

## Παρεντερικά Αντιπηκτικά Φάρμακα στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα και στην Αγγειοπλαστική

Ειδική Ομάδα για τα Παρεντερικά Αντιπηκτικά Φάρμακα στην Αντιμετώπιση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων και στην Επεμβατική Καρδιολογία του Ινστιτούτου Μελέτης και Επιμόρφωσης στη Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Θεραπεία (Ι.Μ.Ε.Θ.Α)

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΧΑΛΗΣ<sup>1</sup>, ΙΩΑΝΝΑ ΚΟΝΙΑΡΗ<sup>1</sup>,  
ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΛΕΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup>,  
ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΒΟΓΙΑΤΖΗ<sup>1</sup>, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΚΙΖΑΣ<sup>1</sup>,  
ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΝΤΑΒΛΟΥΡΟΣ<sup>1</sup>,  
ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΤΣΙΓΚΑΣ<sup>1</sup>,  
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ<sup>2</sup>,  
ΙΩΑΝΝΗΣΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ<sup>3</sup>,  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΤΣΕΛΕΠΗΣ<sup>3</sup>,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου, Πατρών

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθηνών

<sup>3</sup>Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Αντιπηκτικά, Οξέα στεφανιαία σύνδρομα, Stemi, nstemi, Αντιαιμοπεταλιακά



**Γεώργιος Χάχαλης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:**  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου,  
20504 Πάτρα  
Τηλ.: +302610999281  
Fax: +302610992942  
E-mail: hahalig@yahoo.com

**Τ**α παρεντερικά αντιπηκτικά παραμένουν μία σημαντική θεραπευτική συνιστώσα στη θεραπεία των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και στην επεμβατική καρδιολογία. Η κλασική, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ΧΜΒΗ) και το φονταπαρίνουξ χρησιμοποιούν την αντιθρομβίνη για να ασκήσουν την πλήρη αντιπηκτική δράση τους, ενώ η μπιβαλιρουδίνη αναστέλλει άμεσα τη θρομβίνη του πλάσματος και αυτή που είναι δεσμευμένη στον θρόμβο. Στις συστάσεις αυτής της ανασκόπησης προτείνονται τα εξής: σε ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς εμμένουσες ανασπάσεις του διαστήματος ST (NSTΕΟSS) καθώς και σε ασθενείς με μη επαναγγειωθέντα ή με θρομβολυμένα εμφράγματα με εμμένουσες ανασπάσεις του διαστήματος ST (STEMI) μπορεί να χρησιμοποιηθούν ένα από τα 3 έμμεσα δρώντα αντιπηκτικά χωρίς διάκριση εφόσον έχει προγραμματιστεί η επεμβατική αντιμετώπιση του ασθενούς εντός 1-3 ημερών αλλά κατά προτίμηση η ενοξαπαρίνη ή το φονταπαρίνουξ έναντι της ΜΚΗ αν ο ασθενής πρόκειται αρχικά να αντιμετωπιστεί συντηρητικά. Αν ο ασθενής υποβληθεί σε αγγειοπλαστική δεν συνιστάται η χορήγηση του φονταπαρίνουξ, μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν τα υπόλοιπα 3 αντιπηκτικά φάρμακα με διαφοροποίηση ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς και την επιλεγείσα αρτηριακή προσπέλαση για την στεφανιαία επέμβαση συνυπολογίζοντας την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας έκαστου φαρμάκου. Τόσο η ΜΚΗ όσο και η ενοξαπαρίνη είναι κατάλληλα αντιπηκτικά στους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ενώ για την μπιβαλιρουδίνη συνιστάται η χρήση της σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και διαμνηρία προσέγγιση της επέμβασης.

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα αποτελούν τον στυλοβάτη της θεραπείας πολλών καρδιαγγειακών νόσων. Τα παρεντερικά ασκούν την δράση τους είτε έμμεσα, ενισχύοντας την δράση της αντιθρομβίνης (ΑΤ), ενός ενδογενούς αναστολέα διάφορων παραγόντων θρόμβωσης είτε με άμεση αναστολή ενός ενεργοποιημένου παράγοντα θρόμβωσης. Η ΜΚΗ, οι ΧΜΒΗ και ο πεντοσακχαρίτης φονταπαρίνουξ έχουν έμμεση αντιπηκτική δράση. Άμεσα δρώντες αναστολείς της θρομβίνης (αντι-IIa) όπως η μπιβαλιρουδίνη, δρουν ανεξάρτητα από την παρουσία ΑΤ.<sup>1-4</sup> (Πίνακας 1) Στα ΟΣΣ μετά τη ρήξη της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας, απελευθερώνεται ιστικός παράγοντας (tissue factor-TF) και σχηματίζει συμπλέγματα με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII (VIIa).<sup>5</sup> Αυτό το σύμπλεγμα TF:VIIa οδηγεί στη μετατροπή του παράγοντα Χ στην ενεργοποιημένη του μορφή (Χa). Ένα και μόνο μόριο Χa αρκεί για την παραγωγή πολλών μορίων θρομβίνης. Η θρομβίνη ασκεί τριπλή προθρομβωτική δράση, οδηγώντας στην παραγωγή ινώδους, στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση πρόσθετων παραγόντων πήξεως.<sup>5</sup> Σε STEMI υφίσταται ποικίλη ποσότητα θρόμβου στη βλάβη στόχο της σχετιζόμενης με το έμφραγμα αρτηρίας. Περαιτέρω, παρατηρείται υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες δρουν καθυστερημένα. Στις διαδερμικές

στεφανιαίες επεμβάσεις (PCI), ο σχηματισμός θρόμβου στο σημείο της αγγειοπλαστικής, ή στο μπαλόνι ή στο stent αποτελεί συχνό εύρημα. Γι αυτό το λόγο, η ΜΚΗ έχει χορηγηθεί σαν *sine qua non* από τα πρώτα βήματα της αγγειοπλαστικής. Η χορήγηση παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, οι οποίες με την σειρά τους επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών. Το μέγεθος του οφέλους των φαρμάκων αυτών σχετικά με την μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών (θάνατος, οξύ έμφραγμα ή επανέμφραγμα, επείγουσα επαναγγείωση ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) θα πρέπει πάντοτε να συυπολογίζεται με το μέγεθος του κινδύνου από τα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>6</sup>

### Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

Η ΜΚΗ είναι το παλαιότερο παρεντερικό αντιπηκτικό φάρμακο και οι κλινικοί ιατροί έχουν αποκτήσει σημαντική εμπειρία και αυτοπεποίθηση για τη χρήση της. Η ΜΚΗ αποτελεί μια ετερογενή ομάδα γλυκοζαμινογλυκανών που παράγονται στα μαστοκύτταρα με μοριακό βάρος 3.000-30.000 Daltons, που αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε 45 σακχαρίτες. Η ΜΚΗ αποτελεί έμμεσο αναστολέα των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης IIa και Xa, γι αυτό και απαιτεί την ΑΤ ως συνένζυμο προκειμένου να ασκήσει τη δράση της.

Η βιοδιαθεσιμότητα της ΜΚΗ είναι πολύ καλύτερη όταν αυτή χορηγείται ενδοφλέβια (ΕΦ) παρά υποδόρια (ΥΔ). Η μη ειδική πρόσδεση της ηπαρίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος καθιστά απρόβλεπτη την αντιπηκτική της δραστηριότητα. Η ΜΚΗ δεν μπορεί να αναστείλει την προσδεμένη στον θρόμβο θρομβίνη. Η κάθαρση των θεραπευτικών δόσεων ηπαρίνης από το πλάσμα επιτυγχάνεται μέσω της γρήγορης κυτταρικής δέσμευσης (μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα) και μέσω αργής νεφρικής απέκκρισης.<sup>1,2</sup>

**Αιμορραγικές επιπλοκές.** Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων έχει στενή συσχέτιση με το επίπεδο της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης. Γι αυτό το σκοπό, συνήθως χρησιμοποιείται η μέτρηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time -aPTT-). Ο aPTT πρέπει να μετράται περίπου 6 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης εφόδου και κάθε 24-ωρο στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη τα νομογράμματα προσαρμογής δόσης.<sup>7</sup> Η δόση της ηπαρίνης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρείται η τιμή του aPTT σε τιμές που ισοδυναμούν σε θεραπευτικά επίπεδα ηπαρίνης όπως αυτό καθορίζεται από την τιτλοποίηση πρωταμίνης, ή από επίπεδα παράγοντα αντι-Xa 0.3 με 0.7 μον/ml.<sup>1-3</sup> Αυτές οι τιμές ανταποκρίνονται σε aPTT 50-75 s και σε λόγο aPTT ασθενή/ μάρτυ-

Πίνακας 1. Συγκριτικές ιδιότητες της ΜΚΗ, ενδοηπαρίνης, του φονταπαρίνουξ και της μπιβαλιρουδίνης [προσαρμοσμένο (2-4)]

	ΜΚΗ	ΕΝΔΟΗΠΑΡΙΝΗ	ΦΟΝΤΑΠΑΡΙΝΟΥΞ	ΜΠΙΒΑΛΙΡΟΥΔΙΝΗ
Αναστολή παράγοντα Xa:IIa	1:1	3-4:1	100% Xa	100% IIa
Δράση ανεξάρτητη της θρομβίνης	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Μη ειδική πρωτεϊνική σύνδεση	Ναι	Μερική	Όχι	Όχι
Ποικίλουσα ΦΚ/ΦΔ	Ναι	Λιγότερο	Όχι	Όχι
Παρακολούθηση αντιπηξίας	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Αναστολή ινώδους στο θρόμβο	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων	Ναι	Λιγότερο	Λιγότερο	Αναστολή
Χρόνος ημίσειας ζωής	Ποικίλουσα, δόσο εξαρτώμενη ~ 1 ώρα ΕΦ	5 ώρες ΥΔ 90-120 λεπτά ΕΦ (0,5 mg/kg)	17 ώρες ΥΔ	25 λεπτά ΕΦ
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Όχι νεφρική απέκκριση	Νεφρική απέκκριση (προσαρμογή δόσης)	Νεφρική απέκκριση	Νεφρική απέκκριση (προσαρμογή δόσης)
Σύμπλεγμα με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και κίνδυνος HIT	Ναι	Μειωμένος	Χαμηλός	Όχι
Οστεοβλάστες (οστεοπενία)	Ναι	Μειωμένος	Όχι	Όχι
Ειδικό αντίδοτο	Ναι	Μερικώς	Όχι	Όχι

ΜΚΗ=μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. ΦΚ/ΦΔ=φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. ΥΔ=υποδορίως. ΕΦ=ενδοφλεβίως. HIT=heparin-induced thrombocytopenia

ρα 1.5 με 2.0.

