- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

Impiego clinico degli inibitori GP IIb/IIIa eptifibatide e tirofiban nel trattamento delle sindromi coronariche acute di tipo "non sopraslivellamento del tratto ST"

Michele Galli, Aldo P. Maggioni*, Corrado Vassanelli**, Luigi Tavazzi***

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO), *Centro Studi ANMCO, Firenze, **Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara, ***Dipartimento di Cardiologia, Policlinico San Matteo, IRCCS, Pavia*

Key words:
Unstable angina; Coronary artery disease; Platelets.

Acute coronary syndromes not associated with ST-segment elevation, i.e. unstable angina and non-Q wave myocardial infarction, represent a heterogeneous group of clinical disorders sharing similar pathogenic mechanisms, clinical presentation and medical management. Current guidelines recommend an early anti-thrombotic and anti-ischemic treatment in these patients, as well as their prompt risk evaluation based on easily available clinical and instrumental data, to identify those subjects at greater risk in whom a more aggressive management is warranted. Despite the association of aspirin, heparin and anti-ischemic drugs, the 30-day rate of death or myocardial infarction remains high (9-15%) in patients with markers of greater risk (i.e. Braunwald class III, ST-segment depression, abnormal creatine kinase or troponin values). Moreover, in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions (PCI), complex coronary lesions increase the peri-procedural risk of thrombotic complications. Regardless of the agonist responsible for platelet activation and aggregation, platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor activation is the key factor in thrombosis formation. Several clinical trials in the past few years have documented the beneficial value of GP IIb/IIIa inhibitors in patients treated with aspirin and heparin, with a significant reduction in the cumulative end-point of death and/or myocardial infarction at 48-96 hours (odds ratio-OR 0.81, 95% confidence interval-CI 0.71-0.92, p < 0.01). Such therapeutical benefit is still present at 30 days (OR 0.88, 95% CI 0.81-0.97, p < 0.001) and 6 months (OR 0.88, 95% CI 0.79-0.97, p < 0.001). In patients treated with abciximab, eptifibatide or tirofiban, undergoing early PCI, a remarkable relative reduction in the risk of death and non-fatal acute myocardial infarction was shown before PCI (-34%, p < 0.001). The pre-PCI administration of GP IIb/IIIa inhibitors is associated with a significant reduction in peri-procedural complications (-41% relative reduction of death or acute myocardial infarction in the 48 hours after PCI, p < 0.001). In this subset of patients the benefit correlates with abnormal pre-PCI values of troponin, a reliable surrogate marker of active thrombosis.

The greatest clinical benefit from GP IIb/IIIa inhibitors is expected in patients presenting high-risk features (early post-infarction angina; older age with a history of left ventricular dysfunction or diabetes; heart failure symptoms, ST-segment depression, abnormal troponin, creatine kinase, and C-reactive protein values at admission) as well as in patients with recurrent ischemic attacks and those undergoing early PCI. Although the combination of GP IIb/IIIa inhibition and standard doses of unfractionated heparin is associated with an increased risk of major bleeding, such risk can be remarkably reduced adopting simple technical suggestions.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 202-211)

Ricevuto il 27 dicembre 1999; accettato il 13 gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Galli

Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS
Via per Revislate, 13
28010 Veruno (NO)
E-mail: mgalli@fsm.it

Introduzione

Le sindromi coronariche acute non associate a sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini clinici, quali le varie classi dell'angina instabile e l'infarto miocardico non- Q. Di fatto, angina instabile ed infarto miocardico non-Q condividono simili meccanismi patogenetici (disfunzione endoteliale, erosione e rottura della placca aterosclerotica, attivazione piastrinica e trombosi vasale), verosimilmente rappresentando differenti fasi evolutive dello stesso processo. In entrambe l'instabilità della placca aterosclerotica e lo stato protrombotico possono persistere per diverse settimane nonostante il trattamento medico. Le modalità di esordio e la presentazione clinica iniziale spesso coincidono nelle due sindromi, ed in molti casi la disponibilità di nuovi marker serologici di danno miocardico ha reso elusivi i presupposti teorici di una loro distinzione: di conseguenza, esse condividono analogo approccio gestionale e terapeutico[1]. Di rilievo, in entrambe le sindromi, non è stato documentato un vantaggio terapeutico derivante

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

dalla somministrazione di farmaci fibrinolitici o dal trattamento di ricanalizzazione meccanica in fase acuta. Recenti studi di fase III hanno confermato il valore terapeutico di nuove molecole antitrombiniche (eparina a basso peso molecolare; irudina) in alternativa all'eparina standard, e dei farmaci inibitori il recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) in aggiunta ad aspirina ed eparina[2-4].

A causa della sfumata variabilità nosologica, un approccio diagnostico e terapeutico dogmatico delle sindromi coronariche acute appare anacronistico. Al momento la più sicura ed efficace strategia è quella individualizzata, che integra un sollecito trattamento antitrombotico (aspirina + eparina, non frazionata o a basso peso molecolare) e antischemico (betabloccanti e/o nitrati e/o calcioantagonisti non diidropiridinici) ad una precoce stratificazione del rischio individuale finalizzata alla scelta dell'ulteriore iter diagnostico-terapeutico più idoneo[5], sia per quanto riguarda la scelta dell'ambiente di cura (ambulatoriale, corsia cardiologica, Unità di Cura Coronarica) che il tipo della monitorizzazione clinica, l'eventuale associazione di altri presidi farmacologici antitrombotici, in particolare i farmaci inibitori il recettore GP IIb/IIIa, ed il ricorso a procedure invasive diagnostiche e terapeutiche.

Nella grande maggioranza delle sindromi coronariche acute non vi è completa occlusione trombotica, e ciò spiega i limiti di eventuali strategie terapeutiche mirate alla riperfusione – farmacologica o meccanica – del vaso "colpevole". La terapia fibrinolitica, oltretutto, promuovendo la lisi del trombo allo stesso tempo innesca numerosi meccanismi procoagulanti ed attiva le piastrine, causandone il rilascio di sostanze vasocostrittrici e protrombotiche. Studi osservazionali[6-8] hanno documentato una sostanziale variabilità tra vari Centri nel ricorso alle procedure invasive ed alla rivascolarizzazione miocardica, soprattutto con procedure interventistiche percutanee (PCI), senza peraltro evidenziare significative differenze di *outcome* a breve e medio tempo in pazienti con sindrome coronarica acuta, né in termini prognostici né di uso di risorse. Negli studi di confronto dell'efficacia delle varie strategie diagnostico-terapeutiche in pazienti con sindrome coronarica acuta effettuati nei primi anni '90, il beneficio derivante da una strategia interventistica è risultato marginale[9], o addirittura gravato da un eccesso precoce e tardivo di eventi maggiori (morte o reinfarto) in pazienti con infarto miocardico non-Q[10]. Importanti limiti in questi studi ne riducono tuttavia il valore clinico attuale, e più recenti risultati[11] suggeriscono un significativo beneficio prognostico derivante da una strategia interventistica avviata dopo 2-7 giorni di terapia antitrombotica aggressiva, rispetto ad una strategia fortemente conservativa che confini eventuali procedure di rivascolarizzazione solo in presenza di severi indici clinico-strumentali di ischemia residua.

