

Il trattamento dell'infarto miocardico acuto: la migliore strategia riperfusiva. L'opinione del cardiologo clinico

Stefano Savonitto, Milena Schirru, Rossana Fusco, Silvio Klugmann

I Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis",
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 9S-17S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

I Divisione di Cardiologia
Dipartimento Cardio-
Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: stefano.savonitto@
fastwebnet.it

Criteria di scelta della strategia riperfusiva ottimale

L'obiettivo primario della terapia riperfusiva nell'infarto miocardico acuto è la ricanalizzazione precoce e persistente dell'arteria infartuale:

- *precoce* perché l'effetto clinico della terapia riperfusiva va progressivamente riducendosi con il passare delle ore, sia per la fibrinolisi^{1,2} che per l'angioplastica primaria³;

- *persistente* perché la riuclusione dell'arteria infartuale, che si verifica nel 10% dei casi circa entro 1 settimana, è gravata da una prognosi sfavorevole⁴.

Tale obiettivo terapeutico è oggi raggiungibile in un'elevata percentuale dei casi mediante l'utilizzo alternativo o combinato di strategie farmacologiche e meccaniche, come riassunto nella tabella I.

Non vi è dubbio che, laddove eseguibili in tempi brevi, e possibilmente da parte di operatori esperti, l'angioplastica primaria rappresenti la strategia riperfusiva ottimale⁵, soprattutto se associata allo stenting⁶ e all'impiego di antagonisti della glicoproteina (GP) IIb/IIIa piastrinica^{7,8}: tale terapia è in grado di riaprire l'arteria infartuale in oltre il 90% dei casi e mantiene un'elevatissima pervietà a distanza⁹. Alla luce dei risultati dei trial clinici più recenti¹⁰ (e Andersen H.R. 2002, DANAMI-2 Investigators, dati non pubblicati), che hanno dimostrato la superiorità dell'angioplastica primaria anche in centri meno esperti di quelli superselezionati dei trial storici, la questione dibattuta non è più *se* valga la pena di organizzare un sistema di trasferimento dei pazienti con infarto acuto, ma *come* organizzarlo e con quali

supporti farmacologici in funzione del rischio del paziente e del "door-to-balloon time".

L'angioplastica primaria sistematica presenta problemi logistici non indifferenti e di non immediata soluzione in estese aree del nostro territorio nazionale. Al momento attuale, si configurano almeno tre possibili situazioni logistiche:

- centri in cui è disponibile, in sede o nelle immediate vicinanze, un laboratorio di cardiologia interventistica attivo 24 ore su 24 ("door-to-balloon time" entro 60-90 min); in questi centri sembra proponibile, e nella maggior parte dei casi è già attiva, una strategia di angioplastica primaria sistematica o, al più, limitata ai casi a rischio moderato-elevato;
- centri in cui, per distanza fisica o problemi organizzativi, il "door-to-balloon time" sia > 90 min, ma comunque tale da non rendere proibitivo il trasferimento dei pazienti, per lo meno di quelli in cui sia fortemente consigliabile una rivascolarizzazione d'emergenza;
- centri, infine, per cui il "door-to-balloon time" sia proibitivo per una strategia di angioplastica primaria anche selettiva.

La strategia riperfusiva ottimale è sostanzialmente diversa in base a queste differenze logistiche.

Il rapporto costo/beneficio delle strategie riperfusiva è altresì variabile in base alle caratteristiche cliniche del paziente, e in particolare al rischio inerente all'episodio infartuale in corso. Pure rilevante per le scelte terapeutiche è una valutazione *a priori* del rischio emorragico, e in particolare del rischio di andare incontro a emorragia cerebrale con la fibrinolisi. Infine, nei pazienti con estesa vasculopatia, e soprattutto in quel-

Tabella I. Terapie ripercussive nell'infarto miocardico acuto.

| Opzioni farmacologiche | Opzioni meccaniche |
|--|--|
| SK + ASA (+ hirulog) | Angioplastica primaria (+ stent + abciximab post-angio) |
| r-tPA, r-PA, TNK-tPA + ASA + eparina non frazionata o a basso peso molecolare* | Angioplastica facilitata** - con r-tPA bolo 50 mg - con abciximab - con abciximab + litico mezza dose |
| Possibile aggiunta di anti-GP IIb/IIIa in soggetti ad alto rischio < 75 anni* (Clopidogrel)? | Angioplastica "rescue" - nei casi ad alto rischio con ripercussione insoddisfacente BPAC nei casi indicati |

ASA = acido acetilsalicilico; BPAC = bypass aortocoronarico; GP = glicoproteina; r-PA = reteplase; r-tPA = attivatore tissutale del plasminogeno; SK = streptochinasi, TNK = tenecteplase. * = attualmente non approvato; ** = sono in corso studi comparativi.

li con insufficienza renale, non è da sottovalutare il rischio derivante da una procedura interventistica, che andrà messo a confronto con il vantaggio ipotizzabile dell'angioplastica primaria (Tab. II).