Ο χρόνος ενεργού θρόμβωσης (activated clotting time, ACT) βοηθάει την παρά την κλίνη παρακολούθησης της θεραπείας με ΜΚ ή κατά τη διάρκεια ενδαγγειακών επεμβάσεων.<sup>8</sup> Ο ACT μετράται σε ολικό αίμα με μέθοδο που ενεργοποιεί τον ενδογενή μηχανισμό της πήξης με χρήση σωματιδικών αγωνιστών. Το επίπεδο αντιπηξίας σε ακραίες συγκεντρώσεις ΜΚΗ αντικατοπτρίζεται καλύτερα από τον ACT παρά από τις τιμές aPTT. Τα ισχαιμικά τελικά σημεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent δεν αυξάνουν σε συχνότητα με τη μείωση της τιμής του ACT, τουλάχιστον μέχρι το επίπεδο των 200 s. Αντίθετα τα αιμορραγικά επεισόδια αυξάνονται με την αύξηση

των επιπέδων ACT και ιδιαίτερα με τη συγχρόνηση αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων (GPI). Η συστηματοποιημένη χορήγηση της ΜΚΗ σε δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς συντέινει στην μείωση της επίπτωσης των αιμορραγικών συμβαμάτων.<sup>9</sup>

Σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία, μπορεί να γίνει χρήση ως αντίδοτο 1 mg θειικής πρωταμίνης χορηγούμενης αργά ΕΦ για κάθε 100 μονάδες ΜΚΗ δοθείσες τις προηγούμενες 1-4 ώρες.<sup>1-3</sup>

**Θρομβοπενία.** Η θρομβοπενία είτε εμφανίζεται νωρίς στο 10-20% των ασθενών και είναι ήπια και παροδική ως αποτέλεσμα της άμεσης αλληλεπίδρασης ΜΚΗ και αιμοπεταλίων, είτε αργότερα, μεταξύ

**Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις για την ΜΚΗ στην εκλεκτική αγγειοπλαστική και τα ΟΣΣ**

	ΜΕΛΕΤΗ/ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
Εκλεκτική αγγειοπλαστική 1996	Vainer J, et al. (15)	5000 μον. ή 20000 μον ΜΚΗ	404	5000 μον. ΜΚΗ ασφαλείς και συνδεδεμένες με λιγότερες επιπλοκές στο σημείο της παρακέντησης
Εκλεκτική/επείγουσα αγγειοπλαστική 1997	EPILOG (16)	Χαμηλή (70 μον/kg) έναντι υψηλής δόσης (100 μον/kg) ΜΚΗ. Υπόβαθρο θεραπείας με αμπιοξιμάμπη	2792	Παρόμοια συχνότητα ισχαιμικών επιπλοκών. Ελάσσονες αιμορραγίες περισσότερες στην υψηλή δόση αμπιοξιμάμπης
Εκλεκτική αγγειοπλαστική 1997	Lincoff AM, et al. (17)	1) Χαμηλή (70 μον/kg) έναντι υψηλής (100 μον/kg) δόσης ΜΚΗ. Υπόβαθρο θεραπείας με αμπιοξιμάμπη 2) Πρώιμη έναντι καθυστερημένης αφαίρεσης του θηκαρίου (2x2 παραγοντικός [factorial] σχεδιασμός)	103	Αιμορραγίες και μεταγγίσεις λιγότερο συχνές στην χαμηλή δόση ΜΚΗ και στην πρώιμη αφαίρεση του θηκαρίου. Η πιο χαμηλή συχνότητα επιπλοκών υπήρξε στην ομάδα που εφαρμόστηκαν αμφότερες οι στρατηγικές
Εκλεκτική αγγειοπλαστική και αγγειοπλαστική στα ΟΣΣ 1997	Boccaro A, et al (18)	Υψηλή δόση ΜΚΗ σύμφωνα με το ΣΒ (100 μον/kg) έναντι πολύ υψηλής δόσης (15000 μον)	400	Υψηλή δόση ΜΚΗ σύμφωνα με το ΣΒ εξίσου ασφαλής έναντι πολύ υψηλής δόσης
Εκλεκτική αγγειοπλαστική 2008	Stabile E, et al. (19)	70-100 μον/kg ΜΚΗ έναντι καθόλου ΜΚΗ Υπόβαθρο ΔΑΜΑ	700	Καθόλου ηπαρίνη μη κατώτερη και συνδεδεμένη με λιγότερες αιμορραγίες έναντι της ΜΚΗ
Θρομβολυμένα STEMI (Μετα-ανάλυση) 2005	Eikelboom JW, et al. (20)	ΜΚΗ έναντι εικονικού φαρμάκου ή μη ΜΚΗ. Υπόβαθρο θρομβολυτικής θεραπείας	1239	Η ΜΚΗ δεν μείωσε τη θνητότητα ή το επανέμφραγμα αλλά αύξησε τη συχνότητα των ελασσών αιμορραγιών
ΟΣΣ (ασταθής στηθάγχη) (Μετα-ανάλυση) 1996	Oler A, et al. (21)	ΜΚΗ έναντι εικονικού φαρμάκου Υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη	1353	Η ΜΚΗ μείωσε οριακά τη θνητότητα και το έμφραγμα (P=0.06)
Εκλεκτική αγγειοπλαστική και σε 20% των ασθενών αγγειοπλαστική λόγω NSTEMI. Εμφύτευση stent 2003	Tolleson TR, et al. (22)	Ασθενείς σε ΔΑΜΑ τυχαίοι ήθηκαν σε επιφιμπιατίδη ή εικονικό φάρμακο. Χορηγήθηκε ΜΚΗ σύμφωνα με το ΣΒ (60 μον/kg, μέχρι 6000 μον.) με στόχο ACT 200-300 s.	2064	Οι ισχαιμικές επιπλοκές δεν αυξήθηκαν σε μειούμενες τιμές ACT τουλάχιστον μέχρι τα 200 sec. Οι αιμορραγικές επιπλοκές αυξάνονται με αυξανόμενες δόσεις ACT και περισσότερο στην ομάδα της επιφιμπιατίδης
Αγγειοπλαστική σε ΟΣΣ 2010	FUTURA/OASIS 8 (23)	Χαμηλή έναντι συνθησιμένης δόσης ΜΚΗ	2026	Η χαμηλή δόση ΜΚΗ δεν μείωσε τις μείζονες αιμορραγίες ή τις μείζονες επιπλοκές στο σημείο της παρακέντησης
NSTEMI (Μετα-ανάλυση) 2013	Anderson JL, et al. (24)	ΜΚΗ ή ΧΜΒΗ έναντι εικονικού φαρμάκου. Υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη	2629	Οι ηπαρίνες μείωσαν την επίπτωση θανάτου και εμφράγματος (P=0.0005)

ΔΑΜΑ = διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. ΜΚΗ = μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. ΣΒ = σωματικό βάρος. NSTEMI = ΟΣΣ χωρίς εμφανείς ανασπάσεις του διαστήματος ST. ΟΣΣ = οξεία στεφανιαία σύνδρομο. ΧΜΒΗ = χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. STEMI = ST-elevation myocardial infarction

Πίνακας 3α. Κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις των ΧΜΒΗ έναντι της ΜΚΗ στην εκλεκτική αγγειοπλαστική και στα NSTE0ΣΣ				
	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
<b>Ασταθής σπθάγχη 1997</b>	FRIC (25)	Δαλτεπαρίνη έναντι ΜΚΗ (ημέρες 1-6) Δαλτεπαρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου (ημέρες 6-45). Υπό αγωγή με ασπιρίνη	1482	Παρόμοια επίπτωση ισχαιμικών επιπλοκών (ημέρες 1-6). Χωρίς όφελος από την παρατεταμένη χορήγηση δαλτεπαρίνης και με περισσότερες ελάσσονες αιμορραγίες
<b>Ασταθής σπθάγχη, non-Q EM 1997</b>	ESSENCE (26)	Ενοξαπαρίνη έναντι ΜΚΗ Διάρκεια θεραπείας 2-8 ημέρες Υπόβαθρο αγωγής με ασπιρίνη	3171	Θνητότητα, έμφραγμα, υποτροπή σπθάγχης κατά 19% μειωμένες από την ενοξαπαρίνη στις 30 ημέρες. Περισσότερες ελάσσονες αιμορραγίες από την ενοξαπαρίνη. Παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών.
<b>Ασταθής σπθάγχη non-Q EM 1999</b>	TIMI 11B (27)	Ενοξαπαρίνη έναντι ΜΚΗ για 3-8 ημέρες Υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη Επέκταση της θεραπείας με ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (εξωνοσοκομειακή φάση)	3910	Θνητότητα, έμφραγμα, υποτροπή σπθάγχης σημαντικά 19% μειωμένες από την ενοξαπαρίνη στην οξεία φάση της θεραπείας. Διπλάσια-τριπλάσια επίπτωση ελασσόνων αιμορραγιών από την ενοξαπαρίνη. Παρόμοια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών. Καμμία περαιτέρω ελάττωση των συμβαμάτων από την στην εξωνοσοκομειακή φάση ενώ οδήγησε σε Αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών.
<b>Ασταθής σπθάγχη non-Q EM 1999</b>	FRAX.I.S (28)	Ναδροπαρίνη για 6 ή για 14 ημέρες σε σύγκριση με 6-ήμερη αγωγή με ΜΚΗ.	3468	Παρόμοιες ισχαιμικές επιπλοκές (ημέρες 6 και 14). Παρόμοιες αιμορραγικές επιπλοκές την ημέρα 6. Περισσότερες μείζονες αιμορραγίες από τη ναδροπαρίνη την ημέρα 14
<b>NSTE0ΣΣ 2002</b>	ACUTE II (29)	Ενοξαπαρίνη έναντι ΜΚΗ για 24-96 ώρες. Υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη και IIβ/IIIα-GPI	526	Παρόμοια επίπτωση θανάτου ή OEM. Λιγότερες μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες στην ομάδα της ενοξαπαρίνης
<b>Υψηλού κινδύνου NSTE0ΣΣ 2003</b>	INTERACT (30)	Ενοξαπαρίνη έναντι ΜΚΗ για 48 ώρες Υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και IIβ/IIIα-GPI (57%)	746	Η ενοξαπαρίνη συνδεδεμένη με λιγότερη ισχαιμία στο ΗΚΓ και μικρότερη θνητότητα/OEM στις 30 ημέρες. Λιγότερες μείζονες-περισσότερες ελάσσονες αιμορραγίες στην ομάδα της ενοξαπαρίνης
<b>Υψηλού κινδύνου NSTE0ΣΣ με προγραμματισμένη επεμβατική στρατηγική 2004</b>	SYNERGY (31)	Ενοξαπαρίνη έναντι ΜΚΗ όσο κρίνεται αναγκαίο. Αποκλειστικαν ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <30 ml/min. Υπόβαθρο αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη (63%) IIβ/IIIα-GPI (57%) Στεφανιογραφία σε 92%; αγγειοπλαστική στα 2/3 των ασθενών	10027	Παρόμοια επίπτωση θνητότητας/OEM στις 30 ημέρες. Περισσότερες μείζονες αιμορραγίες στη ομάδα της ενοξαπαρίνης group (εμρυνεύτηκαν σαν αποτέλεσμα μεταπήδησης από το ένα στο άλλο αντιπηκτικό σε εκ των υστέρων ανάλυση)
<b>NSTE0ΣΣ (Μετα-ανάλυση) 2004</b>	Petersen JL, et al. 32)	Οι ανωτέρω 6 τυχαίοποιημένες μελέτες της ενοξαπαρίνης με την ΜΚΗ σε NSTE0ΣΣ	21946	Η ενοξαπαρίνη αποτελεσματικότερη της ΜΚΗ μειώνοντας τη συχνότητα θανάτου ή OEM Ουδμία διαφορά στην επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών ή τον αριθμό των μεταγγίσεων