La presenza di materiale trombotico e/o di lesioni ateromasiche complesse nei pazienti con sindrome coronarica acuta rendono tuttavia problematica la procedura interventistica nella fase acuta della malattia, con una più elevata incidenza di brusca occlusione vasale periprocedurale, di trombosi subacuta e di necrosi miocardica periprocedurale, quest'ultima spesso rilevata solo enzimaticamente ma non per questo prognosticamente meno rilevante[12]. Più che l'utilizzo degli stent[13], l'uso degli inibitori GP IIb/IIIa ha migliorato sensibilmente i risultati strumentali e clinici dell'intervenzionistica coronarica nella fase acuta delle sindromi coronariche, riducendo le complicanze maggiori tanto in pazienti sottoposti a sola angioplastica coronarica che in quelli trattati anche con impianto di stent[14-17]. Sono in corso studi internazionali (TACTICS-TIMI 18) e nazionali (AVOID-PTCA), in cui si confrontano l'efficacia di una strategia terapeutica "conservativa" ma comprensiva degli inibitori GP IIb/IIIa, e di una strategia "aggressiva" con precoce e sistematica rivascolarizzazione "ottimizzata".

Indicatori precoci di rischio

Un'immediata valutazione prognostica iniziale è essenziale ai fini di una rapida identificazione dei soggetti a maggior rischio di decorso sfavorevole e che potranno beneficiare di un trattamento più aggressivo. A tal fine vanno utilizzati parametri clinici e strumentali di facile e pronta disponibilità, quali i dati anamnestici, le modalità della presentazione clinica della sindrome coronarica, il tipo di alterazioni ECG ed alcuni marker biochimici[2,5,18-25]. La tabella I riassume i più sfavorevoli indicatori precoci di aumentato rischio di eventi cardiaci maggiori (infarto o morte).

Se di tali indicatori non è al momento definibile la relativa valenza gerarchica, ne è ben documentata la sfavorevole interazione. Numerose osservazioni indicano infatti come in presenza di due o più indici prognostici sfavorevoli, il rischio a breve termine aumenti marcatamente: ad esempio nello studio GUSTO IIb l'incidenza

Tabella I. Indicatori precoci di aumentato rischio.

Dati anamnestici	*Modalità della presentazione clinica*
Età > 65 anni	Esordio < 24 ore
Diabete mellito	Angina < 14 giorni dall'infarto
Storia di pregresso infarto miocardico	Dolore protratto (> 20 min)
Storia di disfunzione ventricolare	Segni o sintomi di scompenso
Trattamento cronico con aspirina	*Decorso*
	Persistenza di sottoslivellamento del tratto ST
Dati strumentali all'ingresso	Ischemia transitoria al monitoraggio ECG
Sottoslivellamento del tratto ST all'ECG	Instabilità emodinamica
Creatinchinasi e/o troponina elevate	
Proteina C reattiva elevata	
Disfunzione ventricolare sinistra	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

di morte o reinfarto a 30 giorni in pazienti in cui le alterazioni ECG all'esordio si limitavano a variazioni dell'onda T era del 5.5%; al contrario, in pazienti che presentavano sottoslivellamento del tratto ST all'esordio, l'incidenza di tali eventi era del 10.5% e raggiungeva addirittura il 16.7% se il sottoslivellamento ST si associava ad abnormi valori di creatinchinasi al momento del ricovero[22]. La mortalità a 14 giorni nello studio TIMI 11A, a seconda della positività o negatività all'esordio di troponina/proteina C reattiva, era rispettivamente dello 0.4% (-/-), 3.8% (-/+ o +/-) e 5.1% (+/+)[24]. Nello studio TRIM, l'incidenza di morte o infarto a 30 giorni a seconda della negatività/positività della troponina all'esordio e della presenza di ischemia transitoria al successivo monitoraggio ECG è stata rispettivamente dell'1.7% (-/-), 3% (-/+) e 25% (+/+)[23].

Inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa: razionale d'uso ed evidenza clinica

Se una strategia terapeutica mirata alla riperfusione precoce del vaso "colpevole" sembra inefficace in pazienti con sindrome coronarica acuta, la stabilizzazione ("passivazione") della placca aterosclerotica responsabile della sindrome acuta rappresenta un obiettivo terapeutico prioritario, al fine di prevenire le complicanze cliniche della trombosi coronarica. Nonostante l'associazione di aspirina, eparina e terapia antischemica, in pazienti con una presentazione clinica della sindrome coronarica acuta indicativa di rischio aumentato (III classe Braunwald, alterazioni ECG o segni di danno miocardico già in atto), l'incidenza di morte o infarto a breve termine (30 giorni) resta consistente: 9.1% nello studio GUSTO IIb[26], 10-15.7% (a seconda del tipo di criteri – più o meno estensivi – utilizzati nella diagnosi delle complicanze necrotiche) nello studio PURSUIT, il piu vasto studio di fase III condotto in pazienti con sindrome coronarica acuta[27].

Nel processo di attivazione piastrinica, indipendentemente dagli agonisti coinvolti (adrenalina, collagene, acido arachidonico, trombossano, trombina, adenosina difosfato, ecc.), la via finale comune è rappresentata dal recettore GP IIb/IIIa. Il recettore, appartenente alla famiglia delle integrine e presente in grandissimo numero sulla superficie piastrinica, è esposto dopo l'attivazione piastrinica ed interagisce con la sequenza peptidica "RGD" (arginina-glicina-acido aspartico) tipica di alcune molecole di adesione (ad esempio fibrinogeno, fattore von Willebrand, vitronectina, fibronectina). L'attivazione e la susseguente variazione conformazionale del recettore piastrinico GP IIb/IIIa ne promuovono il legame con il fibrinogeno, il *cross-linking* piastrinico, quindi l'aggregazione piastrinica e la formazione del trombo "bianco"[28-30].

