

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/12486256>

# [The safety and efficacy of systemic salvage thrombolysis in acute myocardial infarct].

**ARTICLE** *in* ITALIAN HEART JOURNAL. SUPPLEMENT: OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN FEDERATION OF CARDIOLOGY · FEBRUARY 2000

Source: PubMed

---

READS

23

9 AUTHORS, INCLUDING:



Filippo Maria Sarullo

Ospedale Buccheri la Ferla

59 PUBLICATIONS 697 CITATIONS

SEE PROFILE

# Lavori originali

## Sicurezza ed efficacia della trombolisi di salvataggio per via sistemica nell'infarto miocardico acuto

Filippo Maria Sarullo, Rossella Schicchi, Maria Schirò, Luigi Americo, Gaspare Bonni, Natale Faraone, Pietro Di Pasquale\*, Antonio Castello, Francesco Mauri\*\*

Divisione di Cardiologia, Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli, \*Divisione di Cardiologia "Paolo Borsellino", Ospedale G.F. Ingrassia, Palermo, \*\*Divisione di Cardiologia, Ospedale L. Mandic, Merate (LC)

**Key words:**  
Acute myocardial infarction; Rescue thrombolysis; Thrombolysis.

**Background.** Thrombolysis reduces mortality in patients with acute myocardial infarction hospitalized within 6 hours of the symptom onset. Infarctions involving a small area of the myocardium show a lower mortality in comparison to those involving a large area. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of rescue thrombolysis in patients with large acute myocardial infarction who had failed standard thrombolysis.

**Methods.** From January 1995 to December 1997, ninety patients (69 males, 21 females, mean age  $56.7 \pm 9$  years), hospitalized for suspected acute myocardial infarction within 4 hours of the symptom onset, suitable for thrombolysis (first episode), and who experienced pain and showed persistent ST segment elevation 120 min after starting thrombolysis, were randomized (single blind) into two groups: Group A (n = 45) received an additional thrombolytic treatment (rt-PA 50 mg), 10 mg as a bolus plus 40 mg in 60 min; Group B (n = 45) received conventional therapy. Positive non-invasive markers were defined as follows: resolution of chest pain; > 50% reduction in ST segment elevation; double marker of creatine phosphokinase (CPK) and CK-MB activity 2 hours after the start of thrombolysis; occurrence of reperfusion arrhythmias within the first 120 min of thrombolytic therapy. Blood pressure, heart rate and ECG were continuously monitored. Echocardiogram was carried out at entry and before discharge to control ejection fraction and segmental wall motion. Adverse events such as death, reinfarction, recurrent angina, incidence of major and minor bleeding, and emergency bypass surgery or coronary angioplasty were checked.

**Results.** Thirty-five patients (77.7%) showed reperfusion (10-50 min) after the start of additional rt-PA. In patients who did not receive additional thrombolysis, only 12 (26.6%) showed reperfusion 65-115 min after the end of rt-PA infusion. Group A showed an earlier and lower CK and CK-MB peak than Group B (p = 0.0001, p = 0.009, and p = 0.002, respectively). Mortality (n = 16, 17.7%) was higher in Group B (n = 13) than in Group A (n = 3) (28.8 vs 6.6%, p = 0.041). Seven patients from Group A showed non-fatal reinfarction. Angina was observed in 18 (40%) patients from Group A and 3 (6.6%) from Group B (p = 0.006). Ten of these patients underwent urgent coronary angioplasty (9 from Group A and 1 from Group B) and 3 from Group A urgent bypass surgery. Minor bleeding was higher in Group A than in Group B (44.4 vs 15.5%, p = 0.047). A major bleeding was observed in Group A (non-fatal stroke). At predischARGE echocardiogram ejection fraction was higher in Group A than in Group B ( $46 \pm 8$  vs  $38 \pm 7\%$ , p = 0.0001).

**Conclusions.** Our data suggest that an additional dose of a thrombolytic drug in patients with unsuccessful thrombolysis is feasible, and the bleeding increase is an acceptable risk in comparison with the advantages obtained from a reduced infarct extension. Rescue thrombolysis could save time and allow mechanical revascularization to be carried out in patients admitted to a hospital without interventional cardiology laboratory or in those who have to be referred to other hospitals for urgent bypass surgery.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 81-87)