La recente espansione delle possibilità farmacologiche di ripercussione miocardica precoce nell'infarto miocardico, e la maggiore attenzione all'integrazione di strategie farmacologiche e meccaniche, ancorché in via di evoluzione, sembra promettere un miglioramento della prognosi dell'infarto miocardico acuto, soprattutto nei pazienti a rischio più elevato.

Recente espansione delle opzioni farmacologiche

La ricanalizzazione farmacologica dell'arteria infartuale richiede la combinazione di un attivatore del plasminogeno, un farmaco antiplastrinico e uno antitrombinico per due motivi: innanzitutto perché il trombo fresco è costituito di fibrina (che si forma mediante il meccanismo trombinico e si dissolve mediante la lisi plasminica) e piastrine¹¹; in secondo luogo perché la lisi del trombo mediante terapia fibrinolitica induce uno stato protrombotico che deve essere contrastato mediante antiplastrinici e anticoagulanti pena la riuclusione¹². Recenti progressi sono stati fatti per ognuna delle tre componenti di questo cocktail litico.

Attivatori del plasminogeno. Dopo la dimostrazione di superiorità dell'attivatore tissutale del plasminogeno (r-tPA) (ed eparina per via endovenosa) nei confronti della streptochinasi nello studio GUSTO-I¹³, e la giustificazione fisiopatologica di tale successo sulla base di una migliore pervietà dell'arteria infartuale a 90 min^{14,15}, due strade di sviluppo sono state seguite al fine di migliorare l'efficacia degli attivatori del plasminogeno:

- sviluppare farmaci in grado di ottenere un flusso TIMI 3 a 90 min nell'arteria infartuale in una percentuale di casi superiore a quella dell'r-tPA,
- sviluppare farmaci per impiego in bolo, al fine di facilitarne la somministrazione.

Per quanto riguarda la prima linea di sviluppo, ci si è accorti rapidamente che il solo miglioramento delle caratteristiche dell'attivatore del plasminogeno (maggiore fibrinospecificità, migliore farmacocinetica) era sì in grado di migliorare la pervietà dell'arteria infartuale rispetto all'r-tPA¹⁶, senza però produrre un'ulteriore riduzione di mortalità¹⁷, verosimilmente perché la riapertura dell'arteria epicardica è condizione necessaria ma non sufficiente a ripristinare un efficiente flusso miocardico¹⁸.

Un definitivo passo avanti è invece stato compiuto verso la somministrazione ottimale del fibrinolitico, ossia quella in bolo doppio per il reteplase (r-PA)¹⁷ o singolo per il tenecteplase (TNK)-tPA¹⁹, dimostratisi di efficienza ripercussiva almeno pari a quella dell'r-tPA e con

Tabella II. Criteri di valutazione nella scelta della strategia ripercussiva.

| | | |
|-------------------------|--|---|
| Rischio infartuale | Infarto esteso Reinfarto Scompenso Età avanzata | Predittori indipendenti di morte: predicono un maggiore effetto sia per la terapia farmacologica che per quella meccanica |
| Rischio emorragico | Età avanzata Stroke pregresso Ipertensione arteriosa | Predittori indipendenti di emorragia cerebrale con la trombolisi |
| Rischio interventistico | Insufficienza renale Estesa vasculopatia | Aumentano il rischio di eventi fatali e non con le procedure interventistiche |
| "Door-to-balloon time" | < 60 min 60-120 min > 120 min | Angioplastica diretta Angioplastica facilitata Trombolisi + "rescue" |

rischio emorragico sovrapponibile. I trial di confronto con r-tPA^{17,19} non hanno dimostrato un'ulteriore riduzione di mortalità con r-PA e TNK-tPA: la potenziale efficienza di questi farmaci risiede tuttavia nella facilità d'uso, tale da poterne anticipare la somministrazione in Pronto Soccorso o, addirittura, in ambulanza. Il guadagno di tempo, stimabile in almeno 30 min, derivante da un anticipo della trombolisi, dovrebbe di per sé costituire un vantaggio non testato nei megatrial di confronto con r-tPA che sono stati condotti nelle unità coronariche.

