

# ANGIOPLASTICA FACILITATA NELL'INFARTO: DOPO LA DELUSIONE DEL TROMBOLITICO, QUALI SOLUZIONI ATTENDERSI DALL'IMPIEGO DEGLI INIBITORI IIB-IIIA?

*F. Prati, F. Imola, M. Albertucci\*, M. Cera*

**Cardiologia Interventistica, Dipartimento per le Malattie dell'Apparato  
Cardiovascolare - Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma.**

**\* Chirurgia Vascolare, Dipartimento per le Malattie dell'Apparato  
Cardiovascolare - Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma.**

## **Nella terapia dell'infarto miocardico "il tempo è muscolo"**

È a tutti noto che l'infarto miocardico rappresenta la prima causa di morte nei paesi occidentali. È altrettanto risaputo che la mortalità dell'infarto è in gran parte circoscritta alle prime 2 ore dall'insorgere dei sintomi quando, nella maggior parte dei casi, non si sono ancora prestate le prime cure. Se il tempo pre-coronarico, inteso come l'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi ed il ricovero ospedaliero, assume un ruolo molto rilevante, anche il ritardo intraspedaliero nella riapertura dell'arteria responsabile dell'infarto (culprit) esercita un ruolo sfavorevole. Da queste considerazioni deriva il concetto che nell'infarto "il tempo è muscolo" e che si debba fare di tutto per ridurre il tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e la riapertura dell'arteria responsabile dell'infarto e si debba scegliere la modalità di riperfusione (angioplastica piuttosto che trombolisi) in base alla tempistica della rivascolarizzazione<sup>1,6</sup>.

L'angioplastica primaria si è imposta come la modalità ottimale nel trattamento dell'infarto miocardico acuto<sup>3,4</sup>. Va preferita alla trombolisi, per la capacità di riaprire l'arteria culprit e ripristinare un flusso adeguato in oltre il 90% dei casi contro il 60% della trombolisi, e per la capacità di abbattere il rischio di riuclusione dell'arteria trattata.

La PTCA impone tuttavia percorsi organizzativi che non tutti gli ospedali possono affrontare per garantire la ricanalizzazione della coronaria culprit nel minor tempo possibile.

De Luca et al<sup>5</sup> hanno analizzato una popolazione di 1 791 pazienti consecutivi con infarto miocardico ed hanno rilevato, all'analisi multivariata, che il ritardo alla ricanalizzazione dell'arteria culprit era una variabile indipendente predittiva della mortalità ad un anno. In particolare, ogni ritardo di 30 minuti si associava ad un rischio relativo di morte ad 1 anno pari a 1.07 (P=0.041); op-

pure, esprimendo il concetto in altro modo, si accompagnava ad un incremento di mortalità del 7.5%.

Secondo il National Registry of Myocardial Infarction <sup>6</sup>, effettuato su 2 700 pazienti infartuati trattati mediante PTCA, nel periodo compreso tra il 1994 ed il 1998, esisteva una correlazione molto chiara tra il tempo door-to-balloon (il tempo che intercorre tra l'ingresso del paziente in ospedale e la dilatazione mediante palloncino) e la mortalità intra-ospedaliera. Quest'ultima era solo del 4.2% nei pazienti con tempo door-to-balloon inferiore a 60 minuti, mentre saliva al 6.7% ed al 7.9% per tempi door-to-balloon, rispettivamente superiori ai 120 e 180 minuti.

Praticare l'angioplastica primaria ad ogni costo, preferendola alla trombolisi, anche per tempi "door-to-balloon" lunghi è ovviamente un errore grossolano. Anche le più recenti Linee Guida raccomandano la PTCA solo se si garantisce un tempo "door-to-balloon" inferiore ai 90 minuti, suggerendo invece la trombolisi nei soggetti in cui il tempo di ricanalizzazione è maggiore <sup>7</sup>.

### **L'angioplastica facilitata**

Per queste considerazioni, l'impiego di strategie di facilitazione farmacologica della PTCA, finalizzate all'apertura precoce dell'arteria culprit è stata considerata un'ipotesi molto attraente, che ha generato diversi studi sull'argomento. Il razionale per l'impiego della facilitazione farmacologica scaturisce dall'osservazione, quasi ovvia, che l'apertura precoce dell'arteria correla con la prognosi <sup>4-6</sup>.