Numerosi studi negli ultimi anni hanno valutato il beneficio terapeutico derivante dall'inibizione farmacologica del recettore GP IIb/IIIa nel trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica[14-17,27,31-36]. Gli antagonisti utilizzati sono stati tanto di tipo anticorpale (abciximab) che peptidico (eptifibatibe) e peptido-mimetico (lamifiban, tirofiban). Tutti competono con il fibrinogeno ad occupare il recettore GP IIb/IIIa, il cui blocco inibisce la formazione del reticolo piastrina-fibrinogeno-piastrina e quindi l'aggregazione piastrinica. Se l'azione farmacologica delle molecole peptidiche e non peptidiche è specifica per il recettore GP IIb/IIIa, l'abciximab blocca anche il recettore vitronectinico $\alpha v\beta_3$ (un'altra struttura integrinica presente sulla superficie delle cellule endoteliali e muscolari lisce vasali), con una *potenziale* inibizione della generazione trombinica e dei meccanismi proliferativi. L'auspicato beneficio dell'abciximab sulla prevenzione della restenosi dopo PCI, effetto ipotizzato alla luce dei riscontri angiografici tardivi di alcuni studi, non è stato peraltro confermato in studi *ad hoc*[37].

Da una recente metanalisi di 10 studi randomizzati e placebo-controllati di fase III relativa ad oltre 32 000 pazienti è emersa una significativa riduzione nell'endpoint cumulativo di morte e infarto non fatale a 30 giorni nei pazienti trattati con gli inibitori GP IIb/IIIa (odds ratio-OR 0.79, intervallo di confidenza-IC 95% 0.73-0.85, $p < 0.001$)[38]. I risultati dei 10 trial sono riportati in tabella II[14-16,27,31-36].

La riduzione di rischio di eventi maggiori ottenuta con l'abciximab appare più consistente rispetto a quanto osservabile con gli altri inibitori GP IIb/IIIa sintetici, ma è verosimile che tali differenze di efficacia siano imputabili alle differenti popolazioni studiate (i quattro trial utilizzanti abciximab sono stati effettuati in pazienti sottoposti elettivamente a PCI o in pazienti con angina refrattaria necessitante PCI urgente).

Alla metanalisi[38] dei trial relativi a pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con aspirina e, nella maggior parte dei casi, con eparina, la riduzione dell'endpoint cumulativo di morte e infarto in pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa non anticorpali (eptifibatide, tirofiban o lamifiban) è risultata significativa già a 48-96 ore (OR 0.81, IC 95% 0.71-0.92, $p < 0.01$), perdurando a 30 giorni (OR 0.88, IC 95% 0.81-0.97, $p < 0.001$) e a 6 mesi (OR 0.88, IC 95% 0.79-0.97, $p < 0.001$), valori equivalenti rispettivamente ad una riduzione di 10, 13 e 16 eventi ogni 1000 pazienti trattati. La riduzione di mortalità documentata a 48-96 ore (OR 0.7, IC 95% 0.5-1.01) e a 30 giorni (OR 0.9, IC 95% 0.76-1.06) è stata non significativa, annullandosi a 6 mesi (OR 1, IC 95% 0.87-1.15). Al contrario, per gli eventi combinati di morte, infarto o necessità di rivascolarizzazione, il beneficio derivante dalla somministrazione degli inibitori GP IIb/IIIa appare statisticamente e clinicamente significativo, sia precocemente (OR 0.77, IC 95% 0.69-0.86) che a 30 giorni (OR 0.86, IC 95% 0.8-0.93) e a 6 mesi (OR 0.9, IC 95% 0.83-0.97, $p < 0.01$).

In pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con inibitori GP IIb/IIIa e sottoposti precocemente a PCI, indipendentemente dal tipo di inibitore utilizzato, il beneficio terapeutico è risultato già significativo nelle prime ore del trattamento medico prima dell'esecuzione della procedura interventistica, con una riduzione mol-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

Tabella II. Risultati dei principali studi utilizzanti gli inibitori GP IIb/IIIa.

Trial	N. pazienti	Indicazione	Farmaco	Eventi (%)		OR	IC 95%
				Placebo	Farmaco		
EPIC[14]	2099	PCI	Abciximab	10.1	7.0	0.67	0.49-0.93
EPILOG[31]	2792	PCI	Abciximab	9.1	4.0	0.42	0.30-0.58
CAPTURE[15]	1252	PCI	Abciximab	9.0	4.8	0.50	0.30-0.83
EPISTENT[16]	1603	PCI	Abciximab	10.8	5.3	0.49	0.36-0.67
IMPACT-II[32]	4010	PCI	Eptifibatide	8.4	7.1	0.84	0.65-1.07
RESTORE[33]	2139	PCI	Tirofiban	6.3	5.1	0.81	0.56-1.17
PRISM[34]	3232	ACS	Tirofiban	7.0	5.7	0.80	0.61-1.07
PRISM-PLUS[35]	1570	ACS	Tirofiban	11.9	8.7	0.70	0.50-0.98
PARAGON[36]	2282	ACS	Lamifiban	11.7	10.3	0.87	0.58-1.29
PURSUIT[27]	10 948	ACS	Eptifibatide	15.7	14.2	0.89	0.79-0.99
Totale	32 735			11.1	9.0	0.79	0.73-0.85

ACS = sindrome coronarica acuta (angina instabile o infarto miocardico non-Q); Eventi = infarto miocardico o morte a 30 giorni; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; PCI = procedure interventistiche percutanee.

to significativa (-34%, $p < 0.001$) del rischio cumulativo di morte o infarto non fatale[17]. Inoltre, la somministrazione dell'inibitore GP IIb/IIIa ha comportato un ulteriore significativo beneficio terapeutico nelle 48 ore successive alla procedura (riduzione relativa di morte o infarto del 41%, $p < 0.001$)[17].

Nello studio EPIC, la protezione antischemica conferita dalla somministrazione di abciximab in pazienti con angina refrattaria era ancora rilevabile a 3 anni, con una contrazione di mortalità del 60% (5.1 vs 12.7% nel gruppo placebo, $p = 0.01$)[39]. La protratta emivita biologica dell'abciximab ne determina una continua ridistribuzione in circolo, così che livelli significativi di farmaco sono rilevabili sulle piastrine circolanti anche oltre i normali 7-10 giorni di sopravvivenza delle piastrine[40]. Il protratto beneficio nel tempo non è tuttavia prerogativa dell'abciximab: nonostante gli inibitori peptidici e non peptidici abbiano breve emivita biologica (1.5-2 ore) e svolgano un'azione antagonista del recettore GP IIb/IIIa prontamente reversibile (< 10 ore) dopo la sospensione dell'infusione, negli studi PURSUIT e PRISM-PLUS l'utilizzo di eptifibatide o tirofiban in pazienti con sindrome coronarica acuta ha comportato una riduzione di morte o infarto del 10-35% a 30 giorni, ed il beneficio è persistito significativo anche a 6 mesi[41]. Nello studio PARAGON, il beneficio dopo somministrazione di lamifiban è risultato significativo solo a 6 mesi[36]. È logico ipotizzare che la prevenzione dell'infarto miocardico nella fase acuta della sindrome coronarica comporti una ridotta mortalità, precoce e tardiva.

