

EDITORIALES

Presente y futuro del tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario agudo

Elliott M. Antman

Cardiovascular Division. Brigham and Women's Hospital. Boston, MA. EE.UU.

La terapia antitrombótica en el tratamiento del síndrome coronario agudo está dirigida a inhibir tanto la cascada de coagulación como la activación plaquetaria, y evitar de este modo el desarrollo de las consecuencias fisiopatológicas que se derivan de estos procesos. Los principales enfoques terapéuticos que se utilizan para este fin incluyen el uso de heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o antitrombinas directas, moléculas todas ellas que interfieren en la formación del coágulo de trombina. Numerosos estudios clínicos han investigado las ventajas e inconvenientes de cada una de estas estrategias, así como los beneficios y riesgos que puede tener la terapia combinada de estos fármacos o su asociación con inhibidores plaquetarios. La dificultad para establecer los beneficios relativos de las diferentes aproximaciones terapéuticas se debe, en parte, al enorme número de combinaciones posibles y a las distintas situaciones clínicas en las que pueden utilizarse. Además, la necesidad de encontrar agentes antitrombóticos con una actividad inhibitoria más específica y un rango terapéutico más amplio está promoviendo el desarrollo de una investigación activa en diversos laboratorios de todo el mundo, que ha conducido al diseño de moléculas recombinantes y anticuerpos monoclonales dirigidos a interrumpir la activación de la cascada de coagulación en diversos puntos estratégicos. Queda por probar cuál será la relación entre el beneficio clínico de las moléculas de nueva generación y el coste económico añadido a los gastos de atención sanitaria que se destine a su diseño y desarrollo.

Palabras clave: *Heparina no fraccionada. Heparina de bajo peso molecular. Antitrombinas. Inhibidores IIb/IIIa. Plaquetas. Factor tisular.*

Basado en una ponencia del X Simposio Internacional de Cardiopatía Isquémica; Bilbao, 22-24 de mayo de 2002.

Correspondencia: Elliott M. Antman, MD.
Cardiovascular Division. Brigham and Women's Hospital.
75 Francis Street. Boston, MA 02115. EE.UU.

Present and Future of Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes

Antithrombotic therapy in the management of an acute coronary syndrome is designed to inhibit both the coagulation cascade and platelet activation, thus preventing the development of the pathophysiological consequences of these processes. The main therapeutic approaches used for this purpose are unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins, or direct antithrombins, all of them being molecules that interfere with the formation of a thrombin clot. Numerous clinical studies have investigated the advantages and disadvantages of each of these strategies and the benefits and risks of combined therapy with these drugs or their association with platelet inhibitors. The difficulty of establishing the relative benefits of different therapeutic approaches is due in part to the enormous number of possible combinations and the different clinical situations in which they can be used. In addition, the need for antithrombotic agents with a more specific inhibitor activity and a broader therapeutic range is motivating active investigation in laboratories worldwide. This has led to the design of recombinant molecules and monoclonal antibodies that interrupt the activation of the coagulation cascade in several strategically important points. The relation between the clinical benefits obtained from this new generation of molecules and the increased health care costs generated by their design and development remains to be seen.

Key words: *Unfractionated heparin. Low-molecular-weight heparin. Antithrombins. IIb/IIIa inhibitors. Platelets. Tissue factor.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En el síndrome coronario agudo el factor tisular de los monocitos queda expuesto en la placa de alto riesgo. Como consecuencia de este fenómeno, se produce una activación en cascada de los factores de coagulación que conduce a la producción de centenares de moléculas de trombina, cuya producción tiene importantes consecuencias fisiopatológicas, no sólo por su partici-