#### ***La facilitazione mediante trombolisi***

La prima scelta terapeutica ad essere valutata è stata la facilitazione della PTCA primaria mediante la trombolisi. I risultati degli studi sull'argomento sono stati però tutt'altro che favorevoli. Il primo studio a mettere in dubbio questa strategia di facilitazione è stato il PRAGUE <sup>8</sup>. La multicentrica ha arruolato 300 pazienti suddivisi in tre bracci: trombolisi con streptochinasi, trombolisi con streptochinasi seguita da angioplastica ed angioplastica primaria non facilitata (non preceduta da trombolisi). L'end-point combinato di morte, reinfarto e ictus era statisticamente più frequente nei pazienti trattati con PTCA facilitata ( $P < 0.02$ ) ed era da ascrivere prevalentemente all'aumento del reinfarto nei soggetti pretrattati con trombolisi (7% vs. 1%;  $P < 0.03$ ).

Risultati più incoraggianti sono stati forniti dal GRACIA-2 <sup>9</sup>. Gli autori hanno confrontato l'impiego di tenecteplase, immediatamente seguito dall'angioplastica, con l'angioplastica primaria non facilitata. I risultati clinici a 6 mesi erano sovrapponibili nei due gruppi; tuttavia, nel gruppo dell'angioplastica preceduta da trombolitico, il tasso di pervietà dell'arteria culprit e di normalizzazione del tratto ST, era rilevabile in una percentuale di casi significativamente superiore.

I risultati conclusivi sulla facilitazione dell'angioplastica mediante trombolisi derivano dall'ASSENT-IV <sup>10</sup>; lo studio multicentrico era stato concepito per arruolare 4 000 pazienti, suddivisi in due gruppi; il primo che prevedeva l'uso della PTCA facilitata con tenecteplase (TNK), il secondo la PTCA non facilitata. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo l'inclusione di 1 667

pazienti, poiché si è osservata una mortalità significativamente più alta nel gruppo con tenecteplase. L'end-point primario a 90 giorni, ovvero l'incidenza complessiva di morte, scompenso cardiaco e shock cardiogeno, era significativamente più alta nel gruppo 1 (18.8% vs. 13.7%;  $P=0,0055$ ). Analizzando singolarmente gli end-points, nel gruppo 1 si constatava un aumento del tasso di morte (6.7% vs. 5.0%;  $P=0.141$ ), dello shock (6.1% vs. 4.8%;  $P=0.273$ ) e dello scompenso cardiaco (12.1% vs. 9.4%;  $P=0.078$ ). Nel gruppo 1 si osservava inoltre, rispetto al gruppo di controllo, un aumento dell'incidenza di re-infarto (6.1% vs. 3.5%;  $P=0.02$ ), di nuova rivascolarizzazione dell'arteria culprit (6.6% vs. 3.6%;  $P=0.006$ ) ed ovviamente di ictus (2.65% vs. 0.12%;  $P<0.0001$ ).

I dati clinici emersi dall'ASSENT-IV sono complessivamente contro l'impiego della trombolisi nella facilitazione dell'angioplastica. La bassa percentuale di pervietà dell'arteria culprit (vaso pervio con flusso TIMI III), rilevata solamente nel 43.5% dei casi, è sicuramente un dato deludente. Si ricorda che il principale obiettivo delle terapie di facilitazione nella terapia dell'infarto dovrebbe consistere nella riapertura precoce dell'arteria. Con un tasso di riapertura non ottimale è difficile ottenere un beneficio clinico, soprattutto se si considera che la trombolisi è responsabile di complicanze emorragiche, che incidono pesantemente sulla prognosi, come l'ictus, riportato nell'1.8% dei casi. C'è poi un altro dato che deve far riflettere; l'incidenza aumentata di re-infarto nei pazienti trattati con trombolisi. Sembra evidente che la trombolisi sistemica, quando effettuata a ridosso dell'angioplastica, determini uno stato di aumentata coagulabilità, che probabilmente favorisce la riuclusione dello stent e peggiora la funzionalità del microcircolo dopo l'angioplastica <sup>11</sup>. Nello studio ASSENT IV il tempo medio tra il bolo di TNK e l'angioplastica è stato pari a 115 minuti; evidentemente troppo ridotto. A conferma di questo dato, si è notato che nei pazienti trattati con il trombolitico negli ospedali dotati di emodinamica, il tasso di mortalità era molto più alto rispetto ai soggetti trattati con l'angioplastica senza facilitazione (odds ratio = 1.62). La proporzione si invertiva invece nei pazienti sottoposti alla lisi in ambulanza (odds ratio = 0.74), in cui la latenza tra la somministrazione del farmaco e l'angioplastica era maggiore.

### ***La facilitazione con trombolitico a dose ridotta ed inibitori glicoproteici IIb/IIIa***

L'associazione terapeutica con mezza dose di farmaco trombolitico ed inibitore IIb/IIIa potrebbe essere una valida soluzione da proporre prima dell'angioplastica primaria. La doppia terapia ha come bersaglio sia la fibrina che le componenti piastriniche del trombo occludente e, potenzialmente, dovrebbe migliorare il tasso di pervietà dell'arteria responsabile dell'infarto.

