

# La trombolisi preospedaliera precoce nell'infarto miocardico acuto: un obbligo morale?

Stefano Coccolini, Claudio Fresco\*, Paolo M. Fioretti\*

U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Maria delle Croci, AUSL, Ravenna, \*Istituto di Cardiologia, A.O. S. Maria della Misericordia, Udine

**Key words:**  
Myocardial infarction;  
Thrombolysis.

Acute myocardial infarction accounts for a large proportion of deaths from cardiovascular diseases. Occlusive thrombosis superimposed on a ruptured atheroma in an epicardial coronary artery is firmly established as the immediate cause of an acute myocardial infarction. Clinical research has focused on reducing the time to treatment, because necrosis of viable myocardial tissue mainly happens during the 30 to 90 min after coronary artery occlusion. Consequently, if the coronary artery can be reperfused during this period, extensive myocardial necrosis can be prevented and left ventricular function can be preserved. Indeed the mortality reduction by thrombolytic treatment compared with control is considerably higher in patients treated within 2 hours of symptom onset. Thrombolytic treatment during the first hour resulted in a 50% mortality reduction, which indicates 50 to 60 lives saved per 1000 patients treated. Early patency has crucial prognostic significance because the meta-analysis of all randomized trials of prehospital versus in-hospital thrombolysis shows that reducing treatment delay by 1 hour saves approximately 20 lives per 1000 patients treated. One way to reduce the delay is to bring the treatment to the patient in the prehospital setting. The safety and feasibility of prehospital thrombolysis strongly depend on the possibility of a rapid and correct diagnosis in the prehospital setting. To diagnose a myocardial infarction a standard 12-lead electrocardiogram is recorded and interpreted either on site by the emergency physician or, after telephone transmission, by a cardiologist on duty at the receiving coronary care unit. This approach has been proved to be safe. The most suitable prehospital thrombolytics are the third-generation agents given as a bolus, which have been tested in large hospital randomized control trials such as GUSTO-V and ASSENT III (reteplase and tenecteplase respectively), and the prehospital trial ASSENT III PLUS (tenecteplase).

Hopefully future management of acute myocardial infarction with ST-segment elevation will include prehospital thrombolysis as a complementary part of any reperfusion strategy.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 102-111)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 28 marzo 2002; nuova stesura il 28 gennaio 2003; accettato il 3 febbraio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Coccolini

Via P. Bonafede, 41

40139 Bologna

E-mail:

dott\_scoccolini@iol.it

## Introduzione

Nei primi anni '80<sup>1</sup> fu accertato che l'infarto miocardico con tratto ST sopralivellato è causato da un'ostruzione trombotica protratta dell'arteria coronaria epicardica. La necrosi miocardica si realizza come un "fronte d'onda" dall'endocardio all'epicardio e la sua estensione finale dipende direttamente dalla durata dell'occlusione<sup>2</sup>. È un processo strettamente tempo-dipendente<sup>2,3</sup>. La terapia trombolitica determina una ripercussione dell'arteria epicardica correlata all'infarto<sup>4-7</sup>, che si è dimostrata capace di ridurre la mortalità<sup>8,9</sup>. Si può quindi ipotizzare che la trombolisi preospedaliera, che ha il suo pregio maggiore nella precocità dell'intervento, possa rappresentare un approccio razionale per migliorare la prognosi dell'infarto miocardico acuto con tratto ST sopralivellato<sup>10-12</sup>.

La realizzazione della trombolisi preospedaliera richiede l'ottimizzazione dell'organizzazione e gestione preospedaliera dell'emergenza-urgenza, dell'ingresso in Pronto Soccorso, del trasferimento all'unità di terapia intensiva coronarica (UTIC), e la capacità di fornire una gestione intensiva della terapia e di usare tecnologie sofisticate in ambiente extraospedaliero. La realizzazione di questo obiettivo attraverso uno sforzo culturale ed organizzativo va rapportata alle tipologie della popolazione italiana, urbana ed extraurbana, residente in comuni piccoli e grandi, situati in pianura, montagna ed isole. Dal Censimento 2001 (<http://www.istat.it/Censimenti/index.htm>) risulta che il 92% dei comuni ha meno di 20 000 abitanti, il 98% ha meno di 50 000 abitanti ed il 67% della popolazione risiede in questo 98% dei comuni. In particolare il 53% (29 545 011/56 305 568 abitanti) ri-

siede in aree collinari o montagnose, pari al 74% dei comuni. Solo il 33% della popolazione vive in comuni maggiori di 50 000 abitanti. La realtà demografica e geografica è pertanto molto sfaccettata, e la possibilità che i pazienti giungano alle sedi ospedaliere di erogazione delle terapie in tempi rapidi presenta molte barriere e problemi nella realizzazione di collegamenti rapidi. Allo stesso modo nelle realtà ad elevata densità abitativa, il problema della viabilità è ben lontano dall'essere risolto, per i ben noti problemi di traffico congestionato. Lo strumento per realizzare la riduzione dell'intervallo dolore-terapia è il 118, una realtà ormai diffusa su tutto il territorio nazionale, ma in fase di strutturazione ed assestamento operativo locale attraverso protocolli organizzativi, diagnostici e terapeutici. In questo contesto si è realizzato il contributo italiano allo studio randomizzato di trombolisi extraospedaliera ASSENT III PLUS, che ha terminato l'arruolamento dei pazienti nel luglio 2002. Tale contributo è stato quantitativamente limitato, poiché solo alcune realtà italiane hanno attualmente la capacità di erogare la terapia ripercussiva farmacologica in sede extraospedaliera.

### Epidemiologia dell'infarto miocardico acuto e della morte improvvisa

Il registro MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)<sup>13,14</sup> ed altri studi<sup>15,16</sup> hanno fornito le informazioni prospettiche sulla cronologia degli eventi "sospetto infarto miocardico" e "decesso" nello "spettro" continuo preospedaliero-ospedaliero. Essi hanno accertato che la frequenza di eventi pericolosi per la vita decresce in modo esponenziale fra la prima e la quarta ora dall'insorgenza dei sintomi (da 53/1000 pazienti nella prima ora, a 16/1000 pazienti nella quarta)<sup>16-20</sup>.