Farmaci antiplastrinici. Un'attività antiplastrinica anche blanda, come quella prodotta dall'aspirina, ha chiaramente dimostrato di avere un effetto additivo rispetto alla streptochinasi in termini di riduzione della mortalità nello studio ISIS-2²⁰. Negli anni più recenti, la disponibilità di farmaci antiplastrinici più potenti, come gli anti-GP IIb/IIIa, ha prospettato la possibilità di migliorare in questa direzione l'efficacia del cocktail litico²¹⁻²⁴. Tale strada ha due vantaggi potenziali:

- una migliore ripercussione del microcircolo,
- la preparazione di un terreno favorevole all'impiego sequenziale, qualora necessario, dell'angioplastica coronarica.

Sia la fibrinolisi che la ricanalizzazione meccanica possono causare attivazione plastrinica e stimolare i meccanismi infiammatori implicati nella disfunzione del microcircolo coronarico nell'infarto acuto²⁵⁻²⁷. In entrambe le condizioni, numerosi studi hanno prospettato un effetto protettivo derivante dall'associazione con antagonisti della GP IIb/IIIa plastrinica^{28,29}, in particolare dall'abciximab. Gli studi TIMI 14^{30,31} e SPEED³² hanno dimostrato una maggiore probabilità di ricanalizzazione dell'arteria infartuale con l'associazione di abciximab e dose dimezzata di r-tPA o r-PA. Metodi indiretti di valutazione del flusso periferico, quali la valutazione della risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST e la valutazione angiografica del flusso TIMI hanno anche dimostrato un miglioramento della ripercussione periferica in confronto alla semplice terapia fibrinolitica^{33,34}. Parte di questi risultati possono essere spiegati da effetti farmacologici propri dell'abciximab, in parte indipendenti dall'attività anti-GP IIb/IIIa³⁵.

L'unico trial sinora condotto di dimensioni adeguate a valutare il possibile impatto in termini di mortalità a 30 giorni dell'associazione di abciximab a fibrinolitico, lo studio GUSTO V³⁶, non ha mostrato riduzione di mortalità né a 30 giorni né a 1 anno, pur ottenendo una riduzione significativa dell'incidenza di reinfarto, delle principali complicanze infartuali e di necessità di rivascolarizzazione d'emergenza. Il beneficio è risultato maggiore nei sottogruppi a rischio più elevato, quali gli infarti anteriori o i pazienti giunti più tardivamente. L'incidenza di emorragia cerebrale non è risultata aumentata, ma si è osservata un'interazione tra età e rischio di emorragia cerebrale, con un effetto significativamente protettivo nei soggetti più giovani (possibilmente per l'impiego di dosi ridotte di fibrinolitico ed eparina) e un

rischio aumentato nei pazienti di età > 75 anni. Il rischio di sanguinamento non cerebrale è risultato significativamente maggiore con abciximab e dose ridotta di r-PA rispetto all'impiego del solo r-PA. I dati di superiorità di questa strategia in termini di riduzione del rischio di reinfarto e rivascolarizzazione d'emergenza (unitamente a un maggiore rischio emorragico) sono stati confermati dallo studio ASSENT-3³⁷, di dimensioni più contenute, che ha confrontato 2000 pazienti trattati con abciximab e dose dimezzata di TNK e 2000 trattati con dose piena di TNK.

Questi risultati, nel loro complesso, sembrano indicare una possibilità di impiego della terapia combinata con anti-GP IIb/IIIa e dose dimezzata di litici in pazienti di età < 75 anni, con infarto miocardico ad alto rischio. La possibilità di ridurre il rischio emorragico contenendo le dosi di eparina, e l'interazione con dosi da definire di eparina a basso peso molecolare restano da verificare, come pure rimane da verificare il reale effetto facilitante o protettivo nei confronti di un'eventuale angioplastica di soccorso.