Studi condotti in passato hanno offerto dati incoraggianti <sup>12-14</sup>. In particolare, lo studio pilota SPEED <sup>12</sup> ha dimostrato che mezza dose di reteplase associato all'abciximab si accompagnava ad un tasso più elevato di pervietà dell'arteria culprit rispetto al trattamento con reteplase a dose piena (61% vs. 47%;  $P=0.05$ ) a 60-90 minuti dalla somministrazione dei farmaci.

Se i risultati della facilitazione dell'angioplastica primaria mediante trombolisi sono stati molto deludenti, l'impiego di un differente approccio terapeutico, costituito da dosaggio ridotto di trombolitico e da inibitori IIb/IIIa, ha in-

vece fornito risultati più incoraggianti. Lo studio CARESSE, recentemente presentato al congresso Europeo di Cardiologia (ESC 2007) (dati non pubblicati) ha arruolato 600 pazienti con infarto miocardico, entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi, e trattati con un dosaggio ridotto di reteplase (2 boli di 5 unità) più abciximab (bolo + infusione). I soggetti venivano successivamente randomizzati in due bracci; un primo che prevedeva l'effettuazione di angioplastica in tutti i pazienti (gruppo di facilitazione) ed un secondo che riservava l'effettuazione dell'angioplastica solamente ai soggetti in cui non erano presenti i segni clinici ed elettrocardiografici di riperfusione (gruppo rescue).

L'end-point principale dello studio a 30 giorni, l'evento composito di morte, re-infarto, ischemia refrattaria, era pari al 4.1% nel gruppo di facilitazione ed all'11.1% nel gruppo rescue ( $P=0.001$ ). Si osservava inoltre una tendenza alla riduzione della morte (3.1% vs. 4.4%) ed il re-infarto (0.3% vs. 1.7%). Non va comunque trascurato il dato relativo all'incidenza di ictus, che non veniva incluso nell'end-point composito, e che si riscontrava in una percentuale rilevante nel gruppo facilitato (1.4% vs 0.7%).

I risultati del CARESSE sono indubbiamente interessanti e propongono, nei casi in cui non sia possibile praticare l'angioplastica entro 90 minuti dalla diagnosi di infarto, l'opzione di facilitazione dell'angioplastica mediante dosaggio ridotto di trombolitico ed impiego di abciximab.

#### ***La facilitazione con gli inibitori glicoproteici IIb/IIIa***

I dati iniziali sul tasso di pervietà dell'arteria culprit, in seguito al trattamento precoce con inibitori glicoproteici IIb/IIIa sono stati incoraggianti. Il tasso di apertura risultava compreso tra il 20% ed il 35%: una percentuale tutt'altro che trascurabile, soprattutto se si considera il numero contenuto di complicanze emorragiche indotte dagli inibitori glicoproteici IIb/IIIa <sup>15,16</sup>.

I risultati migliori sono stati riportati dallo studio ADMIRAL <sup>17</sup>, che ha confrontato i risultati ottenuti con l'angioplastica preceduta dalla molecola anticorpale abciximab, con quelli dell'angioplastica non facilitata. Gli autori hanno osservato che il tasso di pervietà del vaso culprit era tre volte maggiore nel gruppo con abciximab e che vi era una tendenza alla riduzione della mortalità con abciximab a 6 mesi dall'intervento. Il farmaco risultava particolarmente efficace se somministrato in ambulanza oppure nel pronto soccorso. In contrasto con l'ADMIRAL, lo studio CADILLAC <sup>18</sup> non ha invece evidenziato alcun beneficio clinico dopo l'impiego di abciximab nel contesto dell'angioplastica primaria. L'abciximab infatti non modificava il tasso di eventi coronarici acuti nei soggetti trattati con stent. Va notato che il CADILLAC, a differenza dell'ADMIRAL, ha arruolato soggetti con infarto mediamente poco estesi e che prevedeva una somministrazione della molecola più tardiva.

I risultati ottenuti con somministrazione di abciximab nell'infarto miocardico acuto sono stati in parte replicati da studi basati sull'utilizzo di inibitori IIb/IIIa non anticorpali.

