

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

Filippo Ottani*§, Barbara Bresciani§, Luigi La Vecchia*, Luca Favero*,
Alessandro Fontanelli*, Marcello Galvani**§

*Divisione di Cardiologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, **Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni,
§Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Cardiologica "M.Z. Sacco", Forlì

Key words:
Iib/IIIa Inhibitors;
Myocardial infarction;
Platelets; Thrombolysis.

The best conventional fibrinolytic regimens succeed in restoring unimpeded coronary flow (i.e., TIMI grade 3 reperfusion) in only about 50% of lytic-eligible patients. In experienced hands, percutaneous coronary intervention (angioplasty + stent implantation) can restore TIMI 3 flow in more than 80% of patients; however, it is not universally available, and usually cannot be performed as promptly as fibrinolytic therapy. Researchers now recognize that one key reason fibrinolytic therapy fails is that it does not adequately address the role of platelets in both the initial formation and post-treatment recurrence of coronary thrombus activated, aggregating platelets at the site of plaque fissure or rupture form the core ("white" clot) of an intracoronary thrombus. The platelets contribute to the further development of a meshwork of fibrin, thrombin, and entrapped blood cells ("red" clot), which usually makes up the bulk of an occlusive coronary thrombus.

Plasminogen activators, such as alteplase and reteplase, lyse fibrin in the red thrombus but leave the platelet-rich core intact. The glycoprotein (GP) Iib/IIIa antagonists abciximab, tirofiban, and eptifibatid bind to GP Iib/IIIa receptors on the surfaces of activated platelets. By preventing the receptors from binding to fibrinogen (and, hence, to each other) GP Iib/IIIa inhibitors block the "final common pathway" to platelet aggregation.

Combining fibrinolysis with GP Iib/IIIa blockade to treat acute myocardial infarction could, theoretically, yield a number of benefits. It would attack both red and white components of the occlusive thrombus, help suppress the thrombotic rebound effect of fibrinolytics by preventing platelet activation in response to newly exposed thrombin, improve reperfusion and microvascular flow, reduce the incidence of postfibrinolytic hemorrhagic stroke (currently ~1%) if combination therapy permits use of lower dosages of fibrinolytic agents. Two phase II trials of fibrinolytic therapy plus GP Iib/IIIa blockade have recently been reported. In TIMI 14, the reduced-dose combinations of alteplase plus abciximab produced TIMI 3 rates higher than the control group. In the TIMI 14 reteplase substudy, TIMI 3 flow rates with reteplase at 90 min was 70% for standard dose reteplase alone, 70% for reteplase 5 IU + 5 IU plus abciximab, and 77% for reteplase 10 IU + 5 IU plus abciximab. In the SPEED pilot study the highest TIMI 3 rates was seen with the regimen of 5 IU + 5 IU double-bolus reteplase plus abciximab (54 vs 47%). The findings of both the SPEED and TIMI 14 trials were incorporated into the design of the large (~17 000 patients) GUSTO V mortality trial, which compared standard reteplase therapy with abciximab plus low-dose reteplase. Unfortunately, the results did not confirm the favorable angiographic findings of the phase II trials reported above, because the two strategies showed the same mortality rate at 30-day follow-up. The present review will try to shed light on the "dark side of the moon" of the association between Iib/IIIa inhibitors and fibrinolytic drugs in order to understand the unexpected GUSTO V results, now matched by the ASSENT-3 disappointing results with tenecteplase plus abciximab.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 544-554)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 14 marzo
2002; accettato il 21
marzo 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Filippo Ottani

Divisione di Cardiologia
Ospedale San Bortolo
Viale Rodolfini, 36
36100 Vicenza
E-mail:
ottanif@omf.dsnet.it

*"If you don't know
where you're going
every path will take you there"*
Antico proverbio pellerossa

L'infarto miocardico acuto con presentazione elettrocardiografica a ST sopraslivellato (IMAST \uparrow) rimane, nonostante gli importanti progressi terapeutici, una delle principali sfide della cardiologia moderna. L'evento critico per poter ridurre la morbi-

dità e la mortalità nell'IMAST \uparrow è il ripristino rapido, duraturo e completo del flusso (flusso TIMI 3; Tab. I) nella coronaria responsabile (IRA)¹. La streptochinasi (SK)^{2,3} e l'attivatore tissutale del plasminogeno (r-TPA)⁴ si sono dimostrati assai efficaci a tale scopo, determinando una riduzione di mortalità inversamente proporzionale al tempo di trattamento. Infatti, nei pazienti che vengono trattati entro 60 min dall'inizio dei sintomi (*golden hour*) la morta-

Tabella I. Classificazione del flusso coronarico secondo la scala TIMI.

Flusso	Grado TIMI
Flusso anterogrado con pronto e normale riempimento del vaso coronarico	3
Opacizzazione completa del vaso ma con rallentato riempimento distale	2
Esile flusso con opacizzazione incompleta del vaso	1
Assenza totale di flusso	0

lità può essere ridotta anche del 50%². Nondimeno, la terapia fibrinolitica presenta una serie di limitazioni che rendono ragione della sua inefficacia nel determinare il ripristino di un flusso adeguato in circa il 40% dei casi e della sua incapacità di prevenire la riuclusione in un altro 10-20% dei casi⁵. Alcune di queste limitazioni derivano dal fatto che i farmaci fibrinolitici sono potenzialmente dotati della capacità di attivare le piastrine e di interagire con la cascata coagulativa, in senso protrombotico, principalmente tramite, anche se non solo, la liberazione di trombina legata a frammenti di fibrina. Il tentativo di migliorare tale trattamento si è dapprima concentrato sullo sviluppo di agenti litici di terza generazione, con risultati però deludenti, che hanno indotto a pensare che si sia raggiunto un tetto di efficacia non più superabile con la sola terapia litica^{6,7}. L'attenzione della ricerca si è allora rivolta al potenziamento della terapia aggiuntiva, ed in particolare a quella antiplastrinica. La presente rassegna focalizzerà l'attenzione specificatamente sul recente sviluppo dell'associazione tra agenti fibrinolitici e antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), cercando di metterne in luce il razionale, i vantaggi potenziali e pratici ed i punti d'ombra, che sono emersi dagli studi fino ad ora condotti.

Fisiopatologia delle piastrine nell'infarto miocardico acuto con presentazione elettrocardiografica a ST sopraslivellato

Le piastrine giocano un ruolo fondamentale nel determinismo dell'IMAST[↑] e nella riuclusione dell'IRA dopo riperfusione. Dopo la rottura e/o l'erosione del cappuccio fibroso della placca instabile, le piastrine aderiscono al collagene del subendotelio esposto, interagendo con il fattore di von Willebrand, e formando un "tappeto" che ricopre il tratto di endotelio distrutto (Fig. 1A). In seguito, il rilascio di varie sostanze trombogeniche dà inizio all'attivazione piastrinica. Il trombossano A₂, l'adenosina difosfato e la serotonina, contenute nei granuli densi delle piastrine, così come l'epinefrina e la trombina circolanti in-