Va sottolineato il marcato (50-70%) decremento di dismissione enzimatica post-PCI registrato nei pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con inibitori GP IIb/IIIa e sottoposti a procedure invasive. Tale rilascio enzimatico, espressione di danno miocardico periprocedurale, è clinicamente significativo, essendo strettamente correlato alla mortalità successiva[12,42]. È ipotizzabile che la riduzione significativa di infarto post-procedurale derivante dall'uso degli inibitori GP IIb/IIIa, tanto nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica che in quelli trattati con stent, sia dovuta alla riduzione di embolizzazione periferica di aggregati piastrinici durante la procedura interventistica e alla ridotta incidenza di occlusione vasale acuta peri o post-procedurale[43,44]. Il beneficio terapeutico infatti correla con la presenza pre-PCI di abnormi valori serici di troponina, un valido surrogato di trombosi attiva. All'analisi dei sottogruppi troponina +/- trattati nello studio CAPTURE con inibitore GP IIb/IIIa o placebo e trattati con procedura invasiva dopo 24 ore, l'incremento del rischio periprocedurale nei pazienti "troponina +" era significativamente ridotto dalla somministrazione di abciximab ed assimilabile a quello dei pazienti con normali valori di troponina[43].

Sottoanalisi degli studi PURSUIT e PRISM-PLUS enfatizzano l'importanza dell'associazione "inibitore IIb/IIIa + eparina non frazionata"[45]. Nello studio PRISM-PLUS il braccio di randomizzazione a "solo tirofiban" è stato prematuramente interrotto a causa della più elevata mortalità registrata a 7 giorni rispetto all'equivalente nei pazienti randomizzati a eparina o eparina + tirofiban[35]. Non può escludersi tuttavia che l'aumentata mortalità sia da mettere in relazione al *rebound* ischemico dopo sospensione precoce dell'eparina al momento della randomizzazione. Nello studio PURSUIT, la somministrazione di eparina era raccomandata ed è stata effettuata nel 90% dei pazienti arruolati. All'analisi univariata, il beneficio della somministrazione dell'inibitore GP IIb/IIIa ha riguardato solo il sottogruppo di pazienti trattato anche con eparina, mentre l'end-point morte-infarto a 30 giorni non appariva significativamente influenzato dalla somministrazione di eptifibatide nei soggetti non trattati con eparina[45].

Dagli studi riportati in tabella II[14-16,27,31-36] è inoltre emerso che se la combinazione di dosi standard di eparina comporta un incremento del rischio di emorragia maggiore, tale rischio può essere consistentemente abbattuto o addirittura annullato adottando alcuni semplici provvedimenti tecnici (vedi Appendice) e riducendo durata e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

dosaggio della terapia eparinica, senza compromettere l'efficacia dell'associazione terapeutica né della PCI effettuata.

Utilizzo dell'eptifibatide e del tirofiban nelle sindromi coronariche acute: l'evidenza clinica disponibile

L'eptifibatide (Integrilin, SP Europe, Bruxelles, Belgio) ed il tirofiban (Aggrastat, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) sono gli inibitori GP IIb/IIIa attualmente approvati dal Ministero della Sanità italiano per l'uso ospedaliero in pazienti con sindrome coronarica acuta, *anche* al di fuori del Laboratorio di Emodinamica. L'azione farmacologica dell'eptifibatide e del tirofiban, altamente specifica per il recettore GP IIb/IIIa, si instaura rapidamente, ed è rapidamente reversibile una volta sospesa la somministrazione (*fast on-fast off*). Con i dosaggi consigliati per l'uso clinico (eptifibatide: bolo 180 mcg/kg + infusione 2 mcg/kg/min; tirofiban: 0.4 mcg/kg per 30 min + infusione 0.1 mcg/kg/min) entro pochi minuti è raggiunta l'inibizione dell'80-90% dell'aggregazione piastrinica (intervallo terapeutico con il miglior rapporto efficacia-tollerabilità e comportante solo un lieve aumento del tempo di sanguinamento). La "competenza emorragica" è ripristinata quando l'inibizione dell'aggregazione piastrinica è < 50%, e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica cessa rapidamente (4-8 ore) dopo la sospensione della somministrazione dei farmaci[46,47].

Eptifibatide. È un eptapeptide ciclico sintetico, analogo della *barburina*, inibitore naturale del recettore GP IIb/IIIa presente nel veleno di alcuni crotali americani e la cui spiccata antigenicità ne preclude l'uso clinico; al contrario, l'eptifibatide non è antigenico e pertanto si presta per una somministrazione anche ripetuta. L'inibizione del recettore GP IIb/IIIa è dovuta ad una sequenza aminoacidica "RGD-simile" dell'eptapeptide (o "KGD": la lisina sostituisce l'arginina). L'efficacia clinica dell'eptifibatide è stata valutata nello studio PURSUIT, vasto trial clinico realizzato in pazienti con sindrome coronarica acuta: sono stati arruolati 10 948 soggetti con angor < 24 ore, alterazioni ECG di tipo ischemico o segni enzimatici di danno miocardico e in trattamento con aspirina (93% dei casi) ed eparina (90%)[27]. Il farmaco, somministrato e.v. per 72 ore (o per 96 ore nei pazienti sottoposti a procedure interventistiche in terza giornata), si è dimostrato efficace nel raggiungere l'end-point primario prefissato, e cioè una significativa riduzione di nuova necrosi o morte entro 30 giorni (14.2% nel gruppo trattato, 15.7% nel gruppo placebo, p = 0.04). Il beneficio clinico era apprezzabile già a 96 ore (morte o infarto nel 7.6% dei trattati e 9.1% nel gruppo placebo, p = 0.01) ed a 7 giorni (10.1 e 11.6% rispettivamente, p = 0.02). Una simile riduzione assoluta del rischio di morte o infarto (-1.4%, p < 0.02) è stata documentata anche al follow-up a 6 mesi[41].

Di rilievo, nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a procedure invasive entro le prime 72 ore dalla randomizzazione è stata documentata una significativa riduzione di eventi infartuali già prima della procedura interventistica (1.7% nel gruppo trattato, 5.5% nel gruppo placebo, p < 0.001)[17], a conferma di quanto già osservato nei soggetti con angina refrattaria trattati con abciximab e PCI[15], e cioè che l'inibizione del recettore GP IIb/IIIa consente un'efficace stabilizzazione nella maggior parte dei pazienti "acuti".