Il trial ON-TIME <sup>19</sup> è l'unico studio randomizzato ad aver valutato l'efficacia delle piccole molecole IIb/IIIa in un'ampia popolazione, che comprendeva 507 pazienti con infarto miocardico acuto. Questi ultimi sono stati randomizzati a somministrazione di tirofiban con inizio in pre-ospedalizzazione (gruppo 1), oppure a somministrazione di tirofiban in sala di emodinamica (gruppo 2). Nel gruppo 1 si osservava un incremento significativo del tasso di

ricanalizzazione dell'arteria culprit pre-intervento, definito come presenza di flusso TIMI 2 o 3 (43% dei pazienti del gruppo 1 vs 34% del gruppo 2) ( $P=0.04$ ). La prognosi tuttavia non risentiva della modalità di trattamento, essendo l'incidenza combinata di morte e reinfarto, ad un anno dall'evento, sovrapporre nei due gruppi.

Lo studio INTAMI<sup>20</sup> ha valutato l'impiego dell'eptifibatide in 102 pazienti con infarto miocardico acuto. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi; il primo prevedeva l'impiego dell'eptifibatide nel pronto soccorso (trattamento precoce); il secondo invece, l'uso del farmaco in sala di emodinamica, durante l'attesa dell'effettuazione dell'angioplastica (trattamento tardivo). L'impiego precoce del farmaco ha comportato un significativo incremento della pervietà dell'arteria pre-intervento ( $P<0.01$ ), ma non ha migliorato la risoluzione del sopraslivellamento di ST, un valido surrogato clinico.

I primi studi hanno pertanto dimostrato in modo chiaro che un impiego precoce degli inibitori IIb/IIIa è in grado di migliorare la pervietà dell'arteria culprit prima dell'angioplastica. Rimaneva tuttavia da definire se una strategia basata sull'impiego precoce dei farmaci si traducesse in un beneficio clinico.

Anche gli studi di meta-analisi pubblicati recentemente non hanno chiarito in modo definitivo se la facilitazione dell'angioplastica primaria con gli inibitori IIb/IIIa migliori la prognosi. Il primo studio di meta-analisi è stato effettuato da Montalescot et al<sup>21</sup>. Gli autori hanno analizzato 6 studi randomizzati di confronto (931 pazienti) tra l'impiego precoce e tardivo degli inibitori IIb/IIIa nell'angioplastica primaria. In tre studi è stato impiegato l'abciximab e nei rimanenti 3 il tirofiban. La percentuale della pervietà dell'arteria, valutata come flusso TIMI 2-3 era significativamente maggiore nei pazienti con trattamento precoce (41.7% vs. 29.8%;  $P<0.001$ ). Si evidenziava in questo sottogruppo una riduzione, ma non significativa, degli end-point clinici, tra cui la mortalità, che scendeva dal 4.7% al 3.4% e del re-infarto, che si riduceva dal 2.0% al 1.2%.

Più recentemente, Kelley et al<sup>22</sup> hanno analizzato in una nuova meta-analisi gli studi di confronto tra l'angioplastica primaria facilitata (con trombolitici ed inibitori IIb/IIIa) e l'angioplastica non facilitata. Gli autori hanno confermato che la facilitazione mediante trombolisi si traduce in un peggioramento della prognosi ed hanno escluso che l'impiego upstream degli inibitori IIb/IIIa migliori i risultati clinici. Va osservato che questa seconda meta-analisi includeva 9 studi, tra cui lo studio INTAMI, che non era stato considerato nella meta-analisi di Montalescot. Quest'ultimo evidenziava un'incidenza di reinfarto non trascurabile (6%) nel sottogruppo trattato con integrilin upstream. L'osservazione dei soli pazienti pre-trattati con l'inibitore glicoproteico anticorpale, l'abciximab, mostrava invece un trend migliorativo nei soggetti randomizzati alla facilitazione.

I dati lasciavano comunque un velo di incertezza, che purtroppo non è stata dissipata neppure dagli studi presentati nell'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2007) e non ancora pubblicati; il FINESSE ed il registro EUROTRANSFER, studi attesi con impazienza.

Il registro EUROTRANSFER ha confrontato i risultati ottenuti dalla somministrazione precoce e tardiva di abciximab in soggetti con infarto miocardico ST in atto, accolti in centri senza emodinamica e trasferiti in ospedali in grado di effettuare l'angioplastica coronarica. Il gruppo a somministrazione