Farmaci antitrombinici. La necessità di associare eparina agli attivatori del plasminogeno è stata dibattuta per anni³⁸, fino ad essere consacrata *a priori* dai risultati dello studio GUSTO-I¹³. Non è tuttora chiaro quale sia la relazione tra dosi di eparina e/o livelli di tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ed effetto clinico, sia in termini di mortalità che di sanguinamento, in particolare cerebrale³⁸⁻⁴⁰. La strada scelta negli anni scorsi è stata quella di un'attenta regolazione delle dosi di eparina non frazionata in base a uno specifico nomogramma in modo da mantenere livelli di aPTT tra 50 e 70 s. Tentativi di forzare verso l'alto anche di poco tale livello target, al fine di ottenere un maggiore effetto terapeutico, sono stati associati ad un raddoppio del rischio emorragico⁴¹. Le attuali linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) per l'infarto miocardico acuto suggeriscono di mantenere livelli di aPTT tra 50 e 70 s con l'impiego del nomogramma⁴². Parte della difficoltà nel risolvere tale problematica risiede nell'estrema variabilità dell'effetto anticoagulante dell'eparina non frazionata, per cui i livelli di aPTT variano moltissimo sia tra pazienti che entro paziente a parità di dosi somministrate⁴³.

Due sostanziali passi avanti sono stati compiuti verso una terapia antitrombinica più affidabile, sostituendo l'eparina non frazionata con un inibitore trombinico diretto oppure con un'eparina a basso peso molecolare. L'antitrombinico diretto hirulog, usato insieme a streptochinasi, ha dimostrato di aumentare l'incidenza di flusso TIMI 3 a 90 min dal 35% (streptochinasi più eparina) al 48% (streptochinasi più hirulog) ($p = 0.03$); oltre a ciò, la riuclusione a 48 ore veniva ridotta dal 7 all'1%⁴⁴. Questo benefico effetto si è verificato senza un aumento di eventi emorragici. Lo studio di fase III HERO-2⁴⁵, nel contesto di una mortalità inusualmente elevata rispetto agli attuali trial di terapia fibrinolitica (quasi l'11%), non ha dimostrato riduzione di mortalità,

bensi una significativa riduzione dell'incidenza di reinfarto, in accordo con la riduzione di riuclusione osservata nello studio HERO. L'incidenza di sanguinamento, anche cerebrale, è risultata significativamente maggiore con l'antitrombinico diretto. Complessivamente, come concluso dagli sperimentatori, la terapia con bivalirudina si è dimostrata una possibilità di potenziare la terapia con streptochinasi: tale possibilità appare difficilmente perseguibile nel nostro paese per lo scarso impiego della streptochinasi, per l'aumento del rischio emorragico (laddove la streptochinasi viene proprio riservata ai pazienti a più elevato rischio emorragico) e per la non dimostrata possibilità di impiego di tale combinazione in associazione a procedure interventistiche.

L'altra possibilità è quella offerta dalle eparine a basso peso molecolare, caratterizzate da una migliore biodisponibilità. Lo studio HART II⁴⁶ ha confrontato enoxaparina a dosaggio pieno (bolo e.v. di 3000 U seguito da 100 U/kg s.c. 2 volte al giorno per 3 giorni) con eparina non frazionata come partner antitrombinico di r-tPA, valutando la pervietà a 90 min e l'incidenza di riuclusione a 3-5 giorni. L'incidenza di flusso TIMI 3 a 90 min raggiungeva il 48% con eparina e il 53% con enoxaparina, e la riuclusione veniva ridotta dal 9 al 3% con enoxaparina. Come per l'hirulog quindi, un farmaco antitrombinico più potente e di profilo più prevedibile rispetto all'eparina non frazionata, se offre un vantaggio limitato in termini di ripristino precoce di pervietà, può risultare estremamente efficace nella prevenzione della riuclusione dell'arteria correlata all'infarto. Tali benefici sono stati confermati su più larga scala nello studio ASSENT-3³⁷, di dimensioni troppo modeste per cogliere una riduzione di mortalità e per valutare affidabilmente il rischio emorragico, ma nella direzione attesa in termini di riduzione del rischio di reinfarto quando l'enoxaparina è stata utilizzata al posto dell'eparina non frazionata in associazione al TNK-tPA. L'associazione di enoxaparina e TNK-tPA è di grande interesse, oltre che per la probabile maggiore efficacia nel prevenire le complicanze infartuali ischemiche, per la facilità di somministrazione precoce, nell'ottica già citata di anticipare i tempi del trattamento ripercussivo. Per un impiego clinico estensivo, rimane da definire con adeguata confidenza statistica il rischio emorragico, in particolare cerebrale, derivante dall'impiego delle dosi elevate di enoxaparina impiegate negli studi summenzionati. Anche le interazioni con la ripercussione meccanica, e il conseguente impiego concomitante di anti-GP IIb/IIIa vanno del tutto definiti.

