

FILTRI, SISTEMI DI ASPIRAZIONE E FARMACI: COME MIGLIORARE I RISULTATI DELL'ANGIOPLASTICA PRIMARIA

P. Angioli, K. Ducci, G. Falsini, S. Grotti, F. Lüstro, L. Bolognese

**Unità Operativa Malattie Cardiovascolari,
Ospedale "San Donato", Arezzo.**

L'angioplastica coronarica è considerata il trattamento riperfusivo di scelta nell'infarto miocardico acuto (IMA) se praticato entro limiti temporali definiti e da operatori esperti ^{1,2}. Il ritardo del trattamento legato a problematiche logistico-organizzative ed alla relativa ridotta disponibilità di laboratori di cardiologia interventistica è uno dei limiti principali dell'angioplastica coronarica quale metodica di riperfusione applicabile in modo universale ai pazienti con IMA ed ha finalizzato negli ultimi anni gli sforzi organizzativi indirizzati all'implementazione delle reti territoriali integrate dei servizi per l'emergenza. Tuttavia, oltre alle problematiche organizzative, esistono limiti di ordine fisiopatologico che limitano il successo procedurale e clinico dell'angioplastica primaria. È ormai noto da tempo, infatti, che, sebbene la riperfusione meccanica sia in grado di ripristinare in modo rapido e completo il flusso nel vaso epicardico in un'alta percentuale di pazienti, tuttavia non si ottiene frequentemente un'adeguata riperfusione a livello tissutale con conseguente impatto negativo sul recupero della funzione ventricolare sinistra e sulla prognosi dei pazienti con IMA ³. I meccanismi fisiopatologici dell'alterata perfusione tissutale, nonostante un'ottimale flusso epicardico, non sono del tutto chiari e sono probabilmente multifattoriali. La manipolazione meccanica del trombo e della placca durante angioplastica ed impianto dello stent, può indurre embolizzazione distale ed esposizione di materiale trombogenico in grado di indurre una disfunzione del microcircolo, soprattutto nel miocardio ancora vitale e potenzialmente recuperabile ⁴. Inoltre, meccanismi diversi dall'embolizzazione meccanica e riferibili all'edema dei capillari, a processi infiammatori e riflessi neuro-ormonali e vasocostrittori, possono indurre ipoperfusione e disfunzione microvascolare ⁵⁻⁷. Pertanto, la ricerca clinico-sperimentale si è indirizzata negli ultimi anni allo sviluppo di dispositivi meccanici e farmaci in grado di proteggere la microcircolazione coronarica ed il miocardio durante e dopo l'angioplastica

coronarica al fine di migliorare la perfusione tissutale e favorire il salvataggio del miocardio ischemico.

Dispositivi meccanici

Appartengono a due categorie principali: i sistemi di trombectomia e/o aspirazione ed i sistemi di protezione distale o prossimale.

I sistemi di trombectomia attualmente disponibili sul mercato sono rappresentati da modelli in cui il trombo viene frammentato meccanicamente prima di essere aspirato (es. AngioJet, X-Sizer) e da sistemi di trombosuzione diretta (es. Export Medtronic, Diver Invatec ecc). Sono stati eseguiti numerosi studi sull'impiego di questi dispositivi durante angioplastica primaria, ma con risultati contrastanti e controversi. Infatti, i primi studi osservazionali avevano prodotto risultati incoraggianti^{8,9}, mentre studi randomizzati più recenti hanno raffreddato l'iniziale entusiasmo. Lo studio AIMI (AngioJet rheolitic Thrombectomy In patients undergoing Primary Angioplasty for acute Myocardial Infarction) non ha dimostrato alcun beneficio con l'impiego di un sistema di trombectomia reolitica (AngioJet) rispetto all'angioplastica convenzionale, documentando, altresì, un aumento significativo della mortalità ad un mese rispetto al gruppo controllo. Questo dato, disturbante e non atteso, è stato correlato alla complessità di impiego del dispositivo, fortemente dipendente dall'esperienza dell'operatore, alla inadeguata selezione dei pazienti arruolati, estremamente disomogenei in termini di carico trombotico, ed alla elevata incidenza di complicazioni (0.9% di perforazione coronarica)¹⁰. Risultati analoghi sono stati osservati anche negli studi randomizzati che hanno impiegato X-Sizer¹¹⁻¹².