precoce, oltre 30 minuti prima dall'effettuazione dell'angioplastica, comprendeva 727 pazienti, mentre quello con impiego tardivo (entro i 30 minuti) era composto da 359 pazienti. Nel complesso, sono stati inclusi nello studio infarti di una certa importanza, come evidenziato dalla sede anteriore dell'infarto in oltre il 45% dei casi e la presenza di diabete mellito in oltre il 15%. I risultati dello studio sono stati estremamente favorevoli all'impiego precoce dell'abciximab, a parte il rilievo di un lieve incremento dei sanguinamenti che hanno richiesto trasfusione nel gruppo precoce (2.34% vs. 1.39%;  $P=n.s.$ ). La morte intraospedaliera è risultata del 2.75% contro il 5.85% ( $P=0.012$ ) e l'associazione morte + re-infarto non fatale è risultata del 3.44% vs. 6.41% ( $P=0.03$ ). I risultati in acuto sono stati confermati anche a 30 giorni, la mortalità nel gruppo con somministrazione precoce è stata del 3.85%, mentre in quello a somministrazione tardiva si è attestata al 7.52% ( $P=0.01$ ). Infine, la morte + re-infarto a 30 giorni era del 4.95% nel primo gruppo e del 9.19% nel secondo ( $P=0.007$ ).

La somministrazione precoce di abciximab conferiva un chiaro vantaggio in termini di mortalità a 30 giorni, con una riduzione del rischio pari a 0.49 ( $P=0.011$ ). Anche dopo aver aggiustato i dati per elementi, quali l'insufficienza renale, l'angioplastica nella discendente anteriore, il sesso, il diabete, l'intervallo tra insorgenza di sintomi ed angioplastica ed infine la classe Killip, si osservava un chiaro beneficio con la somministrazione precoce del farmaco. Infatti, la mortalità a 30 giorni rimaneva ridotta in modo significativo (odds-ratio=0.44;  $P=0.007$ ). Sorprendentemente, dati così lusinghieri come quelli riportati dal registro EUROTRANSFER, non sono stati confermati dallo studio FINESSE; uno studio randomizzato sul quale si riponevano molte aspettative. Lo studio era stato disegnato su 3 000 pazienti; che venivano arruolati in tre bracci; il primo prevedeva la somministrazione di abciximab dopo l'effettuazione di coronarografia, il secondo l'impiego precoce del farmaco ed il terzo la somministrazione di una terapia combinata che comprendeva l'abciximab e mezza dose di reteplase. L'end-point principale dello studio era valutato a 90 giorni ed era un evento composto comprendente la mortalità, un nuovo ricovero per scompenso cardiaco, l'insorgenza di fibrillazione ventricolare dopo 48 ore dalla randomizzazione e trattata efficacemente e lo shock cardiogeno.

L'arruolamento dello studio è stato difficoltoso; si prevedeva il completamento del trial in 3 anni, dopo aver incluso 3 000 pazienti ma, a causa della frequenza di arruolamento molto più bassa, il FINESSE si è protratto per oltre 4 anni, senza che fossero inclusi tutti i pazienti previsti; ne sono stati infatti arruolati 2 452.

Analogamente al registro EUROTRANSFER, il FINESSE ha arruolato infarti importanti. Il disegno dello studio prevedeva infatti l'esclusione di infarti inferiori in soggetti al di sotto dei 60 anni. Inoltre, infarti ad alto rischio, considerati come anteriori oppure in soggetti oltre i 70 anni o con classe Killip>1, oppure con frequenza cardiaca all'esordio >100 b/min, erano presenti in oltre il 65% dei casi. L'end-point principale dello studio è risultato sovrapponibile nei tre gruppi, come rilevabile nella figura 1 e, analogamente, non si sono notate differenze tra gli end-point osservati singolarmente (figura 2). Anche la risoluzione del tratto ST, valutata a 60-90 minuti, e che è considerata un valido surrogato clinico, e pertanto inclusa come end-point secondario, non presentava differenze tra i 3 gruppi.