### Introduzione

Nell'ultimo decennio il trattamento dell'infarto miocardico acuto ha subito un notevole cambiamento; infatti da un approccio conservativo con riposo a letto e limitati interventi terapeutici, si è passati oggi all'impiego di strategie terapeutiche volte soprattutto a conseguire una rapida riperu-

sione miocardica e quindi una limitazione dell'estensione della necrosi con preservazione della funzione ventricolare. Tale svolta è stata indotta dai risultati dei grandi trial randomizzati sulle strategie terapeutiche dell'infarto miocardico acuto, che hanno coinvolto migliaia di pazienti in tutto il mondo<sup>1-7</sup>. In particolare l'impiego del trattamento trombolitico ha consentito di ri-

Ricevuto il 19 aprile 1999; nuova stesura il 12 ottobre 1999; accettato il 17 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Filippo Maria Sarullo  
Via Salvatore Puglisi, 15  
90143 Palermo  
E-mail:  
fsarullo@neomedia.it

durre ulteriormente la mortalità globale dei pazienti con infarto miocardico acuto che dal 30% circa degli anni '60 è passata al 13% degli anni '80 e attualmente al 6.3% per quelli ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) entro le prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi<sup>7</sup>.

Tuttavia, se si valutano i dati inerenti alla mortalità in base all'estensione dell'area miocardica interessata, si passa da un basso rischio di morte intraospedaliera (2-4%) per gli infarti che coinvolgono piccole aree di miocardio, ad un rischio del 20-25% per quelli coinvolgenti vaste aree<sup>8</sup>.

In questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio oggi appare sempre più raccomandabile un approccio più aggressivo mediante rivascolarizzazione meccanica con angioplastica percutanea coronarica primaria<sup>9</sup> o di salvataggio<sup>10</sup>, quando la terapia trombolitica convenzionale non risolve le manifestazioni acute dell'ischemia miocardica. Purtroppo, non tutti gli ospedali sono dotati di laboratori di cardiologia interventistica e, in quelli che lo sono, non sempre è possibile assicurare un servizio continuativo per 24 ore. Così la ripetizione di una seconda dose di trombolitico diventa una logica opzione terapeutica per pazienti che, dopo una dose standard, continuano a presentare segni clinici di ischemia acuta (angor, sopraslivellamento del tratto ST, assenza di aritmie da ripercussione, mancato raddoppio del valore di creatinofosfochinasi-CPK e della CK-MB rispetto al basale a 120 min dall'inizio della trombolisi).

Con il presente lavoro abbiamo voluto valutare i risultati clinici e i rischi associati alla "trombolisi di salvataggio" per via sistemica in pazienti con infarto miocardico esteso, quando la procedura standard ha fallito.

## Materiali e metodi

**Criteri di ammissione.** Su un totale di 887 pazienti ricoverati presso la nostra UTIC con sospetto infarto miocardico acuto dal gennaio 1995 al dicembre 1997, 559 (63%) sono stati sottoposti a terapia trombolitica. Novanta pazienti del gruppo sottoposto a trombolisi (69 maschi, 21 femmine, età media  $56.7 \pm 9$  anni) rispondevano ai criteri di arruolamento del nostro studio.

Sono stati considerati criteri di arruolamento: 1) età < 70 anni; 2) presenza di dolore toracico tipico da almeno 30 min ma meno di 4 ore; 3) sopraslivellamento del tratto ST in almeno 5 derivazioni elettrocardiografiche ( $\geq 0.1$  mV nelle derivazioni periferiche,  $\geq 0.2$  mV nelle derivazioni precordiali); 4) persistenza di angor e sopraslivellamento del tratto ST dopo 120 min dall'inizio del trattamento trombolitico, nonostante la terapia convenzionale con eparina sodica, nitrati e betabloccanti per via endovenosa, ACE-inibitori ed antiaggreganti *per os*. Sono stati considerati criteri di esclusione: 1) infarto miocardico pregresso; 2) presenza di edema polmonare acuto e/o shock car-

diogeno; 3) presenza di blocco di branca sinistra preesistente all'ECG di superficie.

**Metodologia.** Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia trombolitica con alteplase 100 mg e.v. (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Firenze, Italia), associata ad eparina sodica 5000 UI in bolo, seguita da 1000 UI/ora, mantenendo il tempo di tromboplastina parziale attivata ad un valore pari a 1.5-2.5 volte quello basale, secondo il protocollo GUSTO<sup>7</sup>.