Ben più estensivo, negli ultimi anni, è stato l'utilizzo nella pratica clinica di trombosuttori costituiti unicamente da un catetere con uno o più fori all'estremità distale connessi ad un sistema di aspirazione sottovuoto, oppure ad una siringa per l'aspirazione manuale, che risultano di più semplice utilizzo. I dati presenti in letteratura riguardanti l'utilizzo di questi dispositivi erano fino a poco tempo fa limitati a studi osservazionali di piccole dimensioni e con endpoint prevalentemente angiografici. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio TAPAS¹³, (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) che ha arruolato 1071 pazienti con infarto miocardico acuto, randomizzati a trombosuzione manuale o ad angioplastica tradizionale, con un uso estensivo di inibitori glicoproteici IIb-IIIa (90% dei casi). Questo studio mostra un beneficio significativo nella perfusione miocardica (valutata con il myocardial blush grade e la risoluzione del tratto ST), oltre che un andamento positivo sulla sopravvivenza a 30 giorni ed a un anno, nei pazienti trattati con trombosuttore. I dati risultano particolarmente incoraggianti nei pazienti trattati precocemente (entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi). Lo studio ha inoltre dimostrato la semplicità e sicurezza della trombosuzione manuale, caratterizzata da ridotti tempi di esposizione alle radiazioni e bassa incidenza di complicanze procedurali. I risultati di questo studio assumono particolare rilievo perché ottenuti su una popolazione di pazienti con IMA non selezionata e quindi potenzialmente trasferibili nel mondo reale.

Infine, una recente metanalisi ¹⁴ di 9 studi randomizzati in cui era stata utilizzata trombosi manuale in corso di angioplastica primaria, complessivamente in 2417 pazienti, documenterebbe un beneficio sulla sopravvivenza a 30 giorni secondario ad un miglioramento nella perfusione miocardica ed epicardica e ad una ridotta embolizzazione distale. Tali risultati dovranno essere tuttavia confermati da ulteriori studi clinici randomizzati multicentrici di dimensioni e durata del follow-up, tali da chiarire in maniera conclusiva le implicazioni ed i benefici clinici, derivanti dall'impiego dei diversi dispositivi.

I sistemi di protezione distale utilizzano una barriera meccanica (filtri o palloni occlusivi) che può essere posta distalmente all'occlusione o prossimalmente, al fine di bloccare il flusso anterogrado per tutta la durata della procedura.

I filtri distali sono stati valutati recentemente in numerosi studi. Nello studio multicentrico e randomizzato DIPLOMAT ¹⁵, (Distal Protection Combined With PTCA in AMI Patients), che ha valutato l'Angioguard (Cordis), è stata osservata un'elevata percentuale di successo procedurale (94%) e di cattura nel filtro di emboli aterotrombotici (92%) con una migliore riperfusione miocardica valutata mediante la percentuale di risoluzione del tratto ST rispetto all'angioplastica convenzionale. In contrasto, nello studio PROMISE (Protection Devices in PCI-Treatment of Myocardial Infarction for Salvage of Endangered Myocardium Study) ¹⁶, in cui è stato utilizzato il sistema Filter Wire EX (Boston) in una popolazione di 200 pazienti con sindrome coronarica acuta, non si è documentata la superiorità del dispositivo rispetto all'angioplastica convenzionale, sia in termini di estensione della necrosi valutata mediante risonanza magnetica nucleare, sia in termini di flusso coronarico valutato mediante misurazione Doppler della velocità di flusso stesso.

Il sistema coronarico di protezione distale mediante pallone occlusivo più studiato è il Percusurge GuardWire (Medtronic). Risultati preliminari ottenuti in piccole casistiche e popolazioni selezionate ^{17,18} avevano fornito risultati incoraggianti, che tuttavia non sono stati confermati nei successivi studi clinici randomizzati multicentrici, quali EMERALD ¹⁹ (Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris) ed ASPARAGUS ²⁰ (Comparison of myocardial perfusion by distal protection before and after primary stenting for acute myocardial infarction) condotti rispettivamente su 501 e 329 pazienti. In entrambi gli studi, nonostante un'elevata percentuale di successo procedurale ed un'alta percentuale di materiale trombotico visibile rimosso, non si sono osservate differenze significative nei due gruppi in termini di riperfusione miocardica, valutata mediante risoluzione ECG del tratto ST a 30 e 90 minuti ed indici angiografici come il myocardial blush grade. Inoltre, nello studio EMERALD, non si è osservata alcuna differenza anche in termini di estensione della necrosi (valutata mediante scintigrafia miocardica di perfusione) e di MACE (morte, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso trattato, ictus invalidante) a 30 giorni e 6 mesi.