C'è da chiedersi per quale motivo i due studi che hanno affrontato lo

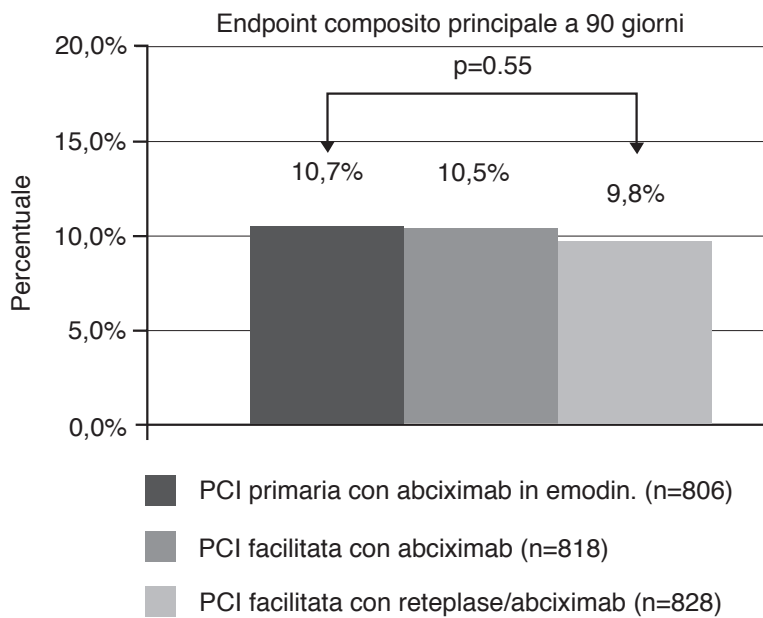


Fig. 1. Endpoint primario

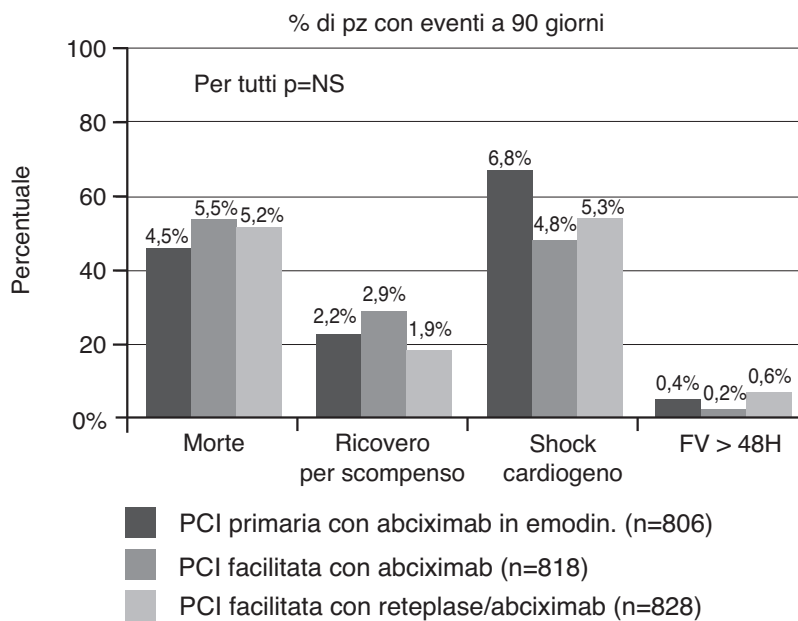


Fig. 2. Componenti dell'endpoint primario

stesso argomento, pur se con una metodologia differente, abbiano condotto a risultati così contrastanti. In realtà, esistono delle differenze tra i due studi che potrebbero in parte giustificarne la disparità. In primo luogo va osservato che, nei soggetti trattati con somministrazione precoce del farmaco, il tempo pre-coronarico e l'intervallo tra somministrazione di abciximab ed angioplastica, erano minori nel registro EUROTRANSFER. Si noti ad esempio che il tempo abciximab-angioplastica era di 75 minuti nell'EUROTRANSFER e saliva a 90 nel FINESSE. Questo elemento è di notevole importanza e si spiega facilmente, ricordando che il disegno dello studio FINESSE richiedeva una latenza di almeno un'ora tra l'impiego di abciximab e l'effettuazione dell'angioplastica. L'allungamento del tempo di effettuazione dell'angioplastica è, come già ricordato, un dato negativo, poiché è in grado di peggiorare la prognosi nei soggetti infartuati.

Un secondo elemento da considerare è che nello studio FINESSE l'inibizione dell'aggregazione piastrinica potrebbe essere stata non ottimale. Il disegno dello studio non richiedeva infatti l'infusione del farmaco dopo la somministrazione del bolo e questo elemento potrebbe tradursi in un'azione antiaggregante non ottimale, per tempi superiori ai 90 minuti dal bolo.

Infine, un altro elemento che può essere chiamato in causa è il più largo impiego di eparina a basso peso molecolare nello studio FINESSE; quest'ultima è stata infatti usata nel 31% dei pazienti, contro il 6% dell'EUROTRANSFER e, da una analisi per sotto-gruppi del FINESSE, si nota come l'eparina a basso peso molecolare peggiorasse i risultati clinici, con una odd-ratio per morte e re-infarto pari al 1.24%.

### **Lo studio FINESSE-ANGIO**

Il nostro gruppo sta conducendo un sottoprogetto del trial FINESSE, lo studio FINESSE-ANGIO, finalizzato alla valutazione angiografica della pervietà dell'arteria culprit e degli indici microcircolatori, valutati nel post-intervento. I dati, analizzati in cieco, assumono un rilievo particolare, poiché lo studio FINESSE non prevede la lettura centralizzata degli angiogrammi.