È quindi necessario portare i pazienti a contatto con il sistema sanitario il più presto possibile, attraverso l'integrazione ed il rimodellamento del sistema, extraospedaliero ed intraospedaliero, poiché siano funzionalmente integrati e trattino l'evento ischemico coronarico acuto, prolungato come in un *continuum* per ottenere una ripercussione precoce<sup>21</sup>.

### Razionale per la trombolisi preospedaliera

Il GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico)<sup>8,22</sup> (Fig. 1) e l'ISIS-2 (International Study of Infarct Survival)<sup>9,23</sup> hanno dimostrato l'associazione tra la precocità di intervento e la riduzione di mortalità.

Il GUSTO-I (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto) ha evidenziato la precisa relazione tra tempo e terapia ripercussiva da una parte e pervietà del vaso epicardico correlato all'infarto dall'altra<sup>7,24</sup>. Nel GUSTO-I<sup>24</sup> la mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati entro la seconda ora fu del 5.5% ed in quelli trattati dopo la quarta ora fu del 9%.

Il FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists') Collaborative Group<sup>25</sup> descrisse la relazione fra tempo di trattamento ed efficacia della trombolisi, basata sui dati di 58 600 pazienti. I pazienti, arruolati negli studi, erano stati randomizzati a fibrinolisi negli intervalli di tempo 0-1, 2-3, 4-6, 7-12 e 13-24 ore nella misura del 6, 28, 22 e 16% rispettivamente (Tab. I). Vi era una riduzione proporzionale ed assoluta della mortalità, maggiore nei pazienti trattati più precocemente dopo l'insorgenza dei sintomi. I dati complessivi del beneficio

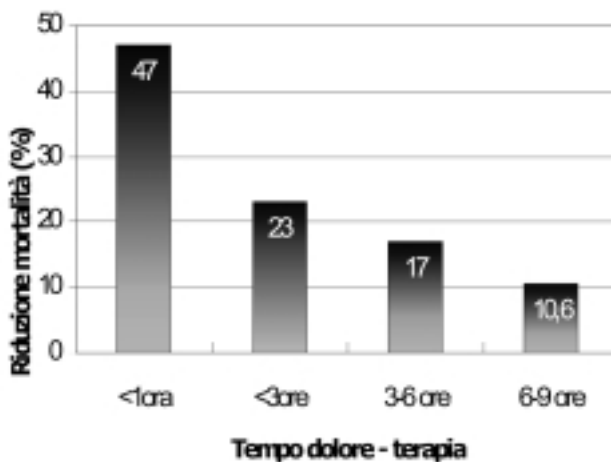


Figura 1. Ritardo e riduzione percentuale della mortalità nel GISSI-1. Quanto più precoce è la somministrazione di streptochinasi tanto maggiore è la riduzione di mortalità.

Tabella I. Distribuzione percentuale dei pazienti trattati, del beneficio e della mortalità dei pazienti, suddivisi in base all'intervallo dall'insorgenza dei sintomi nel Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group<sup>25</sup>.

Ore dall'insorgenza dei sintomi	Pazienti trattati (%)	Beneficio/ 1000 pazienti	IC 95%	2p	Mortalità (%)	
					Fibrinolisi	Controllo
0-1	6	35 ± 11	14-57	0.0002	9.5	13.0
2-3	28	25 ± 5	16-34	0.00001	8.2	10.7
4-6	28	19 ± 5	9-28	0.00001	9.7	13.5
7-12	22	16 ± 6	5-27	0.005	11.1	12.7
13-24	16	5 ± 6	-8-17	NS	10.0	10.5

IC = intervallo di confidenza.

ottenuto, espresso in vite salvate/1000 pazienti trattati, videro l'assenza della discontinuità a 0-1 ore presente nel GISSI-1<sup>8</sup>, ed un calo graduale del beneficio con l'aumento del ritardo terapeutico, secondo una reazione lineare inversa. La riduzione del beneficio fu quantificata in una diminuzione di 1.6 vite salvate (DS 0.6)/1000 pazienti trattati/ora di ritardo.

Un ulteriore e specifico approfondimento nell'esame della relazione fra tempo di trattamento e mortalità nelle prime 4 ore ha dimostrato un andamento esponenziale decrescente<sup>11,12</sup> del beneficio<sup>12</sup>, che fu quantificato in 65, 37, 26, e 29 vite salvate/1000 pazienti trattati negli intervalli 0-1, 1-2, 2-3 e 3-6 ore rispettivamente. La riduzione di mortalità nei pazienti trattati entro 2 ore fu del 44% e per quelli trattati più tardi del 20% ( $p = 0.001$ )<sup>11</sup>.

Altri studi hanno individuato l'ulteriore capacità della trombolisi precoce di fare abortire fino al 40% degli infarti nei pazienti trattati<sup>26-30</sup> e come la pervietà coronarica diminuisca del 9% per ora di ritardo dall'inizio dei sintomi alla somministrazione del fibrinolitico<sup>31</sup>.

L'anticipo della terapia ripercussiva nella sede pre-ospedaliera potrebbe permettere di aumentare il numero dei pazienti trattabili entro le prime 2 ore, portando il 60-65% dei pazienti candidati alla terapia fibrinolitica entro tale intervallo, nella fase di pieno utilizzo del meccanismo del salvataggio miocardico<sup>21,26,32-37</sup>.

### Il ritardo evitabile

Il ritardo fra l'inizio dei sintomi e l'ammissione alla terapia ripercussiva è decisivo per le conseguenze che ha sulla prognosi dei pazienti con infarto miocardico acuto. Esso è costituito da<sup>38</sup>: 1) il ritardo decisionale,

definito come l'intervallo fra l'inizio dei sintomi e la decisione di cercare aiuto; 2) il ritardo casa-ospedale, definito come l'intervallo fra il cercare aiuto e l'arrivo in Pronto Soccorso; 3) il ritardo ospedaliero, definito come l'intervallo fra l'arrivo in Pronto Soccorso e l'inizio della terapia ripercussiva.