Il vantaggio pratico dei filtri rispetto ai sistemi di occlusione distale con pallone è la possibilità di mantenere, durante tutta la procedura, il flusso sul tratto distale del vaso che può così essere anche visualizzato. È vero tuttavia, che in lesioni con un grosso carico trombotico, altamente emboligene, si può verificare un'abolizione del flusso anterogrado secondaria ad una vera e propria "ostruzione" del filtro da parte del trombo (filter-no-reflow), che può es-

sere eliminata solo con la rimozione di questo. Limite, comunque, dei sistemi di protezione distale è sicuramente il profilo, che ne impedisce il loro utilizzo in vasi tortuosi e calcificati, limitandone peraltro l'efficacia antiembolica, a causa del concreto rischio di embolizzazione durante il passaggio del dispositivo attraverso la lesione. I sistemi di protezione distale non sono inoltre in grado di limitare l'embolizzazione a carico dei rami di biforcazione (*side branches*), che nascono tra la lesione colpevole ed il filtro aperto. A differenza di questi, i sistemi di protezione prossimale sfruttano l'interruzione del flusso anterograde prima del passaggio del filo guida e quindi della strumentazione della lesione, impedendo l'embolizzazione distale di materiale aterotrombotico, che verrà aspirato al termine della procedura, prima di ristabilire il flusso anterograde. Questi sistemi di protezione vengono utilizzati in modo estensivo nelle procedure di rivascolarizzazione percutanea dei vasi del collo, in particolar modo a livello carotideo; scarsi sono invece gli studi di interventistica coronarica. Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio PREPARE (Prospective Randomized Trial of Proximal Microcirculatory Protection in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary PCI), non ancora pubblicato, che ha impiegato il sistema Proxis (St. Jude) in 141 pazienti confrontando i risultati con 143 pazienti trattati mediante angioplastica convenzionale. Lo studio, pur non mostrando significative differenze prognostiche a 30 giorni nei 2 gruppi di trattamento, ha tuttavia documentato nel gruppo trattato con Proxis una migliore risoluzione del tratto ST subito dopo la procedura (differenza non significativa a 2 ore), con conseguente miglior flusso microcircolatorio rispetto all'angioplastica tradizionale. Sicuramente i pregi del sistema sono quelli di garantire la protezione del vaso da trattare durante tutte le fasi della procedura (compreso il passaggio del filo guida attraverso la lesione), la protezione di tutti i *side branches* indipendentemente dall'anatomia distale del vaso; il limite tuttavia è rappresentato dalla scarsa visualizzazione del vaso a valle durante la procedura ed il prolungamento del tempo di ischemia secondario all'occlusione stessa.

Meritano sicuramente menzione in questa revisione, due metodiche sperimentali nel trattamento percutaneo dell'infarto miocardico acuto, di crescente interesse, quali le soluzioni supersature di O₂ e l'ipotermia sistemica. L'infusione selettiva intracoronarica di soluzioni supersature di O₂, dopo procedura efficace di angioplastica primaria, ha dimostrato su modelli animali di ridurre l'estensione dell'infarto, riducendo l'edema tissutale, la formazione di radicali liberi, alterando l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi ed inibendo l'attivazione leucocitaria, così limitando il danno da ri-perfusione ed aumentando il flusso microvascolare. Tali risultati sperimentali non sono stati tuttavia completamente confermati in vivo dal trial AMIHOT (Acute Myocardial Infarction With Hyperoxemic Therapy)²¹, in cui il trattamento è risultato efficace nella riduzione dell'area infartuale, solo nel sottogruppo di pazienti con infarto miocardico anteriore, rivascolarizzati entro la 6^a ora dall'insorgenza dei sintomi, dati peraltro confermati dal trial AMIHOT-II²².