In modo *random* (singolo cieco), dopo 120 min dall'inizio del primo trattamento trombolitico, 45 pazienti (Gruppo A, 35 maschi, 10 femmine, età media  $56 \pm 9$  anni) sono stati sottoposti a nuova trombolisi con alteplase (10 mg in bolo, 40 mg in 60 min), mentre i restanti 45 pazienti (Gruppo B, 34 maschi, 11 femmine, età media  $57 \pm 8$ ) hanno continuato la terapia convenzionale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio in continuo della pressione arteriosa, a monitoraggio elettrocardiografico computerizzato delle aritmie mediante sistema Hewlett Packard (Andover, CA, USA), a frequenti ECG di superficie per la valutazione del tratto ST-T, a monitoraggio della curva enzimatica (ogni 2 ore per le prime 4 ore; ogni 4 ore per le prime 24 ore; ogni 24 ore nei giorni successivi fino alla loro normalizzazione) e della coagulazione (controllo del tempo di tromboplastina parziale attivata ogni 2 ore per le prime 4 ore ed in seguito ogni 8 ore per tutta la durata del trattamento eparinico).

Il trattamento trombolitico è stato considerato efficace nei casi in cui si sono evidenziati almeno due dei cosiddetti "segni indiretti" di avvenuta ripercussione miocardica, quali: 1) regressione del dolore toracico; 2) riduzione  $\geq 50\%$  del sopraslivellamento del tratto ST all'ECG di superficie; 3) raddoppio del valore di CPK e CK-MB rispetto al basale a 120 min dall'inizio della trombolisi; 4) la presenza di aritmie di ripercussione (ritmo idioventricolare lento, tachicardia ventricolare autorisolvibile, bradicardia sinusale associata ad ipotensione)<sup>11-20</sup>.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico del nostro Ospedale.

Tutti i pazienti sopravvissuti sono stati sottoposti, prima della dimissione, ad ecocardiogramma transtoracico mediante apparecchi Esaote Biomedica SPR 8000 (Genova, Italia) e/o Hewlett Packard Sonos 2500 (Andover, CA, USA), per la valutazione della cinesi segmentaria del ventricolo sinistro e della frazione di eiezione ventricolare sinistra utilizzando il metodo area-lunghezza nella proiezione apicale 5 camere.

L'analisi della cinesi segmentaria è stata basata sulla suddivisione del ventricolo sinistro in 16 segmenti in accordo con i criteri della Società Americana di Ecocardiografia<sup>21</sup>.

La valutazione della cinesi prevedeva un punteggio di 1 in caso di normocinesia, di 2 per l'ipocinesia, di 3 per l'acinesia ed un punteggio di 4 per la discinesia. L'in-

dice di cinesi segmentaria è stato calcolato secondo la formula: somma dei punteggi dei segmenti diviso il numero dei segmenti esaminati.

**Definizione degli end point clinici.** Durante la degenza ospedaliera sono stati valutati i seguenti eventi: morte; reinfarto non fatale; recidiva di ischemia spontanea; eventi emorragici maggiori (stroke non fatale) e minori; rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica d'urgenza; rivascularizzazione chirurgica d'urgenza.

Il reinfarto è stato definito sulla base della ricorrenza di dolore toracico di durata > 30 min con nuovo sopraelevamento del tratto ST nelle derivazioni esploranti l'area di necrosi ed elevazione della CPK > 2 volte i valori normali. La recidiva di ischemia spontanea è stata definita come ripresa a riposo, dopo 24 ore dall'evento acuto, di dolore toracico associato a modificazioni elettrocardiografiche del tratto ST-T, sensibile alla somministrazione di nitrato. L'indicazione alla rivascularizzazione meccanica mediante angioplastica e/o bypass aortocoronarico è stata posta in caso di ripresa di angina pectoris refrattaria alla terapia medica e/o comparsa di segni clinici di insufficienza cardiaca.

**Analisi statistica.** Le principali caratteristiche cliniche, procedurali ed i risultati clinici sono stati espressi come media  $\pm$  DS per le variabili continue e come percentuali per le variabili discrete. Le variabili continue

sono state confrontate con il test t di Student; le variabili discrete con il  $\chi^2$  o il test di Fisher quando appropriato. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

**Pazienti arruolati.** Le caratteristiche cliniche dei pazienti al momento del ricovero in UTIC sono riportate in tabella I. Nessuna differenza fra i due gruppi in esame è stata osservata riguardo all'intervallo di tempo tra l'inizio dei sintomi ed il ricovero in UTIC ed alla sede dell'infarto.