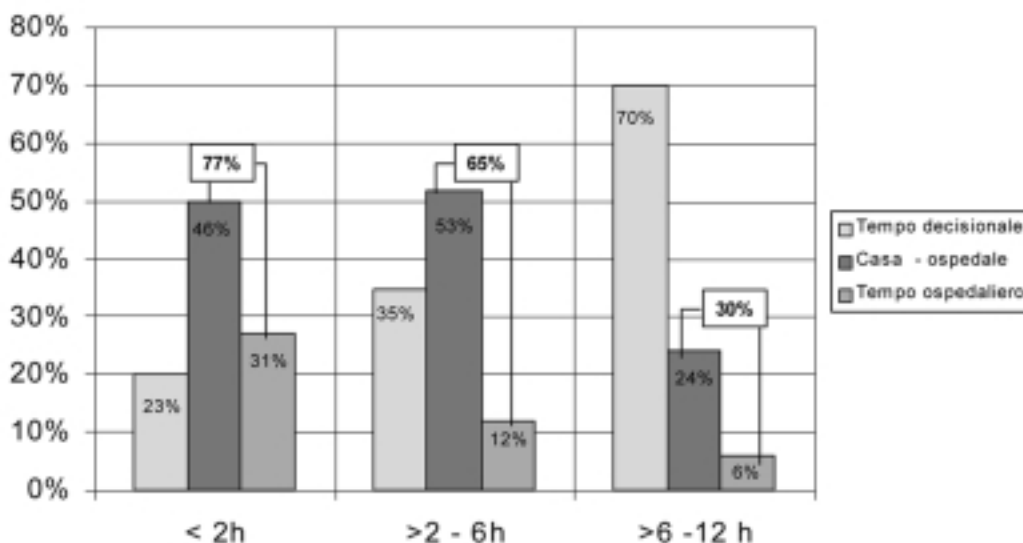
Lo studio italiano sul ritardo evitabile, derivato dal GISSI<sup>38</sup>, vide un ritardo mediano dell'intera popolazione di 5301 pazienti pari a 3.8 ore. I pazienti furono divisi in quattro gruppi sulla base dei tempi di accesso in mediana alla terapia (Tab. II). L'analisi percentuale (Fig. 2) del ritardo rilevò che il tempo decisionale del paziente aumenta dal 23%, se l'intervallo dolore-terapia è < 2 ore, all'80% se esso è > 12 ore, rispettivamente. La somma degli intervalli casa-ospedale ed intraospedaliero è tanto maggiore quanto è minore il ritardo totale. Infatti essi costituiscono il 77, 64, 30 e 20% del tempo dolore-terapia fra i pazienti ammessi entro le prime 2 ore, tra 2 e 6 ore, tra 6 e 12 ore, e tra > 12 e 24 ore rispettivamente.

Il ritardo evitabile è stato analizzato all'interno di altri studi randomizzati ed in alcuni registri (Tab. III)<sup>39-43</sup>,

**Tabella II.** Distribuzione delle componenti del ritardo totale nei gruppi di pazienti, stratificati secondo i tempi di accesso, dello studio sul ritardo evitabile GISSI-derivato<sup>38</sup>.

Ore dall'insorgenza dei sintomi	Ritardo totale (ore)		
	Decisionale	Casa-ospedale	Ospedaliero
≤ 2	0.25	0.5	0.3
> 2-6	1.0	1.5	0.3
≥ 6-12	5.0	1.7	0.4
> 12-24	12.0	2.7	0.3

I dati sono espressi come mediana.



**Figura 2.** Intervalli del tempo dolore-terapia nello studio sul ritardo evitabile GISSI-derivato<sup>38</sup>. L'analisi del ritardo nelle prime 6 ore dall'esordio dei sintomi dimostra che la somma degli intervalli "casa-ospedale" e "ospedale-terapia" è pari rispettivamente ai tre quarti ed ai due terzi del ritardo totale negli intervalli < 2 e 2-6 ore.

**Tabella III.** Valori disponibili delle componenti del ritardo evitabile negli studi randomizzati GUSTO-I e GUSTO-III, e nei registri NRMI-1, NRMI-2, REACT e NRMI-1, 2, 3.

	Ritardo (ore)		
	Totale	Decisionale + casa-ospedale	Ospedaliero
GUSTO-I <sup>39</sup>	2.7 (1.9-3.8)	1.4 (0.9-2.3)	1.1 (0.8-2.5)
GUSTO-III <sup>39</sup>	2.3 (1.6-3.3)	1.4 (0.8-2.3)	0.8 (0.6-1.2)
NRMI-1 <sup>40</sup>	2.7	1.6	1.0
NRMI-2 <sup>41</sup>	–	2.1	–
REACT <sup>42</sup>	–	2.0 (1.0-5.2)	–
NRMI 1, 2, 3 <sup>43</sup>	–	2.2 → 2.0	1.3 → 0.63

I dati sono espressi come mediana (con i 25° e 75° percentili, ove disponibili).

ma con metodologie diverse dal GISSI ritardo evitabile. In particolare non sempre vi sono i dati sulle tre componenti del ritardo, e la suddivisione in classi temporali di accesso alla terapia. Tra il 1990 ed il 1997 la mediana del ritardo nel trattamento negli studi randomizzati GUSTO-I e GUSTO-III<sup>39</sup> calò da 2.7 a 2.3 ore, ma non diminuì il ritardo preospedaliero. Il NRMI-1 (National Registry of Myocardial Infarction) (1990-1993)<sup>40</sup> ebbe valori di ritardo totale pari a 2.7 ore, e di 1.6 e 1.0 ore nelle sedi preospedaliera, senza ulteriori suddivisioni, ed ospedaliera rispettivamente. L'unico dato del NRMI-2 (1994-1997)<sup>41</sup> fu il ritardo preospedaliero complessivo pari a 2.1 ore, mentre nello statunitense REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment)<sup>42</sup> esso fu 2.0 ore, dopo un intervento educazionale, mirato di 4 mesi, in 20 aree rappresentative degli Stati Uniti. Il registro NRMI 1, 2, 3 (1990-1999)<sup>43</sup> vide diminuire i tempi preospedalieri nell'arco di 9 anni (da 2.2 a 2.0 ore) e quelli ospedalieri (da 1.3 a 0.63 ore), senza raggiungere il valore di 0.5 ore, obiettivo dello US National Heart Attack Alert Program (NHAAP)<sup>43</sup>. È interessante rilevare come il ritardo ospedaliero mediano nello studio derivato dal GISSI<sup>38</sup> sia simile nei sottogruppi di pazienti, e sia più breve (0.3-0.4 ore) di quello indicato dal NHAAP e riscontrato in altri studi<sup>39-43</sup>, probabilmente per un diverso approccio organizzativo.