Lo studio è stato disegnato ipotizzando che la somministrazione upstream di abciximab, comporti una patency rate pre-angioplastica, valutata come flusso TIMI III, pari al 30%, mentre l'uso downstream del farmaco determini una percentuale di flusso TIMI III del 20%. Secondo l'ipotesi statistica formulata, con una potenza dell'80% ed una significatività dello 0.05%, dovrebbero essere studiati 626 pazienti.

Al congresso ESC 2007, i dati parziali del FINESSE-ANGIO sono stati inclusi nella presentazione dello studio FINESSE. La figura 3 sintetizza quanto emerso dalla lettura dei primi 200 casi ed indica che la somministrazione precoce di abciximab non comporta un incremento del flusso TIMI III, ma tende ad aumentare la percentuale del flusso TIMI II, che cresce dal 12 al 23%.

Per tale motivo, la patency rate intesa come somma di flusso TIMI II e TIMI III, appare aumentata nei soggetti del gruppo con somministrazione precoce. Ovviamente, nel gruppo upstream con reteplase ed abciximab, l'incremento della patency rate è ben più marcato. La figura 4 illustra i risultati microcircolatori, ottenuti dopo la procedura e valutati come TIMI frame count e myocardial blush. Si noti che, pur essendo questi dati preliminari limitati ad



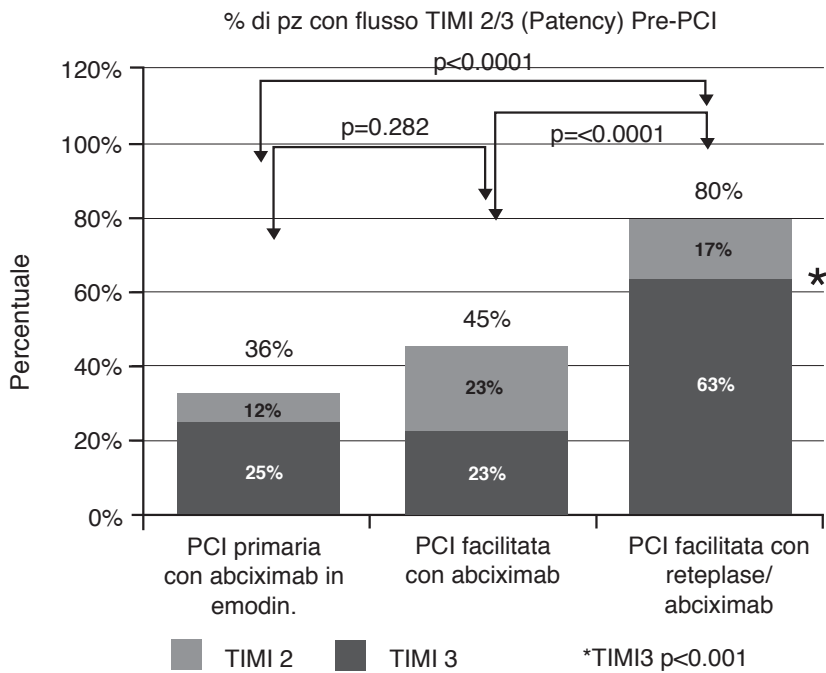


Fig. 3. TIMI Flow in IRA Pre-PCI: Prati RHR Core Lab Analysis - Risultati preliminari (n=198)

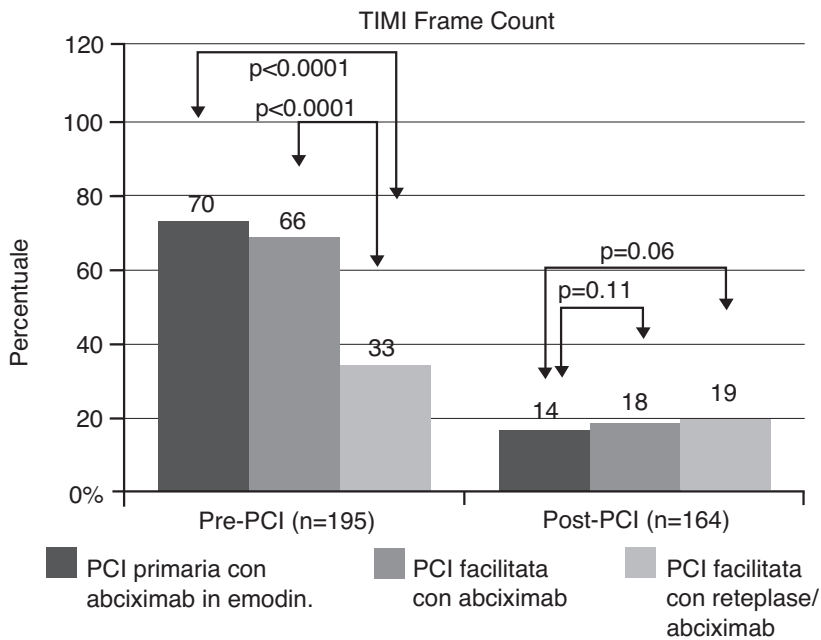


Fig. 4. TIMI Frame Count corretto: Prati RHR Core Lab Analysis - Risultati preliminari