**Risultato della trombolisi e decorso ospedaliero.** I risultati immediati dei due regimi trombolitici nei due gruppi di pazienti, basati sui segni indiretti di avvenuta riperfusione, sono riportati nella tabella II. Trentacinque dei 45 pazienti (77.7%) del Gruppo A hanno risposto alla seconda somministrazione del trombolitico con una significativa diminuzione del sintomo e riduzione del sopraelevamento del tratto ST, 10-50 min dopo l'inizio del secondo protocollo. In 26 di questi 35 pazienti (74.3%), tale risoluzione è avvenuta entro 20 min dall'inizio della seconda infusione. Invece solo 12 dei 45 pazienti (26.6%) del Gruppo B hanno presentato una diminuzione del sintomo e riduzione del sopraeleva-

**Tabella I.** Caratteristiche cliniche dei pazienti al momento del ricovero in UTIC.

	Totale (n=90)	Gruppo A (n=45)	Gruppo B (n=45)	p
Sesso (M/F)	69/21	35/10	34/11	NS
Età (anni)	56.7 $\pm$ 9	56 $\pm$ 9	57 $\pm$ 8	NS
Inizio sintomi-arrivo in UTIC (min)	112 $\pm$ 55	107 $\pm$ 53	116 $\pm$ 54	0.42
IMA anteriore esteso	50	26	24	NS
IMA infero-latero-dorsale	21	10	11	NS
IMA anteriore + inferiore	19	9	10	NS
Iperensione arteriosa	53	30	23	NS
Diabete mellito	28	15	13	NS
Dislipidemia	31	18	13	NS
Fumo	54	30	24	NS

IMA = infarto miocardico acuto; UTIC = Unità di Terapia Intensiva Coronarica.

**Tabella II.** Risultati immediati della trombolisi.

	Totale (n=90)	Gruppo A (n=45)	Gruppo B (n=45)	p
Riperfusi	47 (52.2%)	35 (77.7%)	12 (26.6%)	0.01
Non riperfusi	43 (47.8%)	10 (22.3%)	33 (73.4%)	0.006
Picco CPK max (UI/l)		1701 $\pm$ 931	3037 $\pm$ 1090	0.002
Tempo di picco CPK (min)		586 $\pm$ 168	1076 $\pm$ 618	0.0001
Picco CK-MB (ng/ml)		278 $\pm$ 200	610 $\pm$ 381	0.009

mento del tratto ST, dopo 65-115 min (85 min in media) dalla fine del trattamento trombolitico convenzionale.

Inoltre, nei pazienti del Gruppo A si è evidenziato un picco più precoce ( $586 \pm 168$  vs  $1076 \pm 618$  min,  $p < 0.0001$ ) e quantitativamente minore della CPK-MB ( $278 \pm 200$  vs  $610 \pm 381$  ng/ml,  $p = 0.009$ ) e della CPK totale ( $1701 \pm 931$  vs  $3037 \pm 1090$  UI/l,  $p = 0.002$ ) rispetto ai pazienti del Gruppo B.

I dati sul decorso intraospedaliero sono riportati in tabella III. In totale sono morti 16 pazienti (17.7%). La mortalità è stata significativamente maggiore nei pazienti del Gruppo B (28.8 vs 6.6%,  $p = 0.041$ ). La causa di morte nei pazienti del Gruppo A è stata in 2 lo shock cardiogeno refrattario e nel restante paziente il reinfarto, mentre in quelli del Gruppo B la causa di morte è stata shock cardiogeno in 10, reinfarto nei rimanenti 3 pazienti.

Reinfarto non fatale si è avuto in 7 pazienti ( $4 \pm 2$  giorni dopo il ricovero), tutti appartenenti al Gruppo A. Due di questi ultimi pazienti sono stati sottoposti ad una terza infusione di alteplase (50 mg in 60 min), prima di essere sottoposti ad angioplastica coronarica d'emergenza.

Recidiva di ischemia spontanea si è verificata in 21 pazienti, 18 del Gruppo A e 3 del Gruppo B (40 vs 6.6%,  $p = 0.006$ ). Tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica durante la degenza ospedaliera; in 10 di questi (9 del Gruppo A ed 1 del Gruppo B) è stata eseguita un'angioplastica coronarica d'urgenza, mentre 3 pazienti, tutti del Gruppo A, sono stati sottoposti a bypass aortocoronarico d'urgenza. In nessuno di questi pazienti si sono notati eccessivi sanguinamenti durante l'intervento e nel post-chirurgico.