Sanguinamenti maggiori (intracranici o comportanti un decremento di emoglobina > 5 g/dl o > 15% dell'ematocrito, secondo la definizione TIMI) sono occorsi nel 10.6% dei pazienti trattati con eptifibatide e nel 9.3% del gruppo placebo (p < 0.02); la stragrande maggioranza (> 80%) dei sanguinamenti è avvenuta in pazienti sottoposti a procedure terapeutiche invasive (PCI o bypass) a livello delle sedi di accesso vascolare; in pazienti trattati in modo conservativo, emorragie maggiori sono occorse nel 3% del gruppo eptifibatide e 1.3% del gruppo placebo (p < 0.001)[27]. L'uso di eptifibatide non si è associato ad incrementato rischio di stroke ischemico o emorragico (0.5 e < 0.1%, rispettivamente; 0.7 e < 0.1% nel gruppo placebo)[48] o di significativa trombocitopenia (piastrinopenia < 100 000 cellule/ml occorsa nel 4.9% dei pazienti, tanto dopo farmaco che dopo placebo)[49].

Tirofiban. Derivato non peptidico tirosinico, mima la carica e la conformazione spaziale della porzione disintegrinica ("echistatina") RGD atta al legame recettoriale GP IIb/IIIa. Analogamente all'eptifibatide, anche la farmacocinetica del tirofiban è rapida e reversibile, dose e concentrazione-dipendente: al termine dell'infusione del farmaco, la funzione piastrinica è ripristinata entro 4-8 ore nel 90% dei pazienti. Il beneficio derivante dall'utilizzo di questa molecola nelle sindromi coronariche "non sopra ST" è stato testato nei trial PRISM e PRISM-PLUS, in cui il farmaco è stato somministrato e.v. per 48-72 ore previo bolo "lento" (30 min)[34,35]. Nel PRISM l'efficacia del tirofiban è stata confrontata in alternativa all'eparina non frazionata in 3232 pazienti[34]. Al contrario, lo studio PRISM-PLUS ha indagato l'efficacia dell'associazione terapeutica "eparina non frazionata + tirofiban" rispetto alla sola eparina in 1570 pazienti con sindrome coronarica acuta, da ritenersi "ad alto rischio" per modalità di presentazione (dolore anginoso < 12 ore, modificazioni ECG di esordio più marcate o segni biochimici di danno miocardico già in corso)[35].

Nello studio PRISM è stata documentata una significativa riduzione dell'end-point combinato mortalità-infarto miocardico-ischemia refrattaria a 48 ore in pazienti trattati con tirofiban (3.8%) rispetto al gruppo controllo trattato con eparina non frazionata (5.6%, p = 0.01). Il beneficio sull'end-point combinato non era più significativo a 30 giorni, sebbene la mortalità permanesse significativamente ridotta dopo tirofiban (2.3 vs 3.6%)[34]. Nello studio PRISM-PLUS la somministrazione combinata tirofiban-eparina ha comportato un significativo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

decremento dell'end-point combinato morte-infarto-ischemia refrattaria a 7 giorni (12.9 vs 17.9%, $p < 0.004$) ed una riduzione assoluta nell'end-point combinato morte-infarto a 30 giorni del 3.2% (8.7 vs 11.9% nei pazienti trattati solo con eparina, $p < 0.03$)[35].

Nello studio PRISM-PLUS l'esecuzione delle procedure interventistiche (scoraggiata nelle prime 48 ore del trattamento e caldeggiata tra la 48ª e la 96ª ora) è stata assai elevata: il 90% dei pazienti è stato sottoposto a coronarografia, e procedure di rivascolarizzazione coronariche sono state effettuate in > 50% dei casi (PCI nel 30%, bypass aortocoronarico nel 23% dei pazienti arruolati)[35]. Un'incidenza di procedure nettamente inferiore si era verificata nello studio PURSUIT (coronarografia nel 60%, PCI nel 24%, bypass aortocoronarico nel 14% dei casi), dove le procedure percutanee sono state effettuate nelle prime 72 ore in < 50% dei casi[27]. Analogamente a quanto documentato nello studio PURSUIT, anche nello studio PRISM-PLUS la somministrazione di tirofiban ed eparina nei pazienti sottoposti a procedure interventistiche ha comportato una significativa riduzione di morte o infarto già prima della procedura (0.9 vs 2.6% in pazienti trattati solo con eparina)[17].

Nello studio PRISM l'incidenza di emorragie maggiori (scala TIMI) è risultata identica dopo tirofiban e dopo eparina (0.4%; emorragie intracraniche nello 0.1% dei casi); trombocitopenia significativa è occorsa più frequentemente nel gruppo tirofiban che nel gruppo eparina (1.1 vs 0.4%, $p < 0.05$)[34]. Nello studio PRISM-PLUS emorragie maggiori sono occorse nell'1.4% dei soggetti trattati con eparina + tirofiban e nello 0.8% dei pazienti trattati solo con eparina, e trombocitopenia significativa è occorsa rispettivamente nell'1.9 e 0.8% dei pazienti (differenze non significative, anche a causa del ridotto campione numerico)[35].

Quali pazienti con sindrome coronarica acuta sono candidati al trattamento con eptifibatide o tirofiban?

Nello studio PURSUIT – che per numerosità di campione, criteri di inclusione e incidenza di procedure di rivascolarizzazione approssima meglio di altri il "mondo reale" delle sindromi coronariche acute – sebbene la somministrazione dell'inibitore GP IIb/IIIa abbia significativamente ridotto l'incidenza globale di eventi coronarici maggiori (soprattutto ischemia refrattaria ed infarto non fatale), tale beneficio terapeutico è stato di contenuta entità (differenza assoluta di 1.5 eventi/100 pazienti trattati nelle prime 96 ore e a 7 giorni; 1.4 eventi/100 pazienti trattati a 180 giorni)[27,41]. La consistenza di un simile risultato va anche ricondotta alle caratteristiche di "rischio moderatamente aumentato" della popolazione arruolata nel PURSUIT (angor < 24 ore, alterazioni ECG anche lievi o marker di danno miocardico in corso). È verosimile attendersi il beneficio maggiore da tali farmaci in pazienti ad elevato rischio di eventi coronarici. In effetti, nello studio PRISM l'incidenza di morte o infarto a 48 ore, a 7 e a 30 giorni non è stata significativamente ridotta dalla somministrazione dell'inibitore GP IIb/IIIa in pazienti con normali valori di troponina all'ingresso (0.9, 3.0 e 5.7%, rispettivamente; 0.6, 2.2 e 4.9% in pazienti trattati solo con eparina)[50]. Al contrario, nei pazienti con elevati valori di troponina il beneficio derivante dalla somministrazione dell'inibitore GP IIb/IIIa è apparso subito consistente, con una riduzione assoluta del rischio di morte o infarto miocardico tra 7 e 30 giorni del 7.3% rispetto al trattamento con eparina (hazard ratio corretto 0.25, IC 95% 0.09-0.68, $p = 0.004$). Di rilievo, nei soggetti "troponina +" il beneficio dopo inibitore GP IIb/IIIa era indipendente dal tipo di trattamento – medico, PCI o chirurgico – effettuato dopo la somministrazione del farmaco[50].

