- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

Rassegne

Nuove strategie di trattamento dell'infarto miocardico acuto

Gianluca Gonzi, Diego Ardissino

Divisione di Cardiologia, Dipartimento del Cuore, Ospedale Maggiore, Parma

Key words:
Acute myocardial infarction; Fibrinolysis; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

A number of experimental and clinical studies have recently underlined the importance, in acute myocardial infarction, of platelet adhesion and aggregation after plaque rupture. During clot resolution, platelet-rich thrombi are relatively resistant to fibrinolytic agents, mainly due to the release of plasminogen inhibitor-1 by platelets which are activated as a result of the increase in thrombin generation induced by plasminogen activator therapy despite heparin administration.

Platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa integrin receptor blockers prevent platelet aggregation by blocking the final pathway of platelet activation. Thus, they also prevent the formation of an intraluminal white thrombus without affecting adhesion.

Animal and human studies have shown that the potent inhibition of platelet GP IIb/IIIa receptors can lead to modest reperfusion rates even without exogenous fibrinolytic therapy. This suggests that combining the "dethrombotic" effects of a GP IIb/IIIa antagonist with lower fibrynolytic doses may result in a synergistic effect. Preclinical studies including patients with myocardial infarction have shown that such combined treatment increases the incidence, speed and durability of reperfusion. It has also been proved to be useful in improving the microcirculatory coronary flow and in facilitating subsequent percutaneous coronary interventions.

In the phase III GUSTO V trial, abciximab combined with 5 + 5 U of reteplase and low-dose weight-adjusted heparin led to a 30-day mortality rate that was similar to that obtained with full-dose reteplase (10 + 10 U) and standard heparin therapy, without causing a significant increase in the incidence of intracranial hemorrhage. The results of this trial offer a rationale for alternative reperfusion therapy, although further analyses, including a 1-year follow-up, are needed to define the patient groups that are most likely to benefit from such a new regimen.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (10): 1055-1060)

© 2001 CEPI Srl

Relazione presentata in parte al XXXI Congresso ANMCO (Firenze, 20-23 maggio 2000), nell'ambito del Simposio "Strategie di trattamento dell'infarto acuto alla luce delle evidenze disponibili e delle limitazioni logistiche".

Ricevuto il 4 giugno 2001; accettato il 28 agosto 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Diego Ardissino

Divisione di Cardiologia
Dipartimento del Cuore
Ospedale Maggiore
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
cardiologia.parma@ao.pr.it

Introduzione

Nella terapia dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, dall'inizio degli anni '80, le tecniche di riperfusione meccanica e la terapia fibrinolitica, pur potendo essere considerate idealmente metodiche complementari nell'ottenere una percentuale maggiore di riapertura del vaso di necrosi, hanno seguito percorsi separati e mutuamente esclusivi. Questa dicotomia di trattamento è da ricondurre principalmente allo stato protrombotico che si crea dopo la somministrazione della terapia fibrinolitica e di conseguenza alle frequenti complicanze trombotiche intracoronariche e all'elevata incidenza di riocclusioni precoci dell'arteria responsabile della necrosi dovute all'associazione delle manovre interventistiche con i fibrinolitici[1-4].

Negli ultimi anni gli sforzi per la ricerca di un agente fibrinolitico ideale hanno condotto alla sperimentazione di preparati con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche teoricamente migliori rispetto a quelli utilizzati nei primi trial; maggiore potenza, azione più rapida, lenta clearance plasmatica, maggiore fibrinospecificità e minore effetto protrombotico.

Le evidenze cliniche derivanti dagli studi con i fibrinolitici cosiddetti di terza generazione non hanno però portato innovazioni significative rispetto al GUSTO I con alteplase accelerato[5,6]. La mortalità nella popolazione anziana, infatti, raggiunge valori ad 1 anno di poco inferiori al 30%, la riperfusione completa è ottenibile solo in poco più della metà dei pazienti, la riocclusione del vaso di necrosi è descritta in alcune casistiche fino al 30% e sebbene l'emorragia cerebrale si verifichi nell'1% circa dei pazienti trombolisati è fatale in oltre la metà dei casi[6].