ducono modificazioni conformazionali nei recettori di membrana GP IIb/IIIa, attivandoli e determinando, mediante autoamplificazione del processo iniziale, l'aggregazione massiva delle piastrine mediante l'interazione con il ligante naturale circolante ovvero il fibrinogeno (trombo bianco), nonché l'intrappolamento degli eritrociti nel reticolo di fibrina (trombo rosso), formatosi per stabilizzare l'iniziale trombo bianco. L'endotelina, rilasciata dalle cellule endoteliali circostanti, insieme con le sostanze sopramenzionate, determina una vasocostrizione locale che potenzia in senso trombogenico il microambiente creato a livello della lesione ulcerata⁸. Le piastrine formano quindi il "core" della trombosi occlusiva coronarica e, sebbene la componente bianca del trombo sia più piccola della componente rossa, entrambe sono state direttamente visualizzate all'angioscopia⁹. La componente piastrinica della trombosi è assai resistente ai farmaci fibrinolitici e ciò è dovuto non solo al fatto che le piastrine si compattano in aggregati non aggredibili dai farmaci fibrinolitici, ma anche al fatto che esse sono ricche in inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), il più potente inibitore della fibrinolisi e quindi dei farmaci fibrinolitici. In aggiunta, l'azione dei farmaci fibrinolitici, dissolvendo il reticolo di fibrina, libera trombina legata a frammenti di fibrina, che risulta protetta dall'azione inibitrice svolta dall'eparina e può fungere da potente stimolo per ulteriore aggregazione di piastrine. Più esse aggregano e più il PAI-1 viene rilasciato con la creazione di un circolo vizioso sfavorevole all'azione del fibrinolitico (Fig. 1B). Gli effetti antiaggreganti dell'aspirina sulle piastrine, nella fase iperacuta dell'infarto miocardico acuto, sono sostanzialmente modesti, sebbene l'associazione con la SK si sia dimostrata superiore in termini di riduzione di mortalità, rispetto al solo fibrinolitico³. Al momento attuale, quindi, l'antiaggregazione nell'IMAST[↑] presenta un ampio margine di miglioramento. La scoperta che il recettore GP IIb/IIIa rappresenta la via finale comune dell'aggregazione piastrinica, qualsivoglia sia lo stimolo attivatore, e la successiva scoperta di farmaci in grado di inibire la sua azione ha aperto nuove possibilità terapeutiche nel trattamento delle sindromi coronariche acute. Se tali vantaggi sono ormai consolidati nel trattamento delle sindromi coronariche acute senza ST[↑], nell'ambito dell'IMAST[↑] essi sono ancora più potenziali che definiti. Lungo la catena della riperfusione dell'IRA⁵, vi sono però numerosi potenziali bersagli, quali la dissoluzione del trombo con ripristino di flusso TIMI 3, la riperfusione del microcircolo e la prevenzione della riuclusione, che rappresentano punti di attacco ideali per una più potente azione antiplastrinica quale quella esercitata dalla somministrazione dei GP IIb/IIIa in associazione al fibrinolitico. In via del tutto teorica, il miglioramento di tutti questi punti dovrebbe tradursi in una riduzione della mortalità.

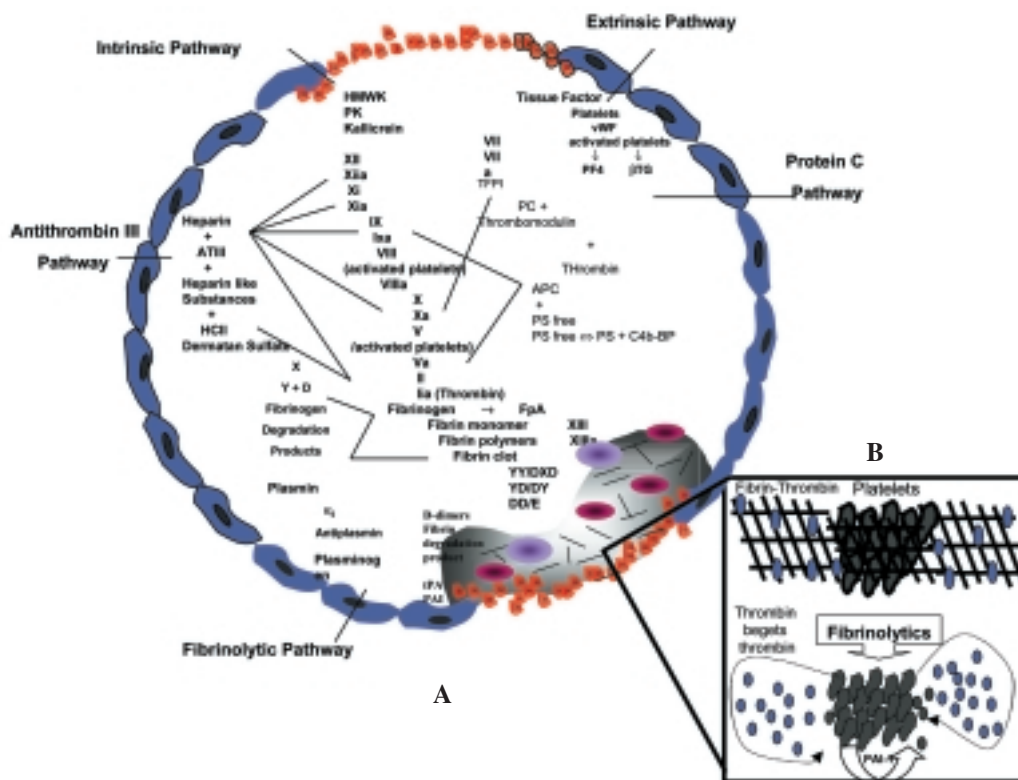


Figura 1. A: diagramma schematico della cascata coagulativa all'interno della coronaria. Le proteine inattive (cioè i precursori) sono indicati con numeri romani, mentre la formata attivata è indicata mediante aggiunta in basso a destra della lettera a (in accordo con gli standard internazionali). Esistono due vie di attivazione indipendenti, il sistema di contatto ("via intrinseca", a sinistra) ed il sistema fattore tissutale-mediato ("via estrinseca", a destra). Le due vie convergono a livello dell'attivazione del fattore X e portano alla generazione di trombina, la quale trasforma il fibrinogeno in fibrina. Queste reazioni sono regolate dall'antitrombina, la quale forma complessi con tutte le proteasi seriniche eccetto il fattore VII, e dal sistema proteina C ed S, che inattiva i fattori V e VIII. La parte in basso a destra della figura illustra la formazione di un trombo fibrinico, sovrapposto ad un monolayer di piastrine, nel quale si vanno ad intrappolare sia leucociti che eritrociti. **B:** effetto protrombotico della terapia fibrinolitica. Dopo terapia fibrinolitica, avviene l'esposizione di trombina libera, che in modo autocatalitico genera ulteriore trombina e promuove un'ulteriore aggregazione piastrinica. Le piastrine stesse sono a loro volta resistenti alla terapia fibrinolitica e rilasciano grandi quantità di inibitori dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), che è il più potente antagonista della fibrinolisi. APC = proteina C attivata; C4b-BP = proteina legante il fattore 4 del complemento; FpA = fibrinopeptide A; HC = cofattore eparinico; HMWK = kallikreina ad alto peso molecolare; PC = proteina C; PF4 = fattore piastrinico 4; PK = proteasi K; PS = proteina S; TFPI = inibitore del fattore tissutale; tPA = attivatore tissutale del plasminogeno; vWF = fattore di von Willebrand; BTG = beta-tromboglobulina.

Miglioramento della ripercuzione del vaso epicardico responsabile dell'infarto miocardico acuto (approccio pervietà-centrico)

La ripercuzione dell'IRA è il risultato della positiva e complessa combinazione di una serie di fattori che, con un eccesso di semplificazione possiamo indicare in: 1) fattori fisiopatologici, legati al tipo di lesione, alla sua dinamica occlusiva ed all'"età" della trombosi; 2) fattori terapeutici, legati al tipo di farmaco fibrinolitico, alla terapia aggiuntiva e alle loro interazioni con le piastrine e la cascata emocoagulativa.