Terapia trombolitica e angioplastica primaria: due strategie complementari in un approccio integrato alla ripercussione precoce nell'infarto miocardico acuto

Nonostante i summenzionati progressi farmacologici, alcuni dei quali entrati nella pratica clinica¹⁹, altri per i

quali va meglio definito il rapporto rischio/beneficio^{36,37}, la migliore strategia farmacologica appare complessivamente inferiore all'angioplastica primaria sia in termini di endpoint surrogati^{7,47} che clinici^{5,48}. La grande maggioranza dei dati di confronto tra ripercussione farmacologica e meccanica si riferisce comunque a studi effettuati in centri con grande esperienza e brevi tempi di intervento, mentre gli studi in centri meno selezionati o con "door-to-balloon time" più lunghi^{3,10,49} dimostrano differenze meno drammatiche in termini di mortalità (-1% assoluto in media), reinfarto (-2%) ed endpoint combinato di morte-reinfarto e rivascolarizzazione urgente (-4% assoluto). Gli studi osservazionali a tipo "registro" inoltre hanno finora riportato differenze ancora minori⁵⁰⁻⁵², a meno di selezionare sottogruppi ad alto rischio⁵³, in cui l'angioplastica meccanica dimostra una chiara superiorità. Di fatto, nelle linee guida ACC/AHA per l'infarto miocardico acuto del 1999, l'angioplastica primaria viene definita come strategia alternativa alla trombolisi⁴², e solo le linee guida ACC/AHA del 2001 per l'angioplastica coronarica definiscono l'angioplastica primaria come terapia ripercussiva di prima scelta, limitandola però a centri esperti⁵⁴. Esistono inoltre, come già detto, importanti problemi logistici nel trasferimento sistematico dei pazienti verso centri in grado di effettuare prontamente la ripercussione meccanica.

Strategie possibili, al fine di trarre il maggiore vantaggio dalle opzioni attualmente disponibili sono (Tab. II):

- la selezione dei pazienti in cui il beneficio della ripercussione meccanica sia maggiore o irrinunciabile, o il rischio emorragico non sostenibile a fronte di una strategia alternativa;
- rendere farmacologicamente proficuo il tempo di trasferimento, specialmente quando si prevedano tempi lunghi per la riapertura meccanica dell'arteria infartuale.

Selezione dei pazienti in base al rischio infartuale.

Esistono pazienti, quali quelli con evoluzione verso lo shock o con classe Killip elevata, per i quali da tempo la rivascolarizzazione meccanica è considerata obbligatoria^{55,56}. Il beneficio dell'angioplastica coronarica appare inoltre maggiore nei pazienti con infarto miocardico esteso, precedente infarto miocardico, ipotensione-tachicardia⁵³. Questi pazienti vanno individuati già al primo contatto medico⁵⁷ e inviati presso il centro più idoneo. Nell'impossibilità di un rapido trasferimento per angioplastica primaria, andranno privilegiate le strategie trombolitiche più efficaci, anch'esse con un dimostrato gradiente di efficacia in base al rischio infartuale.

Selezione dei pazienti in base al rischio emorragico.

I pazienti più anziani, quelli con precedente ictus, le donne ed i pazienti con ipertensione arteriosa non ben controllata sono a rischio aumentato di emorragia cerebrale se trattati con terapia trombolitica^{58,59}. I recenti trial trombolitici riportano un'incidenza di emorragia cere-

brale dello 0.6-0.9%, avendo escluso *a priori* i pazienti con pregresso ictus e quelli con valori pressori > 180/110 mmHg. Nessuno dei trial recenti ha posto un limite superiore di età per l'arruolamento, tuttavia dimostrando un aumento dell'incidenza di emorragia cerebrale con l'età, indipendentemente dal trattamento. Nella metanalisi FTT² e nel GUSTO-I¹³, l'aumentata incidenza di emorragia cerebrale negli anziani (1-2%) era accompagnata da un accentuato beneficio in termini di numero di vite salvate dalla fibrinolisi (5%). Negli studi più recenti con terapie trombolitiche più aggressive^{36,37,45}, l'aumentata incidenza di emorragia cerebrale nei pazienti > 75-80 anni non è accompagnata da una riduzione di mortalità. Il messaggio generale sembra essere che, laddove possibile, i pazienti ad alto rischio di emorragia cerebrale dovrebbero essere trattati con angioplastica primaria o, laddove questo non sia possibile, con terapie trombolitiche meno aggressive: streptochinasi o r-tPA con dosi ridotte di eparina.

Il problema dell'emorragia non cerebrale è meno preoccupante, e non va neppure sottovalutato il rischio emorragico dell'angioplastica primaria che nella maggior parte degli studi dimostra un rischio addirittura maggiore di quello della trombolisi¹⁰.