Un solo paziente del Gruppo A ha avuto un evento emorragico maggiore (stroke non fatale, evidenziato dalla tomografia computerizzata cerebrale) alla fine dell'infusione del secondo trombolitico, nessun evento maggiore è avvenuto nei pazienti del Gruppo B. Gli eventi emorragici minori (ematemesi, melena, ematuria, sanguinamento dal sito di accesso del catetere venoso), invece, sono stati significativamente maggiori nei pazienti del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B (44.4 vs

15.5%,  $p = 0.047$ ). Solo 3 pazienti, tutti del Gruppo A, hanno richiesto una trasfusione di sangue compatibile.

La frazione di eiezione ventricolare sinistra calcolata ecocardiograficamente con il metodo area-lunghezza nella proiezione apicale 5 camere, è risultata significativamente superiore nei pazienti del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B ( $46 \pm 8$  vs  $38 \pm 7\%$ ,  $p < 0.0001$ ), così come l'indice di cinesi segmentaria è risultato significativamente minore nei pazienti del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B ( $1.78 \pm 0.21$  vs  $2.01 \pm 0.19$ ,  $p < 0.0001$ ).

### Discussione

La trombolisi per via endovenosa ripristina con successo il flusso coronarico anterogrado (grado TIMI 2-3) in una percentuale di casi tra il 70-84%, a seconda del regime trombolitico adottato<sup>22</sup>. Nei casi in cui essa risulta inefficace, oggi è possibile ripristinare il flusso anterogrado mediante angioplastica<sup>10</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che la pervietà dell'arteria correlata all'infarto (mediante ricanalizzazione spontanea, farmacologica o meccanica) ha un notevole effetto benefico sulla sopravvivenza dopo infarto miocardico acuto<sup>23,24</sup>. I pazienti sopravvissuti all'infarto, nei quali è dimostrata la pervietà dell'arteria correlata all'infarto a 90 min dalla terapia, hanno un decorso a lungo termine migliore di quelli nei quali la coronaria è ancora occlusa, anche a parità di funzione ventricolare sinistra<sup>24-26</sup>. Perciò in caso di fallimento della trombolisi nel ripristinare il flusso coronarico anterogrado, l'angioplastica coronarica dell'arteria correlata all'infarto viene praticata allo scopo di: 1) ricanalizzare precocemente l'arteria; 2) salvare miocardio ischemico, ma ancora vitale; 3) migliorare la sopravvivenza a lungo termine.

Purtroppo questa procedura non è tecnicamente fattibile in circa il 20% dei pazienti a causa della natura e della distribuzione delle lesioni coronariche<sup>27</sup>. Per di più, il successo tecnico dell'angioplastica in questa situazione è di circa l'80%<sup>26</sup> ed il mancato ottenimento di

**Tabella III.** Decorso ospedaliero.

	Totale (n=90)	Gruppo A (n=45)	Gruppo B (n=45)	p
Mortalità	16 (17.7%)	3 (6.6%)	13 (28.8%)	0.041
Reinfarto non fatale	7 (7.8%)	7 (15.5%)	0	0.014
Recidiva di ischemia spontanea	21 (23.3%)	18 (40%)	3 (6.6%)	0.006
Eventi emorragici maggiori	1 (1.1%)	1 (2.2%)	0	NS
Eventi emorragici minori	27 (30%)	20 (44.4%)	7 (15.5%)	0.047
PTCA d'urgenza	12 (13.3%)	11 (24.4%)	1 (2.2%)	0.016
BAC d'urgenza	3 (3.3%)	3 (6.6%)	0	0.24
FEVS (%)		$46 \pm 8$	$38 \pm 7$	$< 0.0001$
WMSI		$1.78 \pm 0.21$	$2.01 \pm 0.19$	$< 0.0001$

BAC = bypass aortocoronarico; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica percutanea transluminale percutanea; WMSI = indice di cinesi segmentaria.

un buon flusso coronarico è associato ad una prognosi avversa<sup>27-29</sup>. Nell'esperienza del TAMI, infatti, la mortalità intraospedaliera era del 5.9% nei pazienti in cui l'angioplastica era stata coronata da successo, mentre risultava del 39.1% nei pazienti in cui la procedura era fallita<sup>27</sup>. Inoltre circa l'8% dei pazienti nei quali veniva tentata l'angioplastica di salvataggio era stato sottoposto a bypass aortocoronarico d'urgenza per le complicanze insorte durante la procedura. Infine, relativamente pochi tra gli ospedali che ricoverano pazienti colpiti da infarto miocardico acuto hanno un laboratorio di emodinamica, e, anche tra gli ospedali che ne sono dotati, molti non hanno una sufficiente esperienza o risorse tali per assicurare un servizio continuo, o non hanno il supporto chirurgico.