Nella rassegna di Fresco et al.<sup>44</sup> il ritardo decisionale nel periodo 1969-1988 costituiva il 30-40% del ritardo totale. L'educazione sanitaria<sup>43</sup> non è stata in grado di modificare in modo sostanziale il comportamento decisionale dei pazienti, così come essa non ha cambiato<sup>45</sup> il comportamento dei medici generalisti e di comunità in caso di sospetto infarto miocardico. I medici dell'emergenza<sup>45</sup> incrementarono invece significativamente sia il ricovero immediato sia l'uso dell'ambulanza. I tempi di trasporto valutati dalla Task Force 2 dell'American College of Cardiology<sup>46</sup> erano il 3-8% del ritardo totale, simili a quelli di altre esperienze italiane<sup>28,37</sup>.

Nel contesto italiano sembrerebbe che solo una modifica strategica dell'approccio potrebbe avvicinare più

rapidamente il paziente alla terapia ripercussiva nel contesto del ritardo organizzativo del sistema assistenziale del tempo dolore-terapia tra 0 e 6 ore.

### Il triage preospedaliero del paziente con infarto miocardico

La diagnosi preospedaliera è basata solo sull'istananea della storia clinica, e su un singolo elettrocardiogramma (ECG).

**La valutazione clinica.** La valutazione clinica del dolore toracico singolo, senza supporti strumentali, nel TEAHAT (Thrombolysis Early in Acute Heart Attack Trial)<sup>47</sup> ha un'accuratezza diagnostica bassa (42%), che cresce al 79-100%<sup>26,32,48</sup>, quando l'ECG venga associato al dolore nel processo diagnostico.

**L'elettrocardiogramma preospedaliero.** L'ECG preospedaliero ebbe una qualità adeguata fra l'85 e il 100% nei lavori pubblicati<sup>46,48,49</sup>. Associato al dolore toracico di una popolazione non selezionata, l'ECG preospedaliero migliora l'accuratezza diagnostica nei pazienti con diagnosi finale di infarto miocardico, angina pectoris e dolore non ischemico<sup>50</sup>. Nei pazienti con diagnosi finale di infarto miocardico acuto la specificità diagnostica del medico, che a distanza referta l'ECG preospedaliero, migliorò dal 68 al 95% versus la telemetria in singola derivazione, ed il valore predittivo positivo aumentò dal 33 al 71%<sup>50</sup>.

L'esecuzione preospedaliera avviene in 4-10 min<sup>46</sup>, ed il tempo è significativamente minore di quello del Pronto Soccorso<sup>50,51</sup>. La strategia dell'esecuzione preospedaliera dell'ECG ha ridotto il tempo per il trattamento ripercussivo, risparmiando fra 20 e 75 min<sup>49,52,53</sup>. L'uso di mezzi di trasporto differenti ha comportato valori decrescenti nel tempo di accesso alle terapie ripercussive se il sistema era in grado di offrire la registrazione elettrocardiografica sul luogo di intervento e la sua refertazione<sup>41,49</sup>. Nel NRMI-2 il risparmio di tempo conseguito si tradusse in un calo di mortalità (8 vs 12%,  $p < 0.001$ )<sup>54</sup>.

**L'elettrocardiogramma.** Nel MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial)<sup>26</sup> l'algoritmo del computer identificò il tratto ST sopralivellato nel 52% dei pazienti con infarto acuto, mentre il cardiologo lo identificò nel 66%. La specificità fu 98 e 95%, rispettivamente, per il computer e il cardiologo. In caso di infarto miocardico acuto la sensibilità del cardiologo raggiunse il 92%, mentre quella dell'algoritmo si fermò al 70%<sup>55,56</sup>. Il valore predittivo positivo raggiunto fu pari a 94 e 86% per il computer e il cardiologo, rispettivamente, e il valore predittivo negativo arrivò all'81 e 85%<sup>55</sup>. La trasmissione dei tracciati elettrocardiografici non ha presentato problemi con l'uso di apparecchi telefonici fissi<sup>1,48</sup>, mentre i telefoni cellulari hanno uno

standard elevato nella qualità di trasmissione, ma la percentuale di fallimento della stessa è pari al 22%<sup>50</sup>, motivata soprattutto dalla mancata copertura del territorio da parte del gestore del servizio.

**Trial clinici di trombolisi preospedaliera**

Nel 1985 comparve il primo studio di trombolisi preospedaliera. A Gerusalemme<sup>34</sup> la terapia fibrinolitica fu portata per la prima volta al domicilio dei pazienti. Numerosi studi successivi hanno confermato la fattibilità e la sicurezza della fibrinolisi preospedaliera in un ampio contesto di ambienti e circostanze<sup>3,28-30,47,57-60</sup>.

Gli studi randomizzati di trombolisi preospedaliera pubblicati sono nove<sup>26,32,33,61-66</sup>. Otto<sup>26,32,33,61-65</sup> versus la trombolisi ospedaliera, ed uno<sup>66,67</sup> versus l'angioplastica primaria.

Sette di questi otto studi<sup>26,32,61-65</sup> (Tab. IV) richiedevano la conferma dell'ECG per procedere all'arruolamento, mentre nell'ottavo<sup>33</sup> l'ECG veniva eseguito, ma non era richiesta l'interpretazione. Il tempo risparmiato con la terapia preospedaliera variò tra 33 e 130 min e la percentuale di pazienti trattati entro 2 ore aumentò al 60-65%.