Rischio procedurale con l'angioplastica primaria.

L'angioplastica viene ora condotta con basso rischio procedurale grazie all'impiego degli stent e degli anti-GP IIb/IIIa, tanto da essere eseguita con tranquillità anche in centri sprovvisti di supporto cardiocirurgico^{10,60}. Esiste tuttavia almeno una condizione a rischio elevato, in cui il ricorso all'angioplastica primaria deve essere considerato con grande prudenza, e cioè quello dei pazienti con insufficienza renale anche solo lieve-moderata⁶¹. Anche i pazienti con grave vasculopatia, in cui la procedura di angioplastica può risultare indagine e con rischio non trascurabile di embolizzazione, devono essere considerati con grande cautela.

Strategie ripervasive nei casi di "door-to-balloon time" prolungato. I pazienti che possano procedere in tempi brevi alla sala di emodinamica per la procedura di angioplastica non vengono attualmente sottoposti a particolari pretrattamenti, salvo aspirina ed eparina non frazionata, riservando l'eventuale impiego di abciximab dopo la coronarografia, nel caso venga confermata l'indicazione all'angioplastica dell'arteria infartuale. In realtà, particolarmente nei pazienti a rischio più elevato, andrebbe forse anticipato il pretrattamento con abciximab, al fine di ridurre il fenomeno di "no-reflow" e migliorare il recupero della funzione contrattile nel follow-up^{8,62}.

Più discusse, e materia di studi randomizzati attualmente in corso, sono le scelte nei casi di distanza temporale maggiore dalla sala di emodinamica. Due opzioni sono attualmente in corso di valutazione in assenza di dati adeguati sia sull'efficacia che sulle modalità: l'angioplastica facilitata e l'angioplastica di salvataggio o "rescue".

Per *angioplastica facilitata* si intende che il paziente è comunque candidato ad angioplastica primaria ma, essendo lunghi (ad esempio "door-to-balloon time" > 60 min) i tempi previsti di riapertura del vaso, si ritiene opportuno fare "qualcosa" per tentare di riaprire farmacologicamente l'arteria infartuale prima della riapertura meccanica, riducendo così il tempo di ischemia. La somministrazione di farmaci antitrombotici e/o litici avrebbe inoltre il vantaggio di facilitare la riapertura meccanica del vaso (perché "si vede" la periferia dell'arteria), di ridurre la massa trombotica e di rendere meno reattiva la superficie piastrinica sia a livello del trombo colpevole (minore probabilità di riuclusione precoce) che a livello periferico (minore rischio di "no-reflow")^{33,63}. Al momento attuale, non vi sono dati conclusivi né sulla reale efficacia dell'angioplastica facilitata, né su quale sia eventualmente la migliore strategia farmacologica. Tre opzioni sono state valutate in studi di piccole dimensioni: r-tPA in singolo bolo⁶⁴, abciximab da solo^{8,62} e abciximab più dose dimezzata di r-PA⁶⁵. I risultati hanno ovviamente dimostrato una maggiore incidenza di riapertura del vaso pre-angioplastica e sono promettenti soprattutto in termini di recupero contrattile a distanza, ma richiedono verifiche su numeri più elevati di pazienti.

Per *angioplastica di salvataggio* o "rescue" si intende la procedura effettuata nel caso di inefficacia della terapia trombolitica. Gli studi eseguiti all'inizio degli anni '90 hanno dato risultati non conclusivi per le loro piccole dimensioni, per la mancanza di un'adeguata terapia antitrombotica di supporto e per la fase pionieristica in cui si trovava l'angioplastica coronarica⁶⁶, con il risultato di uno scarso utilizzo di questa opzione. In realtà, l'angioplastica "rescue" ha un grande potenziale terapeutico, soprattutto nei centri che non dispongono di interventistica coronarica, in particolare nei pazienti più a rischio (infarti estesi, reinfarti e in generale nei casi di precarietà emodinamica) e alla luce dell'attuale strategia farmacologica di combinazione di anti-GP IIb/IIIa e litico in grado di riaprire l'arteria infartuale in oltre il 70% dei casi, preparando altresì un terreno favorevole per una successiva angioplastica. Il potenziale pratico è quello di iniziare la terapia farmacologica nel centro periferico e di trasferire urgentemente il paziente solo nel caso di mancata ripervasione o di situazione emodinamica instabile.

