

KRAHASIMI I FRAXIPARINËS ME HEPARINËN STANDARTE DHE ASPIRINËN NË MJEKIMIN E TË SËMURËVE ME SINDROM KORONAR AKUT (ANGINË E PAQËNDRUESHME DHE IAM PA VALE Q)

MAJLINDA ÇAFKA, ARTAN GODA, GENC BURAZERI, ELIVERTA MAJKO,
ALBANA DOKO, ELONA ZHUZHUNI, DANIELA TEFERIÇI, NERAIDA CENE,
NEVILA KASEMI, ARKEL DUKA, EDI SMAJLI*

Summary

USE FRAXIPARINE IN COMPARISON WITH HEPARINE AND ACETYLSALICYLIC ACID IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROM (UNSTABLE ANGINA AND IAM WITHOUT Q WAVE)

Background: Antithrombotic therapy with heparin plus aspirin reduces the rate of ischemic events in patients with unstable coronary artery disease. Low molecular-weight heparin has a more predictable anticoagulant effect than standard unfractionated heparin, is easier to administer, and does not require monitoring.

Methods: In a prospective study we randomly assigned 1222 patients with acute coronary syndrome without ST elevation to receive either Calciparine 12.500 IU administered subcutaneously twice daily plus aspirin 250mg/d, 556 patients, or Fraxiparine 0.6 ml administered subcutaneously twice daily plus aspirin 250mg/d 484 patients, or Aspirin 250 mg/d, 98 patients. Therapy was continued for 6-8 days and we collected data on important coronary end point over a period of 30 days.

Results: At 30 days the incidence of death was 1.6% in the patients assigned to Calciparine, 0.41% in the patients assigned to Fraxiparine and 2% in patients assigned to Aspirin ($p=0.154$). The incidence of fatal and non fatal myocardial infarction was 2.5% in the Calciparine group, 2% in the Fraxiparine group and 2% in aspirine group. ($p=0.7$) myocardial infarction. At 30 days the incidence of the composite end points was 4.1% in the calciparine patients, 2.5% in the Fraxiparine patients and 4.1% in the aspirine patients ($p=0.5$). The risk of major bleeding at 30 days between patients treated with Calciparine and patients treated with Fraxiparine was non significant (0.3% vs 0.2%). The risk of minor bleeding too. (1.4% vs 1.4%).

Conclusions: Antithrombotic therapy with Fraxiparine plus aspirin was as effective as Calciparine and Aspirin in reducing the incidence of hard endpoints of death and myocardial infarction. This effect was achieved without bleeding complications.

Terapia me antitrombotike, që konsiston në përdorimin e heparinës standarte dhe aspirinës përfaqëson mjekimin standart, për të sëmurët që hospitalizohen në kushtet e anginës së paqëndrueshme dhe infarktut akut të miokardit pa supranivelim të ST (1-6).

Megjithatë ky mjekim ka shumë dizavantazhe, probablisht për shkak të efektit të paparashikueshëm antikoagulant të heparinës (7), nga lidhja e saj me proteinat plazmatike dhe

neutralizimi nga faktori 4 trombocitar (8.9), si dhe nga efekti i quajtur "heparin rebound" që shoqëron ndërprerjen e terapisë me heparinë standarte (10).

Heparinat me peshë të vogël molekulare ofrojnë efekt antikoagulant të parashikueshëm, për shkak të raportit të lartë anti Xa/anti Iia (8), efekt më të madh antitromb. Janë efektive pas injektimit subkutan dhe nuk kanë nevojë për monitorim. Neutralizohen më pak nga faktori i 4 trombocitar dhe shkaktojnë më pak trombocitopeni si dhe

* Dërguar në Redaksi më 6 Prill 2005, miratuar për botim më 10 Qershor 2005.

Nga Shërbimi i Kardiologjisë, QSUT "Nënë Tereza", Tiranë

Adresa për letërkëmbim: Çafka M.: Shërbimi i Kardiologjisë, QSUT "Nënë Tereza", Tiranë

komplikacione hemoragjike (13).

Ato janë treguar të sukseshme në disa studime klinike të mëdha në reduktimin e ngjarjeve që shoqërojnë sindromin koronar akut pa supranivelim të ST (5,11,15).