Risultati sovrapponibili si sono documentati anche con l'ipotermia sistemica: sono stati infatti sviluppati numerosi sistemi percutanei, di facile applicazione, in grado di ridurre la temperatura sistemica <35 °C prima della ri-perfusione, che tuttavia nei trial clinici randomizzati eseguiti^{23,24}, non hanno confermato i risultati dei modelli sperimentali, non documentando una riduzione

dell'estensione dell'infarto nei pazienti trattati rispetto al gruppo controllo, ad eccezione del gruppo di pazienti con infarto anteriore; i dati di sicurezza e tollerabilità della metodica sono stati incoraggianti; ma la sua applicabilità deve ancora essere confermata da nuovi studi randomizzati.

Dispositivi meccanici: le speranze disattese

Nella comunità cardiologica internazionale vi erano importanti aspettative sulla possibilità di ottenere rilevanti benefici dall'impiego di questi dispositivi estrapolando la tecnologia ed i risultati ottenuti in contesti diversi dall'IMA. Queste aspettative sono state quasi interamente disattese, tanto che le attuali Linee Guida non ne raccomandano l'impiego routinario, relegando la sola trombosi (sulla scorta dei risultati dello studio TAPAS) ad un basso livello di raccomandazione (IIb – B) ². L'interpretazione dei risultati deve tener conto di diverse variabili: la potenziale inadeguatezza dei dispositivi in un contesto fisiopatologicamente così complesso quale il modello occlusione/riperfusion in clinica, la difficoltà di valutare in modo ottimale la "performance" di questi dispositivi in assenza di studi randomizzati su larga scala con endpoint inequivocabilmente significativi (es. la mortalità) e la conseguente ambiguità degli end-point surrogati, utilizzati negli studi disponibili. Essendo, infatti, la disfunzione microvascolare in corso di IMA un fenomeno multifattoriale, è possibile che gli endpoint surrogati utilizzati non si correlino con gli eventi clinicamente significativi o per limiti intrinseci o perché non in grado di catturare la composizione multifattoriale dell'endpoint clinico di interesse. Pertanto, la ricerca in questo campo ha visto una battuta d'arresto probabilmente definitiva, almeno in un breve futuro.

Terapia farmacologica aggiuntiva in corso di angioplastica primaria

Da sempre l'interesse dei ricercatori si è rivolto all'identificazione di trattamenti farmacologici aggiuntivi all'angioplastica primaria, in grado di migliorarne i risultati procedurali e clinici, di ridurre o abolire le alterazioni del microcircolo che intervengono durante IMA e di proteggere il miocardio a rischio.

La terapia antiaggregante ed antitrombotica di supporto all'angioplastica primaria, risulta ormai ampiamente codificata dalle linee guida internazionali, ma rappresenta comunque un campo di ricerca in costante evoluzione.

Non ci sono sicuramente più dubbi sull'efficacia della somministrazione dell'aspirina in corso di IMA con i dosaggi di carico e mantenimento consigliati, mentre molto più poveri sono i dati in cardiologia interventistica sull'uso precoce delle tienopiridine ed in particolar modo del clopidogrel. Dati di interesse in tal senso provengono dai risultati dello studio COMMIT ²⁵ (The Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) e dallo studio PCI-CLARITY (The PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) ²⁶ in cui il clopidogrel somministrato precocemente nei pazienti con IMA trattati con terapia riperfusiva fibrinolitica, ha dimostrato un miglioramento del flusso TIMI, oltre che una ridotta frequenza di riuclusione del vaso colpevole ed un aumento della sopravvivenza. Nel PCI-CLARITY, 1863 dei 3491 pazienti trat-

tati con fibrinolisi in corso di STEMI, sono stati randomizzati, dopo rivascolarizzazione percutanea, ad un carico di 300 mg ed un mantenimento di 75 mg per 1 mese di clopidogrel rispetto ad un gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 2.6% (dal 6.2 al 3.6%) degli eventi (morte, reinfarto od ictus) nel gruppo di trattamento con clopidogrel ($P=0.008$). Tuttavia, ad oggi è ancora controversa la dose di carico del clopidogrel da impiegare e scarsi sono i dati specificamente rivolti all'utilità di questo trattamento nel contesto dell'angioplastica primaria in termini di effetti sugli eventi clinici, sulla pervietà epicardica e sulla perfusione tissutale.