Questi problemi irrisolti sono alla base dei trial attualmente in corso sulle strategie ripervasive combinate farmacologiche e meccaniche. I primi a partire sono gli studi che utilizzano l'abciximab da solo o in combinazione con litico a dose dimezzata confrontando angioplastica primaria con angioplastica facilitata nello studio FINESSE e angioplastica facilitata con terapia trombolitica combinata seguita da eventuale rescue nello studio CARESS (Fig. 1), entrambi in ampie casistiche. Studi successivi valuteranno altre combinazioni, come quella di eptifibide e TNK-tPA nello studio ADVANCE-MI, e dosi piene di enoxaparina e TNK-tPA nello studio Assent-4 PCI.

Un possibile quadro delle future strategie ripervasive in base al livello di rischio e al "door-to-balloon time" è rappresentato nella figura 2.

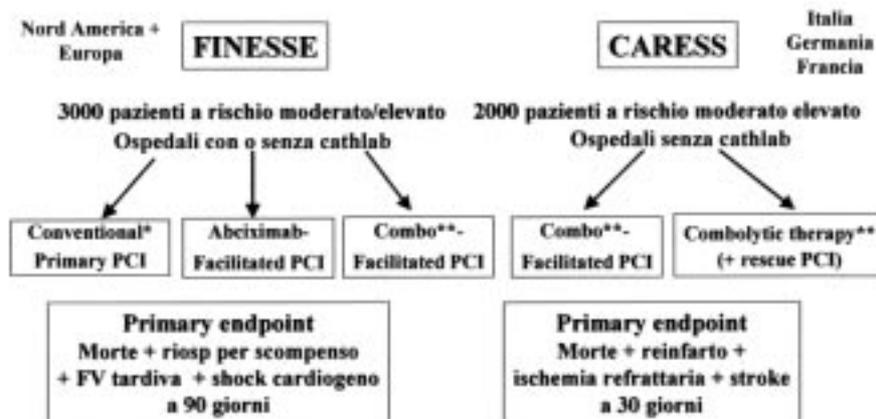


Figura 1. Schema degli studi FINESS (studio in doppio cieco, confronto tra angioplastica diretta e due modalita di angioplastica facilitata) e CARESS (confronto tra terapia trombolitica combinata seguita da eventuale "rescue" e angioplastica facilitata), in corso negli anni 2002-2003. FV = fibrillazione ventricolare; PCI = intervento percutaneo. * = abciximab dopo angiografia; ** = abciximab + reteplase a dose dimezzata.

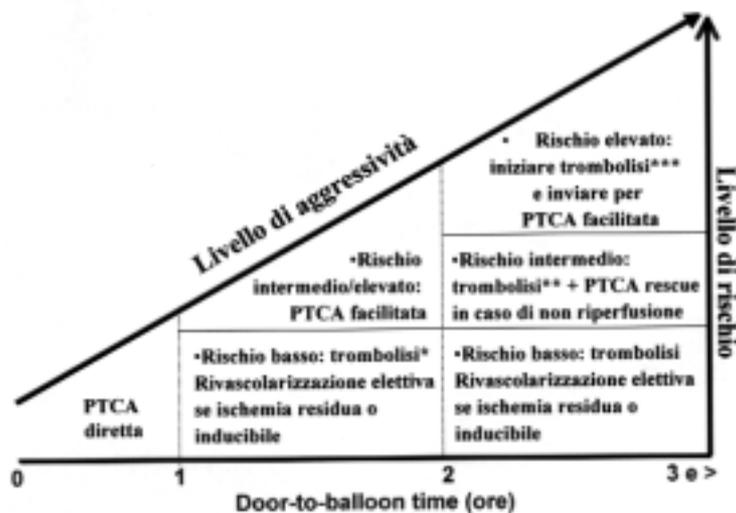


Figura 2. Opzioni ripersive in relazione a "door-to-balloon time" e rischio del paziente. PTCA = angioplastica coronarica. * = PTCA facilitata con abciximab se rischio emorragico; ** = considerare PTCA facilitata con abciximab se rischio emorragico; *** = consigliabile abciximab + litico a dose dimezzata se < 75 anni.

Conclusioni

Esiste attualmente una grande variabilità sia internazionale che nazionale nelle strategie di riperfusione dell'infarto acuto⁶⁷, in relazione alla conformazione del territorio, alla distribuzione della popolazione e alla disponibilità di risorse. La sterile diatriba sulla reale superiorità dell'angioplastica primaria nei confronti della trombolisi dovrebbe essere superata dall'evidenza complessiva in favore della rivascolarizzazione meccanica⁵. La possibilità ed i metodi di integrazione tra terapie farmacologiche e meccaniche, in via di definizione nei prossimi 2-3 anni mediante trial specifici, apre veramente la strada per un ulteriore passo avanti nel miglioramento della prognosi dell'infarto miocardico acuto, soprattutto nei pazienti a rischio più elevato. Il ritardo nella terapia ripersiva rimane un grosso problema culturale ed organizzativo⁶⁸.