Prandaj ne ndërmorrëm këtë studim i cili ka si qëllim :

Të krahasohet efekti i fraxiparinës me atë të heparinës standarte dhe aspirinën në reduktimin e ngjarjeve madhore që shoqërojnë APP/IAM pa valë Q.

Materiali dhe metoda

Studimi është prospektiv, i randomizuar dhe krahasues në grupe të ndryshme.

Gjatë periudhës Dhjetor 1999-Tetor 2004 në studim u futën 1222 pacientë të shtruar në klinikat e kardiologjisë, të cilët plotësonin kriteret e futjes në studim të cilat ishin:

1 Të gjithë pacientët që u paraqitën në spital me dhembje gjoksi qetësie ose eforti minimal , me kohëzgjatje të paktën 10 min, të ndodhur brenda 24 -48 orëshit të fundit.

2. Pacientët me anginë të rënduar (më e zgjatur, më e rëndë, më e shpeshtë) e mbivendosur mbi një klinikë stabile të angorit të efortit.

3. Pacientë me anginë fillestare (brenda 1 muaji).

Që shoqëroreshin të paktën me njerin nga kriteret e mëposhtme :

a- Depresion i segmenit ST së paku 0.1 mV, ose valë T neg. në të paktën dy derivacione të EKG prezantuese.

b- Dokumentim të një nekroze të kaluar ose të një procedure revaskularizuese .

c- Rezultatet e një testi invaziv ose jo invaziv që sugjerojnë praninë e SAK.

Nga studimi u përjashtuan pacientët që paraqitnin :

Supranivelimi i segmentit ST në EKG, BDM, kundërrindikacionet për antikoagulum (ulcer aktive ose hemorragji gastro/intestinale, AVC hemoragjik para 3 muajve), endokarditi infektiv akut, hipersensitivitet ndaj medikamentit, hipertensioni arterial i pakontrolluar, shtatzënia.

Pacientët krahas terapisë konvencionale për APP u ndanë në tri grupe :

1.Fraxiparinë 0.6 ml x 2 s/kutan për 6- 8 ditë +aspirinë 250 mg/d.

2.Kalciparinë 12500 UI x 2 s' kutan për 6- 8 ditë +aspirinë 250mg/d.

3.Aspirinë 250 mg/d.

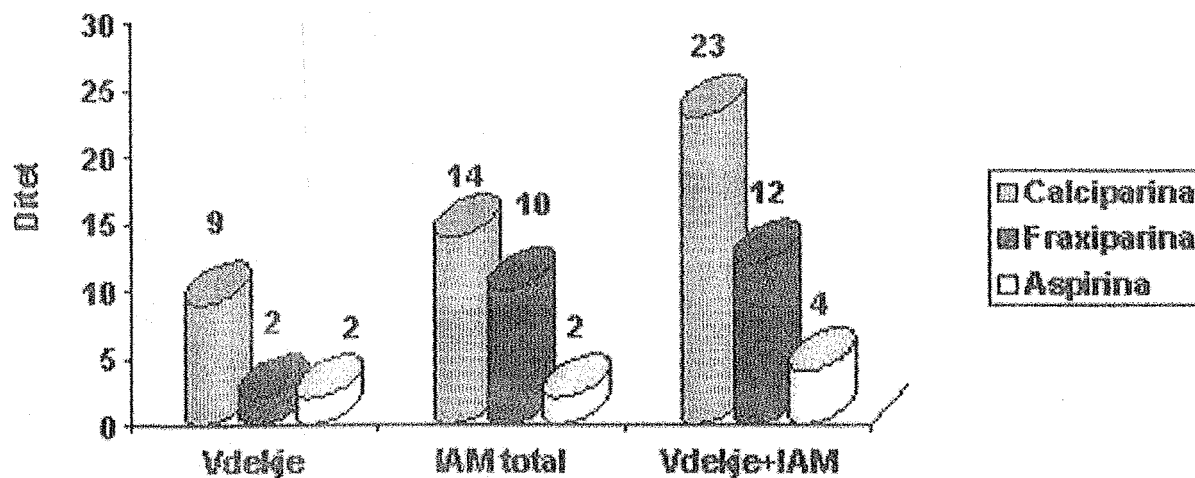
Si pikëmbërritje të suksesshme u përcaktuan ngjarjet madhore që shoqërojnë sindromin koronar akut pa supranivelim të ST: Primarë, vdekja + infarkti akut i miokardit, vdekja, infarkti akut i miokardit , sekondare, hemorragjitë madhore dhe minore.

