato impiegato il lamifiban, sono stati rivalutati in chiave di metanalisi²⁰. Questo studio ha mostrato, a 30 giorni dal momento della randomizzazione, una riduzione del 9% dell'incidenza di morte o IMA nei pazienti trattati con un inibitore della GP IIb/IIIa rispetto ai pazienti del gruppo controllo (10.8 vs 11.8%, OR 0.91, IC 95% 0.84-0.98). Stratificando i pazienti in base al dosaggio ematico della troponina, si rilevò che gli anti-GP IIb/IIIa riducevano sensibilmente il rischio nei pazienti con elevati livelli ematici di troponina, mentre non avevano nessun effetto nei pazienti con troponina non aumentata: va segnalato tuttavia che il dosaggio della concentrazione ematica di troponina era disponibile solo nel 35% dei pazienti arruolati nello studio. Per il resto il beneficio relativo del trattamento risultò simile in tutti gli altri sottogruppi, per cui ovviamente il beneficio assoluto e quindi il vantaggio clinico fu più rilevante nei pazienti ad alto rischio. Va notato che il beneficio del trattamento si manifestava soprattutto nei primi giorni: già a 5 giorni vi era una riduzione dell'incidenza di morte o infarto del 16%, altamente significativa; la riduzione assoluta del rischio persisteva pressoché invariata fino al trentesimo giorno.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, le complicanze emorragiche maggiori furono più frequenti nei trattati con anti-GP IIb/IIIa (2.4 vs 1.4%), mentre non fu riscontrata differenza significativa nell'incidenza di emorragie intracraniche (0.09 vs 0.06%).

Dall'insieme dei dati esposti si può dedurre che: a) l'effetto protettivo maggiore di questi farmaci si manifesta quando essi vengono impiegati in associazione a procedure interventistiche; b) un vantaggio è dimostrato, comunque, anche nei pazienti non sottoposti a PCI precoce; c) il beneficio relativo è simile in tutti i sottogruppi, per cui il beneficio assoluto e quindi il vantaggio clinico è più rilevante nei pazienti ad alto rischio di eventi. Peraltro in alcuni sottogruppi (pazienti con elevati livelli ematici di troponina, pazienti con sottoslivellamento del tratto ST) anche il beneficio relativo appare maggiore; d) la terapia con anti-GP IIb/IIIa comporta un'aumentata incidenza di emorragie maggiori, tuttavia in nessuno studio si è registrato un eccesso di emorragie intracraniche. È opportuno comunque ridurre il dosaggio di eparina, tenendo conto del peso corporeo e mantenendo l'"activated coagulation time" non superiore ai 200 s o il tempo di tromboplastina parziale attivata non superiore a 2 volte il valore di base.

Pertanto la terapia con inibitori del recettore GP IIb/IIIa è raccomandata nei pazienti con SCA non-ST[↑]

a rischio alto o intermedio di eventi ischemici maggiori a breve termine.

Per quanto riguarda la scelta dell'anti-GP IIb/IIIa:

- se è indicata una PCI immediata va privilegiato l'abciximab, dimostratosi più efficace in questo scenario clinico;
- nei casi in cui non è prevista una PCI precoce la scelta cadrà, anche per motivi economici, sull'eptifibatide o sul tirofiban. Si tratta di pazienti che per il loro profilo prognostico (pazienti a rischio alto o intermedio) andranno per lo più avviati all'angiografia coronarica e probabilmente a PCI: tuttavia in questi casi l'intervallo di tempo tra l'inizio del trattamento e la procedura interventistica è tale da assicurare il raggiungimento di livelli ematici del farmaco infuso sicuramente efficaci, in grado cioè di proteggere da eventuali complicanze ischemiche correlate alla procedura invasiva.

Va ricordato che i risultati dei trial in cui sono stati saggiati inibitori orali dei recettori GP IIb/IIIa sono stati deludenti: la metanalisi di quattro grandi trial sugli inibitori orali GP IIb/IIIa, per complessivi 33 340 pazienti, mostra un incremento della mortalità del 37%, dall'1.3 all'1.7%, statisticamente significativo, nei pazienti trattati con l'inibitore orale della GP IIb/IIIa¹³.

Eparine a basso peso molecolare. Le LMWH²¹ sono frammenti di UFH derivati da processi di depolimerizzazione chimica o enzimatica che producono catene con peso molecolare di circa 5000 dalton. Come l'UFH, le LMWH esercitano la loro attività anticoagulante legandosi all'antitrombina III, attraverso una particolare sequenza pentasaccaridica. Il legame eparina-antitrombina III genera una modificazione della conformazione dell'antitrombina III, che accelera di circa 1000 volte la sua attività inibitoria nei confronti della trombina e del fattore Xa.