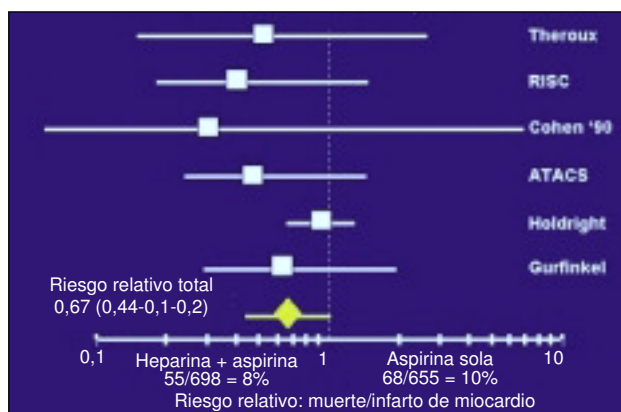


Fig. 1. Reducción de la variable principal compuesta por muerte/infarto agudo de miocardio asociada con el tratamiento con heparina no fraccionada y aspirina, según resultados de diversos ensayos clínicos. En amarillo aparece la reducción global del riesgo relativo en un meta-análisis en que se han valorado los resultados de cada estudio. (Tomada de Oler et al⁴.)

pación en la formación del coágulo de fibrina sino también por su potente actividad agonista de la activación plaquetaria. Las plaquetas activadas expresan en su superficie el receptor de glucoproteínas IIb/IIIa y pueden formar enlaces con otras plaquetas mediados por moléculas circulantes de fibrinógeno. La terapia antitrombótica debe basarse en la aplicación de tratamientos que inhiban tanto la cascada de coagulación como las plaquetas activadas y agregadas. La evidencia basada en el análisis del tratamiento antitrombótico realizado en más de 200.000 pacientes demuestra que, al margen de cuál sea la terapia antitrombótica de elección para el tratamiento del síndrome coronario agudo, la aspirina debe ser una pieza fundamental en este régimen antitrombótico¹.

Para llevar a cabo la inhibición específica de la cascada de coagulación se han desarrollado cuatro enfoques diferentes: el uso de heparina no fraccionada, de heparinas de bajo peso molecular, de antitrombinas directas y de inhibidores del factor Xa. La heparina no fraccionada actúa a modo de andamiaje para facilitar el contacto de la molécula de antitrombina con el centro catalítico de la trombina o factor IIa, a través de una secuencia pentasacárida. De este modo, aumenta la capacidad de la antitrombina para bloquear el centro catalítico de la trombina unas 700-1.000 veces. Otro enfoque terapéutico ha consistido en desarrollar una heparina de bajo peso molecular a partir de la digestión de los glucosaminoglucanos de su molécula. Las heparinas de bajo peso molecular tienen la secuencia pentasacárida fundamental, pero carecen de los 13 residuos de azúcar adicionales que se necesitan para alcanzar el dominio de unión de la heparina y, por consiguiente, no inhiben la trombina, aunque sí el factor IIa. Las heparinas de bajo peso molecular se describen por su cociente anti-Xa/anti-IIa. Otros planteamientos han

sido más específicos en su localización a la hora de inhibir la cascada de coagulación. Así, las antitrombinas directas se unen de forma simultánea al centro catalítico y al dominio de reconocimiento del sustrato, e inhiben directamente la trombina. También se ha probado la inhibición específica con una secuencia pentasacárida del factor Xa.

¿HEPARINA NO FRACCIONADA O HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR?

El uso de la heparina no fraccionada se ha investigado en diversos estudios. De forma reciente se ha publicado el efecto de esta terapia en varios ensayos aleatorizados² en los que los pacientes recibieron heparina no fraccionada en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, tanto en ausencia como en presencia de aspirina. La heparina no fraccionada disminuyó de forma significativa la tasa de fallecimientos, y este efecto se atenuó, aunque siguió siendo significativo, cuando se administró junto con aspirina. También redujo la tasa de reinfarctos, aunque se asoció con un mayor riesgo de hemorragias. La heparina no fraccionada se ha convertido en un elemento básico en la terapia de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y debido a la utilización masiva de este fármaco y a las altas dosis empleadas, en 1999 el American College of Cardiology, junto con la American Heart Association y la Sociedad Europea de Cardiología, recomendaron de forma oficial el uso de una dosis inferior de heparina no fraccionada y la consideración del peso de los pacientes para el ajuste de la dosis. Según estas recomendaciones, el bolo inicial debe ser de 60 U/kg y la infusión inicial de 12 U/kg/h. Asimismo, se recomendó un tope máximo de 4.000 U para el bolo y de 1.000 U para la infusión. Aunque inicialmente estas recomendaciones se basaron en observaciones y en estudios pequeños, la comparación de los resultados de los estudios ASSENT-2 y ASSENT-3, en cuanto a hemorragias mayores hospitalarias asociadas con el tratamiento con el nuevo trombolítico TNK, han corroborado la conveniencia de utilizar dosis menores de heparina no fraccionada³.