Pacientët u ndoqën për 30 ditë me këto parametra:

- Histori sëmundjeje dhe ekzaminimi fizik.
- Testet laboratorike: Hemograma komplet, trombocit para fillimit të terapisë me antikoagulate dhe pas trajtimit, kohë Howell, analizat biokimike.
- EKG sipërfaqësore çdo ditë.
- Hemorragjitë madhore / minore.
- Hemorragjitë që kërkojnë hemotransfuzion ose që reduktojnë hemoglobinën $>2\text{gr/dl}$, hemorragjitë që shkaktojnë vdekje si dhe të gjitha hemorragjitë e tjera që nuk klasifikohen si madhore (hematuri, epistaksis, melene, hematemeze). Trombocitopeni u quajt reduktim i trombociteve >50000 ose vlera e tyre $<100\ 000$.

Për definicionin e IAM u përdor kriteri klinik dhe EKG- figura nr.1.

Infarkti akut i miokardit u quajt fatal, kur shkaktoonte vdekjen e të sëmurit.



Analiza statistikore: Për variablet e vazhdueshëm vlerat u paraqitën si mesatare \pm DS, për variablet kategorike u raportuan shpërndarjet në përqindje. Krahësimi mes variableve të vazhdueshëm u bë nëpërmjet testit çift të studentit. Vlera e $p < 0.05$ u konsiderua statistikisht e rëndësishme. Regresioni logjistik u përdor për të krahasuar rezultatet midis grupeve të studimit.

Rezultatet

Prej periudhës Dhjetor 1999 deri në Tetor 2004 janë përfshirë në studim 1222 të sëmurë të hospitalizuar në klinikat e kardiologjisë, të cilët u

ndanë në tre grupe. Të sëmurë të cilët rezultuan me cikloergometri negative për sëmundje të arterieve koronare dolën nga studimi (17 nga grupi i fraxiparinës, 21 nga grupi i kalciparinës dhe 1 në grupin e aspirinës).

Po ashtu nga studimi dolën edhe pacientët për të cilët nuk u arrit të merret informacion në ditën e 30 të ndekjes. Këta ishin 22 në grupin e kalciparinës, 17 në grupin e fraxiparinës dhe 2 në grupin e aspirinës. Kështu numri total i të sëmurëve që mbeten në studim ishte 1138, 556 në grupin e kalciparinës, 484 në grupin e fraxiparinës, dhe 98 në grupin e aspirinës.

Tabela nr. 1 Karakteristikat bazë të të sëmurëve për të tri grupet.

Grupet	Kalciparinë Nr. 556	Fraxiparinë Nr. 484	Aspirina Nr. 98	Rëndësia statistikore
Mosha	60.2	60.2	58.4	NS
Seksi M	407 (73.2%)	329 (68%)	72 (73%)	NS
A.de NOVO	90 (16.2%)	92 (19.2%)	9 (9.2%)	NS
APP	430 (77.3%)	361 (74.6%)	85 (86.7%)	NS
IAM pa v.Q	36 (6.5%)	34 (7%)	4 (4.1%)	NS
IM i kaluar	144 (25.9%)	112 (23.2%)	30 (30.6%)	NS
EKGPU poz.	95 (17.1%)	89 (18.4%)	20 (20.4%)	NS
Koronaro.	25 (4.5%)	30 (6.3%)	11 (11.5%)	p-0.02
PTCA/CABG	10 (1.8%)	23 (4.8%)	8 (8.2%)	p-0.02
HTA	373 (67.2%)	341 (70%)	63 (64.3%)	NS
D.melitus	90 (16.2%)	95 (19.6%)	17 (17.3%)	NS
Fumator	234 (42.1%)	191 (39.5%)	36 (36.7%)	NS
Herediteti	162 (29.1%)	166 (34.3%)	31 (31.6%)	NS
Dislipidemia	163 (29.4%)	152 (31.5%)	27 (27.6%)	NS
Ulcer duodeni	51 (9.2%)	34 (7%)	8 (8.2%)	p-0.016