Morrison et al.<sup>68</sup> (Tab. V) hanno esaminato in modo critico e sistematico tutti gli studi randomizzati di fibrinolisi preospedaliera versus l'ospedaliera, estraendone sei sui quali è stata eseguita la metanalisi<sup>26,32,33,62-64</sup>. I criteri di arruolamento dei pazienti erano molto simili, con l'eccezione del GREAT<sup>33</sup> (Grampian Region Early Anistreplase Trial) nel quale l'ECG poteva non essere

interpretato. Il vantaggio statisticamente significativo della trombolisi preospedaliera si manifestò attraverso una riduzione del rischio di mortalità pari al 2% con un odds ratio di 0.83 ed un guadagno temporale significativo di 60 min. L'ulteriore metanalisi di Boersma et al.<sup>69</sup> confermò questi dati.

L'unico studio di angioplastica diretta versus la trombolisi preospedaliera con alteplase è il CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction)<sup>66,67</sup>. L'obiettivo primario era composito (morte, reinfarto, ictus invalidante) e non furono riscontrate differenze significative a 35 giorni nei due gruppi (Tab. VI). Tuttavia la mortalità è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con trombolisi preospedaliera rispetto a quelli trattati con angioplastica primaria nel sottogruppo randomizzato entro 2 ore dall'inizio dei sintomi<sup>66</sup>.

**Risultati a distanza.** I parametri valutati dai vari studi singolarmente non sono sovrapponibili (Tab. VII). McAleer et al.<sup>65</sup> riscontrarono una significativa riduzione della mortalità sia a 6 mesi che ad 1 anno nei gruppi preospedaliero ed ospedaliero, rispettivamente. Il GREAT<sup>70</sup> ed i registri RaMI (Ravenna Myocardial Infarction Trial)<sup>71</sup> e REPAIR (Reperfusion in Acute Infarction Rotterdam)<sup>72</sup> videro la somministrazione preospedaliera del trombolitico dare risultati significativamente migliori ad 1 anno. Barbash et al.<sup>63</sup> riscontrarono il vantaggio della fibrinolisi preospedaliera in termini di sopravvivenza, ma non di funzione sistolica ventricolare sinistra residua a 2 anni, mentre il MITI<sup>73</sup> non ha mostrato questo vantaggio.

**Tabella IV.** Caratteri dei trial di trombolisi preospedaliera versus ospedaliera e risultati a breve termine.

Studio	Personale	Trombolitico	Tempo dolore-farmaco			Δ tempo (min) (valori p)	Mortalità (%)	
			Preosp.	min	Ospedale		Preosp.	Ospedale
MITI <sup>26</sup> , 1993	Paramedici	rTPA	77	←mediana→	110	33 (0.001)	5.7	8.6
EMIP <sup>32</sup> , 1993	MICU	APSAC	130	←mediana→	190	55 (mediana)	9.2	10.5
GREAT <sup>33</sup> , 1992	Generalisti	APSAC	101	←mediana→	240	130 (mediana)	6.7	11.5
McNeill et al. <sup>61</sup> , 1989	MICU	rTPA	119	←media→	187	70 (media)	10.0	31.0
Castaigne et al. <sup>62</sup> , 1989	MICU	APSAC	131	←mediana→	180	60 (mediana)	5.3	7.0
Barbash et al. <sup>63</sup> , 1990	MICU	rTPA	94	←media→	137	0.001	0.0	6.3
Schofer et al. <sup>64</sup> , 1990	MICU	UK	85	←media→	137	0.001	2.5	10.5
McAleer et al. <sup>65</sup> , 1992	MICU	SK	138	←media→	172	0.02	2.3	11.7

APSAC = anistreplase; MICU = unità mobile di terapia intensiva; rTPA = alteplase; SK = streptochinasi; UK = urochinasi.

**Tabella V.** Metanalisi di trial di trombolisi preospedaliera versus ospedaliera.

Studio	Trombolitico	Tempo dolore-farmaco			Δ tempo (min) (valore p)	RAR	RRR	OR	IC 95%	p
		Preosp.	min	Ospedale						
Morrison et al. <sup>68</sup> , 2000	rTPA-SK-APSAC	104	←media→	162	60 (0.007)	-2%	-17%	0.83	0.70-0.98	0.03

APSAC = anistreplase; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; RAR = riduzione assoluta del rischio; RRR = riduzione relativa del rischio; rTPA = alteplase; SK = streptochinasi.



**Tabella VI.** Angioplastica (PTCA) diretta versus trombolisi preospedaliera (studio CAPTIM<sup>66,67</sup>, 2002).

	N. pazienti	Tempo (min) (mediana)	Endpoint composito	Decessi (%)	Reinfarto	Ictus invalidante
PTCA diretta	421	190	6.2%	4.8%	1.7%	0.0%
Trombolisi preospedaliera	419	130	8.2%	3.8%	3.7%	1.0%
Differenza del rischio	-	-	1.96	0.93	1.99	1.00
IC 95%	-	-	-1.53-5.46	-3.67-1.81	0.27-4.24	0.02-1.97
p	-	-	0.29	0.61	0.13	0.12

IC = intervallo di confidenza.

**Tabella VII.** Risultati di trial a lungo termine.

Trial	Mortalità (%)											
	6 mesi			1 anno			2 anni			5 anni		
	Preosp.	Ospedale	p	Preosp.	Ospedale	p	Preosp.	Ospedale	p	Preosp.	Ospedale	p
MITI <sup>73</sup> , 1996	-	-	-	-	-	-	11.0	9.0	0.46	-	-	-
GREAT <sup>70,74</sup> , 1994, 1997	-	-	-	10.4	21.6	0.007	-	-	-	25.0	36.0	0.02
Barbash et al. <sup>63</sup> , 1990	-	-	-	-	-	-	1.0	10.0	0.01	-	-	-
McAleer et al. <sup>65</sup> , 1992	4.9	17.3	0.03	6.1	20.0	0.04	-	-	-	-	-	-

Nei follow-up a 5 anni del GREAT<sup>74</sup>, RaMI<sup>71</sup> e REPAIR<sup>72</sup> le curve di sopravvivenza mostrarono una significativa e maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati fuori ospedale. Il REPAIR<sup>75</sup> riscontrò anche a 7 anni una mortalità significativamente minore in sede preospedaliera.