Dall'altro canto la rivascolarizzazione meccanica presenta limiti logistici ed organizzativi che si traducono nella perdita del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

beneficio dell'angioplastica primaria rispetto alla fibrinolisi quando questa metodica viene proposta in modo estensivo e su ampia scala con l'esecuzione della procedura anche da parte di personale medico non esperto e con l'aumentare del ritardo dall'insorgenza dei sintomi alla riapertura del vaso[7].

Le recenti conoscenze sulla fisiopatologia delle sindromi coronariche acute, in particolare il ruolo centrale delle piastrine, hanno portato a studiare gli effetti dell'associazione degli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa con i fibrinolitici a basso dosaggio. Questa combinazione terapeutica, nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST, potrebbe comportare il superamento della dicotomia esistente tra le due metodiche di rivascolarizzazione.

Effetto protrombotico dei fibrinolitici

L'aumento dello stato protrombotico durante terapia fibrinolitica è riconducibile a tre meccanismi biologici differenti. Il primo è dovuto alla liberazione di trombina dalla rete fibrinopiastrinica ad opera dei fibrinolitici; la trombina a sua volta esercita un'azione catalitica sul fibrinogeno liberando nuova trombina. L'aumentata attività trombinica durante fibrinolisi è comprovata dall'incremento della concentrazione sierica di fibrinopeptide A e del frammento protrombinico F1+2. Il fibrinopeptide A è rilasciato dal fibrinogeno quando viene trasformato in fibrina ad opera della trombina ed è quindi un marker di attività trombinica, cioè della formazione di fibrina. Il frammento protrombinico F1+2 è rilasciato dalla porzione aminoterminale della protrombina durante la sua conversione in trombina e rappresenta quindi un marker della generazione di trombina[8].

L'eparina non è in grado di annullare lo stato protrombotico che si viene ad amplificare durante terapia fibrinolitica, in quanto agisce solo sulla fase finale della cascata emocoagulativa, nella quale la trombina catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina. Infatti, durante la terapia fibrinolitica l'eparina non modifica la cinetica di rilascio del frammento F1+2, cioè non è in grado di bloccare la generazione di trombina[9].

Il secondo meccanismo responsabile dell'aumento dello stato protrombotico è di tipo aspecifico, dovuto alla liberazione di plasmina dal plasminogeno che comporta l'attivazione del fattore V e, insieme ai fattori Va, Xa e al Ca^{++}, determina sulla superficie piastrinica la liberazione di trombina dalla protrombina.

Il terzo meccanismo è rappresentato dall'attivazione delle piastrine che può avvenire tramite un'azione diretta, da parte dei fibrinolitici, o indiretta, mediata dall'aumentata generazione di trombina. Le piastrine svolgono un ruolo fondamentale nella genesi e nella progressione della trombosi coronarica. La loro attivazione comporta l'esteriorizzazione dei recettori di membrana GP IIb/IIIa in grado di legare numerose proteine adesive, la più importante delle quali è il fibrinogeno. Inizialmente il trombo è costituito da un reticolo di piastrine unite tra loro da ponti di fibrinogeno; successivamente, man mano che l'occlusione progredisce, cellule ematiche sono intrappolate nel reticolo di fibrina e il trombo diventa sempre meno sensibile ai farmaci antiaggreganti[10,11]. Le piastrine, oltre a rappresentare il substrato del trombo bianco, liberano numerose sostanze procoagulanti e proaggreganti tra le quali la più importante è l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) e la loro membrana offre una superficie fosfolipidica sulla quale i fattori della coagulazione interagiscono più efficacemente[12,13].