ΗΚΓ = ηλεκτροκαρδιογράφημα. OEM = οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. IIβ/IIIα-GPI = αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIβ/IIIα των αιμοπεταλίων

5ης και 10ης μέρας στο 1-5% των ασθενών εξαιτίας της ανοσοποιητικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (μεσολαβούμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία-heparin-induced thrombocytopenia, HIT). Στην HIT, το σύμπλεγμα ηπαρίνης-PF-4 προσδένεται στα αιμοπετάλια ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια. Συνεπώς επέρχεται πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε τιμές μεταξύ 30.000 και 55.000/μλ. Στο 25-50% των ασθενών με HIT εμφανίζονται θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η HIT μπορεί να προκληθεί και με μικρή ποσότητα ηπαρίνης και να εμφανιστεί

εντός ωρών ως αναμνηστική απάντηση. Σπάνια το HIT μπορεί να εμφανιστεί καθυστερημένα (δηλ. μετά τη 15η μέρα από την έκθεση στην ηπαρίνη).<sup>10-12</sup>

Σε ασθενείς με HIT η αντιπηκτική θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει το δαπαρονοειδές (ένα αντι-Χα, ενισχυτικό της αντιθρομβίνης αντιπηκτικό φάρμακο με χρόνο ημίσειας ζωής 25 ώρες που είναι το μόνο που ελέγχθηκε για την αντιμετώπιση της HIT σε τυχαίοποιημένη μελέτη), την αγρατρομπάνη, την λεπιρουδίνη και την δεσιρουδίνη καθώς και την μπιβαλιρουδίνη.<sup>3</sup>

## Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες

Οι ΧΜΒΗ είναι πολυθειούχες γλυκοζαμινογλυκάνες που προέρχονται από το μόριο της ηπαρίνης μετά από χημικό ή ενζυμικό αποπολυμερισμό. Εξαιτίας των διαφορετικών τεχνικών αποπολυμεροποίησης, οι ΧΜΒΗ είναι ως ένα βαθμό διαφορετικές ενώσεις όσον αφορά το μοριακό βάρος, τη φαρμακοκινητική, τις αντιπηκτικές ιδιότητες και το δοσολογικό σχήμα και γι αυτό το λόγο δεν είναι απόλυτα εφικτή η εναλλαγή στη χρήση τους. Το μοριακό βάρος των ΧΜΒΗ είναι κατά μέσο όρο 4.000-5.000 και αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στο ένα τρίτο του μοριακού βάρους της ΜΚΗ ήτοι σε 15 πεντασακχαριδικές ομάδες. Οι ΧΜΒΗ εμφανίζουν μεγαλύτερη ανασταλτική δραστηριότητα κατά του Χα απότι κατά του Ηα με ποικίλλουσα αντι-Χα σε σχέση με την αντι-Ηα δράση από 2:1 ως 4:1 και καλύτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε σύγκριση με την ΜΚΗ. Η αντι-Χα δραστηριότητα των ΧΜΒΗ προκαλείται από την αλληλεπίδραση μίας μοναδικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας με την ΑΤ μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η αναστολή του παράγοντα Χα. Η ενοξαπαρίνη αποτελεί το μόριο που έχει μελετηθεί περισσότερο μέχρι στιγμής στην καρδιολογία. Οι ΧΜΒΗ έχουν μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης στα κύτταρα και τις πρωτεΐνες πράγμα που ερμηνεύει την καλύτερη συσχέτιση δόσης-αποτελέσματος και το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα. Σε σύγκριση με τη ΜΚΗ, η μειωμένη πρόσδεση των ΧΜΒΗ στα αιμοπετάλια και τον PF-4 σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση HIT ενώ η μειωμένη πρόσδεση στους οστεοβλάστες έχει ως αποτέλεσμα τα μικρότερα ποσοστά εμφάνισης οστεοπενίας.<sup>1-3</sup> (Πίνακας 1). Η βιοδιαθεσιμότητα των ΧΜΒΗ είναι περίπου 80%, ο χρόνος ημίσειας ζωής 3-6 ώρες και η μέγιστη αντι-Χα δραστηριότητα επέρχεται εντός 3-5 ωρών μετά την υποδόρια χορήγηση. Οι ΧΜΒΗ απεκκρίνονται από τα νεφρά. Γι αυτό το λόγο όταν η τιμή κάθαρσης κρεατινίνης είναι <30 ml/min και διότι αυξάνεται ο αιμορραγικός κίνδυνος, η ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται στο ήμισυ της δόσης ή να παρακολουθείται η αντι-Χα δραστηριότητα ή να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ΜΚΗ. Προφυλακτικές δόσεις ενοξαπαρίνης δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαρμάκου στο πλάσμα. Η αντιπηκτική αγωγή με ΧΜΒΗ δεν χρήζει παρακολούθησης. Εξαίρεση αποτελούν οι εγκύες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις και οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των ΧΜΒΗ είναι η αιμορραγία, η οποία είναι πιο συχνή εφόσον συνυπάρχει χρόνια νεφρική νόσος, η οστε-

οπενία και η θρομβοπενία. Σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας, η αντιπηκτική δράση των ΧΜΒΗ μπορεί να αντιστραφεί μερικώς με τη χορήγηση θειικής πρωταμίνης. Αυτή εξουδετερώνει την αντι-Ηα δράση αλλά μόνο μερικώς την αντι-Χα δράση. Σε αιμορραγίες που προκαλούνται από ΧΜΒΗ ενός 8 ωρών από τη χορήγηση της, η πρωταμίνη δίδεται σε δόση 1mg ανά 1 mg ενοξαπαρίνης με ενδεχόμενη πρόσθετη δόση αν η αιμορραγία επιμένει. Αν η αιμορραγία συμβεί μετά τις πρώτες 8 ώρες χορήγησης της ΧΜΒΗ, η πρωταμίνη μπορεί να χορηγηθεί δόση μικρότερη της αρχικής.<sup>1-3</sup>

Παρότι ο κίνδυνος για HIT και οστεοπενία είναι σημαντικά μικρότερος σε σχέση με την ΜΚΗ, HIT ή οστεοπενία μπορεί να συμβεί σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ΧΜΒΗ.

## Φονταπαρίνουξ

Το φονταπαρίνουξ (Arixtra®) είναι ένας συνθετικός πεντοσακχαρίτης των ηπαρινών με μοριακό βάρος 1.728 daltons, χρόνο ημίσειας ζωής 17 με 21 ώρες και 7 φορές υψηλότερη ειδική αντι-Χα δράση σε σχέση με αυτή των ΧΜΒΗ. Το φονταπαρίνουξ ενισχύει την αλληλεπίδραση της ΑΤ με τον παράγοντα Χα. Στη συνέχεια, το φονταπαρίνουξ απελευθερώνεται από την ΑΤ και είναι διαθέσιμο να ενεργοποιήσει επιπλέον μόρια ΑΤ. Το φονταπαρίνουξ έχει όλα τα φαρμακολογικά και βιολογικά πλεονεκτήματα των ηπαρινών. Χάρη στην καθολική του βιοαπορροφηση μετά από ΥΔ χορήγηση, στην έλλειψη διακύμανσης όσον αφορά στην αντιπηκτική απάντηση και στον μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής του, το φάρμακο μπορεί να χορηγείται ΥΔ μια φορά ημερησίως, σε συγκεκριμένες δόσεις και χωρίς παρακολούθηση της πήξης του αίματος. Το φονταπαρίνουξ απεκκρίνεται σχεδόν εξολοκλήρου από τους νεφρούς και η χρήση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min). Το φονταπαρίνουξ δεν συνδέεται με την θειική πρωταμίνη, δηλαδή το αντίδοτο της ηπαρίνης. Σε περίπτωση δύσκολα ελεγχόμενης αιμορραγίας, η χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa μπορεί να είναι αποτελεσματική. Το φονταπαρίνουξ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση, διότι δεν έχει μελετηθεί καλά αν διέρχεται τον πλακούντα.<sup>3</sup>

## Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Σε αντίθεση με τα αντιπηκτικά με έμμεση δράση τα



οποία προσπαθούν συμπαράγοντα πλάσματος για να εκδηλώσουν τη δράση τους, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης προσδένονται στη θρομβίνη και την αδρανοποιούν χωρίς την παρουσία αντιθρομβίνης. Οι έως τώρα εγκεκριμένοι αναστολείς της θρομβίνης είναι η ιρουδίνη, η αργκατρομπάνη και η μπιβαλιρουδίνη. Μέσω της αναστολής της αλληλεπίδρασης της θρομβίνης με τα υποστρώματα, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης αποτρέπουν το σχηματισμό ινώδους, τη διαμεσολαβούμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση των παραγόντων V, VII, XI και XII και την επαγόμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Καθώς εμπλέκονται σε όλους αυτούς τους μηχανισμούς, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης μπορούν να μειώσουν περαιτέρω την παραγωγή θρομβίνης (Εικόνα 1). Άλλη μία σημαντική ιδιότητα των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης, είναι η ικανότητα τους να απενεργοποιούν τη θρομβίνη που είναι προσδεμένη στο ινώδες.