Il RaMI<sup>71</sup> riscontrò anche una minore incidenza di nuovi ricoveri per scompenso cardiaco ed un minore consumo di giornate di degenza nel gruppo preospedaliero, in linea con i dati del follow-up a 4 anni del registro di Gerusalemme<sup>76</sup>, che vide un significativo effetto migliorativo della trombolisi precoce sull'incidenza di sintomi e segni di scompenso cardiaco.

**Studi recenti.** L'ER-TIMI 19 (Early Retavase-Thrombolysis in Myocardial Infarction)<sup>30</sup> ha confermato che la somministrazione preospedaliera di reteplase in doppio bolo è fattibile, permette di accelerare il ritardo terapeutico del sistema sanitario e potrebbe tradursi nel miglioramento degli obiettivi clinici.

L'ASSENT III PLUS, terminato nel luglio 2002, è uno studio randomizzato, in aperto, in due gruppi paralleli con 200 centri partecipanti, che ha arruolato 1639 pazienti entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Ha confrontato in sede preospedaliera tenecteplase a dose piena associata ad enoxaparina o ad eparina non frazionata, ed i risultati clinici sono in corso di elaborazione.

**Quali pazienti sono adatti alla trombolisi preospedaliera?** I criteri per la sua somministrazione sono gli stessi di quelli dei pazienti trattabili in ambiente ospedaliero.

**In quale ambiente dovrebbe essere somministrata la trombolisi preospedaliera?** I tipi di ambiente nei quali la trombolisi preospedaliera può essere eseguita sono i più vari. L'ambiente del GREAT<sup>33</sup> e di McAleer et al.<sup>65</sup> era rurale. Nell'EMIP (European Myocardial Infarction Project)<sup>32</sup> l'ambiente fu composito, e lo studio ridusse la mortalità cardiaca indipendentemente dall'analisi delle distanze tra casa ed ospedale. Nel MITI<sup>26</sup> l'ambiente era cittadino.

**Eventi avversi.** Gli eventi avversi sono gli stessi della gestione ospedaliera dell'infarto miocardico acuto, eccetto l'emorragia che non ha usualmente il tempo sufficiente per eventualmente manifestarsi. L'EMIP<sup>32</sup> ha presentato un'incidenza preospedaliera piccola, ma superiore di fibrillazione ventricolare (2.5 vs 1.6%, p = 0.02), e shock (sommando shock cardiogeno ed anafilattico) più ipotensione sintomatica (6.3 vs 3.9%, p < 0.001), con uso di anistreplase. I fenomeni nei due gruppi, preospedaliero ed ospedaliero, furono però equivalenti nei dati globali, considerando anche edema polmonare acuto, arresto cardiaco ed ictus cerebrale.

**Chi dovrebbe somministrare la terapia trombolitica in sede preospedaliera o pre-UTIC e qual è la situazione italiana?** La terapia trombolitica negli studi clinici randomizzati e negli studi di registro fu somministrata dalle più differenti categorie di operatori sanitari<sup>26,28-31,33-35,38,48,58-66</sup>, senza che fattibilità e sicurezza ne abbiano risentito, e non furono riscontrate differenze sulla sopravvivenza dei pazienti dopo un'analisi dei livelli culturali dei provider e dei pattern gestionali<sup>77</sup>.

Secondo i dati del Censimento ANMCO 2000 nel sistema sanitario dell'emergenza-urgenza medica è in atto un movimento positivo per l'organizzazione del 118 e di conseguenza per la gestione dell'emergenza-urgenza cardiologica<sup>78</sup>. In particolare i dati principali indicano che: 1) lo stato di attivazione del 118 è ormai pressoché completo sul territorio nazionale; 2) l'88% delle Cardiologie è collegato al 118 (1995: 44%); 3) le ambulanze medicalizzate sono presenti nel 90% (1995: 56%); 4) i programmi di addestramento alla rianimazione cardiopolmonare sono presenti nel 61% degli ospedali (1995: 28.8%); 5) il 48% degli ospedali ha attivato il Dipartimento d'Emergenza-Urgenza (DEU) (1995: 17%); 6) nel 13% viene eseguita trombolisi preospedaliera e viene avviata nel Pronto Soccorso del 35% degli ospedali.

Una valutazione quali-quantitativa della performance del sistema 118-ospedale è stata fatta in uno studio prospettico in Lombardia (Pavia, Como, Monza) in 4 mesi del 2000. Gli eventi selezionati sono stati dolore toracico, arresto cardiaco e trauma cranico. Le chiamate per dolore toracico<sup>77</sup> sono state 479, e l'ambulanza "basic life support" fu inviata nell'88.5% dei casi, con l'aggiunta dell'automedica nel 30.1%, dell'ambulanza medicalizzata nel 10.4%, dell'elicottero nello 0.8%. È importante però rilevare come i tempi esecutivi siano lunghi. In particolare: 1) l'intervallo tra chiamata ed ECG al DEU fu in media  $63 \pm 6$  min; 2) il ritardo ospedaliero per la trombolisi 69.6 min.

Questi dati sul "mondo reale" forniscono una serie di conferme e problematiche riguardanti il 118 e la sua relazione con l'ospedale:

- il principio dominante nel trattamento ripervasivo, nell'infarto miocardico acuto con tratto ST sopralivellato è quello della rapidità, che ha bisogno di collegamenti operativi rapidi e finalizzati alla terapia più precoce, e la strutturazione del sistema incentrato sull'ospedale non ha tali caratteristiche;
- il mondo reale non è quello degli studi randomizzati, ma è più simile a quello dei "registri", ed i ritardi riscontrati a livello ospedaliero possono anche migliorare<sup>42</sup>, ma in tempi lunghi (8-10 anni) e non raggiungono le indicazioni prefissate<sup>42</sup> per la riduzione del ritardo ospedaliero;
- un programma di terapia ripervasiva precoce si muove avendo sullo sfondo il sistema assistenziale integrato 118-Cardiologia dell'ospedale. Esso fornirà un servizio efficiente e rapido solo se, avendo come fine la riduzione dei tempi, è stata prima eseguita *in loco* un'analisi, attenta e precisa, del contesto geografico e demografico in cui si muovono i pazienti da una parte; e dall'altra se le risposte assistenziali e terapeutiche, fornite attraverso professionisti e tecnologie del sistema integrato 118-Cardiologia dell'ospedale sono conseguenti.

