

Opinioni

Infarto miocardico acuto ST sopra: associazione tra inibitori delle glicoproteine e trombolitico? Pareri a confronto

Pietro Vandoni, Arnaldo Poli, Raffaella Fetiveau, Francesco Cafiero, Maurizio D'Urbano, Stefano De Servi

Laboratorio di Emodinamica, U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

Key words:

Coronary angioplasty;
Fibrinolysis;
Myocardial infarction.

Early achievement of TIMI 3 (normal) flow in the infarct-related artery is the goal of therapy of acute myocardial infarction (AMI) in order to reduce infarct size and improve clinical outcome. By the mid 1990s mechanical treatment (primary angioplasty) has been recognized as the best method to gain this goal but fibrinolysis still remains the standard of care because of logistic limitations of angioplasty. Benefit of aspirin in association with fibrinolytic drugs encouraged the use of antagonists of the glycoprotein IIb/IIIa receptor (abciximab, eptifibatide, tirofiban), which block the final common pathway of platelet aggregation in AMI therapy. In dose-finding and dose-confirmation studies the combination of a fibrinolytic agent with a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, such as abciximab, resulted in nearly 80% of patients achieving complete reperfusion at 90 min without a substantial increase in side effects. This combination was tested in the phase III GUSTO V study. Compared to full-dose reteplase alone, the association of half-dose of reteplase and abciximab significantly reduced most non-fatal complications of myocardial infarction such as reinfarction and need of urgent revascularization. Failure to show a reduction in mortality with "combo therapy" must be related to the low 30-day mortality observed in both arms of the study, the lowest ever found in fibrinolytic trials. Warning about an increase in non-intracranial bleeding is counterbalanced by similar rates of intracranial hemorrhages and non-fatal disabling strokes in the two groups. On the basis of the GUSTO V results it appears clear that future advances in the management of AMI will only be possible by combining different reperfusion modalities (lytics, IIb/IIIa antagonists and coronary angioplasty). Whichever is the best combination, mechanical reperfusion will play a central role in the management of AMI. A major challenge for cardiologists will be reinforcement of collaboration and synergy between institutions with different levels of resources.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 539-543)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 23 agosto 2001; accettato il 30 agosto 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Pietro Vandoni

Laboratorio
di Emodinamica
U.O. di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Candiani, 2
20025 Legnano (MI)
E-mail: pietrovandoni@
hotmail.com

Introduzione

L'obiettivo immediato della terapia dell'infarto miocardico acuto (IMA) transmurale è il ripristino della perfusione miocardica mediante la ricanalizzazione della coronaria responsabile nel minor tempo possibile. Dalla fine degli anni '80, con gli studi GISSI¹, ISIS-2² e successivamente GUSTO I³, la fibrinolisi è divenuta la terapia standard per raggiungere questo scopo ed ha permesso di ridurre la mortalità per IMA al di sotto del 10% (6-7% con i fibrinolitici di ultima generazione)^{4,5}. Tuttavia fin dall'inizio degli anni '80, con l'esperienza pionieristica di Hartzler et al.⁶, la riapertura meccanica della coronaria responsabile fu proposta come metodo alternativo alla fibrinolisi. Le due metodiche si posero fin da subito in vivace antagonismo contrapponendosi come "filosofie" alternative

per ottenere la ripercussione miocardica: da un lato l'approccio definito "eroico" da Kennedy e Stadius⁷ che mettono in gioco l'abilità tecnica del cardiologo interventista, dall'altro quello tradizionale, alla portata di tutti, che rappresentava la terapia "ufficiale".

Fibrinolisi e angioplastica coronarica primaria a confronto

La controversia permise di definire nei dettagli le evidenti differenze tra le due terapie: quella farmacologica può essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi in Pronto Soccorso o addirittura prima dell'arrivo in ospedale⁸ e non richiede particolari abilità procedurali. Tuttavia la ripercussione è più lenta (60-90 min)⁹, i marker di successo terapeutico proposti (ECG, enzi-

mi di necrosi) non sono in grado di individuare precocemente la mancata riperfusione, e la terapia è associata a un inevitabile maggior rischio di emorragie soprattutto intracraniche, specie nei pazienti anziani³. D'altro canto l'angioplastica coronarica (PTCA) oltre all'inevitabile ritardo tra la diagnosi e l'inizio della terapia comporta la disponibilità 24 ore su 24 di personale specializzato e di apparecchiature presenti in una minoranza di ospedali con la necessità di organizzare il trasporto nell'ospedale di terzo livello. Tuttavia, una volta iniziata la procedura, la ricanalizzazione dell'arteria colpevole avviene nel giro di pochi minuti, il successo della terapia e il grado di malattia coronarica possono essere immediatamente noti e il rischio emorragico molto ridotto¹⁰.