La trombolisi di salvataggio diventa allora una logica opzione terapeutica quando la terapia trombolitica tradizionale fallisce. La ragione di tale mancata ricanalizzazione è probabilmente multifattoriale e risiede nella complessità strutturale della placca aterosclerotica, con possibile presenza di emorragie intramurali e/o dissecazioni spontanee, nell'eccessiva deposizione di piastrine all'interno del trombo (con conseguente aumento della resistenza agli agenti trombolitici), nell'impiego di dosi o regimi terapeutici inadeguati. Un'altra interessante possibilità per spiegare la resistenza alla trombolisi può essere quella della riocclusione precoce: il trombo di fibrina potrebbe subire la lisi ed essere sostituito da un nuovo trombo ricco di piastrine e pertanto più resistente agli agenti trombolitici. Ciò può giustificare l'utilizzazione di un'ulteriore dose di trombolitico, che come già dimostrato dal TIMI II<sup>30</sup>, assicura una maggiore percentuale di pervietà dell'arteria correlata all'infarto, e contrariamente a quanto riportato da tale lavoro, nel nostro studio non ha determinato un incremento di complicanze emorragiche maggiori (emorragia intracranica). Ciò verosimilmente è dovuto al fatto che, contrariamente al TIMI II dove tutti i pazienti sono stati sottoposti ad alte dosi di rt-PA (150 mg), nel nostro lavoro solo i pazienti che non mostravano segni indiretti di riperfusione, venivano sottoposti ad un'ulteriore dose di 50 mg di rt-PA. Inoltre i nostri erano pazienti trattati entro le 4 ore dall'inizio dei sintomi ed avevano tutti meno di 70 anni di età, criteri questi che riducono il rischio di emorragie maggiori. Tuttavia, abbiamo osservato un incremento di emorragie minori (44%) rispetto a quello osservato in altri lavori (20%)<sup>31,32</sup>, ma solo 3 pazienti e tutti del Gruppo A hanno richiesto trasfusione di sangue compatibile. È comunque importante considerare gli effetti collaterali della terapia trombolitica nel contesto del "beneficio clinico netto". Infatti, in accordo con altri autori<sup>31-35</sup>, la ripetizione di una seconda dose di alteplase, quando una riperfusione clinica stabile non era stata ottenuta ed era indicata una procedura di rivascolarizzazione meccanica, è servita a stabilizzare emodinamicamente il paziente in fase acuta; a ridurre il danno miocardico, come dimostrato dalla più precoce e minore dismissione enzimatica e dal minor grado di com-

promissione funzionale del ventricolo sinistro; a ridurre significativamente la mortalità intraospedaliera.

La somministrazione di una seconda dose di rt-PA, tuttavia, non assicura una perfusione miocardica stabile; infatti in 25 (55.5%) pazienti del Gruppo A si è verificata una recidiva ischemica (in 7 reinfarto non fatale, in 18 ricomparsa di angina). Quest'ultimo dato, verosimilmente, è dovuto alla natura dinamica del processo di ricanalizzazione ed all'alternarsi di periodi di riocclusione e ricanalizzazione. Infatti la somministrazione endovenosa di un agente trombolitico provoca la conversione del plasminogeno in plasmina; quest'ultima oltre a favorire la lisi del trombo, attiva alcuni fattori della coagulazione (XI e XII), esaltando sia l'attività fibrinolitica che quella procoagulante. In effetti è stato dimostrato che l'infusione endovenosa di rt-PA è seguita sia da un aumento della concentrazione di fibrinopeptide A, un indice di attivazione della trombina<sup>36</sup>, sia da un'attivazione piastrinica<sup>37</sup>. La somministrazione di una seconda dose di trombolitico può ulteriormente elevare i livelli plasmatici di fibrinopeptide A ed accentuare l'attivazione piastrinica, con conseguente comparsa di uno stato di ipercoagulabilità responsabile della riocclusione e quindi di recidiva di ischemia.

Tutto ciò comporta, secondo noi, un'importante implicazione di ordine assistenziale, in quanto tutti i pazienti sottoposti a trombolisi di salvataggio dovrebbero effettuare, dopo stabilizzazione emodinamica, un esame coronarografico urgente ed eventualmente una rivascolarizzazione precoce.