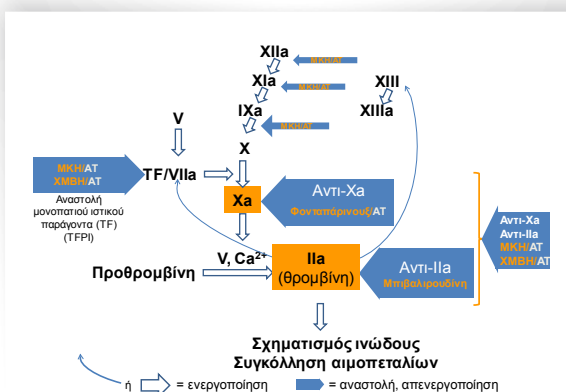
Οι πρωτότυποι αναστολείς της θρομβίνης προέρχονται από τη ιρουδίνη και απομονώθηκαν από σάλιο βδέλλας. Η ανασυνδυασμένη ιρουδίνη (r-hirudin) αποτελείται από μία πανομοιότυπη αλληλουχία αμινοξέων με τη φυσική ιρουδίνη. Όπως η ιρουδίνη, έτσι και το συνθετικό της παράγωγο είναι ικανό να αναστείλει τόσο το ενεργό καταλυτικό κέντρο όσο και το σημείο πρόσδεσης των ανιόντων του μορίου της θρομβίνης. Η αργκατρομπάνη, παράγωγο της αργινίνης αποκλείει το ενεργό καταλυτικό κέντρο της θρομβίνης με ανταγωνιστικό τρόπο.

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αυτούς τους παράγοντες σε ΟΣΣ φάνηκαν πολλά υποσχόμενες. Επιπλέον, η λεπιρουδίνη και η δεσιρουδίνη, οι δύο ανασυνδυασμένες μορφές της ιρουδίνης, εγκρίθηκαν στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες για την θεραπεία των θρομβώσεων στην HIT και για θρομβοπροφύλαξη μετά από εκλεκτική αρθροπλαστική. Η αργκατρομπάνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία και την πρόληψη των θρομβώσεων που σχετίζονται με HIT και για αγγειοπλαστική σε ασθενείς με ιστορικό HIT. Η μπιβαλιρουδίνη έχει πάρει έγκριση ως θεραπεία εναλλακτική των ηπαρινών σε ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Σε μελέτη σύγκρισης της λεπιρουδίνης, αργκατρομπάνης και μπιβαλιρουδίνης για τη διαχείριση ασθενών με HIT και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, δεν αναδείχθηκε καμία διαφορά στην κλινική έκβαση. Δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα για αυτά τα φάρμακα, αλλά η αιμοδιάλυση και η αιμοδιήθηση μπορούν να απομακρύνουν την μπιβαλιρουδίνη και την αργκατρομπάνη.<sup>3</sup>

## Μπιβαλιρουδίνη

Η μπιβαλιρουδίνη (Angiox<sup>®</sup>), είναι ένα συνθετικό πολυπεπίτιδιο αποτελούμενο από 20 αμινοξέα, ανάλογο της ιρουδίνης, το οποίο σχηματίζει ένα 1:1 στοιχειομετρικό σύμπλεγμα με τη θρομβίνη. Η μπιβαλιρουδίνη δεν απαιτεί συμπαράγοντα, δεν απενεργοποιείται από κυκλοφορούντες αναστολείς και δεν προσδένεται στις πρωτεΐνες πλάσματος ή στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Το φάρμακο έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 25 λεπτά μετά την ΕΦ έγχυση και το 20% απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Σε αντίθεση με τη ιρουδίνη, η μπιβαλιρουδίνη δεν ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλα αυτά, αντισώματα έναντι της ιρουδίνης έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με τη μπιβαλιρουδίνη in vitro με άγνωστες κλινικές συνέπειες.<sup>3</sup>

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση σύγκρισης της μπιβαλιρουδίνης έναντι των ηπαρινών στην αγγειοπλαστική έδειξε παρόμοια θνητότητα, αύξηση της επίπτωσης του εμφράγματος μυοκαρδίου, της επείγουσας επαναγγείωσης και της οξείας θρόμβωσης του stent εις βάρος της θεραπείας με μπιβαλιρουδίνη αλλά αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών εις βάρος των ηπαρινών εφόσον είχαν συχορηγηθεί με GPI. Σε ισοβαρή χρήση των GPI στις δύο ομάδες των αντιπηκτικών δεν φάνηκε κάποια διαφορά τους στον αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>13</sup> Μία άλλη μετα-ανάλυση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική αποκαλύφθη-



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Απενεργοποίηση των παραγόντων πήξης από τα αντιπηκτικά φάρμακα. Οι παρεντερικοί αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Xa είναι είτε έμμεσοι (δηλ μέσω της αντιθρομβίνης) ή άμεσοι (δηλ. χωρίς αντιθρομβίνη) MKH, ΧΝΒΗ, φονταπαρίνουξ (και δαπαρανοειδές) = έμμεσοι αναστολείς Μπιβαλιρουδίνη (και ιρουδίνη, αργκατρομπάνη) = άμεσοι αναστολείς. Το σύμπλεγμα MKH/αντιθρομβίνης (MKH/AT) απενεργοποιεί λιγότερο ευαίσθητους παράγοντες XIIa, XI a και IXa (μικρά μπλε βέλη) σε σύγκριση με τους παράγοντες IIa και Xa. (προσαρμοσμένο από βιβλιογραφικές αναφορές 1-3)

# ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πίνακας 3β. Κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις της ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με θρομβολυθέντα STEMI

	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
<b>Ενδοσσοκομειακή θρομβόλυση 2001</b>	ASSENT-3 (33)	Τενεκτεπλάση σε πλήρη δόση + ενοξαπαρίνη για 7 ημέρες έναντι Τενεκτεπλάσης σε πλήρη δόση + MKH σε δόση προσαρμοσμένη για το ΣΒ για 48 ώρες έναντι Τενεκτεπλάσης σε μισή δόση + MKH σε χαμηλή δόση + αμποιξιμάμπη σε 12-ωρή έγχυση	6095	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο για την ενοξαπαρίνη έναντι της MKH: 1) σύνθετο σημείο αποτελεσματικότητας (θνητότητα στις 30 ημέρες ή επανέμφραγμα ή ανθεκτική ισχαιμία ενδοσσοκομειακά: 11.4% έναντι. 15.4% (ΣΚ, 0-74 [95% CI, 0-63-0-87], P=0-0002). 2) το ανωτέρω συν ενδοκρανιακή ή άλλη μείζονα αιμορραγία (τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας) ΣΚ, 0-81 [95% CI, 0-70-0-93], P=0-004)
<b>Προσσοκομειακή θρομβόλυση 2003</b>	ASSENT-3 PLUS (34)	Τενεκτεπλάση με ενοξαπαρίνη (ΕΦ ενοξαπαρίνη 30 mg + ΥΔ 1 mg/kg/ 12-ωρο μέχρι το εξηπτήριο ή την επαναγγείωση, με μέγιστη διάρκεια 7 ημέρες) έναντι Τενεκτεπλάσης με 48-ωρη MKH [βόλος 60 μον/kg (μέχρι 4000 μον) ακολουθούμενη από έγχυση 12 μον/kg/ώρα (μέχρι 1000 μον/ώρα) Προσσοκομειακή έναρξη	1639	Η ενοξαπαρίνη μείωσε τα επανεμφράγματα ενδοσσοκομειακά (3.5% έναντι. 5.8%, P=0.028) και την ανθεκτική ισχαιμία (4.4% έναντι. 6.5%, P=0.067) αλλά αύξησε συνολικά τα ΑΕΕ (2.9% έναντι 1.3%, P=0.026) και τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες (2.20% έναντι. 0.97%, P=0.047). Η αύξηση των ενδοκρανιακών αιμορραγιών ήταν εμφανής σε ασθενείς >75 ετών και ~9 φορές υψηλότερη απότι σε νεότερους ασθενείς.
<b>Ενδο- και προσσοκομειακή θρομβόλυση Συγκριτική ανάλυση των ασθενών της ASSENT 2006</b>	ASSENT-3 & ASSENT-PLUS (35)	Όλοι οι ασθενείς σε αγωγή υποβάθρου με ασπιρίνη ~ 40% των ασθενών σε θειενοπυριδίνη ~16% σε IIβ/IIIα-GPIs ~40% των ασθενών υπό MKH είχαν υποθεραπευτικά επίπεδα. Περισσότεροι ασθενείς της ASSENT-3 PLUS έναντι αυτών της ASSENT-3 έλαβαν θειενοπυριδίνη και IIβ/IIIα-GPI	5717	Το τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και το συνδυασμένο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ήταν ευνοϊκό για την ενοξαπαρίνη Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν συχνότερες στην ομάδα της ενοξαπαρίνης Γυναίκες > 75 ετών σε ενοξαπαρίνη είχαν 10-πλάσιο κίνδυνο ΑΕΕ έναντι αυτών σε MKH
<b>Θρομβόλυση και συχορήγηση ΧΜΒΗ έναντι εικονικού φαρμάκου (Μετα-ανάλυση) 2005</b>	Eikelboom JW, et al: (20)	Θρομβόλυση με στρεπτοκινάση σε 4 μελέτες: 2 με δαλιεπαρίνη, 1 με ενοξαπαρίνη και μια με ρεβιπαρίνη	16842	Οι ΧΜΒΗ έναντι του εικονικού φαρμάκου: 1) μείωσαν την πιθανότητα επανεμφράγματος (ΣΚ, 0.72 [95% CI, 0.58-0.90) και θανάτου (ΣΚ, 0.90 [95% CI, 0.80-0.99). 2) αύξησαν τις μείζονες αιμορραγίες (+0.7%; ΣΚ, 2.70 [95% CI, 1.83 to 3.99] και τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες (+0.2%; ΣΚ, 2.18 [95% CI, 1.07-4.52]).
<b>Θρομβόλυση με συχορήγηση ΧΜΒΗ έναντι MKH (Μετα-ανάλυση) 2005</b>	Eikelboom JW, et al: (20)	Θρομβόλυση με ειδικούς θρομβολυτικούς παράγοντες και σύγκριση δαλιεπαρίνης (1 μελέτη) ή ενοξαπαρίνης (4 μελέτες) με MKH	3588	Οι ΧΜΒΗ έναντι της MKH στις 7 ημέρες/κατά τη νοσηλεία μείωσαν τα επανεμφράγματα κατά 45% (3.0% έναντι 5.2%; ΣΚ, 0.57 [95% CI, 0.45), δεν μείωσαν την θνητότητα, δεν αύξησαν τις μείζονες αιμορραγίες (3.3% έναντι 2.5%; ΣΚ, 1.30 [95% CI, 0.98-1.72]), αλλά αύξησαν τις ελάσσονες αιμορραγίες.
<b>Θρομβόλυση με συχορήγηση ενοξαπαρίνης ή MKH 2006</b>	ExTRACT-TIMI 25 (36)	Θρομβόλυση με συχορήγηση ενοξαπαρίνης (για 7 ημέρες ή μέχρι το εξηπτήριο) έναντι MKH (για τουλάχιστον 48 ώρες με στόχο aPPT 1.5X-2.0X το χρόνο μάρτυρα) 20% των ασθενών έλαβαν στρεπτοκινάση Σε ασθενείς >75 ετών παραλείφθηκε η δόση βόλου και η ΥΔ δόση ενοξαπαρίνης μειώθηκε 0.75 mg/kg/12-ωρο. Σε υπόβαθρο αγωγής με ασπιρίνη 27% των ασθενών έλαβαν κλοπιδογρέλη	20506	Η ενοξαπαρίνη έναντι της MKH συνδεδεμένη με: 1) μικρότερη επίπτωση θανάτου ή επανεμφράγματος στις 30 ημέρες (πρωτογενές καταληκτικό σημείο), βασικά σαν συνέπεια του υποδιπλασιασμού των εμφραγμάτων. 2) υψηλότερη συχνότητα μείζονων αιμορραγιών (+0.7% ή 53%, P<0.001). Συχνότητα βενδοκρανιακών αιμορραγιών: 0.8% έναντι.7% (P=0.14). 3) χαμηλότερη συχνότητα θανάτου, επανεμφράγματος ή μείζονων αιμορραγιών. Στην υπο-ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (n=4676) το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν παρόμοιο.
<b>Θρομβόλυση με συχορήγηση ΧΜΒΗ ή MKH Meta analysis 2007</b>	Murphy SA, et al. (37)	Η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει και τη μελέτη ExTRACT-TIMI 25	27131	Η ΧΜΒΗ έναντι της MKH 1) μείωσε τα επανεμφράγματα κατά 36% 2) αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες κατά 45%

AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. ΕΦ = ενδοφλεβίως. ΣΚ = σχετικός κίνδυνος. ΥΔ = υποδορίως

Πίνακας 3γ. Κλινικές μελέτες της ενοξαπαρίνης στην πρωτογενή αγγειοπλαστική έναντι MKH και μετα-αναλύσεις σε ασθενείς που υπέστησαν 1 αγγειοπλαστική (εκλεκτική, πρωτογενή, μη πρωτογενή)				
	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
<b>Πρωτογενής Αγγειοπλαστική 2011</b>	ATOLL (38)	Ενοξαπαρίνη (ΕΦ χορήγηση βώλου 0-5 mg/kg) έναντι MKH: (70-100 μον/kg; 50-70 μον/kg με IIβ/IIIα-GPI) Σε θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Χρήση IIβ/IIIα-GPI: 74% Διακερκιδική προσπέλαση: 67%	910	Πρωτογενές τελικό σημείο (επίπτωση θανάτου εντός 30 ημερών, επιπλοκή εμφράγματος μυοκαρδίου, αποτυχία της επέμβασης, ή μείζων αιμορραγία) για την ενοξαπαρίνη έναντι της MKH: 28% vs. 34%; ΣΚ, 0·83, [5% CI: 0·68-1·01], P=0·06 Θνητότητα: 4% έναντι 6% (p=0·08) Κύριο δευτερεύον τελικό σημείο (συνισταμένη θανάτων, επανεμφανιζόμενου ΟΣΣ ή επείγουσας επαναγγείωσης): ΣΚ, 0·59, [5% CI: 0·38-0·91], P=0·015 Παρόμοια ποσοστά εμφάνισης μείζων αιμορραγιών (5%)
<b>Αγγειοπλαστική και ενοξαπαρίνη έναντι MKH (Μετα-ανάλυση) 2012</b>	Silvain J, et al (39)	10 243 ασθενείς (33.1%) που υφίστανται πρωτογενή αγγειοπλαστική, 8750 (28.2%) που υφίστανται δευτερογενή αγγειοπλαστική μετά από θρομβόλυση, 11 973 (38.7%) με NSTEMI ή σταθεροί ασθενείς προγραμματισμένοι για αγγειοπλαστική	30966	<b>Ενοξαπαρίνη έναντι MKH:</b> Μικρότερη θνητότητα (ΣΚ 0.66, [95% CI: 0.57-0.76]; P<0.001) Χαμηλότερα ποσοστά θανάτου/ εμφράγματος μυοκαρδίου (ΣΚ 0.68, 0.57 έως 0.81; P<0.001). Χαμηλότερα ποσοστά μείζων αιμορραγιών (ΣΚ, 0.80, [95% CI: 0.68-0.95], P=0.009) • <b>Πρωτογενής αγγειοπλαστική</b> Μικρότερη θνητότητα (ΣΚ 0.52 [95% CI: 0.42-0.64; P<0.001) Χαμηλότερα ποσοστά μείζων αιμορραγιών (ΣΚ 0.72, 0.56 έως 0.93; P=0.01) • <b>Δευτερογενής αγγειοπλαστική</b> Μη σημαντικά μικρότερη θνητότητα (ΣΚ, 0.83 [95% CI: 0.66-1.05], P=MΣ) • <b>NSTEMI ή εκλεκτική αγγειοπλαστική</b> Παρόμοια θνητότητα (ΣΚ 0.78, [95% CI: 0.52-1.12], P=MΣ

κε ότι η μπιβαλιρουδίνη ήταν η πιο ασφαλής και η συγχορήγηση ηπαρίνης με GPI η πιο αποτελεσματική θεραπεία.<sup>14</sup> Τα μέχρι τώρα δεδομένα συγκλίνουν πάντως στην άποψη ότι η χορήγηση 70 μον/kg MKH δεν διαφέρει της μπιβαλιρουδίνης στη συχνότητα αιμορραγιών.

Οι Πίνακες 2-5 δείχνουν το σύνολο των μεγαλύτερων μέχρι τώρα διενεργηθεισών μελετών για τη χρήση των παρεντερικών αντιπηκτικών φαρμάκων στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και την αγγειοπλαστική.

## Γενικές αρχές και δοσολογία των παρεντερικών αντιπηκτικών φαρμάκων

- Θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψιν η σχέση αποτελεσματικότητας-ασφάλειας και κόστους των παρεντερικών αντιπηκτικών στην αγγειοπλαστική και γενικότερα στη θεραπεία των ΟΣΣ στα πλαίσια του ισχαιμικού έναντι του αιμορραγικού κινδύνου εκάστου ασθενούς και την επιλεγείσα αρτηριακή πρόσβαση για την στεφανιαία επέμβαση (διαμηριαία ή διακερκιδικά).
- Η MKH είναι το μόνο παρεντερικό αντιπηκτικό που δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Πρέπει να προτιμάται η ΕΦ αντί της ΥΔ χορήγησης. Στόχος aPTT: 50-75 sec ή 1.5-2.0 φορές του χρόνου μάρτυρα. Το θεραπευτικό εύρος του aPTT οφείλει να είναι προσαρμοσμένο στο χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο. Οι τιμές πρέπει να ελέγχονται στις 6 και κάθε 24 ώρες ή και συντομότερα αν αυτό είναι αναγκαίο. Η χρήση ACT στην εκλεκτική αγγειοπλαστική και στην κερκιδική προσπέλαση με 100 μον/κilo είναι προαιρετική. Η χρήση ACT στην αγγειοπλαστική συνιστάται εφόσον δεν έχει εμφυτευθεί stenting, στην επιπλεγμένη και στην πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Στόχος ACT στην αγγειοπλαστική με MKH σε ή χωρίς συγχορήγηση με IIβ/IIIα-GPI: 200-250 s.

### • Δοσολογία MKH:

NSTEMI ή μη επαναγγειωθέντα STEMI: βώλος 60-70 μον/kg μέχρι 5000 μον + 12-15 μον/kg/ώρα (μέχρι 1000 μον/kg/ώρα).

Θρομβολυμένα STEMI: βώλος 60 μον/kg μέχρι 4000 μον + 12 μον/kg/ώρα (μέχρι 1000 μον/kg/ώρα). Ως μονοθεραπεία σε διαμηριαία αγγειοπλαστική: βώλος 70 μον/kg (70-85 μον/kg σε προθεραπεία με φονταπάρινουξ). Παρακολούθηση με ACT. Ως μονοθεραπεία σε διακερκιδική αγγειοπλαστική: βώλος μέχρι 100 μον/kg (σε ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο). Αγγειοπλαστική με συγχορήγηση GPI: βώλος 60 μον/kg.



# ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

## • Δοσολογία ενοξαπαρίνης:

1 mg/kg 12-ωρο ΥΔ (για ασθενείς >75 ετών 0.75 mg/kg 12-ωρο με παράληψη της δόσης βώλου).

Θρομβολυμένα STEMI: βώλος 30 mg ΕΦ. Μετά ως ανωτέρω με πρώτης ημέρας μέγιστη δόση, 100 mg/24-ωρο και για ασθενείς >75 ετών, 75 mg/24-ωρο.

Στην αγγειοπλαστική (συμπεριλαμβανομένης της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής): βώλος 0.5 mg/kg (ανεξαρτήτως χρήσης ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI).

Στην αγγειοπλαστική μετά από ΥΔ χορήγηση: επιπλέον βώλος 0,3 mg/kg >8 ώρες μετά την τελευταία ΥΔ χορήγηση.

Κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min: 1,0 mg/kg άπαξ ημερησίως (καλύτερα να χορηγείται ΜΚΗ).

## • Δοσολογία φονταπαρίνουξ:

2.5 mg/24-ωρο ΥΔ

Θρομβολυμένα STEMI: βώλος 2.5 mg ΕΦ και 24 ώρες αργότερα ΥΔ

Κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min: Να μη χορηγείται φονταπαρίνουξ

## • Δοσολογία μπιβαλιουδίνης στην αγγειοπλαστική:

βώλος 0,75 mg/kg, έγχυση 1,75 mg/kg/ώρα περιεπεμβατικά με επιπρόσθετη έγχυση 0,25 mg/kg/ώρα για 4 ώρες μετά την αγγειοπλαστική)

Κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min: Έγχυση 1 mg/kg/ώρα (καλύτερα να χορηγείται ΜΚΗ).

## Θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT)

- Συνιστούμε την επαγρύπνηση για πιθανή HIT, λαμβάνοντας υπόψιν το εύρος και το χρόνο εμφάνισης της θρομβοπενίας, καθώς επίσης τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που οδηγούν σε πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων (4Ts-score).
- Η παρουσία ή η απουσία αντισωμάτων ειδικών για το αντιγόνο έχει αντίστοιχα υψηλή αρνητική και χαμηλή θετική προγνωστική αξία.
- Σε περίπτωση HIT με θρομβωτικές επιπλοκές, συνιστούμε τη χορήγηση αργκατρομπάνης, λεπι-

Πίνακας 4. Κλινικές μελέτες του φονταπαρίνουξ έναντι ηπαρίνων στα NSTEΘΣΣ και σε STEMI

	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
<b>NSTEΘΣΣ υψηλού κινδύνου 2006</b>	OASIS 5 (40)	Φονταπαρίνουξ (2.5 mg ημερησίως) έναντι ενοξαπαρίνης (1 mg/kg/12-ώρα) για μέσο χρονικό διάστημα 6 ημερών. Κλοπιδογρέλη ή πικλοιδίνη στα δύο-τρίτα των ασθενών. Οι ασθενείς με επίπεδο κρεατινίνης ορού $\geq 3$ mg/dl αποκλείσκαν. Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min έλαβαν τη μισή δόση ενοξαπαρίνης. Στεφανιογραφία στα 2/3 των ασθενών. Στην ομάδα του φονταπαρινάξ, όταν η αγγειοπλαστική λάμβανε χώρα μέσα σε 6 ώρες, οι ασθενείς λάμβαναν επιπλέον φονταπαρινάξ. Παρακολούθηση για > 3 και ως 6 μήνες	20078	Πρωτογενής έκβαση θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή εμμένουσας ισχαιμίας στις 9 ημέρες όμοια μεταξύ των ομάδων (5.8% έναντι 5.7%) (P=0.007 για την υπόθεση της μη-κατωτέρωτης). Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας στις 9 μέρες σημαντικά χαμηλότερα με τη χρήση φονταπαρίνουξ έναντι της ενοξαπαρίνης. Η συνιστάμενη της πρωτογενούς έκβασης και της μείζονος αιμορραγίας στις 9 ημέρες ευνοούσε το φονταπαρινάξ. Σύνδεση του φονταπαρινάξ με αισθητή μείωση των θανάτων στις 30 και τις 180 μέρες. Η έκβαση για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική είναι όμοια μεταξύ των ομάδων. Λιγότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια αλλά συχνότερος σχηματισμός θρόμβου στους οδηγούς καθετήρες στους ασθενείς του φονταπαρίνουξ.
<b>STEMI 2006</b>	OASIS 6 (41)	Φονταπαρίνουξ 2.5 mg άπαξ ημερησίως (η αρχική δόση χορηγήθηκε ΕΦ) ή ομάδα ελέγχου για έως και 8 ημέρες. Υπόβαθρο θεραπείας: ασπιρίνη και θειενοπυρίδιν 58% Έλεγχος σε δύο επίπεδα: επίπεδο χωρίς ένδειξη για ΜΚΗ (εικονικό φάρμακο) & επίπεδο με ένδειξη για ΜΚΗ (μέσης διάρκειας 45 ώρες): Δόση ΜΚΗ βώλος : 60 μον/kg (μέγιστη δόση, 4000 μον.) ακολουθούμενη από ΕΦ έγχυση στις 12 μον/kg/ώρα προσαρμοσμένη ώστε να διατηρεί το aPTT μέσα σε 1.5 έως 2.0 του χρόνου ελέγχου. Δόση ΜΚΗ για αγγειοπλαστική: 100 μον/kg (65 μον/kg με ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI). Δόση φονταπαρίνουξ για αγγειοπλαστική: 5 mg ΕΦ (2.5 mg με ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI). Έκτοτε υποδόρια για 8 ημέρες. Ενδοσσοκομειακή στεφανιογραφία: στο 44% των ασθενών	12092	Πρωτογενής έκβαση θανάτου στις 30 ημέρες σε ποσοστό 11.2% στην ομάδα ελέγχου έναντι ποσοστού 9.7% στην ομάδα του φονταπαρίνουξ (P=0.008). Φονταπαρίνουξ έναντι ομάδας ελέγχου: ευνοϊκό για τους ασθενείς χωρίς επαναιμάτωση και τους ασθενείς που θρομβολύθηκαν Φονταπαρίνουξ έναντι εικονικού φαρμάκου: λιγότεροι θάνατοι/ εμφράγματα μυοκαρδίου στις 30 μέρες; οριακά χαμηλότερα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών Φονταπαρίνουξ έναντι ΜΚΗ χωρίς πρωτογενή αγγειοπλαστική: τάση για λιγότερους θανάτους ή εμφράγματα μυοκαρδίου σε 30 ημέρες, σημαντικά στις 180 ημέρες; παρόμοια ποσοστά όσον αφορά μείζονα αιμορραγικά επεισόδια. Φονταπαρίνουξ έναντι ΜΚΗ στην πρωτογενή αγγειοπλαστική: Τάση για βλάβη και περισσότερες στεφανιοεπιπλοκές (εξουδετερώθηκε μετά την προ-θεραπεία με ΜΚΗ)

AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. ΕΦ = ενδοφλεβίως. ΣΚ = σχετικός κίνδυνος. ΥΔ = υποδόριως

Πίνακας 5α. Κλινικές μελέτες της μπιβαλιρουδίνης έναντι των ηπαρινών στα NSTEMI				
	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
Ασταθής ή μετεμφραγματική σπθάγχι Αγγειοπλαστική 1995	Bittl JA, et al (42)	Hirulog (βώλος 1.0 mg/kg + 20-ωρη έγχυση) έναντι MKH (βώλος 175 μον/kg + 18-24 h έγχυση 15 μον/kg/ώρα)	4312	Ποσοστά επιπλοκών Hirulog έναντι MKH: Αιματοουρία 16.6% έναντι 20.6% Μεταγγίσεις αίματος 3.7% έναντι 8.6% Αιματέμηση 0.8% έναντι 1.9% (για όλα P<0.01)
Ασταθής ή μετεμφραγματική σπθάγχι Αγγειοπλαστική 2001 Επανάλυση	BAT (43)	Μπιβαλιρουδίνη έναντι MKH	2161	Ποσοστά θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επαναληπτικής επαναγγείωσης εμφανίστηκαν στο 6.2% της ομάδας της μπιβαλιρουδίνης και στο 7.9% της ομάδας της MKH στις 7 ημέρες (P=0.039). Αιμορραγία εμφανίστηκε στο 3.5% της ομάδας της μπιβαλιρουδίνης έναντι του 9.3% στην ομάδα της MKH (P<.001).
Εκλεκτική ή επείγουσα αγγειοπλαστική 2001	REPLACE-1 (44)	Μπιβαλιρουδίνη (0.75 mg/kg βώλος, 1.75 mg/kg/ώρα έγχυση κατά τη διάρκεια της επέμβασης) έναντι UFH 70 μον/kg. Stents 85%, ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI 72%, κλοπιδογρέλη 56%. Μέση τιμή ACT 359 έναντι 293 δευτερολέπτων, (p<0.001).	1056	Ποσοστά θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επαναληπτικής επαναγγείωσης πριν το εξήντη από το νοσοκομείο ή εντός 48 ωρών εμφανίστηκαν σε 5.6% και 6.9% των ασθενών στις ομάδες της μπιβαλιρουδίνης και της MKH, αντίστοιχα (P=0.40). Μείζων αιμορραγία 2.1% έναντι 2.7% (P=0.52).
Εκλεκτική ή επείγουσα αγγειοπλαστική 2003	REPLACE-2 (45)	Ενδοφλέβια μπιβαλιρουδίνη (βώλος συν έγχυση) μαζί με ενδεχόμενη χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι MKH με προγραμματισμένο ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI (αμσιξιμάμπη ή επιφιμπιατίδη). Υπόβαθρο θεραπεία: ασπιρίνη και μία θειενοπυριδίνη για > 30 μέρες μετά την αγγειοπλαστική	6010	Το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο περιστατικών θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επείγουσας επαναληπτικής επαναγγείωσης, η ενδονοσοκομειακής, μείζονος αιμορραγίας στις 30 ημέρες εμφανίστηκε στο 9.2% των ασθενών της ομάδας της μπιβαλιρουδίνης έναντι του 10.0% των ασθενών στην ομάδα της MKH-συν-ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI (ΣΚ, 0.92; [95% CI:0.77-1.09], P=0.32). Ποσοστά θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, επείγουσας επαναληπτικής επαναγγείωσης εμφανίστηκαν στο 7.6% των ασθενών στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης έναντι του 7.1% των ασθενών στην ομάδα MKH-συν- ΙΙβ/ ΙΙΙα-GPI (λόγος πιθανοτήτων, 1.09; [95% CI:0.90-1.32; P = 0.40). Τα ποσοστά μείζονων ενδονοσοκομειακών αιμορραγιών μειώθηκαν σημαντικά από την μπιβαλιρουδίνη (2.4% έναντι 4.1%; P<0.001).
Μέσου-Υψηλού κινδύνου NSTEMI 2006	ACUITY (46)	MKH ή ενοξαπαρίνη συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι μπιβαλιρουδίνης συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι μονοθεραπείας με μπιβαλιρουδίνη	13819	MKH ή ενοξαπαρίνη συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι μπιβαλιρουδίνης συν ΙΙβ/ ΙΙΙα-GPI: Θάνατος, OEM, ή με προγραμματισμένη επαναγγείωση 7.7% και 7.3%. Μείζων αιμορραγία 5.3% και 5.7%, και καθαρή κλινική έκβαση (11.8% και 11.7%). MKH ή ενοξαπαρίνη συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι μονοθεραπείας με μπιβαλιρουδίνη: 7.3% και 7.8% (P=0.32) για ισχαιμικά συμβάματα, 5.7% έναντι 3.0% (P<0.001) για μείζονες αιμορραγίες, 11.7% έναντι 10.1% (P=0.02) για καθαρό κλινικό όφελος. Αυξημένες ισχαιμικές επιπλοκές στους ασθενείς της μπιβαλιρουδίνης χωρίς προθεραπεία με κλοπιδογρέλη πριν από στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική.
Σταθερή σπθάγχι ή NSTEMI με αρνητική τροπονίνη 2008	ISAR-REACT-3 (47)	Μπιβαλιρουδίνη (βώλος συν έγχυση) έναντι MKH 140 μον/kg	4570	Το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο θανάτου, EM, επείγουσας επαναληπτικής επαναγγείωσης, ή ενδονοσοκομειακά στις 30 ημέρες και ενδονοσοκομειακής μείζονος αιμορραγίας (=καθαρό κλινικό όφελος) εμφανίστηκε στο 8.3% έναντι 8.7% (P=0.57). Ποσοστά θανάτου, OEM, ή επείγουσας επαναγγείωσης αγγείου-στόχου: 5.9% έναντι 5.0% (P=0.23). Μείζων αιμορραγία: 3.1% έναντι 4.6% (ΣΚ, 0.66, [95% CI: 0.49-0.90; P=0.008)
NSTEMI Αγγειοπλαστική 2011	ISAR-REACT-4 (48)	MKH (70 μον/kg) συν αμσιξιμάμπη έναντι Μπιβαλιρουδίνης με ενδεχόμενη χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI 600 mg δόση φόρτισης με κλοπιδογρέλη πριν την αγγειοπλαστική	1721	Πρωτογενής έκβαση καθαρό κλινικό όφελος θανάτου, εκτεταμένου OEM, ή επείγουσας επαναληπτικής επαναγγείωσης, στις 30 ημέρες και ενδονοσοκομειακή μείζων αιμορραγία: 10.9% έναντι 11%. Δευτερογενής έκβαση, θάνατος, οποιοδήποτε OEM, ή επείγουσα επαναληπτική επαναγγείωση αγγείου-στόχου: 12.8% έναντι 13.4% (P=0.76). Μείζων αιμορραγία: 4.6% έναντι 2.6% (P=0.02). Σίγουρη θρόμβωση του stent: 0.6% έναντι 0.7%
Εκλεκτική αγγειοπλαστική σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και διαμυρίαία προσπέλαση 2014	NAPLES III (49)	Μπιβαλιρουδίνη βώλος 0.75 mg/kg, έγχυση 1.75 mg/kg/ώρα για την διάρκεια της επέμβασης (συν 0.3 mg/kg βώλος εάν tACT<250 s) έναντι MKH 70 μον/kg (συν 20 μον/kg εάν ACT<250 s) Χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI: 0.7%. Τιμές ACT κατά 60% υψηλότερες στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης	837	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο μείζονων αιμορραγιών (μπιβαλιρουδίνη έναντι MKH): 3.3% έναντι 2.4% (ΣΚ,1.28, [95% CI,0.58-2.86], P=0.54) Καμία διαφορά μείζονων αιμορραγιών στο σημείο και εκτός του σημείου αρτηριακής πρόσβασης Παρόμοια επίπτωση θανάτου (2.4% έναντι 1.4%), OEM (0.2% έναντι 0%) και θρόμβωσης του stent (0.5% έναντι 0.5%)

# ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πίνακας 5β. Κλινικές μελέτες της μπιβαλιρουδίνης έναντι της MKH στην πρωτογενή αγγειοπλαστική

	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	N	ΕΚΒΑΣΗ
<b>Πρωτογενής αγγειοπλαστική 2008</b>	HORIZONS-AMI (50)	MKH (60 μον/kg) συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI έναντι Μπιβαλιρουδίνης με ενδεχόμενη χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI Δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης (είτε 300mg ή 600mg), ή πικλοπιδίνης (500 mg) πριν τον καθετηριασμό	3602	Πρωτογενής έκβαση αποτελούμενη από θάνατο, επαναστένωση, επαναγγείωση αγγείου στόχου λόγω ισχαιμίας και μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος) στις 30 ημέρες 9.2% έναντι 12.1%; (ΣΚ, 0.76; [95%CI: 0.63-0.92]; P=0.005). Πρωτογενής έκβαση μείζονος αιμορραγίας: 4.9% έναντι 8.3%; (ΣΚ, 0.60, [95% CI 0.46-0.77], P<0.001). Θνητότητα όλων των αιτιών: 2.1% έναντι 3.1% (P = 0.047). Οξεία θρόμβωση του stent (<24 ώρες): 1.3% έναντι 0.3% (P<0.001)
<b>Πρωτογενής αγγειοπλαστική 2013</b>	EUROMAXX (51)	Ασθενείς με STEMI που διακριώθηκαν για πρωτογενή αγγειοπλαστική έλαβαν: Μπιβαλιρουδίνη (0.75 mg/kg βώλος, 1.75 mg/kg/ώρα έγχυση κατά τη διάρκεια της επέμβασης, 0.25 mg/kg/ώρα για 4 ώρες μετά την αγγειοπλαστική) έναντι MKH (90% των ασθενών): 100 μον/kg (60 μον/kg εάν χρησιμοποιήθηκε ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI) ή ενοξαπαρίνη (0.5 mg ΕΦ) με ενδεχόμενη χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI (ομάδα ελέγχου). Η χορήγηση φαρμάκου υπό μελέτη ξεκίνησε εντός του ασθενοφόρου ή σε νοσοκομείο χωρίς αιμοδυναμικό εργαστήριο). Φόρτιση με κλοπιδογρέλη: 50%; πραγουγρέλη:30% πικαγκρελόρη: 20%. Οποιαδήποτε χρήση ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI: 11.5% (ομάδα μπιβαλιρουδίνης) έναντι 69% (ομάδα ηπαρίνης). Προσπέλαση δια της κερκιδικής αρτηρίας: 47%	2218	Πρωτογενής έκβαση θανάτου ή μείζονος αιμορραγίας (μη-σχετιζόμενης με αορτοστεφανιαία παράκαμψη): 5.1% έναντι 8.5% (ΣΚ, 0.60, [95% CI, 0.43-0.82], P=0.001) ανεξάρτητα από από το αν οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν θεραπεία ρουτίνας με ΙΙβ/ΙΙΙα-GPI (5.1% έναντι 7.6%; ΣΚ, 0.67, [95% CI= 0.46-0.97], P=0.03) ή όχι (5.1% έναντι 9.8%; ΣΚ, 0.52 [95% CI: 0.35-0.75], P<0.001) Δευτερογενής έκβαση, συνισταμένη θανάτου, επανεμφράγματος, ή μη σχετιζόμενης με αορτοστεφανιαία παράκαμψη μείζονος αιμορραγίας: 6.6% έναντι 9.2% (ΣΚ, 0.72, [95% CI: 0.54-0.96], P=0.02). Θνητότητα: 2.9% έναντι 3.1% (P=MΣ) Επανεμφράγματα: 1.7% έναντι 0.9% (P=MΣ) Θρόμβωση του stent: 1.1% έναντι 0.2% (ΣΚ, 6.11; [95% CI: 1.37-27.24], P=0.007). Μείζων αιμορραγία: 2.6% έναντι 6.0 (ΣΚ, 0.43, [95% CI: 0.28-0.66] P<0.001). Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: 1.3% έναντι 2.1% (P=0.15). Σοβαρή/ απειλητική για τη ζωή κατά GUSTO: 0.6% έναντι 0.9% (P=0.33).
<b>Πρωτογενής αγγειοπλαστική 2014</b>	HEAT-PPCI (52)	Μπιβαλιρουδίνη (0.75 mg/kg βώλος, 1.75 mg/kg/h έγχυση κατά τη διάρκεια της επέμβασης) έναντι MKH 70 μον/kg σωματικού βάρους προεγχειρητικά Αναστολείς του υποδοχέα 2PY12 δόθηκαν ως ακολούθως: κλοπιδογρέλη 11%, πρασουγρέλη στο 27% και πικαγκρελόρη στο 62% των ασθενών. Προσπέλαση δια της κερκιδικής αρτηρίας επιλέχθηκε στο 81% των ασθενών.	1829	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας/έκβασης συνισταμένης της θνητότητας όλων των αιτιών, ΑΕΕ, επανέμφραγμα ή απρογραμματίστη επαναγγείωση βλάβης-στόχου (μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα [MACE]): 8.7% έναντι 5.7% στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης έναντι της ομάδας MKH (ΣΚ, 1.52, [95% CI: 1.1-2.1; P=0.01). Όλα τα συστατικά του πρωτογενούς τελικού σημείου εμφανίστηκαν υψηλότερα στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης. Ποσοστά θανάτου: 5.1% έναντι 4.3%. Ποσοστά οξείας, θρόμβωσης του stent: 3.4% έναντι 0.9%. (ΣΚ, 3.91, [95% CI: 1.6-9.5]), P=0.001. Περιστατικά ελάσσωνων και μείζονων αιμορραγιών: παρόμοια μεταξύ των ομάδων.
<b>Πρωτογενής αγγειοπλαστική και επείγουσα αγγειοπλαστική σε NSTOΞΣ 2014</b>	BRIGHT (53)	Ασθενείς με OEM κατάλληλοι για επείγουσα αγγειοπλαστική (89% με STEMI, με μέσο χρόνο μετά την εμφάνιση του πόνου 6.9 ώρες) τυχαίοποιήθηκαν σε: Μπιβαλιρουδίνη σαν μονοθεραπεία, με ρυθμιζόμενο ACT (επί πλέον έγχυση 0.2 mg/kg/ώρα για >30 min μετά την αγγειοπλαστική -μέσος όρος ~4 ώρες-) έναντι υψηλής δόσης MKH σαν μονοθεραπεία, με ρυθμιζόμενο ACT (100 μον/kg, με πρόσθετη δόση αν ήταν αναγκαίο και στόχο ACT 250-300 sec) έναντι MKH συν ΙΙβ/ΙΙΙα-GPIs (60 μον/kg προφωμπάνη 10mg/kg βώλος + 0.15 mg/kg/min έγχυση για 18-36 ώρες με στόχο ACT 200-250 sec). Ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη. Ασθενείς κατά 89% STEMI & και κατά 11% με NSTOΞΣ. Διακερκιδική προσπέλαση σε 78% των ασθενών. Χορήγηση μόνον κλοπιδογρέλης σαν ΔΑΜΑ.	2194	Το κύριο, σύνθετο καταληκτικό σημείο ολικής θνητότητας, επανεμφράγματος, νέας επαναγγείωσης λόγω ισχαιμίας, ΑΕΕ ή οποιαδήποτε αιμορραγία στις 30 ημέρες: 8.8% and 13.2% and 17% στις 3 ομάδες, αντίστοιχα: μπιβαλιρουδίνη έναντι MKH, p=0.009; ΣΚ 0.67 (95% CI: 0.50-0.90), NNT=23.1 - μπιβαλιρουδίνη έναντι MKH+ΙΙβ/ΙΙΙα-GPIs, p< 0.001; ΣΚ, 0.52 (95% CI: 0.39-0.69), NNT=12.3 - MKH έναντι. MKH+ΙΙβ/ΙΙΙα-GPIs, p=0.04; ΣΚ, 0.78 (95% CI: 0.61-0.99), NNT=26.2). Ισχαιμικές επιπλοκές (ολικής θνητότητας, επανεμφράγματος, νέας επαναγγείωσης λόγω ισχαιμίας, ΑΕΕ) παρόμοιες (5.0% έναντι. 5.8% έναντι 4.9%, P=MΣ) συμπεριλαμβανομένης της οξείας θρόμβωσης του stent (επίπτωση 0.3% σε έκαστη ομάδα). Μέτριες ή σοβαρές αιμορραγίες κατά BARC 2-5 συχνότερες στις 2 ομάδες της MKH αλλά Σοβαρές αιμορραγίες κατά BARC 3-5 χωρίς διαφορά μεταξύ μπιβαλιρουδίνης και μονοθεραπείας με MKH (0.5% έναντι 1.5%, P=0.07). Η μπιβαλιρουδίνη συγκρινόμενη με υψηλή δόση μονοθεραπείας με MKH μείωσε συνεισφέρει μόνον τις ελάσσονες αιμορραγίες

ρουδίνης ή δαναπαροειδούς έναντι των μη ηπαρικών αντιπηκτικών και μόνο την αργκατρομπάνη εάν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη.