La differenza più rilevante tra fibrinolisi e PTCA primaria riguarda il livello di riperfusione ottenibile con le due metodiche. Gli studi sulla fibrinolisi⁹ avevano stabilito la relazione diretta tra flusso coronarico epicardico e mortalità, con il massimo beneficio prognostico per i pazienti con il ripristino di un flusso normale (TIMI 3)¹¹. Gli studi sulla PTCA primaria mostrarono che in media il 75% (range 46-97%) dei pazienti trattati con PTCA primaria ottiene un flusso TIMI 3 dopo poco più di 1.5 ore (in media 100 min) dall'ingresso in ospedale¹², mentre solo il 50-55% dei pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno ha un flusso TIMI 3 a 90 min dal ricovero e questa percentuale non aumenta nelle ore successive⁹.

La superiorità della riperfusione meccanica su quella farmacologica venne infine confermata anche in termini di outcome clinico: la metanalisi di Weaver et al.¹³ su una serie di piccoli studi randomizzati mostrò che la PTCA primaria permetteva un vantaggio di 2 vite per ogni 100 trattati a 30 giorni dall'IMA. Un dato confermato dal GUSTO IIB dal quale il vantaggio risultò di una vita ogni 100 trattati a 30 giorni¹⁴. Alla fine degli anni '90, a conferma dell'"open-artery hypothesis" (relazione inversa tra ripristino precoce di un flusso epicardico normale e mortalità), risultava evidente che la PTCA era il metodo di riperfusione più efficace. La terapia farmacologica restava tuttavia la terapia più frequentemente utilizzata a causa degli ovvi limiti logistici della riperfusione meccanica.

Razionale per l'utilizzo degli anti IIB/IIIa nella terapia dell'infarto miocardico acuto

L'inizio dell'"era fibrinolitica" era stato segnato dalla dimostrazione della notevole efficacia del precoce trattamento antiaggregante con aspirina nell'IMA². L'importanza delle piastrine nella trombosi coronarica e l'assenza di efficacia dei fibrinolitici sulla funzione piastrinica hanno costituito la base per la valutazione dell'associazione tra litici e inibitori piastrinici più potenti. In termini fisiopatologici il fibrinolitico genera plasmina che riduce la porzione intraluminale del trom-

bo costituita da fibrina e globuli rossi ("trombo rosso") mettendo a nudo la zona transizionale costituita da piastrine attivate e fibrina, mentre l'antiplastrinico agisce maggiormente sul trombo ricco di piastrine ("bianco") situato all'interno della placca, l'eparina, infine, inibisce la trombina (fattore IIa) che si genera in seguito all'azione del fibrinolitico. Inoltre l'efficace riperfusione miocardica non dipende solo dal flusso nella coronaria epicardica ma anche dall'integrità del microcircolo che assicura la perfusione tissutale. I fenomeni potenzialmente in grado di compromettere il flusso intramiocardico sono l'accumulo di neutrofili nella rete capillare (plugging), la disfunzione endoteliale (stunning del microcircolo, spasmo microvascolare e microembolizzazione distale). Quest'ultima costituisce una sorta di ultima frontiera nella terapia dell'IMA, sia in ambito interventistico, con la messa a punto dei sistemi di protezione, sia in ambito farmacologico con l'utilizzo di potenti antiaggreganti piastrinici quali gli inibitori del recettore IIB/IIIa che rappresenta la via finale comune dell'aggregazione piastrinica.

Dalla contrapposizione angioplastica coronarica/fibrinolisi alla terapia combinata

L'esperienza clinica nell'utilizzo degli inibitori del recettore glicoproteico IIB/IIIa, sviluppata in un primo tempo nel laboratorio di emodinamica, ha portato alla dimostrazione della loro efficacia nella riduzione delle complicanze delle procedure interventistiche coronariche¹⁵⁻¹⁸. Vi era inoltre la tendenza a una riduzione della mortalità nei pazienti sottoposti a PTCA trattati con anti IIB/IIIa¹⁹. Angina instabile e IMA non Q sono stati il successivo banco di prova. Il loro impiego era sostenuto dalla fisiopatologia di queste sindromi ischemiche (trombo prevalentemente piastrinico o "bianco") e dal fallimento della fibrinolisi²⁰. In estrema sintesi l'utilità di una potente inibizione dell'aggregazione piastrinica nell'angina instabile è stata confermata in concomitanza con la dimostrazione dei vantaggi dell'approccio interventistico (precoce studio angiografico ed eventuale PTCA)²¹. In altri termini l'esperienza maturata nella terapia dell'angina instabile/IMA non Q con la somministrazione precoce di un anti IIB/IIIa in unità di terapia intensiva coronarica e il successivo invio del paziente in emodinamica ha contribuito al superamento della contrapposizione tra trattamento farmacologico e interventistico nelle sindromi coronariche acute e segnato l'inizio dell'era delle combinazioni terapeutiche o della "multimodality reperfusion therapy"²².