Si raccomanda allora il trattamento con eptifibatide o tirofiban:

- nei pazienti che al momento dell'ospedalizzazione o nelle prime ore del decorso presentano sintomi o segni prognosticamente sfavorevoli (angor < 12 ore, angor protratto; angina precoce postinfarto, età più avanzata con storia di disfunzione ventricolare sinistra o di diabete; sintomi o segni di scompenso congestizio; sottoslivellamento del tratto ST; aumentati valori plasmatici di troponina, di creatinchinasi-MB o di proteina C reattiva al momento del ricovero);
- nei pazienti con episodi ischemici recidivanti (sintomatici o silenti) o con angina refrattaria e destinati a rivascolarizzazione urgente con PCI. In questi pazienti l'avvio pre-procedurale del trattamento con l'inibitore GP IIb/IIIa comporta una protezione nei confronti delle complicanze ischemiche peri-post-procedurali ed una riduzione del rischio di rivascolarizzazione miocardica d'urgenza e di morte e di infarto, a breve e lungo termine.

Riassunto

Le sindromi coronariche acute non associate a sopraslivellamento del tratto ST, quali l'angina instabile e l'infarto miocardico non-Q, rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini clinici che condividono meccanismi patogenetici ed analoga gestione terapeutica. Un sollecito trattamento antischemico ed antitrombotico va associato ad una precoce stratificazione prognostica basata su parametri clinici e strumentali facilmente disponibili, onde identificare rapidamente quei soggetti a maggior rischio che potranno beneficiare di un trattamento più aggressivo. L'incidenza di morte o infarto nei primi 30 giorni resta consistente (9-15%) in pazienti con una presentazione clinica indicativa di rischio aumentato (III classe Braunwald, alterazioni elettrocardiografiche di esordio, segni di danno miocardico). La stabilizzazione della placca aterosclerotica responsabile della sindrome rappresenta un obiettivo terapeutico prioritario, al fine di prevenire le complicanze cliniche della trombosi coro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

narica. Indipendentemente dagli agonisti coinvolti, nel processo di attivazione piastrinica la via finale comune è rappresentata dal recettore GP IIb/IIIa. Alla metanalisi dei vari trial che negli ultimi anni hanno valutato il beneficio terapeutico derivante dall'inibizione farmacologica del recettore GP IIb/IIIa, la riduzione dell'end-point cumulativo di morte o infarto non fatale ottenuta con inibitori GP IIb/IIIa è risultata significativa già a 48-96 ore (odds ratio-OR 0.81, intervallo di confidenza-IC 95% 0.71-0.92, $p < 0.01$), perdurando a 30 giorni (OR 0.88, IC 95% 0.81-0.97, $p < 0.001$) e a 6 mesi (OR 0.88, IC 95% 0.79-0.97, $p < 0.001$). In pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa e sottoposti precocemente a procedure interventistiche, il beneficio terapeutico è risultato significativo già prima della procedura (-34% di riduzione relativa nell'end-point cumulativo, $p < 0.001$). L'avvio preprocedurale del trattamento con l'inibitore GP IIb/IIIa comporta oltretutto una significativa e consistente riduzione relativa (-41%, $p < 0.001$) di eventi periprocedurali, e in questi pazienti il beneficio terapeutico correla con la presenza preprocedura di abnormi valori di troponina.

È verosimile attendersi il beneficio maggiore dagli inibitori GP IIb/IIIa nei pazienti con indici clinico-strumentali sfavorevoli (angina precoce postinfarto; età più avanzata con storia di disfunzione ventricolare o di diabete; scompenso congestizio, sottoslivellamento del tratto ST, abnormi valori di troponina, di creatinchinasi-MB o di proteina C reattiva all'esordio), nei pazienti con ischemia recidivante, in quelli destinati a rivascolarizzazione urgente. Se la combinazione degli inibitori GP IIb/IIIa con dosi standard di eparina comporta un incremento del rischio di emorragie, tale rischio può essere ridotto o annullato adottando alcuni semplici provvedimenti tecnici.

Parole chiave: Angina instabile; Cardiopatia ischemica; Antiaggreganti piastrinici.

Appendice

Norme generali per l'utilizzo di eptifibatide o tirofiban[51]

• Vanno escluse e, se presenti, adeguatamente trattate eventuali noxae responsabili o corresponsabili dell'instabilizzazione clinica (ad esempio anemia, ipossiemia, distiroidismi, tachi o bradiaritmie perduranti, ostruzione meccanica all'efflusso ventricolare, ecc.) o della refrattarietà della sindrome ischemica.
• I pazienti devono essere già in trattamento con aspirina, eparina e in terapia antischemica "ottimale". Devono cioè assumere – in assenza di controindicazioni specifiche – almeno due dei tre farmaci antischemici raccomandati: betabloccanti privi di effetto intrinseco simpatico-mimetico, nitrati, calcioantagonisti non diidropiridinici.
• La somministrazione di eptifibatide o tirofiban comporta un sensibile aumento dei valori di *activated clotting time* (ACT). Una volta avviato il trattamento con eptifibatide o tirofiban, vanno lievemente ridotti i dosaggi di eparina previsti dai nomogrammi basati sul peso corporeo (tempo di tromboplastina parziale attivata terapeutico 50-70 s, ACT terapeutici 300-350 s; i valori di ACT riportati fanno riferimento al microcoagulometro Hemochron, il più diffuso negli ospedali italiani).
• Un primo controllo della conta piastrinica va eseguito di base, e va ripetuto 6-8 ore dopo il bolo e.v., quindi giornalmente se la conta piastrinica è > 100 000 cellule/ml (in caso di piastrinopenia, vedi poi).
• Nel corso dell'infusione di eptifibatide o tirofiban, non vanno somministrati altri inibitori del recettore GP IIb/IIIa. Stante l'esiguità dei risultati relativi alla concomitante somministrazione di inibitori GP IIb/IIIa ed eparina a basso peso molecolare o irudina, si sconsiglia la somministrazione di questi ultimi durante l'infusione di eptifibatide o tirofiban.
• In pazienti in trattamento con dicumarolici, la somministrazione di eptifibatide o tirofiban può essere effettuata in presenza di valori di INR < 1.5, sospendendo il trattamento dicumarolico. Non è stato segnalato un eccesso di rischio emorragico dalla contemporanea somministrazione di ticlopidina.
• In previsione di procedure interventistiche, va ulteriormente ridotto il dosaggio dell'eparina. Valori di ACT > 350 s in pazienti trattati con eptifibatide o tirofiban comportano un aumentato rischio di sanguinamento; al contrario, l'efficacia terapeutica della procedura interventistica è preservata con valori di ACT ≅ 300 s, ed è annullato l'aumento di rischio emorragico. Le modalità di somministrazione di eparina e.v. in pazienti trattati con eptifibatide o tirofiban

Tabella III. Modalità di somministrazione di eparina e.v. in pazienti trattati con eptifibatide o tirofiban ed avviati a procedura invasiva.