In particolare l'esecuzione preospedaliera dell'ECG<sup>79,80</sup> con refertazione *in loco*, e/o la sua trasmissione transtelefonica all'UTIC di riferimento, ricavandone una consulenza cardiologica in tempo reale, è uno

snodo ineludibile per tutto lo sviluppo dell'iter successivo del malato.

Nella situazione italiana di un sistema in crescita positiva la metodica di analisi finalizzata ha un valido esempio nello studio BLITZ, multicentrico, longitudinale osservazionale, eseguito dal network ANMCO, nella seconda metà di ottobre 2001, con la partecipazione di 296 UTIC e l'arruolamento di 1959 pazienti con infarto miocardico acuto. Esso aveva lo scopo di acquisire informazioni sulla fase preospedaliera ed intraospedaliera, sul percorso diagnostico e sull'indirizzo terapeutico dell'infarto miocardico ricoverato in UTIC. La capacità analitica del BLITZ va integrata con la partecipazione ed associazione dei DEU nella condivisione dei risultati, e nella formulazione delle risposte operative assistenziali integrate, locali.

## Conclusioni

Nelle prime 6 ore dell'infarto miocardico acuto con tratto ST sopralivellato un modo per ridurre il ritardo della terapia e della riperfusione dell'arteria correlata all'infarto è portare il farmaco al paziente<sup>10</sup>. Tale approccio probabilmente permetterebbe di trattare il 60-65% dei pazienti candidati a fibrinolisi entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi, potendo così rendere massimo l'utilizzo del meccanismo del salvataggio miocardico. La fattibilità e la sicurezza della fibrinolisi preospedaliera sono già state dimostrate in un passato recente<sup>28,29,32-34,37,62-65,67,73</sup> e ne è stata fornita un'ulteriore conferma nell'ER-TIMI 19<sup>30</sup> con reteplase, in attesa dei risultati dell'ASSENT III PLUS con tenecteplase.

Quando saranno applicati localmente modelli derivati dall'analisi della logistica locale con l'obiettivo di anticipare la terapia, la trombolisi preospedaliera potrà assumere non solo il ruolo di strategia rapida, sicura ed efficace, ma potrebbe essere un valido elemento integrato nel cocktail disponibile farmaci-device all'interno del sistema terapeutico dell'infarto miocardico acuto con tratto ST sopralivellato.

## Riassunto

L'infarto miocardico acuto è in gran parte responsabile della mortalità per malattie cardiovascolari. È stato stabilito con dovizia di documentazione che il fattore causale dell'infarto miocardico è il trombo occludente che si sovrappone all'ateroma fratturato. La ricerca clinica si è nel tempo focalizzata sulla necessità di ridurre l'intervallo temporale dolore-terapia, poiché la necrosi del tessuto miocardico vitale avviene nei 30-90 min dopo l'occlusione dell'arteria coronaria. Conseguentemente se l'arteria coronaria può essere ripersa entro tale periodo di tempo, può essere prevenuta la formazione di un'estesa area necrotica e può essere conservata una buona funzione ventricolare sinistra. Per-

tanto la riduzione di mortalità nei soggetti trattati con terapia fibrinolitica è nettamente maggiore nei soggetti trattati entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi rispetto al gruppo di controllo. Il trattamento trombolitico durante la prima ora determinò infatti una riduzione di mortalità  $\geq 50\%$ , ovvero un guadagno di 50-60 vite salvate per 1000 pazienti trattati. La pervietà precoce ha inoltre un significato prognostico cruciale poiché nella metanalisi di tutti gli studi randomizzati di trombolisi preospedaliera versus la trombolisi ospedaliera si dimostra che per ogni ora di riduzione del ritardo nella somministrazione del trattamento fibrinolitico si ha un guadagno di 20 vite salvate ogni 1000 pazienti trattati. Un modo per ridurre il ritardo è quello di portare la terapia al paziente in ambiente preospedaliero. La sicurezza e la fattibilità della fibrinolisi preospedaliera dipendono in modo molto importante dalla capacità di una rapida e corretta diagnosi in ambiente preospedaliero. Per diagnosticare un infarto miocardico acuto un elettrocardiogramma standard in 12 derivazioni può essere registrato ed interpretato o nella sede di acquisizione dal medico del servizio di emergenza medica o, dopo trasmissione telefonica, dal cardiologo di guardia dell'unità di terapia intensiva cardiologica di riferimento. Questa strategia è stata dimostrata essere sicura. I farmaci trombolitici di terza generazione somministrabili in bolo possono essere i più adatti in questa mansione, e sono stati testati in studi randomizzati ospedalieri di larghe dimensioni come GUSTO-V ed ASSENT III (reteplase e tenecteplase rispettivamente), e preospedalieri come ASSENT III PLUS (tenecteplase).

È auspicabile che la gestione terapeutica futura dell'infarto miocardico con tratto ST sopralivellato includa la trombolisi preospedaliera come parte complementare di qualsiasi strategia ripercussiva.

*Parole chiave:* Infarto miocardico; Trombolisi.