Angioplastica coronarica primaria e anti IIB/IIIa

La sinergia tra fibrinolisi e inibizione piastrinica nella ricanalizzazione di un'occlusione trombotica acuta coronarica è stata testata per la prima volta in un mo-

dello sperimentale animale da Gold et al.²³. Il beneficio clinico dell'inibizione del recettore glicoproteico IIb/IIIa durante gli interventi percutanei in corso di IMA venne alla luce da analisi *post hoc* di trial riguardanti sia l'angioplastica che la fibrinolisi. Tra i 64 pazienti che nell'EPIC (oltre 2000 pazienti randomizzati) vennero sottoposti a PTCA primaria o di salvataggio in corso di IMA, quelli trattati con abciximab ebbero una ridotta incidenza dell'endpoint composito di morte, IMA o rivascolarizzazione urgente nei 6 mesi successivi (4.5 vs 47.8%)¹⁵. Analogamente nel GUSTO III⁴ i pazienti randomizzati a TPA o reteplase sottoposti a PTCA di salvataggio dopo trombolisi inefficace (392 pazienti) ebbero una minor mortalità se trattati con abciximab (83 pazienti) (3.7 vs 9.8%, $p < 0.04$). Studi *ad hoc* hanno poi confermato l'efficacia dell'associazione tra anti IIb/IIIa e PTCA primaria nel ridurre l'endpoint composito di morte, IMA e rivascolarizzazione urgente a 30 giorni (ADMIRAL²⁴ 15.3 vs 7.3%, RAPPORT²⁵ 11.2 vs 5.8%, Neumann et al.²⁶ 9.2 vs 2%). Nello studio CADILLAC²⁷, infine, l'abciximab si è dimostrato vantaggioso solo nei pazienti trattati con PTCA senza stent (mortalità a 6 mesi 4.3% nel gruppo PTCA senza abciximab vs 2.3% PTCA semplice + abciximab, $p = 0.043$).

Associazione fibrinolitici e anti IIb/IIIa

La percentuale di pazienti con flusso TIMI 3 nell'arteria colpevole che ci si può aspettare con la somministrazione precoce di abciximab in Pronto Soccorso è compresa tra il 18% dello studio GRAPE²⁸ e il 32% del TIMI 14²⁹, con una media del 23 vs circa l'8% di TIMI 3 spontaneo¹⁴.

L'efficacia dell'associazione di fibrinolisi e anti IIb/IIIa nella terapia dell'IMA è stata testata in studi di fase II nei quali l'endpoint era la pervietà angiografica del vaso colpevole. Nell'IMPACT-AMI³⁰ che ha valutato l'efficacia di diversi dosaggi di eptifibatide associata a TPA, la percentuale di flusso TIMI 3 a 90 min era del 66% nel gruppo trattato con la dose più alta di

eptifibatide e alteplase a dose piena contro il 39% nel gruppo trattato con il solo trombolitico. Nel TIMI 14²⁹ l'associazione di mezza dose di alteplase (15 mg bolo + 35 mg in 1 ora) con abciximab a dose piena (0.25 mg/kg bolo + 0.125 mcg/kg/min per 12 ore) è stata la più promettente tra le combinazioni studiate (TPA, streptochinasi) ed ha permesso di raggiungere un flusso TIMI 3 nel 91% dei pazienti a 60 min contro il 70% del fibrinolitico. La terapia combinata è risultata in grado inoltre di migliorare la perfusione miocardica valutata in termini di risoluzione del tratto ST³¹. Nello SPEED³², lo studio pilota del GUSTO V, la percentuale di TIMI 3 a 60-90 min è risultata del 62% con la terapia combinata (mezza dose di reteplase + abciximab) contro il 27% con il solo abciximab, con un rischio di emorragie maggiori solo lievemente aumentato (5.3 vs 3.3%). Vi era inoltre la tendenza a una minor incidenza di morte/IMA/rivascolarizzazione urgente nel gruppo trattato con la terapia combinata (5.7 vs 8.1%), un dato che faceva ben sperare nei risultati del successivo studio GUSTO V di fase III³³.