Una delle differenze principali tra l'UFH e le LMWH sta nel loro grado di attività inibitoria nei riguardi rispettivamente della trombina e del fattore Xa. Infatti mentre l'inibizione del fattore Xa si può ottenere con qualunque catena eparinica contenente la sequenza pentasaccaridica, per inattivare la trombina l'eparina deve legarsi contemporaneamente in un complesso ternario sia all'antitrombina III che alla trombina e perché ciò accada sono necessarie catene polisaccaridiche tanto lunghe da contenere almeno 18 unità di pentasaccaride. Questa caratteristica è posseduta da quasi tutte le catene di UFH, ma da meno della metà delle molecole di LMWH. Da ciò deriva che mentre l'UFH ha un'attività inibitoria equivalente nei riguardi della trombina e del fattore Xa, l'attività inibitoria delle LMWH è esercitata più verso il fattore Xa che verso la trombina; peraltro il rapporto di inibizione verso fattore Xa e trombina è variabile tra le diverse LMWH. Non è chiaro quale importanza abbiano sul piano clinico queste differenze farmacodinamiche tra le varie formulazioni di eparina.

Più importanti sembrano le differenze farmacocinetiche: a differenza dell'UFH, le LMWH hanno scarsa tendenza a legarsi ad alcune proteine (i cui livelli plasmatici sono molto variabili da soggetto a soggetto e in uno stesso soggetto nel tempo) e alle cellule endoteliali (che legano la maggior parte dell'UFH, soprattutto a basse dosi). Ciò si traduce in maggiore biodisponibilità e soprattutto minore variabilità dell'effetto anticoagulante, rispetto alle UFH. Risulta pertanto abbastanza prevedibile il rapporto dose somministrata-effetto anticoagulante, per cui si rende superfluo il monitoraggio dei livelli di coagulazione. Inoltre per il minore legame ai macrofagi (responsabili della clearance per via epatica dell'UFH) e per la più rapida clearance a livello renale delle catene più lunghe, l'eliminazione delle LMWH è più lenta. Infine, a differenza dell'UFH, le LMWH sono scarsamente sensibili all'azione inibitoria esercitata dal fattore 4 rilasciato dalle piastrine; sembrano in grado di inattivare il fattore Xa incluso nel complesso della protrombinasi della membrana piastrinica; pare inducano un maggior rilascio del fattore tissutale dalle cellule endoteliali. Va segnalato, tuttavia, come risulta da dati sperimentali sul modello animale e clinici, che anche tra le diverse LMWH sono riconoscibili sensibili differenze nelle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Dopo l'esperienza maturata nel campo della prevenzione del tromboembolismo venoso, l'efficacia di alcune LMWH nelle sindromi coronariche acute, in fase acuta e a medio-lungo termine, è stata valutata in sette studi randomizzati, due dei quali di confronto con il placebo, gli altri cinque, per un totale di oltre 12 000 pazienti arruolati, di confronto con l'UFH (in tutti era prevista l'assunzione di aspirina in entrambi i bracci dello studio).

La LMWH utilizzata nei trial di confronto con il placebo (FRISC²² e FRISC II²) fu la dalteparina.

Nei trial di confronto con l'UFH furono impiegati rispettivamente: la dalteparina nello studio FRIC²³; la nadroparina nello studio FRAX.I.S.²⁴ ed in un precedente studio pilota di piccole dimensioni²⁵; l'enoxaparina negli studi ESSENCE²⁶ e TIMI 11B²⁷.

I dati deducibili dai diversi studi possono essere così sintetizzati:

- vi è chiara evidenza che le LMWH, rispetto al trattamento con sola aspirina, riducono l'incidenza di morte o IMA non fatale nei primi giorni. Il beneficio (riduzione del 63% dell'incidenza di morte o IMA a 6 giorni) è di gran lunga superiore a quello dimostrato dall'UFH;
- per quanto riguarda gli studi di confronto con l'UFH non vi è omogeneità nei risultati ottenuti con le diverse LMWH: l'enoxaparina ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo rispetto all'UFH (riduzione del 15-20% dell'endpoint combinato – morte/IMA/ischemia ricorrente – che si rende evidente sin dai primi giorni e persiste nel follow-up ad 1 anno; alla metanalisi dei due studi ESSENCE e TIMI 11B²⁸, riduzione

significativa dell'incidenza di morte o IMA a 14 giorni: 5.2 vs 6.5%, OR 0.79, IC 95% 0.65-0.96, a 43 giorni: 7.1 vs 8.6%, OR 0.82, IC 95% 0.69-0.98). Viceversa nessuna differenza tra LMWH e UFH è emersa negli studi in cui sono stati impiegati dalteparina e nadroparina. Va rilevato tuttavia che vi sono notevoli differenze nel disegno dei vari studi (profilo di rischio dei pazienti arruolati, intervallo di tempo di arruolamento dall'esordio dei sintomi, bolo venoso iniziale impiegato solo nel TIMI 11B, ecc.) che potrebbero giustificare la discordanza dei risultati;

- sono i sottogruppi ad alto rischio quelli che più si avvantaggiano della terapia con LMWH;
- negli studi di confronto con l'UFH l'incidenza di emorragie maggiori è stata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento.