Effetto detrombotico degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa bloccano la via finale dell'aggregazione piastrinica indotta da qualsiasi agonista inibendo, con un effetto dose-dipendente, il legame del fibrinogeno al recettore delle piastrine attivate. Inoltre esercitano un effetto disaggregante sul trombo bianco che si traduce in un vero e proprio effetto trombolitico sugli aggregati piastrinici. Questo effetto "detrombotico" è da mettere in relazione a diversi meccanismi: differente costante di affinità degli inibitori GP IIb/IIIa e del fibrinogeno per i recettori piastrinici, ridotta liberazione da parte delle piastrine di PAI-1 del fattore XIII e dell'α-2 antiplasmina, inibizione del legame del fattore XIII e dell'α-2 antiplasmina alla fibrina e inibizione del fenomeno meccanico della retrazione del coagulo[14]. Gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa sono in grado di spiazzare il fibrinogeno nella rete fibrinopiastrinica grazie al fatto che la loro costante di affinità per i recettori GP IIb/IIIa è maggiore rispetto a quella del fibrinogeno. La ridotta liberazione di PAI-1 rende il coagulo maggiormente sensibile all'azione fibrinolitica. Il fattore XIII e l'α-2 antiplasmina sono elementi importanti per la stabilizzazione della fibrina e ridotte concentrazioni comportano una minor organizzazione del trombo, che diviene più soffice e penetrabile da parte dei fibrinolitici.

Gli inibitori GP IIb/IIIa possiedono anche altre potenziali azioni aggiuntive: effetto antiproliferativo, potenziale azione antinfiammatoria e anticoagulante. L'incremento della concentrazione di trombina indotto dalla fibrinolisi agisce non solo come stimolo protrombotico, ma comporta anche una riduzione dell'attività fibrinolitica attraverso l'attivazione proteolitica del "thrombin activatable fibrinolysis inhibitor" che inibisce la fibrinolisi.

È ipotizzabile che la stretta correlazione tra piastrine attivate e fase plasmatica della coagulazione si possa tradurre, nel caso di una potente azione antipiastrinica, in una diminuzione della generazione di trombina e in definitiva in un efficace effetto anticoagulante.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

Evidenze sperimentali

L'efficacia e la sicurezza dell'uso combinato dei fibrinolitici con gli inibitori GP IIb/IIIa sono state valutate in numerosi studi animali a partire dal 1988. Il razionale fisiopatologico di questa combinazione è rappresentato dalla presenza, dopo terapia fibrinolitica inefficace, di trombi piastrinici nelle arterie di necrosi[15] e dall'azione disaggregante degli inibitori GP IIb/IIIa. Infatti, in modelli *ex vivo*, l'azione disaggregante degli inibitori GP IIb/IIIa è comprovata da tracciati aggregometrici, nei quali l'aggiunta di adenosina difosfato a siero ricco di piastrine determina un rapido aumento della luce trasmessa, dovuta alla rapida formazione di macroaggregati piastrinici. Con la successiva aggiunta di abciximab vengono ripristinate le condizioni basali nelle quali la percentuale di luce trasmessa si avvicina allo zero a conferma della disaggregazione dei macroaggregati piastrinici determinata dall'inibitore delle GP.

Gli studi animali con infarto miocardico sperimentale, dove è stata confrontata l'efficacia dei fibrinolitici da soli o associati, anche a dosaggio ridotto, con gli inibitori GP IIb/IIIa, hanno mostrato come l'associazione determina una riperfusione completa più rapida, maggiore in termini percentuali e più stabile nel tempo rispetto alla terapia fibrinolitica standard, senza un aumento significativo delle complicanze emorragiche[16,17].

Studi clinici

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa associati a dosi piene di fibrinolitici. Il primo studio clinico pilota che ha valutato l'utilizzo degli inibitori GP IIb/IIIa durante terapia fibrinolitica è il Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI 8)[18]. È uno studio di "safety" che ha dimostrato come l'abciximab, somministrato a dosi scalari e in tempi differenti (da 3 a 15 ore dopo l'inizio del trombolitico), non comporta una maggior frequenza di complicanze emorragiche quando associato ad attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) ed eparina a dosaggi standard. Riporta, inoltre, un aumento della percentuale di pervietà coronarica alla dimissione (probabilmente per una ridotta riocclusione) e una bassa frequenza di eventi ischemici nei pazienti trattati con gli inibitori GP IIb/IIIa ad alte dosi.

Successivamente l'eptifibatide, somministrato a dosaggi differenti associati a t-PA, aspirina ed eparina, è stato valutato nell'IMPACT-AMI[19]. Nei pazienti trattati con integrilin ad alte dosi e t-PA standard è stata osservata una percentuale di riperfusione più elevata (flusso TIMI 3), una minore incidenza di riocclusione al follow-up angiografico e una riduzione del 43% del tempo medio di normalizzazione del segmento ST rispetto al gruppo di controllo.