Sicuramente interessanti e promettenti sono i dati di cinetica e di attività di farmaci ancora non presenti sul mercato italiano, come il cangrenol ed il prasugrel: soprattutto quest'ultimo presenta non solo una più rapida velocità di azione ma anche una aumentata capacità di inibizione dell'attività piastrinica rispetto al clopidogrel ²⁷. Nello studio TRITON-TIMI 38, in cui sono stati arruolati pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea in corso di sindrome coronarica acuta, il prasugrel è risultato più efficace del clopidogrel nel ridurre gli eventi clinici e la trombosi intrastent, anche se al prezzo di una maggiore incidenza di complicanze emorragiche ²⁸.

L'utilità degli inibitori glicoproteici IIb-IIIa associati ad angioplastica primaria nel trattamento dell'infarto miocardico acuto è stata ampiamente dimostrata in letteratura. Una recente metanalisi ²⁹ eseguita su 8 studi prospettici randomizzati in cui sono stati arruolati complessivamente 3949 pazienti, ha dimostrato che l'impiego dell'abciximab associato all'eparina non frazionata, ha determinato una riduzione della mortalità e del reinfarto a 30 giorni ed un aumento della sopravvivenza a 6 mesi ed un anno, senza aumento significativo delle complicanze emorragiche maggiori o delle emorragie cerebrali. Ne deriva che l'impiego dell'abciximab è sicuramente utile in gran parte dei pazienti trattati con angioplastica primaria, soprattutto nei sottogruppi con un basso profilo di rischio emorragico ed un elevato profilo di rischio clinico (infarto anteriore o shock cardiogeno) od in cui è ben visibile un alto carico trombotico. Recentemente l'utilità dell'abciximab nel contesto dell'angioplastica primaria è stata messa in discussione dai risultati (non ancora pubblicati) dello studio BRAVE 3, uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 800 pazienti con infarto miocardico acuto insorto entro 24 ore, trattati con angioplastica percutanea e terapia con asa, eparina non frazionata, pretrattamento con 600 mg di clopidogrel e randomizzati a bolo ed infusione di abciximab verso placebo.

Non sono state documentate differenze significative nei due gruppi di trattamento sia nell'endpoint principale dello studio (valutazione dell'estensione dell'infarto con scintigrafia miocardica) e per gran parte degli endpoint secondari (morte a 30 giorni, reinfarto, ictus e nuova procedura di rivascolarizzazione), tranne che un'aumentata incidenza di piastrinopenia (1.5%) e di sanguinamenti minori nel gruppo di pazienti trattati con abciximab; tali risultati hanno portato alla conclusione da parte degli autori dell'inutilità dell'uso dell'abciximab a favore del solo trattamento con carico di 600 mg di clopidogrel; ma tuttavia vari sono i punti controversi, a partire dal disegno dello studio di tipo meccanicistico in cui è stato utilizzato come endpoint primario un marker surrogato come l'estensione infartuale, valutata con scintigrafia miocardica entro 10 giorni. Sono inoltre criticabili i criteri di arruolamento, che includono

pazienti con sintomi insorti nelle 24 ore precedenti al trattamento, ben lontano da quanto espresso nelle linee guida. Risulterà interessante, invece, la valutazione dei dati stratificati in base al tempo di pretrattamento con 600 mg di clopidogrel, visto che tale dose in letteratura necessita di almeno 2-3 ore per raggiungere l'efficacia terapeutica ³⁰.

Per quanto riguarda l'uso delle piccole molecole in corso di angioplastica primaria, i dati disponibili in letteratura non sono ancora così completi come per l'abciximab. L'eptifibatide è stato confrontato con l'abciximab in un recente trial (EVA-AMI), presentato AHA di Orlando nel 2007 ³¹, in cui sono stati randomizzati 400 pazienti con IMA trattati con angioplastica primaria associata ad uno dei due inibitori glicoproteici, dimostrando una eguaglianza nella risoluzione del tratto ST (endpoint dello studio) a 60 minuti dal termine della procedura. Risultati analoghi sia nella risoluzione del tratto ST, che nell'outcome clinico, si sono osservati anche nel trial MULTISTRATEGY ³² in cui sono stati randomizzati 745 pazienti trattati con PPCI, a tirofiban ad alta dose od abciximab.