Las evidencias disponibles para la recomendación del uso de heparina no fraccionada en pacientes que no presentan elevación del segmento ST son bastante limitadas y, probablemente, su utilización hoy día no sería aprobada si se exigieran los mismos requisitos que con las moléculas de nueva generación. En un meta-análisis en que se investigó la combinación de heparina no fraccionada con aspirina se demostró una reducción de alrededor del 33% del riesgo de muerte o infarto de miocardio a los 30 días⁴ (fig. 1). Así, en estos pacientes se recomienda administrar un antitrombótico asociado con la terapia con aspirina.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen algunas ventajas con respecto a las heparinas no fraccionadas:

presentan un mayor cociente de actividad anti-Xa/anti-IIa, tienen mayor biodisponibilidad (lo que permite su administración subcutánea), su efecto anticoagulante es más fiable (lo que elimina la necesidad de medir TPTa), y no son inhibidas por sustancias liberadas por las plaquetas activadas, como el factor plaquetario 4. Las heparinas de bajo peso molecular han sido estudiadas en múltiples ensayos clínicos que incluyen a pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST, y su utilización se ha llevado a cabo de dos formas distintas: a) como coadyuvantes de agentes fibrinolíticos, y b) como tratamiento en ausencia de terapia con fibrinolíticos. En general, estos estudios han demostrado que el uso de una heparina de bajo peso molecular produce el mismo tipo de permeabilidad angiográfica temprana que la heparina no fraccionada, cuando se realiza una angiografía a los 60 o a los 90 min. Sin embargo, la probabilidad de que la arteria implicada en el infarto esté permeable a los 5-8 días es mucho mayor si el paciente recibe tratamiento con una heparina de bajo peso molecular que si lo hace con una heparina no fraccionada. Además, la posibilidad de que se obtenga resolución del segmento ST en el electrocardiograma también es mayor con una heparina de bajo peso molecular.

La principal evidencia que demuestra estas importantes ventajas de la heparina de bajo peso molecular procede del ensayo ASSENT-3, cuyas variables principales de estudio fueron la incidencia de muerte, de reinfarcto en el hospital y de isquemia persistente³. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir TNK en asociación con heparina no fraccionada (grupo control), o TNK en asociación con una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) o con abciximab. Los pacientes del grupo control evolucionaron significativamente peor que los otros dos grupos. En la figura 2 se exponen los resultados de este estudio. Conviene señalar que uno de los principales problemas de la terapia con abciximab en asociación con un fibrinolítico es que, aunque se usen dosis menores del fibrinolítico, hay un serio incremento del riesgo de hemorragia, en particular entre pacientes de edad avanzada.

En la actualidad hemos emprendido un gran ensayo clínico, ExTRACT TIMI-25, en el que se reclutará aproximadamente a 21.000 pacientes de todo el mundo con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST. Las personas que se presenten en las primeras 6 h desde la aparición de los síntomas serán los candidatos idóneos para recibir fibrinolíticos. El médico deberá seleccionar uno de los siguientes tratamientos: TNK, tPA, rPA o SK. El paciente recibirá siempre aspirina y terapia antitrombótica (enoxaparina o una heparina no fraccionada). Las variables principales de estudio serán la muerte y el infarto agudo de miocardio a los 30 días. Se espera que los resultados de este estudio permitan aclarar si la enoxaparina debe sustituir o no a la heparina no frac-