L'associazione eptifibatide-streptochinasi è stata testata in uno studio pilota, doppio cieco con placebo, simile per disegno allo studio IMPACT-AMI. Non furono osservate differenze significative nelle percentuali di flusso TIMI 3 tra i vari gruppi; tuttavia l'incidenza di complicanze emorragiche era superiore nei pazienti trattati con eptifibatide, tanto che il braccio dello studio con l'inibitore GP IIb/IIIa ad alto dosaggio venne interrotto per un eccesso di mortalità[20].

Il Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM)[21] è un altro studio di "dose-exploration" nel quale è stata valutata, in 353 pazienti, l'associazione di lamifiban a t-PA o streptochinasi. La frequenza, la velocità e la stabilità della riperfusione dell'arteria di necrosi, valutata mediante monitoraggio del segmento ST, sono risultate maggiori nel gruppo t-PA associato a lamifiban in assenza di un aumento significativo di complicanze emorragiche.

L'analisi cumulativa di questi studi evidenzia che la velocità e la percentuale di riperfusione completa, ricavate dai dati angiografici e/o dal monitoraggio continuo del tratto ST, sono aumentate dall'associazione dei fibrinolitici agli inibitori GP IIb/IIIa. La casistica è tuttavia troppo esigua e selezionata (popolazioni a basso rischio di stroke) per estrapolare i risultati clinici sulla popolazione generale.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa associati a dosi ridotte di fibrinolitici. Il miglioramento della riperfusione ottenuto negli studi sperimentali animali con l'associazione di fibrinolitici a basso dosaggio e inibitori GP IIb/IIIa, e il rischio di complicanze emorragiche, quando tale associazione è praticata con dosaggi standard di fibrinolitico, hanno portato all'esecuzione di studi clinici di "dose-finding" e "dose-confirmation" in fase II nei quali gli inibitori delle GP sono stati associati a dosi ridotte di fibrinolitici.

Il Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 14) trial, il GUSTO V Pilot Study - Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED), già conclusi, e l'Integrilin and Reduced Dose of Thrombolytic in Acute Myocardial Infarction (INTRO-AMI) trial, attualmente in corso, sono tre studi internazionali, multicentrici, randomizzati, con complessi disegni sperimentali eseguiti allo scopo di identificare l'approccio più promettente da testare in trial di fase III.

Nel TIMI 14[22] i pazienti con infarto miocardico e sopraslivellamento del tratto ST, entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, sono stati trattati con aspirina e randomizzati a 14 differenti regimi farmacologici: alteplase accelerato a dosaggio pieno, solo abciximab e 12 diversi schemi terapeutici associati a differenti strategie di somministrazione di abciximab ed eparina, di cui 4 con dosi scalari di streptochinasi e 8 con dosi scalari di alteplase. L'endpoint principale è stata la valutazione angiografica a 90 min, mentre endpoint secondari sono stati considerati gli eventi avversi verificatisi durante il ricovero ospedaliero e nel corso del follow-up a 30

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

giorni. L'abciximab associato a dose ridotta di alteplase ed eparina ha comportato un aumento del flusso TIMI 3, rispetto all'approccio con solo fibrinolitico a dosaggio standard. La combinazione più efficace è risultata il trattamento con 50 mg di alteplase infusi in 60 min associato ad abciximab, che ha aumentato l'incidenza della pervietà del vaso di necrosi rispetto al gruppo trattato con solo alteplase (dal 43 al 72% a 60 min e dal 62 al 77% a 90 min). La terapia combinata abciximab-alteplase non ha condizionato un aumento del rischio emorragico, mentre quella abciximab-streptochinasi ha fatto registrare un inaccettabile rischio emorragico[22]. L'effetto trombolitico dell'abciximab è stato confermato nei pazienti trattati solamente con l'inibitore GP nei quali si è documentata una percentuale di riapertura del vaso di necrosi, in termini di flusso TIMI 3, del 32%, sovrapponibile a quella ottenuta con streptochinasi nel TIMI 1 e nel GUSTO 1.