Fisiopatologia della lesione coronarica. Tra le possibili cause di mancata ricanalizzazione dell'IRA vi è la severità della lesione aterosclerotica sottostante la trombosi ed in particolare il cosiddetto "disastro di placca", ovvero un'ostruzione meccanica della coronaria danneggiata legata ad un'erniazione del materiale della placca rotta nel lume vasale¹⁰. Tale evento appare essere piuttosto raro, ma non rarissimo, interessando probabilmente il 5% dei pazienti che soffrono di IMAST[↑].

Recentemente è stato suggerito che, anche l'attivazione dell'enzima carbossipeptidasi determinata dagli agenti fibrinolitici, sembra essere in grado di interferire in modo negativo con la lisi efficace della trombosi coronarica¹¹.

Farmaci fibrinolitici, terapia aggiuntiva e interazioni con le piastrine e la coagulazione. Studi angiografici di pervietà. Dopo la validazione dell'efficacia del trattamento fibrinolitico rispetto al placebo^{2,3}, il passo successivo è stato quello di dimostrare come, farmaci in grado di determinare una maggiore pervietà dell'IRA, fossero anche in grado di determinare una riduzione più elevata di mortalità a 30 giorni. Questo è stato l'obiettivo dello studio GUSTO I e del suo sottostudio angiografico^{1,4}. In effetti, i pazienti trattati con r-TPA hanno mostrato una percentuale di TIMI 3 a 90 min significativamente superiore rispetto all'SK (54 vs 33%, p < 0.05), con una differenza pari al 21%, che, nello studio principale, si è tradotta in una riduzione relativa di mortalità del 15% (6.1 vs 7.1%, p < 0.001).

Più di recente, la ricerca farmacologica ha sviluppato nuovi farmaci litici, somministrabili in bolo, più potenti dello stesso r-TPA che è stato considerato il *gold standard* di confronto in una serie di studi angiografici di “pervietà”. Il reteplase (r-PA) nello studio RAPID II¹², ha determinato una più elevata percentuale TIMI 3 nell’IRA rispetto all’r-TPA (60 vs 45%, $p < 0.05$). Il tenecteplase (TNK), invece, nello studio TIMI 10B¹³, ha dimostrato una capacità di ripercussione dell’IRA equivalente a quella dell’r-TPA (62.7 vs 62.8% a 90 min, $p = NS$). Il lanoteplase (n-PA) infine, nello studio angiografico InTIME 1¹⁴ ha documentato, per la dose di 120 kU/kg, una percentuale di flusso TIMI 3 a 90 min (60 vs 51%) lievemente superiore all’r-TPA.

Tuttavia, nessuno dei nuovi fibrinolitici, nei grandi trial comparativi di mortalità, si è dimostrato superiore all’r-TPA. Per r-PA e n-PA la differenza di mortalità, sebbene in misura minima (circa 0.2% in termini assoluti), è stata addirittura a sfavore, impedendo un’inequivocabile asserzione di equivalenza rispetto all’r-TPA^{6,7}. Al contrario, il TNK, in uno studio di equivalenza specificamente disegnato, ha dimostrato di essere appunto “equivalente” al *gold standard*, mostrando la stessa percentuale di mortalità dell’r-TPA¹⁵.

Due considerazioni importanti emergono dall’analisi di questi dati, ovvero: a) la relazione tra pervietà dell’IRA epicardico e mortalità non è affatto lineare come si era stati portati a ritenere. Al contrario, è necessaria una differenza sostanziale (allo stato attuale dei dati disponibili non inferiore al 20%) tra nuovo e vecchio farmaco perché ci si possa attendere una riduzione assoluta di mortalità dell’1% equivalente ad una riduzione relativa del 15%¹; b) gli studi di pervietà hanno il limite di essere molto complessi e costosi e pertanto riguardanti necessariamente casistiche limitate, i cui risultati possono essere inficiati da un’elevata variabilità spontanea legata al campionamento, anche se l’impatto negativo di ciò può essere ridotto dal riportare gli intervalli di confidenza (fino ad oggi appannaggio di pochi studi).

È evidente quindi che gli studi angiografici di per sé devono essere condotti in modo molto accurato con ipotesi *a priori* chiaramente formulate, metodologicamente corretti, con il calcolo di un’adeguata potenza, randomizzazione dei pazienti, raccolta e trattamento dei dati in cieco per non dare adito a “pericolose e costose fughe in avanti” organizzando trial di fase III basati su retroterra angiografici poco solidi¹⁶.

L’associazione tra recettore glicoproteico IIb/IIIa e fibrinolitici. L’esecuzione dell’angiografia a 60-90 min ha dimostrato che l’IRA si presenta già pervia, con un flusso TIMI 3, nell’8-10% dei pazienti con IMAST¹⁷. La somministrazione precoce di abciximab in pronto soccorso comporta un miglioramento della frequenza di ripercussione che varia dal 18% ottenuto nello studio GRAPE¹⁸, fino al 32% dello studio TIMI 14¹⁹, con una media che si aggira intorno al 25%. Da soli, quindi,

i GP IIb/IIIa risultano del tutto insufficienti nel determinare una ripercussione ottimale, e, comunque, pur sempre inferiori al meno efficace dei fibrinolitici, ovvero l’S_K che nel sottostudio angiografico del GUSTO I, ha riportato una percentuale di flusso TIMI 3 pari al 33%¹.

L’associazione di un farmaco fibrinolitico con un GP IIb/IIIa è stata pionieristicamente esplorata da Kleiman et al.²⁰ in un gruppo di 60 pazienti trattati con r-TPA, aspirina, eparina (gruppo di controllo) e dosi crescenti di anticorpo monoclonale 7E3 (precursore dell’abciximab). La pervietà angiografica (somma di flusso TIMI 2 e TIMI 3) risultò superiore nei “trattati” rispetto ai pazienti di controllo (56 vs 92%), senza un incremento delle complicanze emorragiche. L’inibizione ottimale delle piastrine venne ottenuta con una dose in bolo di 0.25 mg/kg.

Lo studio IMPACT-AMI ha esteso questo concetto iniziale trattando 180 pazienti con una dose piena di r-TPA e randomizzandoli poi a placebo oppure a dosi crescenti di eptifibatide. Il trattamento con GP IIb/IIIa si rivelò capace di aumentare la percentuale di TIMI 3 dal 39% nel gruppo di controllo, al 66% nel gruppo che ricevette la dose più alta di eptifibatide (180 µg/kg seguiti da un’infusione per 24 ore di 0.75 µg/kg/min)²¹. Tendenzialmente, gli eventi clinici avversi erano favorevolmente ridotti in questi primi studi dalla terapia di associazione, sebbene a ciò si accompagnasse un modesto incremento degli episodi di sanguinamento.

In tempi più recenti, tre studi hanno testato tale associazione farmacologica, riducendo però la dose di fibrinolitico somministrato, in modo da massimizzare la ripercussione a fronte del contenimento dei fenomeni emorragici entro i limiti accettati clinicamente, derivati dai grandi trial farmacologici dei primi anni ’90.

L’associazione tra r-PA e abciximab è stata valutata nello studio SPEED²², costituito da una fase di “dose-finding” e da una fase di conferma della dose selezionata. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati a un dose piena di r-PA (10 UI + 10 UI a 30 min di distanza), abciximab da solo e vari regimi di combinazione tra i due farmaci. L’angioplastica era incoraggiata, persino se all’angiografia a 60-90 min era presente una ripercussione completa dell’IRA con flusso TIMI 3. Dalla fase di “dose-finding” è stato selezionato lo schema di associazione r-PA 5 UI + 5 UI con dose piena di abciximab, ovvero bolo di 0.25 mg/kg + infusione di 12 ore di 0.125 µg/kg/min.