Siç vërehet në tabelë të tri grupet në studim kanë karakteristika të njëjta, pa ndryshime të rëndësishme statistikore. Diferencë statistikore ka përsa i përket pacientëve që kanë kryer koronarografi apo procedura revaskularizuese të mëparshme si CABG, apo PTCA të cilët janë më shpeshtë në grupin e aspirinës, me një vlerë $p=0.02$.

Po ashtu të sëmurët e grupit të kalciparinës kanë më shumë të dhëna për ulcus b. duodeni 9.2%, në krahasim me 8.2% në grupin e aspirinës dhe 7% në grupin e fraxiparinës, me rëndësi statistikore ($p=0.016$).

Përqindjen më të madhe të diagnozave në shtrim për të tri grupet e përbën angina e paqëndrueshme 430 pacientë. Në grupin e kalciparinës 77.3%, 361 raste (74.6%) në grupin e

fraxiparinës, dhe 85 raste (86.7%) në grupin e aspirinës angina de Novo vjen me pas me 90 pacientë në grupin e kalciparinës (16.2%), 92 pacientë në grupin e fraxiparinës (19.2%) dhe 9 pacientë (9.2%) në grupin e aspirinës. IAM pa valë Q zë një vend të vogël në diagnozën e shtrimit në studimin tonë, 36 pacientë në grupin e kalciparinës (6.5%), 34 pacientë (7%) në grupin e fraxiparinës dhe vetëm 4 pacientë në grupin e aspirinës (4.1%).

Nuk ka ndryshime të rëndësishme përsa i përket shpërndarjes së faktorëve të riskut për të tri grupet e studimit. EKG-ja në shtrim në përqindjen më të madhe të rasteve prezantohet me valë T negative. 263 pacientë (46%) në grupin e kalciparinës, 217 raste (44.8%) në grupin e fraxiparinës dhe 50 pacientë (51%) në grupin e

aspirinës; ndryshimi midis tyre nuk është sinjifikant. Po ashtu EKG-ja me depresione të ST përbëjnë 90 raste (16.2%) në grupin e kalciparinës 56 raste (11.8%) në grupin e fraxiparinës dhe 15 pacientë (15%) në grupin e aspirinës. Në grupin e kalciparinës 80 pacientë (14.4%) në EKG e parë në shtrim paraqesin depresion të ST dhe valë T negative, në grupin e fraxiparinës 87 pacientë (18%)

dhe në grupin e aspirinës 11 pacientë (11.2%). Megjithatë një përqindje jo e vogël pacientësh nuk kanë patur ndryshime elektrokardiografike në shtrim: 123 pacientë në grupin e kalciparinës, 124 raste në grupin e fraxiparinës dhe 22 pacientë në grupin e aspirinës.

Ndryshimet midis grupeve nuk janë sinjifikative.

Tabela nr. 2 Vlerësimi i EKG-së në hyrje.

EKG në hyrje	Kalciparin Nr. 556	Fraxiparin Nr. 484	Aspirinë Nr. 98	Rëndësia
Valë T neg.	263 (46%)	217 (44.8%)	50 (51%)	NS
Depresion i ST	90 (16.2%)	56 (11.8%)	15 (15%)	NS
Valë T neg. + depre. ST	80 (14.4%)	87 (18%)	11 (11.2%)	NS
Pa ndryshime	123 (22.1%)	124 (25.6%)	22 (22.4%)	NS

Pacientët krahas terapisë përkatëse sipas grupit, morrën mjekimin standart për sindromin koronar akut.

Ky mjekim i paraqitur në tabelën e mëposhtme tregon se B- bllokuesit janë përdorur në një përqindje shumë të mirë në të tri grupet e studimit, respektivisht 88.8%, 91.7%, dhe 90.8% për grupin e kalciparinës, fraxiparinës dhe aspirinës.