Lo SPEED[23] ha confrontato, nei pazienti con infarto miocardico e sopraslivellamento del tratto ST, entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, l'abciximab da solo o in associazione a reteplase secondo 5 regimi terapeutici di fibrinolitico, a dosi scalari e a singolo e doppio bolo. Tutti i pazienti hanno assunto aspirina ed eparina a basso dosaggio. L'endpoint primario è stato la valutazione del flusso TIMI 3 nell'arteria di necrosi a 60 min; gli endpoint secondari contemplavano gli eventi cardiaci maggiori, morte e reinfarto, l'ischemia ricorrente che necessitava di rivascolarizzazione e le complicanze emorragiche a 30 giorni. Lo schema terapeutico che ha garantito una maggior percentuale di riperfusione precoce e completa è stato l'associazione dell'abciximab con il doppio bolo di 5 + 5 U di reteplase (62% di flusso TIMI 3 a 60 min). Le complicanze emorragiche sono risultate sovrapponibili tra i diversi gruppi e non dissimili dalle percentuali riportate in altri studi.

L'INTRO-AMI valuta l'efficacia di differenti dosaggi di eptifibatide associato a ridotte dosi di alteplase. L'endpoint primario è il flusso TIMI 3 a 60 min, endpoint secondari sono la risoluzione del segmento ST a 180 min e il flusso TIMI 3 a 90 min. La prima fase dello studio ha indicato che il trattamento maggiormente efficace nell'ottenere una più elevata percentuale di flusso TIMI 3 è risultato l'associazione di diversi dosaggi di eptifibatide a metà del dosaggio standard di t-PA (15 mg a bolo seguiti da 35 mg in 1 ora). Attualmente è in corso la seconda fase dello studio, cioè quella di conferma e di valutazione della sicurezza dell'associazione eptifibatide-alteplase.

Il GUSTO V[24] è il primo studio di fase III dove è stata confrontata, in 16 588 pazienti, la combinazione più promettente di abciximab e reteplase dello SPEED (t-PA 5 + 5 U in doppio bolo ed eparina a bassa dose regolata in base al peso corporeo) con il dosaggio convenzionale di t-PA in doppio bolo ed eparina a dosaggio standard. La mortalità totale a 30 giorni, endpoint primario, è risultata sovrapponibile tra i due gruppi di pazienti (5.6% terapia combinata vs 5.9% terapia standard, odds ratio 0.95, p = 0.43). Non si è osservata inoltre una differenza nell'incidenza di emorragia intracranica o stroke. Le percentuali di quasi tutte le complicanze dell'infarto miocardico (reinfarto, ischemia ricorrente e necessità di rivascolarizzazione urgente) sono risultate significativamente ridotte nel gruppo di pazienti trattati con la terapia combinata rispetto a quello con solo reteplase. La terapia combinata ha comportato tuttavia un numero maggiore di complicanze emorragiche e trombocitopenia. Questi risultati confermano come la terapia di associazione rappresenti una strategia di riperfusione alternativa che può essere impiegata con relativa sicurezza. Sono necessarie tuttavia analisi future, in particolare la valutazione della mortalità ad 1 anno, per definire i sottogruppi di pazienti nei quali l'associazione sia di sicuro vantaggio rispetto al trattamento standard.

Un'importante questione che rimane aperta è l'associazione di eparina e la sua posologia in merito al ruolo critico che essa ha nel determinare un aumento delle complicanze emorragiche[19,22-24].

Due studi di fase II appena iniziati sono l'INTEGRITI e il FASTER che si propongono di valutare, nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST, l'associazione di tenecteplase rispettivamente a eptifibatide e a tirofiban.

Preservazione del microcircolo

Un dato nuovo emerso dagli studi di associazione dei fibrinolitici a dosaggio ridotto con gli inibitori GP è rappresentato dall'elevata percentuale di ripristino e preservazione del microcircolo. In aggiunta al miglioramento della pervietà del vaso epicardico di necrosi, l'azione sinergica della terapia combinata si manifesta anche sull'integrità microvascolare, comprovata dalla rapida normalizzazione del tratto ST.