Lo studio TIMI 14¹⁹ ha valutato l’associazione tra il fibrinolitico *gold standard*, cioè, l’r-TPA e l’abciximab a dose piena (bolo di 0.25 mg/kg + infusione di 12 ore di 0.125 µg/kg/min). La fase di “dose-finding” dello studio, ha enucleato come adeguata l’associazione di mezza dose di r-TPA, ovvero 50 mg somministrati secondo lo schema di 15 mg in bolo e.v. e 35 mg in infusione in 1 ora, abciximab a dose piena associato ad una dose ridotta (60 UI/kg come bolo seguita da un’infusione di 7 UI/kg/ora) di eparina non frazionata e.v.

Lo studio TIMI 14, impiegando il fibrinolitico *gold standard*, ha dimostrato di riperfondere, a 90 min, il 78% dell'IRA con un flusso TIMI 3 (intervallo di confidenza-IC 95% 65-85), con un "delta" del 16% rispetto al braccio di controllo (62% di flusso TIMI 3) che approssima i valori che si ritiene possano traslarsi in una significativa riduzione della mortalità in trial di adeguate dimensioni.

Al contrario, lo studio SPEED ha mostrato solo un modesto incremento di flusso TIMI 3 legato alla terapia di associazione rispetto al dosaggio standard di r-PA. La dose di 5 UI + 5 UI di r-PA da associare all'abciximab nella fase B di confronto con il trattamento standard, ha dimostrato di determinare una percentuale di flusso TIMI 3 a 90 min pari al 54%, con un differenza del 7% (non statisticamente significativa, $p = 0.39$) rispetto al 47% determinato dal dosaggio standard. Solamente combinando i pazienti della fase A di "dose-finding" con quelli della fase B si ottiene una differenza del 14% in termini di flusso TIMI 3 che raggiunge la formale significatività statistica ($p = 0.05$). Tuttavia questo modo di procedere, ovvero la combinazione di risultati derivanti da una fase di "dose-finding", usualmente in aperto, con risultati derivanti da una fase di confronto, usualmente in cieco, è già stata in passato oggetto di aspra critica, in quanto rappresenta un'evidente forzatura metodologica¹⁶. A conferma ulteriore, si sono poi aggiunti i risultati del braccio r-PA dello studio TIMI 14, che hanno documentato solo un lieve incremento di pervietà dell'IRA (73 vs 70%) in termini di flusso TIMI 3 a 90 min da parte della dose di 5 UI + 5 UI associata a GP IIb/IIIa rispetto al fibrinolitico a dosaggio pieno²³.

È necessario, infine, sottolineare un'importante caratteristica comune ad entrambi gli studi, ovvero il fatto che la riduzione estrema dei dosaggi di eparina non frazionata (30 UI/kg in bolo + infusione di 4 UI/kg/ora) ha determinato un declino tendenziale della percentuale di flusso TIMI 3 nell'IRA, confermando il dato che un'adeguata azione antitrombinica deve essere presente nella strategia riperfusiva di questo tipo di pazienti.

L'associazione di SK e abciximab si è rivelata, invece, una strada non perseguibile, a causa dell'elevata incidenza di eventi emorragici gravi determinati da tale associazione^{19,24}.

Per quanto riguarda altri GP IIb/IIIa, si sono resi di recenti disponibili in letteratura i dati dello studio INTRO AMI che ha associato la somministrazione di eptifibatide con r-TPA. Nella fase di comparazione, l'eptifibatide, somministrato come doppio bolo di 180/90 (a distanza di 10 min) seguiti da un'infusione di 2.0 µg/kg, associato ad r-TPA (schema di 15 mg in bolo seguiti da 35 mg in 1 ora) ha ottenuto una percentuale di riperfusione dell'IRA superiore al trattamento standard (TIMI 3 a 60 min, endpoint primario, 56%, IC 95% 45-67, vs 40%, IC 95% 29-51, $p = 0.04$ e TIMI 3 a 90 min, 62%, IC 95% 51-73, vs 54%, IC 95% 42-66, $p = 0.11$). Tuttavia era stato sufficiente allungare a 30 min la distanza tra il primo ed il secondo bolo di eptifi-

batide per perdere la significatività tra l'associazione ed il trattamento standard (42 vs 40% a 60 min e 53 vs 54% a 90 min).

Lo studio ENTIRE TIMI 23²⁵, i cui dati sono stati resi noti di recente, ma non ancora pubblicati per esteso, ha valutato l'associazione tra la mezza dose di TNK ed abciximab a dose piena in associazione sia con eparina non frazionata che con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina). Indipendentemente dall'antitrombinico associato, l'associazione tra TNK e abciximab ha dimostrato, in termini di riperfusione dell'IRA, una capacità sovrapponibile alla dose piena di TNK più eparina non frazionata (flusso TIMI 3 a 60 min: 52% TNK dose piena vs 48% TNK metà dose + abciximab con eparina non frazionata; e 52% TNK dose piena vs 52% TNK metà dose + abciximab con eparina a basso peso molecolare).

Piastrine, coagulazione e farmaci fibrinolitici. I farmaci fibrinolitici differiscono in modo marcato tra di loro per quanto riguarda la fibrino-specificità, la potenza di lisi del trombo e la resistenza al PAI-1. L'interazione tra piastrine e fibrinolitici è un punto importante per un'efficace riperfusione farmacologica, ma ancora con molti aspetti oscuri da chiarire.

Streptochinasi. Gli studi *in vitro* ed *in vivo* degli effetti della SK sulle piastrine hanno prodotto risultati contrastanti. La fibrinogenolisi indotta dalla SK, con relativo consumo di fibrinogeno e di proteine adesive coinvolte nel processo di aggregazione associati agli effetti diretti dei prodotti di degradazione del fibrinogeno, è ritenuta da alcuni autori implicata nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica causata da tale agente fibrinolitico²⁶. Tuttavia alcuni autori hanno descritto un'aumentata capacità di aggregazione delle piastrine dopo SK, legata sia ad un'azione di anticorpi anti-SK²⁷ sia tramite un'azione plasmino-mediata²⁸.

Attivatore tissutale del plasminogeno. Studi *in vitro* hanno dimostrato che i trombi ricchi di piastrine sono resistenti all'azione litica dell'r-TPA, sia mediante meccanismi PAI-1 mediati che non PAI-1 mediati²⁹⁻³⁵, quali l'attivazione plasmino-indotta. Dati derivanti da studi *in vivo* hanno suggerito che l'r-TPA induce l'aggregazione delle piastrine^{36,37}, ma che tale effetto può essere adeguatamente antagonizzato dalla somministrazione di GP IIb/IIIa³⁸.

Reteplase. L'influenza dell'r-PA sulle piastrine si limita a pochi studi. La sua somministrazione sembra determinare un incremento dell'espressione della P-selectina, dei recettori GP IIb/IIIa e delle molecole di adesione piastrine-endotelio^{37,39}. Assai importante risulta il fatto che dopo r-PA gli indicatori di attività piastrinica, siano assai più elevati alla 24^a ora dalla somministrazione del farmaco, rispetto a quanto accade dopo somministrazione di r-TPA⁴⁰.

Tenecteplase. Il TNK ha una resistenza 80 volte maggiore all'azione del PAI-1 rispetto all'r-TPA e, nel modello di coniglio, presenta un'efficacia 13 volte superiore nel lisare i trombi ricchi in piastrine⁴¹. Il TNK inoltre non induce potenziamento dell'aggregazione piastrinica collagene-indotta rispetto all'r-TPA⁴². Questa capacità di non interferire con le piastrine potrebbe rendere ragione di un minor numero di riocclusioni dopo efficace riperfusione dell'IRA, viste con il TNK⁴³. In sostanza la somministrazione di TNK in bolo non avrebbe significativi effetti procoagulanti al contrario di quanto accade per la SK e l'r-TPA⁴³.