Po ashtu edhe aspirina është përdorur në një përqindje shumë të lartë 91%, 91.9% dhe 100% respektivisht për grupin e kalciparinës, fraxiparinës dhe aspirinës. Nitritet renditen të tretet për nga përqindja e përdorimit që është në masë 88.5% në

grupin e kalciparinës, 86.6% në grupin e fraxiparinës dhe 80.6% në grupin e aspirinës. Kablokuesit janë përdorur në masën 57.9% në grupin e kalciparinës, 60.5% në grupin e fraxiparinës dhe 66.3% në grupin e aspirinës. Një vend të rëndësishëm në trajtimin e të sëmurëve me anginë të paqëndrueshme dhe IAM pa valë Q zënë dhe ACE-Inhibitorët të cilët në grupin e fraxiparinës janë përdorur në masën 36.7%, në grupin e fraxiparinës 41.3% dhe në grupin e aspirinës 37.8%. Ndryshimet midis grupeve për të gjithë medikamentet e sipërpërmendur nuk kanë rëndësi statistikore.

Tabela nr. 3 Mjekimi standart për sindromin koronar akut.

Mjekimi	Kalciparinë Nr. 556	Fraxiparinë Nr. 484	Aspirinë Nr. 98	Rëndësia
B-Bllokues	494 (88.8%)	444 (91.7%)	89 (90.8%)	NS
Ca-Bllokues	322 (57.9%)	293 (60.5%)	65 (66.3%)	NS
Nitrite	492 (88.5%)	419 (86.6%)	79 (80.6%)	NS
Aspirinë	507 (91.2%)	445 (91.9%)	98 (100%)	NS
Antiyndyore	279 (%)	295 (61%)	43 ()	NS
ACE-Inhibitore	204 (36.7%)	200 (41.3%)	37 (37.8%)	NS
Ditë antikoagu.	6.51 +/-1.7	6.32 +/-1.4	0	NS

Antikoagulimi për grupin e kalciparinës ka qënë mesatarisht 6.5 ditë +/- 1.7 dhe për grupin e fraxiparinës 6.32 +/- 1.4. Ndryshimi midis tyre nuk është sinjifikant.

Përsa i përket karakteristikave EKO -kardio grafike shumica e pacientëve për të tri grupet e studimit kanë paraqitur një funksion sistolik normal të ventrikulit të majtë 494 raste (88.8%) në grupin e

kalciparinës, 436 raste (90.1%) në grupin e fraxiparinës dhe 81 pacientë (82.7%) në grupin e aspirinës. Ndryshimi midis tyre nuk është sinjifikant.

Po ashtu edhe kinetika e VM për të tri grupet e studimit nuk ka ndryshime sinjifikative midis pacientëve që janë klasifikuar me ndryshime të kinetikës së ventrikulit të majtë dhe me kinetikë normale. Ndryshimet midis tyre nuk janë sinjifikante.

Tabela nr. 4 Të dhënat e ekokardiografisë për vlerësimin e funksionit sistolik të ventrikulit të majtë dhe kinetikës regjionale.

EKO	Kalciparinë Nr. 556	Fraxiparinë Nr. 484	Aspirina Nr. 98	Rëndësi statistikore
EF normal	494 (88.8%)	436 (90.1%)	81 (82.7%)	NS
EF i ulët	62 (11.2%)	48 (9.9%)	17 (17.3%)	NS
Kinetika norm.	399 (69.9%)	376 (71.7%)	70 (69.3%)	NS
Kinetika e alter.	156 (22.8%)	105 (21.7%)	18 (20.7%)	NS

Incidenca e ngjarjeve madhore gjatë periudhës së ndjekjes prej 30 ditësh të pacientëve të studimit është paraqitur në tabelën e mëposhtme:

Tabela nr. 5 Incidenca e ngjarjeve madhore .