Il trattamento antitrombotico in corso di angioplastica primaria, attualmente più utilizzato è sicuramente rappresentato dall'eparina non frazionata. Negli ultimi anni, molta attenzione è stata rivolta all'impiego di farmaci antitrombotici con diverso meccanismo d'azione e più attraenti sotto il profilo farmacocinetico. Le eparine a basso peso molecolare ed il fondaparinux (inibitore diretto del fattore Xa) non sono mai stati investigati nel contesto clinico dell'angioplastica primaria, a parte un sottogruppo di pazienti dello studio OASIS-6 ³³ dove l'impiego del fondaparinux si è associato tendenzialmente ad una maggiore incidenza di mortalità e infarto a 30 giorni.

La bivalirudina è stata confrontata con eparina non frazionata (UFH) ed inibitori del recettore glicoproteico IIb-IIIa (GPI) nello studio HORIZONS-AMI in 3602 pazienti trattati con angioplastica primaria ³⁴. La bivalirudina ha dimostrato una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori rispetto alla UFH e GPI (4.9 vs 8.3%; $p < 0.0001$), in assenza di significative differenze negli eventi clinici maggiori, ma con una ridotta mortalità cardiovascolare e totale (1.8% vs 2.9%; $p = 0.028$; 2.1 vs 3.1%; $p = 0.047$). Lo studio, tuttavia, presenta numerosi limiti che ne inficiano la immediata applicabilità clinica. La popolazione arruolata era a basso rischio (mortalità totale del 2.6%, mai osservata negli studi randomizzati sull'angioplastica primaria e di gran lunga superiore a quella riportata nei registri, più vicina al mondo reale); il disegno aperto dello studio può aver condizionato l'assegnazione di eventi come emorragie maggiori in sede di accesso procedurale; l'incidenza di emorragie maggiori nel gruppo trattato con UFH e GPI risulta la più alta mai riportata in letteratura; il 65% dei pazienti del gruppo assegnato al trattamento con bivalirudina, aveva anche assunto UFH e nel gruppo trattato veramente con sola bivalirudina l'incidenza di eventi è risultata più elevata (7.2% vs 5.2%) sollevando il dubbio sull'ottimale efficacia antitrombotica del farmaco utilizzato in ionoterapia. Infine, il riscontro di una ridotta mortalità è di sicuro interesse nel generare ipotesi, ma è un reperto secondario e lo studio non aveva un'adeguata potenza statistica per valutare differenze di mortalità nei 2 gruppi; mentre nel gruppo bivalirudina si assisteva ad un eccesso di trombosi acuta intrastent rispetto al gruppo di trattamento con UFH e GPI (1.3 vs 0.3%; $p = 0.0007$); da questo che certamente non è rassicurante per l'operatore nel negare al pa-

ziente un potente trattamento antiaggregante piastrinico come l'abciximab.

Sono stati studiati nuovi approcci farmacologici, con l'obiettivo di ridurre l'area infartuale con risultati soddisfacenti su modelli sperimentali, che però non sono stati confermati in vivo. Sono stati utilizzati in corso di angioplastica primaria o di salvataggio, farmaci con azioni diverse, volti a prevenire il danno da riperfusione, ad ottimizzare il metabolismo cardiaco od aumentare lo scambio di ossigeno, farmaci in grado di antagonizzare i neuromediatrici liberi o farmaci con azione antinfiammatoria, senza mai tuttavia dimostrare un significativo effetto favorevole. I risultati sono stati omogeneamente frustranti e riguardano una lunga lista di farmaci come gli anticorpi antineutrofili, il magnesio, la trimetrazidina, gli inibitori della pompa di scambio Na^+/H^+ , superossido dismutasi ed altri antiossidanti, GIK (glucosio potassio insulina), modulatori intracellulari del calcio o del magnesio ed altri scavengers di antiossidanti e radicali liberi, oltre ai più recenti inibitori dei fattori di crescita endoteliale, del complemento e dell'ossido nitrico sintetasi.