Sebbene l'interazione tra farmaci fibrinolitici e piastrine sia ancora ampiamente da chiarire, è evidente che i diversi farmaci fibrinolitici si comportano in modo differente tra di loro rispetto all'interazione con le piastrine, ed i regimi trombolitici futuri dovranno tenere in considerazione farmaci che influiscano il meno possibile sull'attività piastrinica. Infatti, nello studio GUSTO III⁶, ad esempio, la mortalità a 30 giorni è risultata la medesima sia nel gruppo trattato con r-PA che in quello che ha ricevuto r-TPA. Questo dato è risultato inaspettato, dato che l'r-PA era risultato superiore all'r-TPA dal punto di vista angiografico¹², ma ciò potrebbe trovare una spiegazione, almeno parziale, proprio nel fatto che l'r-PA attiva in grado assai maggiore le piastrine di quanto non accada con l'r-TPA, cosicché il flusso epicardico a 90 min potrebbe non traslarsi in un adeguato flusso sanguigno di nutrimento per i miociti, che è ciò che veramente conta.

La riperfusione del microcircolo

In questi ultimi anni, il ruolo del microcircolo, ovvero la sua persistente ostruzione durante l'infarto miocardico acuto, è emerso come il dato che può fornire una spiegazione plausibile della discrepanza rilevata tra riperfusione dell'IRA e sopravvivenza. In altri termini, la presenza di flusso TIMI 3 nell'IRA non assicura di per sé una adeguata perfusione del microcircolo, ovvero un flusso nutritivo efficace per il miocita. Ito et al.⁴⁴, utilizzando l'ecocardiografia, hanno infatti documentato che almeno un quarto dei pazienti con flusso TIMI 3 non presenta adeguata perfusione a livello tissutale (*no-reflow phenomenon*).

In seguito altri autori sono giunti alle stesse conclusioni, con metodiche differenti, dimostrando anche che il fenomeno si lega ad un incremento di mortalità, reinfarto e insufficienza ventricolare sinistra^{45,46}. Il "no-reflow" è tuttavia un fenomeno multifattoriale che riconosce una fisiopatologia complessa dove concorrono una molteplicità di fattori. Tra gli altri, il fenomeno della microembolizzazione di frammenti di coagulo lisati, di frammenti di placca aterosclerotica ed aggreganti piastrinici dopo efficace fibrinolisi farmacologica o meccanica può concorrere in modo significativo alla sua realizzazione e, come conseguenza, al rilievo di

dissociazione tra un adeguato flusso nel vaso epicardico e assenza di flusso nel microcircolo della zona infartuata⁴⁷. Il materiale rilasciato in circolo proveniente dal trombo lisato, conserva poi un potente effetto procoagulante che può concorrere ad autoamplificare a cascata il fenomeno.

Anche in questo caso, l'associazione tra farmaci fibrinolitici e GP IIb/IIIa ha un suo solido razionale teorico in quanto riduce la dose di fibrinolitico, riducendo l'azione procoagulante, e al contempo potenziando al massimo l'azione diretta a contrastare le piastrine, concorrendo a ridurre i fenomeni di aggregazione che possono "intasare" il microcircolo.

Molte metodiche sono state impiegate per valutare la presenza effettiva di un'efficace riperfusione a livello tissutale, ma l'ECG di superficie a 12 derivazioni è tra queste, il metodo più semplice ed accessibile a qualsiasi reparto di cardiologia. Il riscontro della risoluzione > 70% del soprallivellamento del tratto ST-T rispetto alla situazione basale si è dimostrato un indice di efficace ripristino della perfusione a livello tissutale. Inoltre, la categorizzazione della risoluzione del soprallivellamento del tratto ST-T in tre classi, indicate come completa (> 70%), parziale (> 30%, < 70%) e assente (< 30%) all'ECG a 12 derivazioni registrato 90 min dopo l'inizio della terapia fibrinolitica, si correla alla prognosi a 30 giorni. Al gruppo con risoluzione completa dell'ST-T compete, infatti, la minore incidenza di mortalità⁴⁸.

L'aggiunta di abciximab alla terapia fibrinolitica ha dimostrato, nei pazienti con flusso TIMI 3 nell'IRA, di aumentare in modo significativo la risoluzione del soprallivellamento del tratto ST-T⁴⁹, suggerendo un beneficio addizionale in termini di perfusione miocardica e, in ultima analisi, di salvataggio di tessuto. Nel braccio r-PA del TIMI 14²³ invece l'associazione tra abciximab e r-PA (due diverse dosi ridotte, ovvero 5 UI + 5 UI e 10 UI + 5 UI) è stata paragonata al regime standard di 10 UI + 10 UI di r-PA e la risoluzione completa del soprallivellamento del tratto ST-T è risultata significativamente migliorata dalla somministrazione della dose più alta di r-PA associata ad abciximab (68 vs 48%, $p < 0.05$) mentre nessuna differenza si è registrata tra la dose più bassa e il regime standard di r-PA (44 vs 48%, $p = NS$).

Il problema della sicurezza

Tuttavia, in termini di emorragie la combinazione di r-PA 10 UI + 5 UI più abciximab paga un tributo elevato in termini di emorragie maggiori rispetto al regime standard (12 vs 4%) con un 3% di emorragie intracraniche verso nessun evento nel gruppo controllo. Più sicura la dose ridotta che ha presentato la stessa incidenza di emorragie maggiori manifestata dal regime fibrinolitico standard²³.

Il problema della sicurezza della terapia combinata appare molto importante, alla luce dei risultati forniti

dai nuovi trombolitici nei grandi studi di mortalità. In generale, tutti i nuovi farmaci, hanno mostrato un'incidenza delle emorragie intracraniche sovrapponibile all'r-TPA^{6,15}, tranne l'n-PA che ha dimostrato una frequenza di eventi inaccettabilmente alta (1.13 vs 0.64%, $p = 0.004$)⁷. Tuttavia, nella coorte dei pazienti di età ≥ 75 anni l'r-PA ha dimostrato un significativo incremento delle emorragie intracraniche, pari al 44%, rispetto all'r-TPA, mentre il TNK ha dimostrato di ridurre la frequenza degli eventi emorragici cerebrali nello stesso tipo di pazienti rispetto al trattamento standard (1.72 vs 2.62%, $p = 0.18$). Il dato più significativo è costituito dal fatto che questa frazione di pazienti è in continuo incremento andando dal 15-18% dei soggetti inclusi nei grandi studi clinici, fino al 25% dei pazienti trattati nel "mondo reale" come documenta il registro emiliano-romagnolo AI-CARE 2, recentemente completato (Ottani F., dati non pubblicati).

Per quanto riguarda la terapia di associazione con gli inibitori del GP IIb/IIIa, è apparso chiaro dai risultati del TIMI 14 che l'uso di SK è associato ad un'inaccettabile frequenza di sanguinamenti, probabilmente legato alla riduzione marcata della concentrazione del fibrinogeno e alla generazione dei prodotti di degradazione della fibrina¹⁹. Probabilmente la riperfusione con SK può essere migliorata dall'associazione di un inibitore diretto della trombina come la bivalirudina, visto che questa combinazione può comportare un minore rischio di emorragie intracraniche, come dimostrato nel trial HERO-2, recentemente completato⁵⁰.

Per quanto riguarda invece l'r-TPA più abciximab, l'esperienza derivante dal TIMI 14 indica che, in generale, l'incidenza di emorragie intracraniche è stata dell'1.9% (IC 95% 0.5-7.4). Per quanto riguarda il TNK, i recenti dati dello studio ENTIRE TIMI 23 hanno riportato un'incidenza media di emorragia intracranica di circa l'1.5%. Tuttavia i dati di sicurezza su numeri piccoli, come quelli degli studi angiografici, vanno presi con estrema cautela, poiché nel braccio di "controllo" del TIMI 23 i pazienti trattati con dose standard di TNK non hanno mostrato alcuna emorragia intracranica.