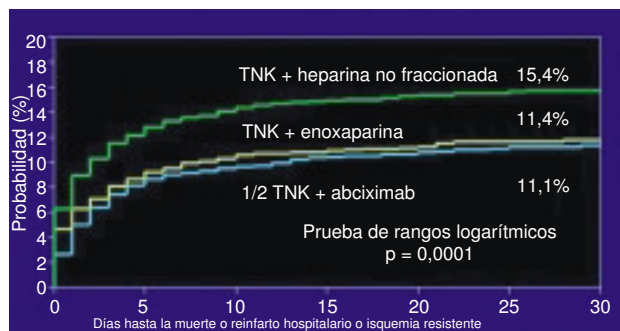


Fig. 2. Incidencia de muerte, reinfarcto hospitalario o isquemia rebelde al tratamiento en pacientes que han recibido TNK asociado con heparina no fraccionada, enoxaparina o abciximab, según datos del estudio ASSENT-3. La peor evolución se observó en el grupo de pacientes que recibieron heparina no fraccionada. (Tomada de Lancet³.)

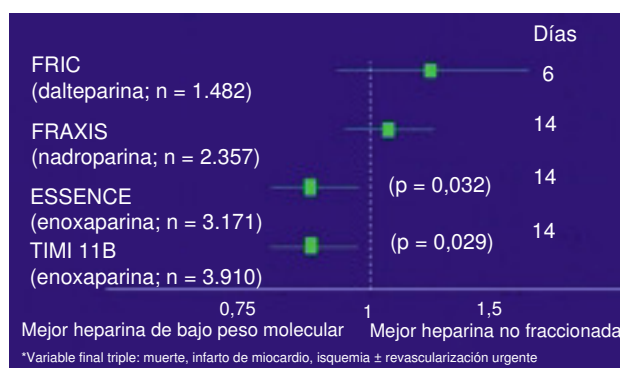


Fig. 3. Comparación del efecto protector asociado con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular frente al tratamiento con heparina no fraccionada, en cuatro estudios independientes.

cionada como terapia antitrombótica en pacientes que reciben fibrinólisis.

Cuatro estudios han analizado la utilización de heparina de bajo peso molecular en pacientes sin elevación del segmento ST (fig. 3). Según datos de estos estudios, no hubo diferencias significativas en el tratamiento con dalteparina o nadroparina con respecto al tratamiento con heparina no fraccionada. Por el contrario, dos estudios diferentes (ESSENCE y TIMI-11B) demostraron que el tratamiento con enoxaparina disminuía de forma significativa la mortalidad, el infarto de miocardio o la isquemia recurrente cuando se comparaba con el que se realizaba con heparina no fraccionada. Considerados en su conjunto, estos estudios constituyen una base de datos de 7.000 pacientes y una evidencia sólida de que el tratamiento con enoxaparina se asocia con una reducción del 20% del riesgo de muerte o de infarto de miocardio.

La cuestión que surge a la vista de estos resultados es: ¿qué ocurre con el seguimiento a largo plazo de los pacientes que reciben enoxaparina, en comparación con los que reciben heparina no fraccionada? Según nuestros resultados, el beneficio temprano que se lograba con la enoxaparina se mantenía hasta un año⁵.

La tasa de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o revascularización urgente fue significativamente menor en los pacientes que habían sido tratados previamente con enoxaparina, y no hubo pérdida del beneficio con el tiempo.