Risultati interessanti sul salvataggio del miocardio sono stati riportati con l'adenosina in associazione alla terapia ripercusiva in corso di STEMI. L'adenosina presenta effetti antinfiammatori ed antiaggreganti e potrebbe avere proprietà cardioprotettive aumentando le riserve dei fosfati all'interno delle cellule endoteliali e miocitarie, inibendo il rilascio di citochine dalle cellule mononucleari e quindi la formazione di radicali liberi, oltre che inibendo l'accumulo e l'attività dei neutrofili, riducendo l'apoptosi cardiomiocitaria, migliorando la funzione microcircolatoria ed aumentando la risposta al preconditionamento ischemico^{35,36}. Nello studio AMISTAD, 236 pazienti con infarto miocardico acuto ed insorgenza dei sintomi <6 ore, trattati con terapia ripercusiva fibrinolitica, sono stati randomizzati ad infusione di adenosina a 3 ore dal trattamento ripercusivo versus placebo: in 92 pazienti trattati con adenosina si è dimostrata una significativa riduzione dell'area infartuale, valutata con scintigrafia tecnezio-99 sestamibi, tutti pazienti con infarto miocardico anteriore, mentre tali risultati non sono stati confermati in caso di infarto su altre sedi³⁷. Questi dati hanno portato allo studio AMISTAD-2³⁸, in cui sono stati arruolati solo pazienti con infarto miocardico acuto anteriore, randomizzati a diversi dosaggi infusivi di adenosina per 3 ore (50 o 70 mg kg min⁻¹) versus placebo: in questo studio l'adenosina non ha dimostrato differenze significative per quanto riguarda l'endpoint composito morte, scompenso o riospedalizzazione per scompenso a 6 mesi, dimostrando tuttavia nel sottogruppo di pazienti ripercusi precocemente (tempo medio 3.2 ore), una riduzione significativa di mortalità ad 1 e 6 mesi (5.2% vs 9.2% p=0.014, 7.3 vs 11.2 p=0.033).

Nel sottogruppo di 266 pazienti dello studio in cui è stata valutata l'estensione dell'infarto, i pazienti trattati con adenosina a dosaggio più alto presentavano risultati completamente sovrapponibili all' AMISTAD-1.

Nel più recente studio ATTACC³⁹, in cui sono stati arruolati 608 pazienti con infarto miocardico acuto randomizzati ad infusione di bassa dose di adenosina per 6 ore dopo fibrinolisi vs placebo, non si è evidenziato un miglioramento della funzione ventricolare, ma tuttavia si è documentata una riduzione della mortalità. Nei vari studi vi è pertanto la tendenza a ritenere un effetto benefico dell'adenosina, soprattutto nei pazienti con infarto miocardico acuto anteriore, sebbene ancora siano necessari ulteriori studi che confermino queste proprietà, soprattutto in campo interventistico.

Conclusioni

Fra i vari dispositivi meccanici utilizzati per migliorare il successo procedurale e clinico dell'angioplastica primaria, solo la "semplice" trombosuzione manuale ha superato il vaglio degli studi randomizzati e rappresenta l'unico presidio ammesso dalle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia come trattamento adiuvante dell'angioplastica primaria. D'altra parte l'intera linea di ricerca su farmaci potenzialmente efficaci nel ridurre gli eventi clinici e nel trattare la disfunzione microvascolare migliorando il flusso a livello tissutale, ha prodotto risultati sconfortanti. È verosimile che tali farmaci, tutti risultati attivi nel modello sperimentale, siano risultati inefficaci nel modello clinico per la complessità e multifattorialità del contesto fisiopatologico e per la loro somministrazione tardiva, quando cioè le conseguenze del fenomeno del no-reflow miocardico ha realizzato effetti ormai irreversibili. I principali farmaci che rappresentano una reale terapia adiuvante dell'angioplastica primaria allo stato attuale sono rappresentati sostanzialmente dai farmaci antiaggreganti, mentre fra i farmaci antitrombotici, la sola bivalirudina appare promettente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Antman EM, 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: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008 Jan 15; 117(2):296-329
- 2) *Authors/Task Force Members, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: *Eur Heart J* 2008 Nov 12; PMID: 19004841 PubMed - as supplied by publisher.
- 3) *Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al.* Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004 Mar 9; 109(9):1121-6
- 4) *Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al.* Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002 Jul; 23(14):1112-7
- 5) *Michaels AD, Gibson CM, Barron HV.* Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000 Mar 9; 85(5A):50B-60B. Review
- 6) *Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angioli P, Ducci K.* Epicardial and microvascular reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J* 2005 Jun; 6(6):447-52. Review
- 7) *Ambrosio G, Tritto I.* Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999 Aug; 138(2 Pt 2):S69-75. Review