Sebbene la nostra esperienza sia basata su un numero relativamente piccolo di pazienti, noi crediamo che nei pazienti che dopo una dose standard di trombolitico, continuano a presentare segni clinici di ischemia acuta nonostante la terapia medica convenzionale, la ripetizione di una seconda dose di rt-PA è una sicura e fattibile opzione, e che l'incrementato rischio di emorragie è superato dal rischio dell'estensione del danno miocardico. Quando necessario la trombolisi di salvataggio può essere usata per acquistare tempo in previsione di una rivascolarizzazione meccanica. Questo è molto importante in ospedali non dotati di laboratori di emodinamica interventistica o quando il paziente deve essere trasferito in centri dotati di cardiocirurgia.

La maggiore limitazione di questo studio, oltre al piccolo numero di pazienti randomizzati, è l'assenza di un controllo angiografico immediatamente prima e dopo la trombolisi di salvataggio che documenti l'effettiva riperfusione del vaso responsabile della necrosi.

## Riassunto

**Razionale.** I progressi della terapia dell'infarto miocardico acuto, di cui la trombolisi è componente essenziale, hanno consentito di ridurre la mortalità globale dei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) entro le 6 ore dall'inizio dei sintomi, dal

30% degli anni '60 al 6.3% attuale. Tuttavia esiste ancor oggi una notevole differenza se si analizza la mortalità in base all'estensione della necrosi miocardica: infatti, si passa da un rischio di morte intraospedaliera del 2-4% per gli infarti che coinvolgono piccole aree di miocardio, ad un rischio del 20-25% per quelli coinvolgenti vaste aree. Scopo dello studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia della trombolisi di salvataggio per via sistemica (rt-PA 10 mg in bolo, 40 mg in 60 min) in pazienti con infarto miocardico acuto esteso, quando la procedura standard (rt-PA protocollo GUSTO) ha fallito.

**Materiali e metodi.** Dal gennaio 1995 al dicembre 1997, sono stati studiati 90 pazienti (69 maschi, 21 femmine, età media  $56.7 \pm 9$  anni), 45 sottoposti a trombolisi di salvataggio (Gruppo A) e 45 no (Gruppo B) in modo *random* (singolo cieco), ricoverati in UTIC per comparsa da meno di 4 ore di dolore toracico caratteristico per intensità e durata, associato a sopraslivellamento del tratto ST in almeno 5 derivazioni elettrocardiografiche ( $\geq 1$  mm nelle derivazioni periferiche,  $\geq 2$  mm nelle derivazioni precordiali), nei quali alla fine del trattamento trombolitico tradizionale, persistevano angina e non si rilevavano segni indiretti di riperfusione. Sono stati considerati segni indiretti di riperfusione la presenza di almeno due dei seguenti criteri: 1) regressione del dolore; 2) riduzione del 50% del sopraslivellamento del tratto ST dopo 120 min dall'inizio della trombolisi; 3) raddoppio del valore di creatinfosfochinasi (CPK) e di CK-MB rispetto al basale a 120 min dall'inizio della trombolisi; 4) comparsa di aritmie di riperfusione (ritmo idioventricolare lento, tachicardia ventricolare autorisolvibile, bradicardia sinusale associata ad ipotensione). Tutti i pazienti sopravvissuti sono stati sottoposti, prima della dimissione, ad ecocardiografia transtoracica per la valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

**Risultati.** Dopo 10-50 min dalla trombolisi di salvataggio 35/45 pazienti (77.7%) del Gruppo A hanno mostrato segni di riperfusione, invece solo 12/45 pazienti (26.6%) del Gruppo B hanno mostrato tali segni, 65-115 min dopo la fine del trattamento trombolitico tradizionale. Inoltre nei pazienti del Gruppo A si è evidenziato un picco più precoce ( $586 \pm 168$  vs  $1076 \pm 618$  min,  $p < 0.0001$ ) e quantitativamente minore di CPK-MB ( $278 \pm 200$  vs  $610 \pm 381$  ng/ml,  $p = 0.009$ ) e della CPK totale ( $1701 \pm 931$  vs  $3037 \pm 1090$  UI/l,  $p = 0.002$ ) rispetto ai pazienti del Gruppo B. Durante la degenza ospedaliera sono deceduti 16 pazienti (17.7%), 3 pazienti nel Gruppo A (6.6%) e 13 pazienti nel Gruppo B (28.8%,  $p = 0.041$ ). Reinfarto non fatale si è avuto in 7 pazienti (4  $\pm$  2 giorni dopo il ricovero), tutti appartenenti al Gruppo A. Recidiva di ischemia spontanea si è verificata in 21 pazienti, 18 del Gruppo A e 3 del Gruppo B (40 vs 6.6%,  $p = 0.006$ ). Dieci di questi pazienti sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica di salvataggio (9 del Gruppo A ed 1 del Gruppo B), mentre 3 pazienti, tutti del Gruppo A, sono stati sottoposti a bypass aortocoro-