1. Determinare il valore "basale" di ACT

2. Somministrazione iniziale di eparina in bolo in funzione del valore di ACT:
   ACT < 150 s: 70 U/kg
   ACT 150-199 s: 50 U/kg
   ACT > 200 s: non somministrare eparina

3. Durante la procedura vanno effettuati controlli orari dell'ACT, da mantenere tra 200-300 s con boli addizionali di eparina (20 U/kg)

4. Ultimata la procedura invasiva:
- sospendere la somministrazione di eparina;
- rimuovere precocemente gli introduttori arteriosi quando l'ACT < 180 s (di solito 2-6 ore dalla sospensione dell'eparina).

5. Se vi è necessità di proseguire il trattamento eparinico o di procrastinare la rimozione dell'introduttore arterioso, adeguare l'infusione di eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata terapeutico: 65-85 s)

ACT = activated clotting time.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

ed avviati a procedura invasiva sono riportate in tabella III.

• L'utilizzo dell'eptifibatide o tirofiban è controindicato in presenza di:

- trattamento in corso o previsto con altro inibitore GP IIb/IIIa;
- trombocitopenia < 100 000 cellule/ml;
- diatesi emorragica; tempo di protrombina > 1.2 i valori normali, valori di INR ≥ 2;
- emorragia in corso o macroematuria (la mestruazione non è considerata emorragia e non costituisce una controindicazione); emorragia gastrointestinale nei precedenti 30 giorni;
- ictus non emorragico nei precedenti 30 giorni o storia di ictus emorragico; storia di malattie intracraniche (aneurismi, malformazioni congenite artero-venose, neoplasie);
- storia di chirurgia maggiore o traumatismi severi nelle precedenti 6 settimane. Eventuali manovre di rianimazione cardiopolmonare, se non prolungate e traumatiche, non rappresentano una controindicazione;
- ipertensione arteriosa severa (pressione arteriosa sistolica > 200 mmHg, pressione arteriosa diastolica > 110 mmHg) nonostante il trattamento medico;
- insufficenza renale severa (creatininemia > 3 mg/dl o clearance creatinina < 30 ml/min). Tuttavia, in caso di necessità i farmaci possono essere somministrati a ridotto (50%) dosaggio anche in questi pazienti, tenuto conto che i farmaci sono rimossi mediante emodialisi;
- insufficienza epatica clinicamente rilevante (bilirubina totale > 2.5 mg/dl).

Problemi particolari in corso di somministrazione di eptifibatide o tirofiban[51]

• In pazienti in trattamento con warfarin e con valori di INR > 1.5 la somministrazione di eptifibatide o tirofiban, se non procrastinabile, richiede: la sospensione del dicumarolico, sostituito con eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata terapeutico 50-70 s); b) la somministrazione di vitamina K e.v. (5-10 mg) o plasma fresco congelato (2 U).

• Mancano dati che permettano di valutare con sicurezza il rischio emorragico associato all'uso contemporaneo di farmaci fibrinolitici. Tuttavia, la somministrazione di fibrinolitici, se non procrastinabile > 8 ore dalla sospensione dell'infusione di eptifibatide o tirofiban, va attuata utilizzando il 50% del dosaggio standard del fibrinolitico, e preferibilmente con farmaci fibrino-specifici. L'eventuale somministrazione di eptifibatide o tirofiban dopo trattamento fibrinolitico può essere effettuata > 24 ore dalla somministrazione del fibrinolitico, in presenza di valori di fibrinogenemia > 150 mg/dl.

• In caso di necessità di cardiochirurgia di emergenza, di altra chirurgia maggiore, o di contropulsazione aortica, va sospesa la somministrazione tanto dell'eparina che dell'eptifibatide o tirofiban. L'eccesso di rischio emorragico regredisce 4-8 ore dopo la sospensione dell'infusione di eptifibatide o tirofiban. Il successivo dosaggio di eparina deve essere guidato dai valori di ACT (da mantenere tra 400 e 450 s) evitando gli abituali alti dosaggi utilizzati in molti centri cardiochirurgici: nello studio GUSTO IV sono consigliati boli di 4000 U se ACT < 200 s, 3500-2500 U se ACT 200-300 s, 1500-1000 U se ACT 300-400 s, ed è sconsigliata la somministrazione di eparina in presenza di valori di ACT > 400 s[51]. Al termine della procedura di bypass l'eventuale somministrazione di solfato di protamina può essere effettuata come d'abitudine. Nel caso di sanguinamenti post-operatori, si raccomanda la somministrazione di concentrati piastrinici, al fine di evitare ulteriori rischi derivanti dalla disfunzione piastrinica post-circolazione extracorporea.

• In presenza di emorragie severe o ematomi in espansione: va sospesa l'infusione di eptifibatide o tirofiban (e se possibile, anche quella eparinica). Se l'emorragia comporta pericolo di vita o necessità di trasfusione ematica, andrebbero trasfuse anche 8-10 U di piastrine. Una prolungata compressione meccanica e l'immobilizzazione dell'arto per almeno 12 ore rappresentano il trattamento fondamentale di ematomi in espansione a livello della puntura di accesso venoso-arterioso.

• In caso di piastrinopenia (< 100 000 cellule/ml), prima di procedere alla sospensione del farmaco o ad un'eventuale trasfusione piastrinica, è importante escludere la possibilità di pseudo-piastrinopenia, semplicemente ripetendo il prelievo utilizzando una provetta non contenente etilendiaminatetracetato, bensì citrato o eparina. Il rischio di trombocitopenia severa (< 50 000 cellule/ml) è aumentato solo minimamente (< 0.5%) dalla somministrazione di eptifibatide o tirofiban, e si raccomanda una trasfusione profilattica di piastrine in presenza di conta piastrinica < 20 000 cellule/ml, stante il rischio potenziale di emorragia intracranica spontanea. La trasfusione di piastrine deve inoltre essere presa in considerazione per valori piastrinici 20-50 000 cellule/ml se coesiste un problema di emostasi vascolare. Va tuttavia ricordato che, una volta sospesa l'infusione di questi inibitori competitivi GP IIb/IIIa a rapida dissociazione, il ripristino della funzione piastrinica (e quindi dell'emostasi) è dipendente dall'eliminazione del farmaco dal compartimento plasmatico. Se la neutralizzazione del deficit emostatico indotto da questi due farmaci richiede la sospensione della loro infusione, la trasfusione di piastrine è di scarsa utilità poiché il rapporto numerico farmaco:recettore (da 250-2500 per l'eptifibatide e > 250 per il tirofiban) non può essere facilmente superato. In assenza di focolai emorragici attivi, una trombocitopenia con conta piastrinica > 20 000 cellule/ml deve essere monitorata ogni 6 ore, fino ad una conta piastrinica > 50 000 cellule/ml. La velocità di recupero della conta piastrinica in condizioni di normale risposta midollare è di circa 20 000 cellule/ml/die. Un mancato recupero della conta piastrinica entro 48 ore deve far sospettare altre cause di piastrinopenia (da altri farmaci, quali eparina, ticlopidina, tiazidici, fenintoina, farmaci chinidino-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

simili, ecc.; una coagulazione intravascolare disseminata; una sindrome uremico-emolitica; ecc.). Va in particolare esclusa la possibilità di una trombocitopenia indotta da eparina: più frequente in pazienti trattati con eparina nei 2 mesi precedenti e dall'esordio tipicamente tardivo, essa non risponde a trasfusioni piastriniche e può associarsi tanto ad emorragie che ad eventi trombotici[51].