Nel TIMI 14 la normalizzazione del tratto ST si è verificata nel 59% dei pazienti in terapia combinata, rispetto al 37% del gruppo trattato con solo alteplase; anche nei pazienti con flusso TIMI 3 la percentuale di risoluzione del tratto ST è risultata maggiore nel gruppo che ha ricevuto alteplase associato ad abciximab (69 vs 44%)[25].

Nella popolazione del TIMI 14 è presente una relazione lineare diretta tra risoluzione del tratto ST e mortalità; mortalità intorno all'1% nei pazienti con risoluzione completa del tratto ST, mortalità poco superiore al 4% in quelli con risoluzione del tratto ST tra il 30 e il 70% e mortalità di circa il 5% nel gruppo con mancata risoluzione del tratto ST.

Le azioni antiaggregante e detrombotica trasformano le superfici piastrino-reattive delle placche complicate in superfici piastrino-resistenti, con riduzione dell'embolizzazione distale di aggregati piastrinici e di conseguenza del fenomeno del "no-reflow" e il mantenimento dell'integrità microvascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

Angioplastica facilitata

Il concetto di angioplastica facilitata si è diffuso in seguito agli studi in ambito interventistico che hanno mostrato una riduzione delle complicanze cardiache maggiori nei pazienti sottoposti a manovre di rivascolarizzazione dopo terapia combinata rispetto alla sola fibrinolisi[26]. La "facilitazione" deriverebbe sostanzialmente da due fattori: la riduzione della stenosi e la "passivazione" delle superfici piastrino-reattive al momento dell'angioplastica.

L'azione antipiastrinica e detrombotica degli inibitori GP da un lato riduce la stenosi bloccando la crescita e promuovendo la lisi del trombo intracoronarico e porta quindi ad un lume maggiormente favorevole per l'esecuzione della procedura di rivascolarizzazione, dall'altro, riduce il rischio della riocclusione trombotica precoce e dell'embolizzazione piastrinica distale mediante l'ottenimento di una situazione reologica ottimale.

Un ulteriore dato che emerge dagli studi in cui gli inibitori GP sono associati all'uso dello stent è il sinergismo positivo nella riduzione degli eventi cardiaci maggiori. I dati dell'Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT)[27] e dell'Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy (ESPRIT)[28] anche se si riferiscono a procedure elettive di rivascolarizzazione, evidenziano comunque questa azione sinergica. In fase acuta lo stent riduce il rischio dell'occlusione dovuta a cause meccaniche, grazie al migliore controllo delle dissezioni e al raggiungimento di maggiori dimensioni del lume del vaso, mentre gli inibitori GP IIb/IIIa prevengono le complicanze trombotiche acute attraverso la "passivazione" della placca e delle superfici protesiche.

Nello SPEED, durante il controllo angiografico, il 61% dei pazienti è stato sottoposto ad angioplastica a distanza di 62 min (valore medio) dall'inizio della terapia di riperfusione. La percentuale di successo è stata molto elevata nei pazienti con terapia combinata, variando nei diversi gruppi, anche se in modo non significativo, tra l'80 e il 90%. Inoltre l'angioplastica è stata eseguita con minor frequenza nei pazienti che avevano ricevuto il doppio bolo di abciximab associato a reteplase in quanto presentavano, al controllo angiografico iniziale, la più elevata percentuale di flusso TIMI 3 (86% a 90 min)[23]. La terapia combinata ha quindi garantito un successo elevato sia nei pazienti che per ragioni anatomiche non potevano essere sottoposti a rivascolarizzazione percutanea che nei pazienti trattati con angioplastica.

Conclusioni

Le nuove conoscenze fisiopatologiche nell'ambito delle sindromi coronariche acute, in particolare sulla composizione del trombo occludente e sul grado di compromissione del microcircolo distalmente all'occlusione trombotica, hanno permesso di spostare il bersaglio della terapia antitrombotica verso le piastrine e di chiarire i limiti terapeutici di aspirina, eparina e trombolitici. Il razionale biologico dell'associazione degli inibitori GP IIb/IIIa con dosaggi ridotti di fibrinolitici, dopo gli esiti favorevoli degli studi clinici in fase II, è stato convalidato dai risultati del GUSTO V e rappresenta quindi un ulteriore passo avanti nella terapia dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST che potrà portare al superamento della dicotomia esistente tra le due metodiche di rivascolarizzazione.