Uno de los principales obstáculos con los que tropezamos a la hora de utilizar heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo es el desconocimiento sobre su aplicación en el laboratorio de cateterismo. En el estudio NICE-1 se utilizó enoxaparina intravenosa en pacientes que no recibieron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; en el estudio NICE-4 se administró una dosis inferior de enoxaparina a pacientes que recibieron abiciximab en el laboratorio de cateterismo, y en el estudio NICE-3 se incluyó a pacientes que recibieron uno de los tres inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, y enoxaparina por vía subcutánea. En todos los casos las tasas de hemorragia han sido bajas. Por consiguiente, el uso de enoxaparina en el laboratorio de cateterismo es una práctica segura. De todas formas, las pruebas definitivas sobre las ventajas de sustituir la heparina no fraccionada por heparina de bajo peso molecular en el laboratorio de cateterismo procederán de los resultados del estudio SYNERGY, un ensayo aleatorizado con un grupo control y que incluye a unos 8.000 pacientes con angina inestable. Se comparará el tratamiento basado en heparina no fraccionada con el de enoxaparina sobre la incidencia de muerte o infarto agudo de miocardio a los 30 días.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS ANTITROMBINAS DIRECTAS

Un concepto diferente en el tratamiento clínico de la trombólisis se basa en el uso de las antitrombinas directas, una maniobra terapéutica que se deriva de un planteamiento teórico impecable: estos fármacos tienen el potencial de inhibir de forma simultánea la trombina unida a la fibrina y la que circula libremente. Aunque es cierto que las antitrombinas directas son capaces de ejercer su acción bloqueadora de forma más eficaz que las heparinas no fraccionadas, estos fármacos tienen un intervalo terapéutico muy estrecho y su uso coloca al paciente en una situación de alto riesgo de padecer hemorragias. El beneficio de la utilización de una antitrombina directa cuando se administra en una dosis que no supone un riesgo considerable de hemorragia se resume en el metaanálisis realizado por el Direct Thrombin Inhibitors Trialist Group⁶, que compara la terapia con antitrombinas directas y la que se lleva a cabo con heparina no fraccionada. Según los resultados de este metaanálisis, no hay diferencias en la tasa de mortalidad, pero éstas sí que se observan cuando se considera la variable compuesta de muerte o infarto de miocardio. Al final del tratamiento (que normalmente es de 3 días) se produce una reducción de

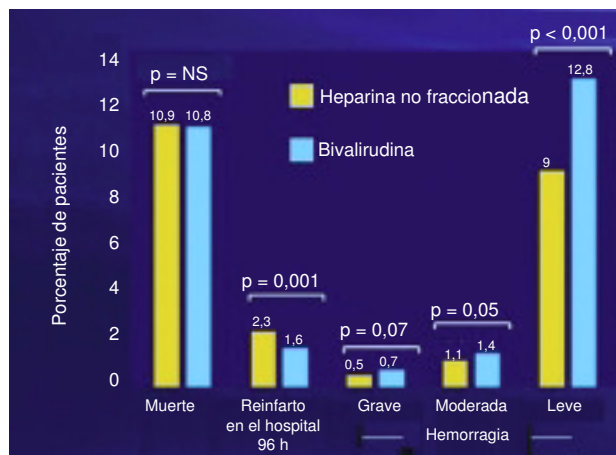


Fig. 4. Terapia con bivalirudina o con heparina no fraccionada en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST que reciben SK. Aunque la tasa de mortalidad fue igual en los dos grupos, el tratamiento con bivalirudina disminuyó de forma significativa la incidencia de infarto recurrente. (Tomada de White⁷.)

alrededor del 15% en la probabilidad de muerte o infarto de miocardio en los pacientes que reciben antitrombina directa. Sin embargo, uno de los aspectos más sorprendentes asociados con esta terapia es la existencia de un efecto rebote a medida que disminuye la concentración sanguínea de antitrombina directa, probablemente debido a que la porción de la cascada de coagulación que no se ha inhibido se activa, dando lugar a la formación de trombina. Así, las antitrombinas directas son anticoagulantes valiosos con un beneficio a corto plazo, pero el efecto del tratamiento tiende a desaparecer con el tiempo.

El beneficio de la terapia con bivalirudina (una antitrombina directa) en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST que reciben estrepocinasas, se ha investigado en el ensayo HERO-2⁷. Los resultados del estudio demostraron que no había diferencias en cuanto a la mortalidad cuando se comparaba con la heparina no fraccionada, pero sí se producía una reducción significativa del infarto de miocardio recurrente en las primeras 96 h. En la figura 4 se presenta un resumen de estos resultados. Conviene señalar que el beneficio tenía lugar a costa de un aumento en el riesgo de hemorragias moderadas y leves.