I risultati del GUSTO V sono riassunti nella tabella I. Se si considera la ridotta mortalità (< 6% a 30 giorni), la più bassa mai osservata nei trial sulla terapia dell'IMA, rilevata in questo studio, si può pensare che probabilmente i pazienti arruolati abbiano ricevuto il miglior trattamento farmacologico attualmente disponibile (l'utilizzo di ACE-inibitori per esempio risulta il più elevato tra studi analoghi quali il GUSTO I⁹, IIb¹⁴ e III⁴ e l'ASSENT-2⁵). In queste condizioni risulta difficile dimostrare il beneficio di ulteriori terapie farmacologiche.

D'altra parte la terapia combinata ha ridotto in modo significativo le complicanze emodinamiche e aritmiche dell'IMA e la necessità di un intervento di rivascolarizzazione urgente. La riduzione del 33% delle recidive di IMA a 30 giorni potrebbe tradursi, secondo i ricercatori del GUSTO V, nella riduzione della mortalità a 1 anno, che è un endpoint prespecificato dello studio. L'analisi dei risultati nei sottogruppi ha inoltre mostrato la tendenza al maggior beneficio della terapia combinata nei pazienti a maggior rischio come quelli

Tabella I. Risultati del GUSTO V³³.

Endpoint	Reteplase (%)	Reteplase + abciximab (%)	OR	p
Morte a 30 giorni	5.9	5.6	0.95	0.43
Morte/re-IMA	8.8	7.4	0.83	0.001
Morte/re-IMA/PCI urgente	20.6	16.2	0.75	0.0001
Sanguinamenti maggiori	0.5	1.1	2.14	0.0001
Emorragia intracranica	0.6	0.6	1.05	0.37

Il GUSTO V in breve: circa 16 500 con IMA entro 6 ore dall'esordio dei sintomi sono stati trattati con aspirina, eparina e randomizzati in due gruppi che hanno ricevuto una dose standard di reteplase o mezza dose + abciximab a dose piena (0.25 mg/kg bolo, infusione di 0.125 mg/kg/min); l'endpoint primario era la mortalità a 30 giorni e l'ipotesi da confermare che la terapia combinata fosse superiore o non inferiore alla fibrinolisi. Complicazioni emorragiche e mortalità a 1 anno. IMA = infarto miocardico acuto; OR = odds ratio; PCI = procedura di rivascolarizzazione percutanea.

trattati a più di 4 ore dall'insorgenza dei sintomi, gli ultrasettantacinquenni ed i pazienti con IMA anteriore per i quali vi è una riduzione assoluta di mortalità di circa l'1% con la terapia combinata. Questo dato ridimensiona il risultato negativo circa l'endpoint primario dello studio, se si considera la bassa percentuale di IMA anteriori tra i pazienti arruolati nello studio (37 e 38% nei due gruppi). Le complicanze emorragiche (in prevalenza gastroenteriche) sono certamente un prezzo da pagare che non sembra sproporzionato se si tiene conto che la frequenza dei sanguinamenti più temibili, quelli intracranici, è risultata identica in entrambi i gruppi (0.6%), come pure l'incidenza di ictus non fatale. Fa eccezione il sottogruppo dei pazienti anziani (> 75 anni) nei quali la terapia di associazione fa quasi raddoppiare il rischio di emorragie intracraniche (1.1 vs 2.1%, odds ratio 1.91, $p = 0.069$).

Come afferma Verheugt³⁴ nell'editoriale di accompagnamento del GUSTO V, è verosimile che la terapia di associazione rappresenti il massimo di quello che si può ottenere dalla riperfusione farmacologica. Essa potrebbe diventare il trattamento di scelta nei pazienti a maggior rischio (infarti più estesi) e in quelli per i quali si preveda una successiva rivascolarizzazione meccanica. A questo proposito l'analisi del sottogruppo di pazienti del GUSTO V sottoposti a PTCA primaria potrà fornire ulteriori stimoli. La traccia per il futuro è comunque segnata. Sarà compito dei prossimi studi stabilire come combinare al meglio le terapie farmacologiche con quella meccanica. Il trattamento farmacologico prima della PTCA primaria (PTCA facilitata) potrà migliorare i risultati di quest'ultima e soprattutto permettere di estenderne l'uso. Per il momento nello studio PACT, la somministrazione di mezza dose di alteplase prima della PTCA ha dato risultati soddisfacenti (33% di flusso TIMI 3 vs 14% nel gruppo trattato con placebo)³⁵. Infine dal CADILLAC 2 e dallo studio FINESSE avremo qualche dato in più circa l'utilità della somministrazione di un fibrinolitico + abciximab prima dell'esecuzione della PTCA. Anche l'associazione tra fibrinolitico e un anti IIb/IIIa non anticorpale (eptifibatide e tirofiban) è oggetto di valutazione in studi ancora in corso o sulla linea di partenza (TIGER, FASTER) o già terminati come l'INTRO-AMI (presentato lo scorso novembre al Congresso dell'American Heart Association) che ha mostrato un "patency rate" del 62% a 90 min con l'associazione eptifibatide + alteplase vs 54% del solo alteplase.