Ngjarjet Madhore	Kalciparina Nr.556	Fraxiparina Nr.484	Aspirina Nr.98	Rëndësia
Vdekje	9 (1.6%)	2 (0.41%)	2 (2%)	p-0.154
IAM	12 (2.1%)	9 (1.86%)	2 (2.0%)	p-0.876
Vdekje +IAM	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)	p-0.774
Total Ngjarje	23 (4.1%)	12 (2.5%)	4 (4.1%)	p-0.508

Siç shikohet në tabelë ka pasur 9 vdekje në grupin e kalciparinës (1.6%), 2 vdekje në grupin e fraxiparinës (0.41%) dhe 2 vdekje në grupin e aspirinës (2%). Ndryshimi statistikor midis tyre nuk arrin rëndësi statistikore (p- 0.154), por është e qartë prirja që realizohet nëpërmjet numrit më të vogël të vdekjeve në grupin e fraxiparinës. Duke përdorur regresionin logjistik kemi një OR 0.3 në grupin e fraxiparinës në krahasim me aspirinën me p-0.1905 dhe një 95% CI 0.4-1.

Ndërkohë që OR për grupin e kalciparinës është 0.9, me një vlerë p =0.9, josingjifikante, në një 95% CI 0.2-0.4. IAM jo fatal ka ndodhur në 12 pacientë në grupin e kalciparinës (2.1%), 9 pacientë në grupin e fraxiparinës (1.86%) dhe 2 IAM në grupin e aspirinës (2%). Ndryshimi midis tyre nuk është i rëndësishëm (p-0.876). OR për të tri grupet është gati e njëjtë 1 për fraxiparinën, 1 për aspirinën dhe 1.2 për kalciparinën, ku p është josingjifikante, në një 95% CI nga 0.2-5.

Infarkti miokardit fatal (IM +vdekje) ka ndodhur në 2 pacientë në grupin e kalciparinës, 1 në grupin e fraxiparinës dhe asnjë në grupin e aspirinës. Ndërkohë që si ngjarje madhore së bashku (IM, vdekje, IM +vdekje) ka ndodhur në 23 pacientë në grupin e kalciparinës (4.1%), 12 në grupin e Fraxiparinës (2.5%) dhe 4 raste (4.1%) në grupin e fraxiparinës. Diferenca midis tyre nuk është statistikisht e rëndësishme.

Në ngjarjet minore në këtë studim është vlerësuar edhe siguria e përdorimit të kalciparinës, fraxiparinës dhe aspirinës. Siç vërehet në tabelë incidenca e hemorragjive madhore në studim është e vogël. Kanë ndodhur vetëm 2 hemorragji madhore në grupin e kalciparinës dhe vetëm një në grupin e fraxiparinës. Hemorragji minore kanë ndodhur 8 në grupin e kalciparinës dhe 7 në grupin e fraxiparinës.

Nuk ka patur asnjë hemorragji në grupin e aspirinës.

Tabela nr. 6 Incidenca e ngjarjeve hemoragjike madhore dhe minore

Ngjarje Minore	Kalciparina Nr. 556	Fraxiparina Nr. 484	Aspirina Nr. 98	Rëndësia Statistikore
Hemorragji madhore	2 (0.3%)	1(0.2%)	0	NS
Hemorragji minore	8 (1.4%)	7 (1.4%)	0	NS

Në një pjesë të pacientëve u bë e mundur të vlerësohet vlera e trombociteve në fillim të trajtimit me antikoagulantë dhe në fund të trajtimit me to.

Tabela nr. 7 Vlerat e trombocitemisë në fillim dhe pas përdorimit të antikoagulantëve si dhe ndryshimi midis tyre.

Nr. trombocit	Kalciparina 60	Fraxiparina 69	Rëndësia
Trombocit 1	181819 +25.66	184056 + 27.8	NS
Trombocit 2	146834 + 23.9	170470 + 30.0	NS
Diferenca 1-2	34 984 +12.1	13 585	NS

Siç vërehet në tabelë në të dy regjimet e përdorura me antikoagulantë nuk kemi të dhëna për trombocitopeni dhe diferenca si midis grupeve, ashtu edhe ndërmjet grupeve nuk ka rëndësi statistikore.

Diskutimi.