1/3 dei casi, l'impiego upstream del reteplase determina un peggioramento della perfusione quasi significativo. Il dato non sorprende ed è in linea con quelli emersi dallo studio ASSENT-IV, condotto con facilitazione dell'angioplastica mediante il trombolitico TNK a dose piena. Nel FINESSE, rispetto all'ASSENT-IV, il tempo tra la somministrazione della terapia e l'angioplastica è risultato inferiore (90 minuti vs. 115 minuti). È ormai chiaro che in un intervallo temporale così breve, il trombolitico esercita un'azione protrombotica che, come dimostrato dal FINESSE-ANGIO, comporta un peggioramento degli indici di perfusione post-procedurali. Evidentemente, l'effetto si manifesta anche quando la dose del trombolitico viene dimezzata.

Sorprendentemente, questo dato è presente anche nei pazienti trattati solo con abciximab upstream. È possibile che l'iniziale beneficio derivante dall'aumento della patency rate pre-intervento, ottenuto nei pazienti sottoposti al trattamento di facilitazione, venga annullato dal peggioramento degli indici microcircolatori successivi all'angioplastica. Queste prime osservazioni devono ovviamente essere confermate dai dati definitivi, ottenuti a completamento dello studio. I dati conclusivi, su oltre 600 pazienti, verranno presentati al congresso Conoscere e Curare il Cuore 2008.

## Conclusioni

L'impiego della facilitazione dell'angioplastica primaria rimane un'ipotesi attraente.

La facilitazione mediante l'impiego di trombolitico a dose piena non è una soluzione da perseguire, come dimostrato in modo chiaro dallo studio ASSENT IV. L'aumentata coagulabilità indotta dal trombolitico nelle prime ore dall'assunzione del farmaco, ostacola i risultati dell'angioplastica.

Gli inibitori glicoproteici potrebbero costituire una valida soluzione, poiché aumentano il tasso di pervietà della coronaria responsabile dell'infarto, senza aumentare l'incidenza di eventi emorragici cerebrali. È verosimile che, effettuando la procedura di angioplastica con tempi ridotti rispetto alla somministrazione dell'abciximab (l'unico studiato in modo estensivo in questo contesto clinico), si possa ottenere un beneficio clinico, come indicato dallo studio EUROTRANSFER.

Per i soggetti in cui non è possibile praticare l'angioplastica entro 90 minuti dalla diagnosi di infarto, si potrebbe considerare una strategia di angioplastica facilitata dall'impiego combinato di trombolitico a dose ridotta ed inibitore glicoproteico, come praticato nello studio CARESSSE. Sono comunque necessari altri studi di confronto, su casistiche più numerose, per confermare la validità di questa soluzione terapeutica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G.* A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1886-89
- 2) *DeWood MA, Spores J, Notske R, et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902

- 3) *Keeley EC, Boura JA, Grines CL*. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20
- 4) *Stone GW, Gersh BJ*. Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet* 2006; 367:543-46
- 5) *De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM*. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-25
- 6) *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; 283:2941-47
- 7) *Antman E, Hand M, Armstrong PW et al*. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 117: in press
- 8) *Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H*. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21:823-831
- 9) *Fernandez Aviles F*. GRACIA-2 trial results. Oral presentation at ESC 2003, Vienna, 31 aug-3 sept 2003
- 10) *ASSENT IV investigators*. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-78
- 11) *Merlini PA, Gugno M, Rossi ML et al*. Activation of the contact system and inflammation after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:822-25
- 12) *Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al*. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1489-96
- 13) *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
- 14) *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
- 15) *Prati F*. La facilitazione dell'angioplastica coronarica dopo un infarto. Esistono strategie alternative? *Atti XXIII Simposio "Conoscere e curare il cuore"*. Firenze, Marzo 2006; 179-185
- 16) *Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al*. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1879-85
- 17) *Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al*. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1895-1903
- 18) *Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al*. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-966
- 19) *Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, et al*. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25:837-846
- 20) *Zeymer U, Zahn R, Schiele R et al*. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency

before primary percutaneous intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (IN-TAMI) pilot trial. *Eur Heart J* 2005; 26:1971-77

- 21) *Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al.* Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2004; 292:362-366
- 22) *Keeley EC, Boura J, Grines C.* Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367:579-88