Conclusioni

L'evoluzione della terapia dell'IMA ha permesso di ridurre la mortalità legata a questo evento da oltre il 30% dell'era pre-unità di terapia intensiva coronarica al 4-5% attuale. Un'ulteriore riduzione potrebbe derivare dalle nuove strategie riperfusorie di combinazione delle terapie a disposizione. È certo comunque che la direzione

futura è la combinazione tra terapia farmacologica e trattamento interventistico con la precoce somministrazione della "best lytic therapy" (ancora in parte da definire) seguita dalla rivascolarizzazione meccanica entro 12-24 ore. È una sfida che si giocherà soprattutto sul piano organizzativo e sulla collaborazione tra ospedali.

Riassunto

I limiti logistici dell'angioplastica primaria, che rappresenta la miglior terapia riperfusiva dell'infarto miocardico acuto, hanno lasciato spazio alla ricerca di un trattamento farmacologico più efficace della fibrinolisi che rappresenta tuttora la terapia standard più utilizzata. L'aggiunta di un inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa come l'abciximab al litico si è rivelata in grado di ottenere la miglior riperfusione possibile (flusso TIMI 3 a 90 min nell'80% circa dei pazienti) in studi di "dose-finding" e "dose-confirmation".

Lo studio GUSTO V di fase III, pur avendo fallito nel raggiungimento dell'endpoint primario (riduzione di almeno un punto percentuale nella mortalità rispetto al solo trombolitico) rappresenta un passo avanti per la riduzione delle principali complicanze non letali dell'infarto miocardico acuto e conferma che la direzione per il futuro è la combinazione dei diversi trattamenti disponibili sia farmacologici che interventistici. La collaborazione tra centri con diversi livelli di risorse è la vera sfida per ridurre la mortalità dell'infarto miocardico transmurale.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Fibrinolisi; Infarto miocardico.

Bibliografia

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
3. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
4. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
5. ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
6. Hartzler GO, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and with-

- out thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-73.
7. Kennedy JW, Stadius ML. Combined thrombolytic and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 2714-6.
 8. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
 9. GUSTO I Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
 10. Grines, Browne KF, Marco J, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
 11. Stadius ML. Angiographic monitoring of reperfusion therapy for acute myocardial infarction. TIMI 3 grade perfusion is the goal. *Circulation* 1993; 87: 2055-7.
 12. White HD. Future of reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 695-6.
 13. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
 14. The GUSTO IIb Angioplasty Sub-study Group Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
 15. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
 16. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
 17. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
 18. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
 19. Anderson KM, Ferguson JJ, Stoner GL, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI). (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-162.
 20. The TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38-52.
 21. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at one year after an invasive compared with a non invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
 22. Cannon CP. Multimodality reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140: 707-16.
 23. Gold HK, Collier BS, Yasuda T, et al. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GP IIb/IIIa antibody in a canine preparation. *Circulation* 1988; 77: 670-7.
 24. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Abciximab associated with primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction: the ADMIRAL study, 30 day final results. (abstr) *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-87.
 25. Brener SJ, Barr RA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction (RAPPORT trial). *Circulation* 1998; 98: 734-41.
 26. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stent in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.
 27. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Stenting or balloon angioplasty with or without abciximab in acute MI. The CADILLAC study. (abstr) *Circulation* 2000; 102: II-664.
 28. Van den Merkhof LFM, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1528-32.
 29. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
 30. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997; 95: 846-54.
 31. DeLemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observation from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
 32. The SPEED Group (Strategies for the Patency Enhancement in the Emergency Department). Randomized trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
 33. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
 34. Verheugt FWA. GUSTO V: the bottom line of fibrinolytic reperfusion therapy. *Lancet* 2001; 357: 1898-9.
 35. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT Investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.