È comunque chiaro che è necessario contenere quanto più possibile il rischio di tali eventi e a tal fine è necessario sviluppare ulteriori strategie, specialmente per le categorie a maggior rischio come le donne, gli anziani ed i pazienti con ridotto peso corporeo. Un'opzione potrebbe essere la marcata riduzione o l'abolizione del bolo di eparina, dato che esso aumenta il rischio di sanguinamenti ma non incrementa la percentuale di TIMI 3 dell'IRA, ma principalmente svolge il suo ruolo nel prevenire la riocclusione dell'IRA. Tuttavia, appare chiaro proprio dai dati del TIMI 14 che vi è un trend verso la riduzione della percentuale di flusso TIMI 3 dell'IRA (69%, IC 95% 56-79) nella terapia di associazione abciximab + r-TPA, quando le dosi di eparina e.v. sono state ridotte ad un bolo di 30 UI/kg e ad un'infusione oraria di 4 UI/kg¹⁹.

Il fenomeno della riocclusione

Il fenomeno della riocclusione, che oscilla tra il 5 ed il 30% dei pazienti dopo avvenuta riperfusione dell'IRA rappresenta un fatto estremamente negativo, sia che si manifesti clinicamente come reinfarto, sia che si manifesti in modo silente, poiché comporta un significativo incremento di eventi avversi a breve e medio termine⁵¹⁻⁵⁴. Dati al riguardo sugli effetti dell'associazione dei GP IIb/IIIa e del fibrinolitico semplicemente non esistono.

La "quadratura" del cerchio: i grandi trial di mortalità

È chiaro che gli studi randomizzati di grandi dimensioni sono il solo mezzo per fornire adeguate validazioni basate sull'evidenza al fine di affermare che una nuova terapia è più efficace della vecchia terapia. Proprio al fine di validare la terapia associativa tra GP IIb/IIIa e farmaci fibrinolitici è stato disegnato e condotto lo studio GUSTO V⁵⁵.

Non ci soffermeremo sui risultati principali dello studio GUSTO V, adeguatamente riassunti nell'articolo di Vandoni et al.⁵⁶, piuttosto non è affatto sorprendente né tantomeno inaspettato che lo studio sia, nel suo complesso, risultato negativo.

Svariate ragioni, che abbiamo cercato di elencare, facevano presagire un risultato deludente, a cominciare dalla scelta del fibrinolitico, ovvero l'r-PA. Infatti, per quanto riguarda la mortalità, una riduzione dello 0.3% a favore dell'associazione corrisponde casualmente proprio alla differenza del 7% di flusso TIMI 3 dimostrata nello studio pilota SPEED²². Inoltre, l'r-PA ha una modesta fibrinospecificità, che si colloca a metà strada tra la SK e l'r-TPA, e l'associazione di dosi elevate con GP IIb/IIIa, ha di conseguenza potenzialità emorragiche non trascurabili, come è emerso nello studio TIMI 14 con la dose di 10 UI + 5 UI²³. Tra le altre, quindi, tale ragione ha motivato la scelta della metà dose di 5 UI + 5 UI, ma proprio questa decisione conservativa ha condizionato in partenza il risultato.

L'efficacia ottenuta sugli outcome non fatali, primo fra tutti l'incidenza di reinfarto, è stata assai pubblicizzata, motivando ciò con il fatto che oggigià ottenere una significativa riduzione di mortalità è difficilissimo e quindi è necessario espandere gli obiettivi che debbono confluire nell'endpoint finale. Tuttavia, non bisogna dimenticare che proprio l'"endpoint reinfarto" è stato valutato dai ricercatori dei singoli centri e non da un comitato aggiudicatore centrale, come si converrebbe per garantire uniformità di giudizio, tra l'altro proprio in un momento in cui i criteri per fare diagnosi di infarto sono in fase di ridefinizione⁵⁷. Pertanto, quello che avrebbe dovuto essere un punto di forza appare semmai come una debolezza intrinseca dello studio.

In generale, tuttavia, tutti gli eventi ischemici secondari sono risultati ridotti dalla terapia combinata.

Infatti sia l'ischemia ricorrente (11.3 vs 12.8%, $p = 0.004$) che l'uso di interventi di rivascolarizzazione percutanea a 7 giorni (25.4 vs 27.9%, $p < 0.0001$) sono risultati percentualmente inferiori tra i pazienti trattati con l'associazione farmacologica. Tale risultato positivo viene però parzialmente oscurato dalla maggiore incidenza di sanguinamenti gravi, 2 volte più probabili nel braccio r-PA + abciximab (1.1 vs 0.5%, $p < 0.0001$). Proprio a tale riguardo, il dato di mortalità nei pazienti al di sopra dei 75 anni è stato migliore nel braccio randomizzato a trattamento standard (17.9 vs 18.3%) e ciò si spiega con l'interazione negativa tra l'età avanzata e l'incidenza di emorragia intracranica (evento per lo più fatale) che si è osservato in questa sottopopolazione nel braccio randomizzato a terapia di associazione (2.1 vs 1.1%, $p = 0.07$). L'unica nota realmente positiva deriva dall'analisi della mortalità nel sottogruppo di infarto miocardico acuto anteriore che ha visto ridurre gli eventi fatali a 30 giorni dello 0.9% assoluto (7.6 vs 8.5%, $p = 0.17$), suggerendo che i pazienti a più alto rischio possono trarre un reale beneficio da un'aggressiva terapia piastrinico-fibrinolitica.

Per quanto riguarda il TNK, gli unici dati di mortalità disponibili derivano dallo studio ASSENT-3, recentemente pubblicato⁵⁸. Anche in questo caso si è registrato un risultato deludente, che i più hanno salutato come atteso, dopo il "flop" del GUSTO V.

Tuttavia l'ASSENT-3 come studio merita alcune considerazioni: 1) esso è stato disegnato come uno studio "esplorativo" per valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse strategie associative di riperfusione farmacologica; 2) in nessun modo vi era la potenza necessaria per valutare differenze di mortalità, avendo ogni braccio arruolato poco più di 2000 pazienti, per cui le variazioni registrate tra le differenti strategie sono del tutto legate alla variabilità spontanea del campionamento e potrebbero essere lette da destra a sinistra (ovvero alla rovescia) che non cambierebbe nulla delle conclusioni dello studio. La concordanza mostrata dalla terapia associativa di TNK ed eparina e.v. nel ridurre il reinfarto, sebbene interessante, è inficiata dalle stesse identiche limitazioni dello studio GUSTO V, poiché anche in questa occasione mancava il comitato aggiudicatore centralizzato.