narico d'urgenza. La frazione di eiezione è risultata significativamente superiore nei pazienti del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B ( $46 \pm 8$  vs  $38 \pm 7\%$ ,  $p < 0.0001$ ). Un solo paziente del Gruppo A ha avuto un evento emorragico maggiore (stroke non fatale) alla fine dell'infusione della trombolisi di salvataggio, nessun evento maggiore è avvenuto nei pazienti del Gruppo B. Gli eventi emorragici minori, invece, sono stati significativamente maggiori nei pazienti del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B (44.4 vs 15.5%,  $p = 0.047$ ).

**Conclusioni.** Dai nostri dati la trombolisi di salvataggio appare una sicura e fattibile opzione terapeutica, utile per il conseguimento di un'efficace riperfusione miocardica e per una limitazione dell'estensione della necrosi. Quando necessario la trombolisi di salvataggio può essere usata per stabilizzare il paziente ed acquistare tempo in previsione di una rivascolarizzazione meccanica. Questo è molto importante in ospedali non dotati di laboratori di emodinamica interventistica o quando il paziente deve essere trasferito in centri dotati di cardiocirurgia.

**Parole chiave:** Infarto miocardico acuto; Trombolisi di salvataggio; Trombolisi.

## Bibliografia

1. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
2. ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) Study Group. A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
3. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. Effects of intravenous APSAC in mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-9.
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
5. GISSI 2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
6. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and oral aspirin plus heparin alone 41 299 cases of acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
7. GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
8. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1291-5.

9. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Predictor of in-hospital and 6 month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 370-7.
10. The CORAMI Study Group. Outcome of attempted rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 172-4.
11. Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG, et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent. A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI 2)-Derived Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-7.
12. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-9.
13. Simoons ML, Arnold AER. Tailored thrombolytic therapy: a perspective. *Circulation* 1993; 88: 2556-64.
14. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1542-50.
15. Krucoff MW, Croll MA, Pope JE, et al. Continuous 12-lead ST-segment recovery: analysis in the TAMI 7 study. Performance of a noninvasive method for real-time detection of failed myocardial reperfusion. *Circulation* 1993; 88: 437-46.
16. Puleo PR, Perryman MB. Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1047-52.
17. Zehender M, Utzolino S, Furtwangler A, et al. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST change and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1138-42.
18. Gressin V, Gorgels A, Louvard Y, et al. ST segment normalization time and ventricular arrhythmias as electrocardiographic markers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1436-9.
19. Shah PK, Cercek B, Lew AS, et al. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *Am J Cardiol* 1993; 21: 55-61.
20. Christian TF, Gibbons RJ, Hopfenspringer MR, et al. Severity and response of chest pain during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a useful indicator of myocardial salvage and infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1311-6.
21. American Society of Echocardiography Committee on Standard. Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
22. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-APSAC Patency Study (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 885-91.
23. Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Influence of residual antegrade coronary blood flow on survival after myocardial infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1990; 1: 59-63.
24. Puma JA, Sketch MH, Thompson TD, et al. Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11 228 patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 482-7.
25. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual antegrade coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989; 64: 155-60.
26. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994; 90: 1731-8.
27. Abbottsmith CW, Topol EJ, George BS, et al. Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 770-8.
28. Ellis SG. Fatal outcome after unsuccessful "rescue angioplasty": cause or effect? *J Intervent Cardiol* 1990; 3: 209-11.
29. Ellis SG, Van de Werf F, Ribeiro-daSilva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 681-6.
30. TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
31. Barbash GI, Hanoch H, Roth A, et al. Repeat infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction and early recurrent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 779-83.
32. Simoons ML, Arnout J, van den Brand M, et al, for the European Cooperative Study Group. Retreatment with alteplase for early signs of reocclusion after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 524-8.
33. White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM. Safety and efficacy of repeat thrombolytic treatment after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1990; 64: 177-81.
34. White HD, Cross DB, Williams BF, et al. "Rescue" thrombolysis with intracoronary tissue plasminogen activator for failed intravenous thrombolysis with streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 172-4.
35. Mounsey JP, Skinner JS, Hawkins T, et al. Rescue thrombolysis: alteplase as adjuvant treatment after streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74: 348-53.
36. Owen J, Friedman KD, Grossman BA, et al. Fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity. *Blood* 1988; 72: 616-20.
37. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 33-42.