È auspicabile che, mentre i ricercatori clinici sono impegnati a chiarire l'efficienza relativa delle varie strategie ripersive integrate nelle diverse realtà ospedaliere, i responsabili dell'organizzazione sanitaria si occupino dei meccanismi di facilitazione del trasposto dei pazienti a rischio e di una più uniforme distribuzione delle risorse interventistiche sul territorio nazionale, al fine di offrire ad ogni paziente il miglior trattamento disponibile.

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: 397-402.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.

3. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
4. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation* 1990; 82: 781-91.
5. Cannon CP. Primary percutaneous coronary interventions for all? *JAMA* 2002; 287: 1987-9.
6. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
7. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
8. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
9. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
10. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
12. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 203-9.
13. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
14. The GUSTO 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.
15. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. *Circulation* 1998; 97: 1549-56.
16. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al, for the RAPID II Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891-8.
17. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
18. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 88: 1361-74.
19. 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.
20. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
21. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-8.
22. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance. Rationale and clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395-402.
23. Gassler JP, Topol EJ. Reperfusion revisited: beyond TIMI 3 flow. *Clin Cardiol* 1999; 22 (Suppl): IV20-IV29.
24. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9-18.
25. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993-9.
26. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-55.
27. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schomig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996; 93: 229-37.
28. 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 stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.
29. Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, et al. Lysis of plasminogen activator-resistant platelet-rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and antiplatelet GPIIb/IIIa antibody. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1728-35.
30. 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.
31. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, et al. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1944-53.
32. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
33. de Lemos JA, Antman EM, Gibson GM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
34. Antman EM, de Lemos JA, Braunwald E. Epicardial flow and myocardial reperfusion following abciximab and low-dose thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl A): A8-A13.
35. Collier BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 2): S1-S5.
36. 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.
37. 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.
 38. Vogt A, Neuhaus KL. Antithrombin therapy in acute coronary syndromes. In: Topol EJ, ed. *Acute coronary syndromes*. 2nd edition. New York, NY, Basel: Marcel Dekker, 2001: 515-40.
 39. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870-8.
 40. Becker RC, Cannon CP, Tracy RP, et al. Relation between systemic anticoagulation as determined by activated partial thromboplastin time and heparin measurements and in-hospital clinical events in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Thrombolysis in Myocardial Ischemia IIIB Investigators. *Am Heart J* 1996; 131: 421-3.
 41. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Iia Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 90: 1631-7.
 42. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
 43. Hirsch J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-68.
 44. White HD, Aylward PE, Frey MJ, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997; 96: 2155-61.
 45. 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.
 46. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. A randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
 47. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 920-5.
 48. Weaver WD, Simes J, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
 49. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO Iib) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
 50. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
 51. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
 52. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
 53. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-35.
 54. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-38.
 55. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995; 91: 873-81.
 56. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
 57. Savonitto S, Fusco R, Granger CB, et al. Clinical, electrocardiographic, and biochemical data for immediate risk stratification in acute coronary syndromes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6: 64-77.
 58. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1-6.
 59. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998; 129: 597-604.
 60. Wharton TP, McNamara NS, Fedele FA, Jacobs MI, Gladstone AR, Funk EJ. Primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction: experience at two community hospitals without cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1257-65.
 61. De Biase AM, Barosi A, Savonitto S. Follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica. In: Savonitto S, ed. *Manuale di terapia cardiovascolare del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Angelo De Gasperis*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002: 137-62.
 62. Bolognese L, Santoro GM, Carrabba N, et al. Effects of pretreatment with abciximab on coronary artery patency and microcirculation in high risk patients with acute myocardial infarction eligible for primary angioplasty: results of the Abciximab Patency Evaluation (APE) randomized pilot study. *Eur Heart J* 2002, in press.
 63. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after pri-

- mary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-8.
64. 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.
65. Herrmann HC, Li RH, Ohman EM. Facilitated percutaneous coronary intervention: results from the SPEED trial. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl A): A26-A34.
66. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-4.
67. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
68. GISSI-Avoidable Delay Study Group. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1481-8.