Due considerazioni finali, comuni ad entrambi gli studi meritano di essere fatte, ed entrambe non sono certo di secondaria importanza. La prima compete al fatto che entrambi gli studi hanno randomizzato i pazienti ad un tempo medio di circa 3 ore dall'inizio dei sintomi, cui poi lo studio ASSENT-3 ha aggiunto altri 30 min circa prima di somministrare dei GP IIb/IIIa con il fibrinolitico. Tempi così lunghi sono ovviamente il motivo principale per cui non si riescono ad ottenere reali vantaggi da alcun tipo di farmaco, poiché è verosimile che la stragrande maggioranza dei pazienti abbia già completato il danno miocardico, legato principalmente all'impossibilità di riperfondere adeguatamente

il microcircolo. È, infatti, importante ricordare che il fenomeno del "no-reflow" riconosce anche altre cause oltre alla microembolizzazione distale. L'edema tissutale, il danno endoteliale, la leucostasi e la reazione infiammatoria secondaria hanno un ruolo importante che si correla al tempo di occlusione⁵⁹. Anche in presenza di una terapia fibrinolitica più aggressiva quale quella di associazione con GP IIb/IIIa, il tempo totale di ischemia rappresenta l'ostacolo principale per l'effettivo raggiungimento di una riperfusione completa che interessa sia l'IRA che il microcircolo e nutra quindi adeguatamente il tessuto. Infatti, quando si è già instaurato un danno esteso, poiché è trascorso molto tempo dall'inizio dei sintomi, la possibilità di ottenere un'adeguata perfusione tissutale diviene un obiettivo pressoché impossibile, indipendentemente dalla strategia riperfusiva impiegata. Il problema "tempo" rimane pertanto centrale nell'ambito del trattamento dell'IMAST[†], indipendentemente dalle strategie riperfusive, farmacologiche o meccaniche, utilizzate.

Secondo punto, nessuno dei due studi ha incluso un braccio di controllo che prevedesse di valutare l'associazione tra i GP IIb/IIIa con l'r-TPA, ovvero il fibrinolitico di "riferimento", che è pur sempre il farmaco che ha fornito i risultati angiografici più brillanti quando somministrato in associazione¹⁹.

Poiché nelle singole associazioni testate la dose ridotta di fibrinolitico con dose piena di GP IIb/IIIa non è risultata superiore al "placebo", nel tentativo di slatentizzare un "effetto di classe" dell'associazione sull'incidenza degli eventi, abbiamo metanalizzato i dati derivanti da tutti gli studi disponibili fino ad ora. Come riportato nella figura 2, oltre 21 000 pazienti sono risultati analizzabili, con un'incidenza generale di morte a 30 giorni pari al 5.8% (1245 decessi su 21 140 trattati). La differenza assoluta di mortalità è risultata pari allo 0.1% a favore del trattamento di associazione con un odds ratio di 0.99 (IC 95% 0.88-1.11, $p = 0.61$). Anche metanalizzando i vari studi ed incrementando il campione non emerge nessuna tendenza a favore della terapia associativa.

Conclusioni

I deludenti risultati forniti dalla terapia di associazione costituita da metà dose di trombolitico + GP IIb/IIIa nello studio GUSTO V non sono da considerarsi inaspettati alla luce del "background" derivante dagli studi di fase II condotti utilizzando l'r-PA, quale agente fibrinolitico.

Al contrario, per quanto riguarda il TNK, i dati derivanti dallo studio ASSENT-3 non possono ritenersi in alcun modo conclusivi. Studi di mortalità di adeguata potenza sono infatti necessari per definire il ruolo di questo fibrinolitico in associazione con GP IIb/IIIa.

La terapia di associazione costituita da metà dose di trombolitico + GP IIb/IIIa non è risultata una strategia

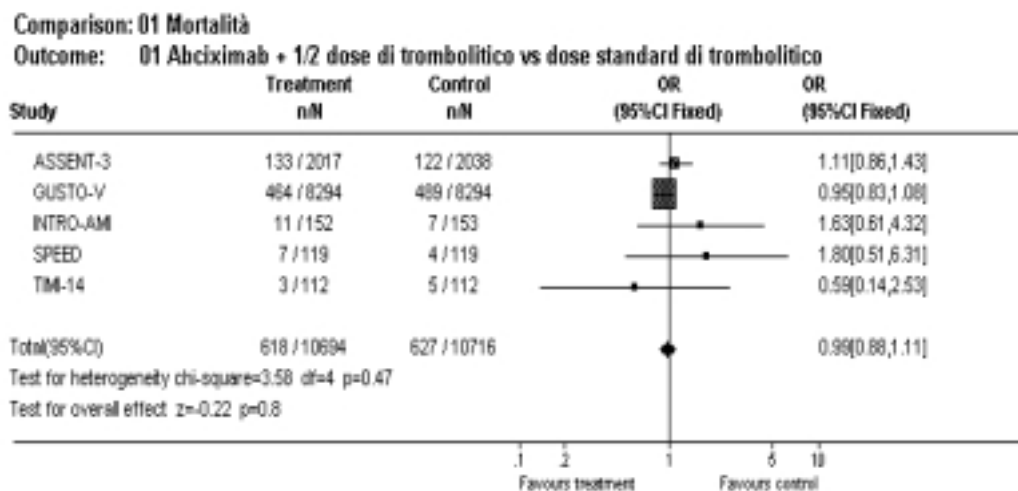


Figura 2. Metanalisi degli studi pubblicati sugli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa associati a metà dose di farmaco fibrinolitico come unica strategia di ri-perfusione del vaso responsabile dell'infarto miocardico acuto. Il grafico mostra che non vi è vantaggio alcuno, in termini di mortalità, rispetto alla terapia fibrinolitica con dose standard. CI = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

migliore della terapia standard, e quindi il suo utilizzo non può essere raccomandato in modo “generalizzato” nel trattamento dell'IMAST[↑].

In particolare tale terapia di associazione non è indicata nel sottogruppo di pazienti con età > 75 anni, per l'elevato rischio di sviluppare emorragie intracraniche fatali. È ragionevole suggerire che strategie farmacologiche che si basino su fibrinolitici dal profilo di sicurezza maggiore, quali la SK, associati ad un regime anticoagulante che utilizzi antitrombinici diretti quali la bivalirudina siano da ritenersi più indicati in questa coorte di pazienti. Quando disponibile, la ri-perfusione dell'IRA catetere-mediata sembra rappresentare la soluzione più adeguata.

Al contrario l'“outcome” dei pazienti a rischio più elevato, come quelli con infarto miocardico acuto anteriore, appare favorevolmente influenzato dall'uso della terapia di associazione, indicando ancora una volta che non esiste un'unica terapia valida per tutti, ma che il profilo di rischio del paziente, adeguatamente stratificato, rappresenta l'elemento determinante al fine di scegliere la strategia ri-perfusiva più appropriata in termini di costo-beneficio nei pazienti con IMAST[↑].

Insieme ad un'adeguata stratificazione di rischio del paziente con infarto evolvente a presentazione con ST[↑], che a tutt'oggi manca, il dato maggiormente negativo che emerge da tutti gli studi randomizzati degli ultimi 10 anni consiste nei tempi ancora estremamente lunghi (in media ≥ 3 ore) che intercorrono tra l'inizio dei sintomi e la somministrazione di un'adeguata terapia ri-perfusiva del vaso occluso.

Riassunto

I regimi fibrinolitici convenzionali sono in grado di ripristinare con successo il flusso coronarico (flusso TIMI 3) in circa il 50% dei pazienti. In mani esperte,

l'angioplastica coronarica con impianto di stent è in grado di ottenere il medesimo risultato in più dell'80% dei pazienti; tuttavia, tale tipo di trattamento non è applicabile su larga scala ed, usualmente, ha tempi di accesso più lunghi rispetto a quelli del trattamento fibrinolitico. È attualmente riconosciuto che una delle ragioni del fallimento della fibrinolisi è legato al fatto che essa non antagonizza adeguatamente l'attivazione piastrinica, favorendo anzi l'aggregazione piastrinica. Gli attivatori del plasminogeno, quali alteplase e reteplase, lisano, infatti, la fibrina nel trombo rosso ma lasciano intatto il core ricco di piastrine. Gli antagonisti della glicoproteina (GP) IIb/IIIa abciximab, tirofiban, ed eptifibatide legandosi al recettore GP IIb/IIIa sulla superficie delle piastrine attivate, bloccano la via finale comune che porta all'aggregazione piastrinica.