Existe una observación interesante con respecto al uso de bivalirudina en pacientes que se someten a una intervención coronaria percutánea. Cuando se compara el efecto de esta antitrombina directa con el de la heparina se observa un menor riesgo de hemorragia asociado con la intervención que probablemente se debe a la corta duración del efecto biológico de este fármaco. Los resultados procedentes del estudio REPLACE-2 permitirán saber si la bivalirudina debe utilizarse en la intervención coronaria percutánea en lugar de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, o si los dos fármacos deben utilizarse combinados.

En la tabla 1 se presenta un resumen de las ventajas y los inconvenientes de cada una de las terapias que se han comentado anteriormente, según las evidencias disponibles hasta la fecha. En este contexto conviene resaltar que existen algunos aspectos de la terapia antitrombótica, poco conocidos en general. Así, por ejemplo, a menudo no se tiene en cuenta que es posible utilizar protamina para neutralizar una heparina de bajo peso molecular, exactamente igual que para la heparina no fraccionada. La protamina neutraliza el 100% de la actividad anti-IIa de una heparina de bajo peso molecular, y aproximadamente un 60% de la actividad anti-Xa. Por el contrario, no hay antídoto para una antitrombina directa, y la única forma de disminuir su efecto es interrumpir la infusión y facilitar la eliminación del fármaco.

NUEVAS TERAPIAS ANTITROMBÓTICAS

Diversos laboratorios farmacéuticos están desarrollando moléculas nuevas que permitan inhibir la cascada de la coagulación de una forma más eficaz y segura. Así, por ejemplo, una compañía de Cambridge (Massachusetts, EE.UU.) está tratando de separar las secuencias de glucosaminoglucanos de la heparina no fraccionada y de las diversas fracciones de heparina de bajo peso molecular con el fin de aislar de forma específica las secuencias responsables de la actividad anti-IIa y de la actividad anti-Xa, y mejorar de esta forma el perfil molecular de los fármacos de la familia de las heparinas.

Otro planteamiento consiste en atacar el factor tisular. Se dispone de una forma recombinante de la proteína anticoagulante de un nematodo, la NAPc2, que inhibe directamente la interacción entre el factor tisular y el factor VII-a, con lo que se evita la activación posterior de la porción descendente de la cascada de la coagulación⁸. Acaban de iniciarse los ensayos clínicos con NAPc2 para comprobar si es un anticoagulante atractivo capaz de sustituir a la heparina no fraccionada.

Además, se están probando otros enfoques experimentales en el área de la investigación de nuevas moléculas antitrombóticas. Así, por ejemplo, diversos laboratorios farmacéuticos han trabajado en el desarrollo de anticuerpos monoclonales diseñados específicamente para bloquear el factor tisular. El anticuerpo antifactor tisular actuaría inhibiendo la interacción del factor tisular con el factor X de la cascada de coagulación y evitando la posterior activación del resto de factores implicados en la reacción en cadena que finalmente conduce a la formación del coágulo. Algunos ensayos clínicos están empezando a probar la eficacia de este enfoque experimental.

Un abordaje distinto, pero que presenta una interesante aplicabilidad clínica, consiste en interrumpir la interacción que tiene lugar entre los leucocitos y el endotelio a través de los receptores CD11 y CD18, cuyo bloqueo inhibe la migración leucocitaria a través de la pared arterial. No obstante, y contrariamente a lo esperado, los datos clínicos disponibles hasta la fecha no han demostrado que este efecto sea beneficioso para reducir el tamaño del infarto en pacientes con elevación del segmento ST. Está por ver si esta estrategia terapéutica puede ser protectora en pacientes que no presenten elevación del segmento ST.