- Εάν έχει προγραμματιστεί επείγον χειρουργείο, πρέπει να προτιμάται η μπιβαλιρουδίνη σαν αντιπηκτικό φάρμακο.
- Αλληλεπικάλυψη με αρχικά χαμηλές δόσεις ABK,

πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά την αποδρομή της θρομβοπενίας και η θεραπεία με ABK θα πρέπει να συνεχίζεται για διάστημα 3 μηνών σε HIT που συνοδεύεται από επεισόδιο θρόμβωσης και για 1 μήνα όταν δεν παρατηρούνται θρομβωτικές επιπλοκές.

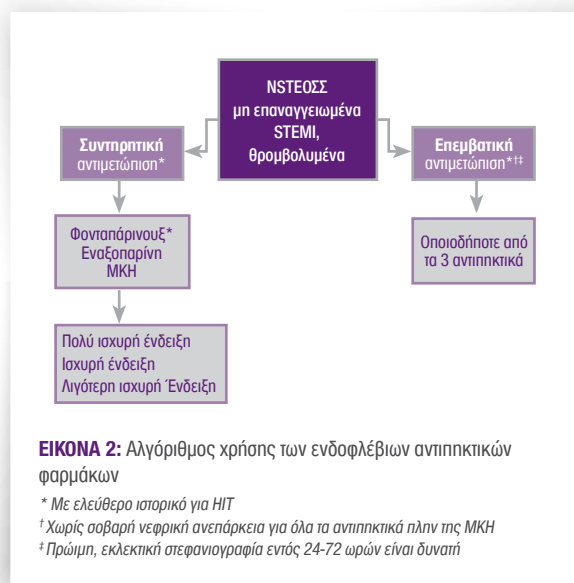
## Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

### NSTEΟΣΣ, ΜΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΘΕΝΤΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΛΥΜΜΕΝΑ STEMI (ΕΙΚΟΝΑ 2)

- **Ασθενείς με NSTEΟΣΣ:** συνιστούμε τη χορήγηση του φονταπαρίνουξ (με σκοπό την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών έναντι της ενοξαπαρίνης) ή της ενοξαπαρίνης (με σκοπό την μείωση των επανεμφραγμάτων σε σύγκριση με την MKH) μέχρι το εξιτήριο ή μέχρι την στεφανιαία αγγειογραφία αντί της MKH για >48 ώρες ιδιαίτερα εφόσον δεν έχει προγραμματιστεί πρώιμη, εντός 24-72 ωρών στεφανιογραφία.
- **Ασθενείς με θρομβολυθέντα ή μη επαναγγειωθέντα STEMI:** συνιστούμε τη χορήγηση του φονταπαρίνουξ ή της ενοξαπαρίνης μέχρι το εξιτήριο αντί της MKH ή αντί της μη χορήγησης αντιπηκτικών αν πρόκειται να αντιμετωπιστούν συνηρητικά.
- **Προγραμματισμένη επεμβατική αντιμετώπιση εντός 24-72 ωρών:** Οποιοδήποτε των 3 αντιπηκτικών μπορεί αρχικά να χορηγηθεί.
- **Πριν τη χορήγηση θρομβόλυσης να ληφθούν υπόψη:** 1) ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος από την ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με την MKH καθώς και 2) η πιθανή διαθεσιμότητα αιμοδυναμικού εργαστηρίου εντός των πρώτων 24-ώρων.

### ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ (Εικόνα 2)

- Συνιστούμε MKH ή ενοξαπαρίνη με προαιρετική χρήση των GPI έναντι της μπιβαλιρουδίνης με προαιρετική χρήση των GPI σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαμηριαία αγγειοπλαστική χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας λόγω διαφοράς



κόστους και πιθανώς μη ευνοϊκής για την μπιβαλιρουδίνη σχέσης ισχαιμικού έναντι αιμορραγικού κινδύνου.

- Συνιστούμε μπιβαλιρουδίνη έναντι MKH ή ενοξαπαρίνης με προαιρετική χρήση των GPI σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας που υποβάλλονται σε διαμηριαία αγγειοπλαστική.
- Συνιστούμε μέχρι 100 μον/kg MKH ή ενοξαπαρίνη έναντι της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διακερκιδική αγγειοπλαστική, λόγω διαφοράς κόστους έναντι πιθανώς μηδαμινής διαφοράς τους σχετικά με τον αιμορραγικό κίνδυνο.
- Συνιστούμε την αποφυγή του φονταπαρίνουξ στην πρωτογενή (ή δευτερογενή) αγγειοπλαστική.

### ΔΙΑΚΕΡΚΙΔΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

- Συνιστούμε >5000 μονάδες MKH σε διακερκιδικές στεφανιογραφίες.
- Να επιδιώκεται στόχος ACT >300 sec καθόλη την διάρκεια της διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας. Επί εμφανίσεως αιμορραγικών επιπλοκών προτείνεται η χορήγηση θειικής πρωταμίνης.

### Μεταγωγή (switching) αντιπηκτικών φαρμάκων

- Η μετάβαση από UFH σε μπιβαλιρουδίνη είναι εφικτή και ασφαλής. Η μπιβαλιρουδίνη θα πρέπει να χορηγείται >30 λεπτά μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης MKH ή ακριβώς πριν την αγγειοπλαστική.
- Η μετάβαση από ενοξαπαρίνη σε άλλο αντιπηκτικό θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η MKH ή η μπιβαλιρουδίνη χορηγούνται >8 ώρες μετά την τελευταία δόση ενοξαπαρίνης.
- Συνιστάται η μετάβαση από φονταπαρίνουξ σε 85 μον/kg MKH (60 U/kg με GPI) όταν εκτελείται αγγειοπλαστική.
- Οποιαδήποτε μεταγωγή είναι εφικτή >8 ώρες μετά από ενοξαπαρίνη, >2 ώρες για την MKH και >1 ώρα για την μπιβαλιρουδίνη.

### Βιβλιογραφία

1. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018
2. Hirsh J, Raschke R.. Heparin and Low-Molecular-



- Weight Heparin The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S
  4. Stone GW, Ohman EM. Antithrombin alternatives in STEMI. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):643-5.
  5. Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation*. 2001;103:2310-4.
  6. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-1864.
  7. Dougherty K, Gaos C, Bush H, et al. Activated clotting times and activated partial thromboplastin times in patients undergoing coronary angioplasty who receive bolus doses of heparin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;26:260-3.
  8. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*. 1996;156:1645-1649
  9. Menon V, Berkowitz SD, Antman EM, Fuchs RM, Hochman JS. New heparin dosing recommendations for patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2001;110:641-50.
  10. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1449-59.
  11. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.
  12. Cuker A. Clinical and Laboratory Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: An Integrated Approach. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Dec 21
  13. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz K, et al. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2014 Aug 8. pii: 20140729e. doi: 10.4244/EIJY14M08\_01. [Epub ahead of print]
  14. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):599-606.
  15. Vainer J, Fleisch M, Gunnes P, et al. Low-dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting. *Am J Cardiol*. 1996;78:964-966
  16. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336:1689-96
  17. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al. PROLOG Investigators. Standard versus low-dose weight-adjusted heparin in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antibody fragment abciximab (c7E3 Fab) during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 1997;79:286-91
  18. Boccara A, Benamer H, Juliard JM, et al. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 1997;18:631-5
  19. Stabile E, Nammias W, Salemme L, et al. The CIAO (Coronary Interventions Antiplatelet-based Only) Study: a randomized study comparing standard anticoagulation regimen to absence of anticoagulation for elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1293-1298.
  20. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005;112:3855-67.
  21. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-5
  22. Tolleson TR, O'Shea JC, Bittl JA, et al. Relationship between heparin anticoagulation and clinical outcomes in coronary stent intervention: observations from the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:386-93.
  23. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs. standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339-49.
  24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e663-e828
  25. 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;96:61-68
  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;337:447-452
  27. Antman EM, McCabe CH, 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;100:1593-1601.
  28. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999 20:1553-1562
  29. Cohen M, Thérout P, Borzak S, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus



- unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: The ACUTE II study. *Am Heart J* 2002;144:470-7
30. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238-244
  31. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54
  32. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:89-96
  33. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13
  34. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
  35. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *Can Med Assoc J* 2006; 174: 1421-1426
  36. Antmann EM, Morrow DA, McCabe CH, et. ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-88
  37. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2077-86
  38. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703
  39. Silvain J, Beyqui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553
  40. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
  41. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530
  42. Bittl JA. Comparative safety profiles of hirulog and heparin in patients undergoing coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:658-65.
  43. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, et al: Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001;142:952-9
  44. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, et al. REPLACE-1 Investigators. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol*. 2004;93:1092-6
  45. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63
  46. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16
  47. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688-696
  48. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980-9.
  49. Briguori C, 2014. Presented at the 63th Scientific session of the American College of Cardiology, Washington DC.
  50. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230
  51. Steg G, van 't Hof A, Hamm CW, et al; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207-17.
  52. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Jul 4. pii: S0140-6736(14)60924-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
  53. Han Y. Presented at TCT 2014, Washington DC