• A differenza dell'abciximab, il cui riutilizzo sembra comportare un lieve incremento di rischio di trombocitopenia, non sono disponibili dati riguardanti l'eptifibatide o tirofiban. In caso di necessità di riutilizzo di eptifibatide o tirofiban, è opportuno uno stretto monitoraggio della conta piastrinica[51].

• Eptifibatide e furosemide non vanno somministrati nella stessa linea endovenosa.

Accorgimenti pratici al fine di ridurre l'eccesso di rischio emorragico periprocedurale[51]

• L'utilizzo degli inibitori GP IIb/IIIa richiede particolare cautela nell'eventualità, nelle precedenti 24 ore, di puntura di vaso sanguigno non comprimibile.

• La somministrazione dell'eparina (in bolo e.v.) prima della procedura va attuata secondo algoritmi che tengano conto dei valori ACT di base, e non secondo il peso del paziente (Tab. III).

• Va utilizzata una singola puntura della parete anteriore dell'arteria, evitando il posizionamento di introduttori in vasi già instrumentati. Sono da preferire introduttori di piccolo calibro, e vanno inoltre evitati accessi venosi dallo stesso lato di quelli arteriosi. Possono essere utilizzati dispositivi di emostasi percutanea (con collagene o con sutura), ma non ne è sicuro il vantaggio rispetto alla compressione esterna, manuale o meccanica.

• Ultimata la procedura interventistica, si raccomanda una rimozione dell'introduttore arterioso quanto più precoce, previo controllo dell'ACT (che deve essere < 180 s), con una prolungata compressione ed un attento monitoraggio degli accessi arteriosi utilizzati. In presenza di valori marcatamente elevati di ACT può essere somministrata protamina e.v.

• Un primo controllo della conta piastrinica va eseguito a 6-8 ore dalla procedura. È raccomandabile la prosecuzione dell'infusione di eptifibatide o tirofiban nelle 24 ore successive alla procedura interventistica, se quest'ultima è stata effettuata entro la 72ª ora del trattamento e se la conta piastrinica è > 100 000 cellule/ml.

Bibliografia

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1195-206.
2. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? J Am Coll Cardiol 1999; 33: 107-18.
3. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI 11B - Essence meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602-8.
4. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome (OASIS-2) Investigators. Effect of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 429-38.
5. ANMCO-SIC. Linee Guida Cliniche. Padova: Piccin Ed, 1998: 3-60.
6. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. Lancet 1998; 352: 507-14.
7. EARISA: studio sulla epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso e aritmia. G Ital Cardiol 1997; 27 (Suppl 2).
8. Marzaloni M, Bologna F, Pavesi PC, et al. AI-CARE: indagine policentrica sull'angina instabile. Metodologia e dati epidemiologici relativi ad un progetto sulla qualità delle cure in Emilia-Romagna. G Ital Cardiol 1998; 28: 1072-82.
9. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. Circulation 1994; 89: 1545-56.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
11. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
12. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 88-96.
13. Marzocchi A, Piovaccari G, Marrozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 1997; 79: 1314-8.
14. 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.
15. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. Lancet 1997; 349: 1429-35.
16. The EPISTENT Investigators. Randomised controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of abciximab. Lancet 1998; 352: 85-90.
17. Boersma E, Akkerhuis M, Theroux P, Califf R, Topol E, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. Circulation 1999; 100: 2045-8.
18. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone P. Medical Progress: Unstable angina pectoris. N Engl J Med 2000; 342: 101-14.
19. Antman EM, Braunwald E, Wybenga D, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:24:37

tients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
20. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1651-7.
21. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95: 2053-9.
22. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281: 707-13.
23. Norgaard BL, Andersen K, Dellborg M, Abrahamsson P, Ravkilde J, Thygesen K. Admission risk assessment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1519-27.
24. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-5.
25. Ferreiros R, Boissonnet C, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. Circulation 1999; 100: 1958-63.
26. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndrome. N Engl J Med 1996; 335: 775-82.
27. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.
28. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. N Engl J Med 1995; 332: 1553-9.
29. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb/IIIa blockers. Lancet 1999; 353: 223-7.
30. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardio-vascular disease. JAMA 1999; 281: 1407-14.
31. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-96.
32. The IMPACT-II Investigators. Effects of competitive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with integrelin in reducing complications of percutaneous coronary intervention. Lancet 1997; 349: 1422-8.
33. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation 1997; 96: 1445-53.
34. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-505.
35. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-96.
36. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamfiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Circulation 1998; 97: 2386-93.
37. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). Circulation 1999; 100: 799-806.
38. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation 1998; 98: 2829-35.
39. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long term protection from myocardial ischemic events after brief integrin blockade with percutaneous coronary intervention. JAMA 1997; 278: 479-84.
40. Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? Circulation 1999; 100: 437-44.
41. Harrington R. Clinical trials in acute coronary syndromes: lessons from PURSUIT. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl R): R28-R34.
42. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. Circulation 1999; 99: 1951-8.
43. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann BU, Barnathan ES, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 1623-9.
44. Zhao XP, Theroux P, Steven M, Snapinn SM, Sax FL, for the PRISM-PLUS Investigators. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. Circulation 1999; 100: 1609-15.
45. Fox KA. Comparing trials of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl R): R10-R17.
46. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. Am J Cardiol 1997; 80: 11B-20B.
47. Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, et al. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofiban, or eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 1999; 84: 391-5.
48. Mahaffey KW, Harrington RA, Simoons ML, et al. Stroke in patients with acute coronary syndromes: incidence and outcomes in the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina. Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial. Circulation 1999; 99: 2371-7.
49. McClure M, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST elevation acute syndrome. Circulation 1999; 99: 2892-900.
50. Heeschen C, Hamm C, Goldmann B, Deu C, Langenbrick L, White H. Troponin concentration for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. Lancet 1999; 354: 1757-62.
51. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Aggey JA, et al. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. Am Heart J 1998; 135: S77-S89.