Riassunto

Numerose prove sperimentali e cliniche hanno permesso di chiarire il ruolo centrale delle piastrine nella fisiopatologia dell'infarto miocardico acuto e di comprendere i limiti della terapia fibrinolitica. La fibrinolisi agisce solo sulla componente fibrinica del trombo mentre non è efficace sulle restanti componenti quali piastrine ed eritrociti.

Gli inibitori del recettore delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa bloccano la via finale dell'aggregazione piastrinica prevenendo la formazione del trombo bianco ed esercitano anche un'azione disaggregante. L'associazione dei fibrinolitici con gli inibitori GP produce quindi un effetto sinergico nel ripristinare il flusso coronarico.

Studi clinici di fase II hanno infatti dimostrato che il trattamento combinato aumenta l'incidenza, la velocità e la durata della riperfusione del vaso epicardico e inoltre migliora la perfusione tissutale e facilita l'esecuzione di una rivascolarizzazione meccanica.

Il GUSTO V (studio di fase III) ha confermato il razionale biologico della combinazione di fibrinolitici a basso dosaggio con gli inibitori GP IIb/IIIa come strategia riperfusiva alternativa. Sono tuttavia necessarie ulteriori analisi, in particolare riguardo alla valutazione della mortalità ad 1 anno, per identificare eventuali sottogruppi di pazienti nei quali la nuova strategia farmacologica sia di sicuro vantaggio.

Parole chiave: Fibrinolisi; Infarto miocardico acuto; Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

Bibliografia

1. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987; 317: 581-8.
2. Weaver WD, Simes RJ, 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.
3. Results of the TIMI IIIB Trial. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave my-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:56:57

ocardial infarction. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89: 1545-56.
4. Verheugt FW, Meijer A, Lagrand WK, Van Eenige MJ. Reocclusion: the flip side of coronary thrombolysis. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 766-73.
5. 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.
6. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Lancet 1999; 354: 716-22.
7. Danchin N, Vaur L, Gene's 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.
8. Rapold HJ, Grimaudo V, Declerck PJ, Kruithof EK, Bachmann F. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, beta-thromboglobulin, and fibrinopeptide A before, during, and after treatment of acute myocardial infarction with alteplase. Blood 1991; 78: 1490-5.
9. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 61-8.
10. Califf RM, Topol EJ, George BG, et al. Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous tissue-type plasminogen activator fails: results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction: TAMI I trial. Circulation 1988; 77: 1090-5.
11. Fuster V, Lewis A. Conner memorial lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994; 90: 2126-46.
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50.
13. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. Circulation 1998; 97: 211-8.
14. Coller BS. Augmentation of thrombolysis with antiplatelet drugs. Overview. Coron Artery Dis 1995; 6: 911-4.
15. Falk E. Thrombosis in unstable angina: pathologic aspects. Cardiovasc Clin 1987; 18: 137-49.
16. 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.
17. Mickelson JK, Simpson PJ, Cronin M, et al. Antiplatelet antibody [7E3 F(ab')2] prevents rethrombosis after recombinant tissue-type plasminogen activator-induced coronary artery thrombolysis in a canine model. Circulation 1990; 81: 617-27.
18. Kleiman NS, Ohamn EM, Califf RM, et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy: results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 pilot study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 381-9.
19. Ohman EM, Leiman NS, Gacioch G, et al, for the IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Circulation 1997; 95: 846-54.
20. Ronner E, Van Kesteren HAM, Zijnen P, et al. Combined therapy with streptokinase and integrilin. (abstr) J Am Coll Cardiol 1998; 31: 191A.
21. The PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 2003-10.
22. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al, for the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. Circulation 1999; 99: 2720-32.
23. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Circulation 2000; 101: 2788-94.
24. 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.
25. de Lemons JA, Antman EM, Gibson M, 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.
26. Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. EPIC Investigators. Am J Cardiol 1996; 77: 1045-51.
27. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1998; 352: 87-92.
28. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2468-73.