In conclusione, sia per la maggiore efficacia dimostrata in alcuni studi, ma anche per i vantaggi pratici che comportano (semplicità di somministrazione, assenza di necessità di monitorare i livelli di coagulazione), a fronte di un simile profilo di rischio, le LMWH sembrano da preferire all'UFH come terapia anticoagulante da associare all'aspirina. In base alle conoscenze finora acquisite la LMWH da privilegiare nel trattamento delle SCA non-ST $\uparrow$ è l'enoaparina.

Gli inibitori diretti della trombina. Un accenno va fatto sugli inibitori diretti della trombina. Una recente meta-analisi²⁹ di undici trial randomizzati, in cui erano messi a confronto inibitori diretti della trombina (irudina, bivalirudina, argatroban, efegastran, inogatran) ed eparina (durata del trattamento 7 giorni, follow-up almeno 30 giorni) ha mostrato una riduzione, statisticamente significativa, dell'incidenza di morte o IMA nei pazienti trattati con inibitori diretti della trombina rispetto ai trattati con eparina. L'analisi dei sottogruppi mise in evidenza che la riduzione degli eventi si aveva con l'irudina e con la bivalirudina, non con gli altri inibitori diretti della trombina. Non vi fu eccesso di emorragia intracranica nei trattati con inibitori diretti della trombina.

Dunque diversi farmaci di recente introduzione che esercitano la loro azione a vari livelli del processo trombogenetico si sono dimostrati efficaci nei pazienti con SCA non-ST $\uparrow$, in termini di riduzione di eventi ischemici maggiori, soprattutto nel breve tempo. I benefici sono risultati più evidenti nei pazienti a rischio "non basso" e, per alcuni farmaci, nei pazienti sottoposti a PCI. Meno chiaro è il beneficio a medio-lungo termine: per la gran parte di essi è provato il mantenimento del beneficio conseguito in fase acuta, ma non un beneficio aggiuntivo a quello iniziale.

Ma il problema principale è come integrare queste nuove acquisizioni, cioè se e in quali circostanze nella pratica corrente è giustificato/raccomandato l'impiego combinato di questi antitrombotici che singolarmente si sono dimostrati efficaci e sufficientemente sicuri.

Nello studio CURE¹⁰, che ha dimostrato l'efficacia del clopidogrel in associazione all'aspirina, uno dei criteri di esclusione dallo studio era la somministrazione di un anti-GP IIb/IIIa nei 3 giorni precedenti la randomizzazione e d'altra parte in quasi tutti i trial nei quali è stata valutata l'efficacia degli anti-GP IIb/IIIa, il clopidogrel non è stato impiegato. In base a quanto emerso da studi randomizzati di piccole dimensioni e da studi osservazionali, sembra che l'associazione di una LMWH e di un anti-GP IIb/IIIa sia leggermente più efficace dell'associazione UFH e anti-GP IIb/IIIa senza comportare una maggiore incidenza di sanguinamenti^{30,31}. Tuttavia sono da definire le dosi e le modalità di somministrazione dei farmaci che garantiscano il massimo di efficacia e di sicurezza ed è da chiarire se quanto acquisito per alcune LMWH e per alcuni anti-GP IIb/IIIa sia estrapolabile agli altri farmaci delle stesse classi.

Insomma, nonostante le recenti importanti acquisizioni, molte zone d'ombra permangono nel campo del trattamento antitrombotico dell'angina instabile. Sono necessari ulteriori studi che, valutando l'efficacia, la sicurezza e anche i costi delle varie possibili combinazioni di antitrombotici, tradizionali e di nuova introduzione, possano fornire maggiori informazioni circa la scelta terapeutica più appropriata in relazione al profilo di rischio del singolo paziente.

Bibliografia

1. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
2. 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.
3. 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.
4. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
5. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
6. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
7. 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. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
8. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
9. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of

- randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
10. Mehta SR, Yusuf S, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-41.
 11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 12. Adgey AA. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl D): D10-D21.
 13. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549-58.
 14. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
 15. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
 16. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
 17. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
 18. Harrington RA, Lincoff MA, Berdan LG, et al. Maintenance of clinical benefit at six-months in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid versus placebo during an acute ischemic coronary event. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): I-359.
 19. The GUSTO IV-ACS Investigators. 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.
 20. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
 21. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Antman E, McCabe C, Gurfinkel EP, 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.
 28. 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.
 29. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
 30. 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.
 31. Tramuta DA, Kereiakes DJ, Dippel EJ, et al. Combination enoxaparin-abciximab therapy during coronary intervention: the next standard of care? *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (Suppl C): C3-C6.