Ka të dhëna bindëse se heparinat me peshë të vogël molekulare janë më të efektshme se placebo dhe të paktën po aq efektive sa heparina standarte në reduktimin e ngjarjeve madhore si vdekja dhe infarkti i miokardit në pacientët me anginë të paqëndrueshme dhe infarkt miokardi pa valë Q(5,9,11,15). Në 4 studime klinike (FRIC, ESSENCE, TIMI 11B dhe FRAXIS) vetëm studimet që përdoren ENOXAPARINE (ESSENCE dhe TIMI 11B) treguan superioritetin e heparinave me peshë të vogël molekulare mbi heparinën standarte, duke përdorur endpointin e trefishtë të vdekjes, IM dhe anginës rekurente. ESSENCE dha një reduktim 3.2% të endpointit të shumëfishtë të vdekjes, IM, anginës rekurente dhe revaskularizimit urgjent, ndërsa TIMI 11B dha një reduktim 2.1%. Metanaliza e këtyre dy studimeve tregoi një reduktim të qëndrueshëm në masën 20% të endpointit të përbashkët të vdekjes, IM, revaskularizimit urgjent në ditën 8, 14 dhe 43 (17). FRISC tregoi një reduktim 3% të vdekjes dhe reinfarktit në ditën 6 nga dalteparina (5).

Në studimin tonë në ditën e 30 të ndjekjes u pa një incidencë 1.6% e vdekjeve në grupin e kalciparinës, 0.41% në grupin e fraxiparinës dhe 2% në grupin e aspirinës. Diferenca midis tyre nuk arrin rëndësi statistikore por vihet re një tendencë për një reduktim të ngjarjes në grupin e fraxiparinës (p=0.154).

Në studimin e Gurfinkel-it nuk pati asnjë vdekje gjatë 7 ditëve të ndjekjes së pacientëve në studim për të tri grupet e studimit (14). Asnjë studim që ka krahasuar efektin e heparinave me peshë të vogël molekulare me heparinën e pafractionuar dhe /ose aspirinë në sindromin koronar akut pa supranivelim të ST nuk ka treguar epërsi në reduktimin e vdekjeve. Vetëm në studimin FRISC u pa një reduktim 3% të vdekjes ditën 6 nga

dalteparina, por ky studim nuk kishte grup kontrolli me heparinë standarte (5,9, 0).

Në studimin tonë kanë ndodhur gjatë muajit të parë 2.1% infarkte miokardi jofatale në grupin e kalciparinës, në krahasim me 1.86% në grupin e fraxiparinës dhe 2% në grupin e aspirinës. Ndërsa si incidencë e plotë IM fatal dhe jofatal në studimin tonë kemi 2.5% në grupin e kalciparinës dhe 2% në grupin e fraxiparinës dhe aspirinës. Nga analiza statistikore nuk rezultojnë të ketë rëndësi statistikore ky ndryshim, duke sugjeruar asnjë përfitim nga krahasimi i tri regjimeve të përdorura në studim.

Pikëmbërritja e shumëfishtë e të gjitha ngjarjeve madhore vdekje, IM, vdekje +IM, në studimin tonë ka ndodhur në 4.1% të pacientëve në grupin e kalciparinës, 2.5% në grupin e fraxiparinës dhe 4.1% në grupin e aspirinës. Efektet e kalciparinës dhe aspirinës në këto ngjarje duket se janë të njëjta, por diferenca me rezultatin e fraxiparinës nuk arrin rëndësi statistikore.

Një pikë e rëndësishme e përdorimit të antikoagulantëve është siguria e përdorimit të tyre, dhe në këtë drejtim eventet hemorragjike janë ato që përbëjnë një nga kufizimet e përdorimit të heparinave me peshë të vogël molekulare, si edhe rreziku i trombocitopenisë serioze.

Në studimin tonë kemi një incidencë shumë të vogël të hemorragjive madhore si në grupin e kalciparinës, ashtu edhe në grupin e fraxiparinës. Kemi dy hemorragji madhore në grupin e kalciparinës (0.3%) dhe 1 hemorragji madhore në grupin e fraxiparinës (0.2%). Hemorragjitë në grupin e kalciparinës ishin dy të sëmurë që bënë melene, por që patën nevojë për hemotransfuzion, sepse patën ulje të Hb >2gr/dl, dhe në grupin e fraxiparinës pati një AVC hemorragjik.