La combinazione del trattamento fibrinolitico con gli inibitori GP IIb/IIIa nell'infarto miocardico acuto potrebbe, teoricamente, apportare dei benefici. Potenzialmente è in grado di agire sia sulla componente rossa che su quella bianca del trombo occlusivo, di inibire il “rebound” trombotico determinato dagli agenti fibrinolitici ostacolando l'attivazione piastrinica provocata dalla trombina libera, di migliorare la ri-perfusione ed il flusso microvascolare, di ridurre l'incidenza di stroke emorragica postfibrinolitico (attualmente dell'1% circa).

Due studi di fase II che prevedono la combinazione di tali due regimi terapeutici sono stati recentemente pubblicati. Nel TIMI 14, la combinazione di dosi ridotte di alteplase ed abciximab ha prodotto un tasso di flusso TIMI 3 superiore a quello del gruppo di controllo. Nel TIMI 14 reteplase “substudy”, il tasso di flusso TIMI 3 a 90 min con reteplase era del 70% per la dose standard, del 70% per reteplase 5 UI + 5 UI più abciximab e del 77% per reteplase 10 UI + 5 UI più abciximab.

Nello studio pilota SPEED i tassi più alti di flusso TIMI 3 sono stati osservati con il regime di 5 UI + 5 UI doppio-bolo di reteplase più abciximab (54 vs 47% del

“controllo”). I risultati degli studi SPEED e TIMI 14 sono stati utilizzati per il disegno dello studio di mortalità GUSTO V condotto su circa 17 000 pazienti, che ha paragonato il trattamento standard con reteplase con abiciximab più basse dosi di reteplase. Sfortunatamente, i risultati non hanno confermato i confortanti dati angiografici degli studi di fase II sopra riportati, poiché le due strategie hanno mostrato lo stesso tasso di mortalità al follow-up a 30 giorni. La presente rassegna cercherà di far luce sui lati oscuri dell'associazione tra inibitori GP IIb/IIIa ed agenti fibrinolitici per meglio comprendere gli inattesi risultati dello studio GUSTO V, a cui attualmente fanno da sfondo i deludenti risultati dello studio ASSENT-3 condotto con tenecteplase più abciximab.

Parole chiave: Infarto miocardico; Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa; Piastrine; Trombolisi.

Bibliografia

1. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1: 397-401.
3. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
4. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
5. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 87: 1792-805.
6. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
7. The InTIME-II Investigators. Intravenous nPA for the treatment of infarcting myocardium early: InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 371-9.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
9. Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, et al. Angiographic evaluation of atherosclerotic plaques: validation with histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1-6.
10. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
11. Redlitz A, Nicolini F, Malucky J, Topol E, Plow E. Inducible carboxypeptidase activity. A role in clot lysis in vivo. *Circulation* 1996; 93: 1328-30.
12. Bode C, Smalling R, Berg G, et al. 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. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996; 94: 891-8.
13. Cannon C, Gibson C, McCabe C, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2805-14.
14. den Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al. Evaluation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation* 1998; 98: 2117-25.
15. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. ASSENT-2 Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
16. Catella-Lawson F, FitzGerald G. Confusion in reperfusion. Problems in the clinical development of antithrombotic drugs. *Circulation* 1997; 95: 793-5.
17. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
18. van den Merkhoff L, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1528-32.
19. Antman E, Giugliano R, Gibson C, et al. Abciximab facilitates the rate and the extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
20. Kleiman N, Ohman M, Califf R, 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.
21. Ohman E, Kleiman N, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrelin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997; 95: 846-54.
22. 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.
23. Antman E, Gibson C, de Lemos J, et al. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. *Eur Heart J* 2001; 21: 1944-53.
24. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AAJ, et al. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 377-86.
25. TIMI 23 Investigators. ENTIRE TIMI 23: final results. 2002: www.clinicaltrialresults.com
26. Gouin I, Lecompte T, Morel M, et al. In vitro effect of plasmin on human platelet function in plasma. Inhibition of aggregation caused by fibrinogenolysis. *Circulation* 1992; 85: 935-41.
27. Vaughan D, van de Houtte E, Declercq P, et al. Streptokinase induced platelet aggregation. Prevalence and mechanism. *Circulation* 1991; 84: 84-91.
28. Montrucchio G, Bergerone S, Bussolino F, et al. Streptokinase induces intravascular release of platelet activating fac-

- tor in patients with acute myocardial infarction and stimulates its synthesis by cultured human endothelial cells. *Circulation* 1993; 88: 1476-83.
29. Lefebvre P, Cohen I. Effects of platelets and plasma on fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 237-41.
 30. Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K, et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1071-5.
 31. Ho C, Wang S. Serial thrombolysis related changes after thrombolytic therapy with tPA in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1990; 58: 331-41.
 32. Hiatt M. Thrombolytic therapy with streptokinase, urokinase, and tissue plasminogen activator in a patient with suspected acute myocardial infarction: a decision analysis. *Cardiology* 1999; 91: 243-9.
 33. Terres W, Umnus S, Mathey D, Bleiteld W. Effects of streptokinase, urokinase, and recombinant tissue plasminogen activator on platelet aggregability and stability of platelet aggregates. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 471-7.
 34. Karlberg K, Chen J, Hagerman I. Streptokinase, but not tissue plasminogen activator, attenuates platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1993; 234: 513-9.
 35. Abdelouahed M, Hatmi M, Helft G, Emadi S, Elalamy I, Samama MM. Comparative effects of recombinant staphylokinase and streptokinase on platelet aggregation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 815-7.
 36. Rapold H, Grimaudo V, Declerck P, et al. 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.
 37. Gurbel P, Dalesandro M, Serebruany V. Reteplase but not alteplase affects early soluble PECAM-1 and P-selectin release in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998; 80: 725-31.
 38. Coulter S, Cannon C, Ault K, et al. High levels of platelet inhibition with abciximab despite heightened platelet activation and aggregation during thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 14. *Circulation* 2000; 101: 2690-5.
 39. Serebruany V, Gurbel P, Shustov A, et al. Heterogeneity of platelet aggregation and major surface receptor expression in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 398-405.
 40. Gurbel P, Serebruany V, Shustov A, et al. Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment. GUSTO-III Investigators. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1466-73.
 41. Keyt B, Paoni N, Refino C, et al. A faster acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proct Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3670-4.
 42. Benedict C, Refino C, Keyt B, et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995; 92: 3032-40.
 43. De Marco E, Andreotti F, van de Greef W, et al. The absence of a procoagulant effect after TNK-t-PA: a comparison with streptokinase and rT-PA. *Cardiologia* 1998; 43: 1209-13.
 44. 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.
 45. Wu K, Zerhouni E, Judd R, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-72.
 46. Neuman F, Biasini 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.
 47. Rezkalla S, Kloner R. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-62.
 48. Schoeder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-91.
 49. de Lemos J, Antman E, Gibson C, et al. Abciximab improves both epicardial and myocardial reperfusion in ST elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
 50. White H, for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. 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.
 51. Meijer A, Verheugt F, Werter C, Lie K, van der Pol J, van Eenige M. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; 87: 1524-30.
 52. Ohman E, Califf R, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-91.
 53. Hsia J, Hamilton W, Kleiman N, et al. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
 54. Barbash G, Birnbaum Y, Bogaerts K, et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001; 103: 954-60.
 55. Topol EJ, for 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.
 56. Vandoni P, Poli A, Fetiveau R, Cafiero F, D'Urbano M, De Servi S. Infarto miocardico acuto ST sopra: associazione tra inibitori delle glicoproteine e trombolitico? Pareri a confronto. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 539-43.
 57. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
 58. 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.
 59. Kloner R, Ganote C, Jennings R. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.