La warfarina es una molécula que ha despertado muchas expectativas debido a su capacidad para bloquear distintos puntos de la cascada de coagulación. Sin embargo, su administración prolongada presenta algunos inconvenientes, ya que da lugar a elevaciones y reducciones impredecibles del cociente normalizado internacional. Para solventar esta limitación se ha desarrollado un anticoagulante oral, el ximelagrátán, que se convierte en su forma activa, el melagrátán, y actúa como una antitrombina directa. En la actualidad se está emprendiendo un estudio clínico para probar si este fármaco puede constituir una alternativa a la warfarina.

El desarrollo de nuevas moléculas capaces de inhibir la cascada de la coagulación va unido a los impresionantes avances que se están produciendo en la tera-

TABLA 1. Ventajas e inconvenientes del tratamiento con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y antitrombinas directas

	Heparina no fraccionada	Heparina de bajo peso molecular	Antitrombinas directas
Recomendaciones de administración	i.v.	s.c.	i.v.
¿Comprobar aPTT?	Sí	No	Sí
Comodidad	No	Sí	No
Eficacia frente a heparina no fraccionada		> heparina no fraccionada*	Corto plazo
Uso conjunto con IIb/IIIa	Sí	Pendiente	Pendiente
Uso en intervención coronaria percutánea	Sí	Pendiente	Datos limitados
Uso en injerto aortocoronario	Sí	No hay datos	Limitado
Uso conjunto con trombolíticos	Sí	Pendiente	Precaución
Antídoto	Sí	Parcial	Ninguno

*En el caso de enoxaparina.

Antman EM. Presente y futuro del tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario agudo



Fig. 5. Esquema de las diversas opciones terapéuticas disponibles para bloquear la cascada de la coagulación o la activación plaquetaria.

pia antiplaquetaria. En este sentido, conviene citar los estudios clínicos que han investigado el papel protector del clopidogrel en el ámbito de la cardiopatía isquémica. Aunque la capacidad del clopidogrel para inhibir la aparición de episodios vasculares de alto riesgo fue pequeña al compararlo con la aspirina (estudio CAPRIE⁹), su asociación con aspirina en pacientes sin elevación del segmento ST (estudio CURE) produjo una reducción del riesgo relativo del 20% en la variable principal, compuesta por muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular¹⁰. Además, el subestudio PCI-CURE demostró que el beneficio del tratamiento con clopidogrel se producía también entre los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea que habían recibido el fármaco antes de la intervención y seguían posteriormente con el tratamiento en régimen abierto¹¹.

En la figura 5 se expone un esquema de las diversas posibilidades terapéuticas disponibles para bloquear la cascada de la coagulación. A estas maniobras hay que añadir las estrategias que se están desarrollando para inhibir la activación plaquetaria, desde el bloqueo de la ciclooxigenasa por la aspirina, hasta el del receptor de adenosindifosfato (ADP) por el clopidogrel, o la inhibición específica de la glucoproteína de membrana IIb/IIIa. Todavía no se conoce qué estrategia es la mejor ni cómo se debe combinar las distintas posibilidades. El diseño de estudios clínicos en que se analicen todas las opciones disponibles supondría más de 14 combinaciones factoriales. Ésta es una de las principales razones que explican la enorme dificultad para establecer los beneficios relativos de la asociación de los fármacos antitrombóticos. Hay que tener en cuenta,

además, que el diseño de nuevas moléculas recombinantes más específicas y seguras representa un importante coste añadido al gasto total de atención sanitaria. Los importantes avances que se pueden derivar del desarrollo de estas moléculas constituyen un reto para la sociedad, que debe decidir si puede incrementar aún más los gastos de atención sanitaria en esta importante área de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:847-60.
3. The 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.
4. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-5.
5. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308-14.
6. 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.
7. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.
8. Bergum PW, Cruikshank A, Maki SL, Kelly CR, Ruf W, Vlasuk GP. Role of zymogen and activated factor X as scaffolds for the inhibition of the blood coagulation factor VIIa-tissue factor complex by recombinant nematode anticoagulant protein c2. *J Biol Chem* 2001;276:10063-71.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
11. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.