Ndërsa incidenca e ngjarjeve minore është më e shpeshtë, kemi 8 hemorragji minore në grupin e kalciparinës (1.4%) dhe 7 hemorragji minore në grupin e fraxiparinës (1.4%). Asnjë hemorragji në grupin e aspirinës. Hemorragjitë minore konsistojnë në hematoma në vendin e injeksionit, epistaksis, hematuri, melene që nuk kërkonin hemotransfuzion. Për një pjesë të sëmurësh u realizua kryerja e trombocitemisë para fillimit të

terapisë me antikoagulante dhe pas mbarimit të terapisë me to. Rezultatet nuk treguan diferencë të rëndësishme statistikore në krahasimin brenda grupeve dhe midis tyre.

Pra siç shihet nga të dhënat të tri medikamentet në studimin tonë janë toleruar mirë dhe ritmi i komplikacioneve hemorragjike është i vogël, duke pasur parasysh se në studimin tonë kemi një përqindje pacientësh të cilët kanë në anamneze

të dhëna për Ulcus bulbi duodeni, 9.2% në grupin e kalciparinës, 7% në grupin e fraxiparinës dhe 8.2% në grupin e aspirinës.

Konkluzion

Fraxiparina është po aq efektive sa kalciparina e aspirina në reduktimin e ngjarjeve madhore që shoqërojnë SKA pa supranivelim të ST. Përdorimi i saj është i sigurt pasi rreziku për hemorragji është i ulët.

BIBLIOGRAFIA

1. **Braunwald E.:** Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline no.10 AHCPR publication no. 94-0602.
2. **Theroux P, Quimet H, Mc Cans J et al.:** Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. N Eng J Med 1988; 319: 1105-11.
3. **RISC Group.** Risk of myocardial Infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827-30.
4. **Cohen M, Adams PC, Parry G et al.:** Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non prior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Circulation 1994 ; 89: 81-8.
5. **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.
6. **Verheugt FWA.** Hotline sessions at the 20th European congress of Cardiology. Eur Heart J 1999; 20: 7-10
7. **Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al.:** The TIMI risk score for UA/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835-42.
8. **Hirsh J, Levine M:** Low molecular weight Heparin. Blood 79; 1-17, 1993.
9. **Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al.:** For the FRIC investigators. Comparison of LMWH with unfractionated heparin acutely and with placebo for six weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC) Circulation 1997; 96: 61-8.
10. **Fragmin and Fast revascularization during Instability in Coronary artery disease Investigators.** Long term LMWH in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet; 1999 354: 701-7.
11. **Fragmin and Fast revascularization during Instability in Coronary artery disease Investigators.** Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease. FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet; 1999 354: 708-15.
12. **Cohen M, Demers C , Gurfinkel EP, et al.:** For the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group. A comparison of LMWH with unfractionated Heparin for unstable coronary

- artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
13. **Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al:** Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with LMWH or UH. *N Engl J Med* 332: 1330-1335, 1995.
 14. **Antman EM, McCabe Ch, Gurfinkel EH, 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) 11 B trial. *Circulation* 1999; 100:1593-601.
 15. **Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al.:** LMWH versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-8.
 16. Comparison of two treatment durations (6days and 14 days) of LMWH with a 6 day treatment of UH in the initial management of UA or non Q-wave MI. *FRAX I.S. Eur Heart J* 1999; 20: 1553-1562.
 17. **Goodman S, Bigonzi F, Radley DR, Le Louer V, Gosset f, Cohen M.:** One year follow-up of the ESSENCE trial. *Eur Heart j* 1998; 19 Suppl P 477.
 18. **Antman Em, Cohen M, Radley DR, et al.:** For the TIMI 11 Banc ESSENCE Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for UA/non Q wave MI: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
 19. **Cairns JA, Gent M, Singer J et al.:** Aspirin, sulfinpyrazone, or both in UA. Results of a Canadian multicenter trial. *N Eng J Med* 1985; 313: 1369-75.
 20. **Hirsh J, Fuster V:** guide to anticoagulation therapy: I. Heparin *Circulation* 89: 1449-1468, 1994.