- 8) *Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al.* Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004 Apr 15; 93(8):1033-5
- 9) *Napodano M, Ramondo A, Illiceto S.* Adjunctive thrombectomy in acute myocardial infarction: for some but not for all. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 10; 49(14):1586; author reply 1586-7
- 10) *Ali A.* AngioJet rheolytic Thrombectomy in patients undergoing Primary Angioplasty for acute Myocardial Infarction: The AIMI Study TCT 2004
- 11) *Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S, et al.* Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002 May 21; 105(20):2355-60
- 12) *Lefèvre T, Garcia E, Reimers B, et al, X AMINE ST Investigators.* X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jul 19; 46(2):246-52
- 13) *Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al.* Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008 Jun 7; 371(9628):1915-20
- 14) *De Luca G, Dudek D, Sardella G, et al.* Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; Dec 29(24):3002-10
- 15) *Morice M.* Filters in AMI may work where balloon occlusion/aspiration systems don't: DIPLOMAT; tct 2004
- 16) *Gick M, Jander N, Bestehorn HP, et Al.* Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation* 2005 Sep 6; 112(10):1462-9
- 17) *Belli G, Pezzano A, De Biase AM, et al.* Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal embolization in primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 Jul; 50(3):362-70
- 18) *Nakamura T, Kubo N, Seki Y, et al.* Effects of distal protection device during primary stenting in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circ J* 2004; 68:763-768
- 19) *Stone GW, Webb J, Cox DA, et al, Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators.* Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Mar 2; 293(9):1063-72
- 20) *Fujiita N, Suwa S, Koyama S, et al.* The efficacy of distal embolic protection device during an acute myocardial infarction: early and long term results. *Am J Cardiol* 2004; 94(Suppl 6A):34 E(abstr).
- 21) *O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. AMIHOT Investigators.* Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 31; 50(5):397-405. Epub 2007 Jul 16
- 22) *Stone GW.* AMIHOT II: A prospective, randomized evaluation of supersaturated oxygen therapy after percutaneous coronary intervention in acute anterior myocardial infarction. Presented at the 2008 Scientific. Sessions of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; Washington, DC; October 2008
- 23) *O'Neill WW.* *The COOL MI trial.* Available at: [http:// www.tctmd.com/csportal/](http://www.tctmd.com/csportal/)

- appmanager/tctmd/main?_nfpb_true&_pageLabel_TCTMDCContent&hdCon_869491. Accessed December 24, 2007
- 24) *Grines CL*. The ICE-IT trial. Available at: http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main?_nfpb_true&_pageLabel_TCTMDCContent&hdCon_810911. Accessed December 24, 2007
 - 25) *Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al*. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
 - 26) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al*. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224-32
 - 27) *Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al*. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1166-73
 - 28) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al*. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
 - 29) *De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al*. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:1759-65
 - 30) *Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al*. Time dependence of platelet inhibition after a 600mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention *Circulation* 2005; 111:2560-64
 - 31) *Mehilli J*. BRAVE-3 trial: Bavarian Reperfusion AlternatiVes Evaluation-3 Trial. Presented at the 2008 Annual Scientific Sessions of the Society for Angiography and Interventions and the ACC i2 Summit; Chicago, Ill; March 2008
 - 32) *Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al*. Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008 Apr 16; 299(15):1788-99
 - 33) *Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al*. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1519-30
 - 34) *Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al*. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30
 - 35) *Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al*. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *JAMA* 2007; 297:1657-66
 - 36) *Quintana M, Kahan T, Hjemdahl P*. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction: a potential role for adenosine as a therapeutic agent. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:159-167
 - 37) *Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al*. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1711-20
 - 38) *Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al*. Randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1775-80
 - 39) *Quintana M, Hjemdahl P, Sollevi A, et al*. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:1