## Bibliografia

1. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *Eur Heart J* 1998; 19: 1140-64.
2. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1: Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
3. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43: 67-82.
4. Newby LK, Rutsch WR, Califf R, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1646-55.
5. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993; 87: 1829-39.
6. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1-8.
7. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
9. 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.
10. Boersma E. Acute myocardial infarction: bring the treatment to the patient. (editorial) *Heart* 1999; 82: 404.
11. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
12. Boersma H, van der Vlugt MJ, Arnold AE, Deckers JW, Simoons ML. Estimated gain in life expectancy. A simple tool to select optimal reperfusion treatment in individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 64-75.
13. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
14. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96: 3849-59.
15. Lowel H, Lewis M, Hormann A. Prognostic significance of prehospital phase in acute myocardial infarct. Results of the Augsburg Myocardial Infarct Registry, 1985-1988. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 729-33.
16. Sayer J, Wilkinson P, Ranjadlayan K, Ray S, Timmis AD. Potential mortality reduction by earlier admission in acute myocardial infarction. (abstr) *Eur Heart J* 1996; 17: 226.
17. Solomon SD, Ridker PM, Antman EM. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circulation* 1993; 83: 2575-81.
18. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, et al. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. The GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) Investigators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1174-8.
19. Tognoni G, Fresco C, Maggioni AP, Turazza FM, on behalf of the GISSI Investigators. The GISSI story (1983-1996): a comprehensive review. *J Interv Cardiol* 1997; 10: 3-28.
20. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
21. Cocolini S, Berti G, Maresta A. Critical importance of myocardial salvage: relationship with the choice of reperfusion strategies. *Int J Cardiol* 1999; 68 (Suppl 1): S79-S83.
22. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients



- with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-I Study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2659-65.
23. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
  24. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
  25. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
  26. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial (MITI). *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
  27. Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Uppelschoten A, Stolwijk PW, Verheugt FW. Effect of prehospital thrombolysis on aborting acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 928-30.
  28. Coccolini S, Berti G, Bosi S, Pretolani M, Tumiotto G. Prehospital thrombolysis in rural emergency room and subsequent transport to a coronary care unit: Ravenna Myocardial Infarction (RaMI) trial. *Int J Cardiol* 1995; 49 (Suppl): S47-S58.
  29. Lamfers EJP, Hooghoudt TE, Hertzberger DP, et al. Prehospital thrombolysis with reteplase: the Nijmegen-Rotterdam experience. (abstr) *Circulation* 2001; 104 (Suppl 2): II-727.
  30. Morrow DA, Antman EA, Sayah A, et al. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the Early Reteplase-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 71-7.
  31. Leizorowicz A, Boissel JP, Robert F. Coronary reperfusion rates in acute myocardial infarction patients after thrombolytic treatment with anistreplase: correlation with the delay from onset of symptoms to treatment. A review of 424 case records of patients admitted to coronary reperfusion studies with anistreplase. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 43-9.
  32. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 320: 383-9.
  33. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian Region Early Anistreplase Trial. *BMJ* 1992; 305: 548-53.
  34. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; 313: 1384-9.
  35. Coccolini S, Berti G, Bosi S, et al. La trombolisi decentrata nell'infarto miocardico acuto. La riduzione del tempo dolore-trombolisi: impatto su massa necrotica e funzione ventricolare sinistra, su morbilità intraospedaliera ed a lungo termine. (abstr) *G Ital Cardiol* 1995; 25 (Suppl 1): 204.
  36. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. (letter) *Lancet* 1992; 340: 1297.
  37. Casaccia M, Bertello F, De Bernardi A, Sicuro M, Scacciarella P. Prehospital management of acute myocardial infarct in an experimental metropolitan system of medical emergencies. *G Ital Cardiol* 1996; 26: 657-72.
  38. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. GISSI-Avoidable Delay Study Group. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1481-8.
  39. Gibler WB, Armstrong P, Ohman EM, for the GUSTO-III Investigators. Persistence of delays in presentation and treatment for patients with acute myocardial infarction: the GUSTO-I and GUSTO-III experience. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 123-30.
  40. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90: 2103-14.
  41. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM. Duration of, and temporal trends (1994-1997) in prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the Second National Registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2141-7.
  42. Goff DC, Feldman HA, McGovern PG, et al. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 1046-57.
  43. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
  44. Fresco C, Maggioni AP, Franzosi MG, Tognoni G. Epidemiologia del ritardo evitabile del paziente con infarto acuto del miocardio ammesso all'unità coronarica. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 361-7.
  45. Gaspoz JM, Lovis C, Green Y, et al. Do physicians modify their prehospital management of patients in response to a public campaign on chest pain? *Am J Cardiol* 1998; 81: 1433-8.
  46. Hutter AM Jr, Weaver WD. 31st Bethesda Conference. Emergency Cardiac Care. Task Force 2: Acute coronary syndromes. Section 2A - Prehospital issues. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 846-53.
  47. The Thrombolysis Early in Acute Heart Attack Trial Study Group. Very early thrombolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 401-7.
  48. Millar-Craig MW, Joy AV, Adamowicz M, Furber R, Thomas B. Reduction in treatment delay by paramedic ECG diagnosis of myocardial infarction with direct CCU admission. *Heart* 1997; 78: 456-61.
  49. Kereiakes DJ, Gibler WB, Martin LH, Pieper KS, Anderson LC. Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction: a preliminary report from the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J* 1992; 123: 835-40.
  50. Aufderheide TP, Hendley GE, Woo J, Lawrence S, Valley V, Teichman SL. A prospective evaluation of prehospital 12-lead ECG application in chest pain patients. *J Electrocardiol* 1992; 24 (Suppl): 8-13.
  51. Coccolini S, Maresta A, Gotsman MS, Weiss AT. Reduction in time delays in administering thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 674-5.
  52. Foster DB, Dufendach JH, Barkdoll CM, Mitchell BK. Prehospital recognition of AMI using independent nurse/paramedic 12-lead ECG evaluation: impact on in-hospital times to thrombolysis in a rural community hospital. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 25-31.
  53. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb AL, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 17-27.

54. Goldberg RJ, Mooradd M, Gurwitz JH, et al. Impact of time to treatment with tissue plasminogen activator on morbidity and mortality following acute myocardial infarction (the Second National Registry of Myocardial Infarction). *Am J Cardiol* 1998; 82: 259-64.
55. Elko PP, Weaver WD, Kudenchuk P, Rowlandson I. The dilemma of sensitivity versus specificity in computer-interpreted acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1992; 24 (Suppl): 2-7.
56. Kudenchuk PJ, Ho MT, Weaver WD, et al. Accuracy of computer-interpreted electrocardiography in selecting patients for thrombolytic therapy. MITI Project Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1486-91.
57. Weaver WD, Eisenberg MS, Martin JS, et al. Myocardial Infarction Triage and Intervention Project - phase I: patient characteristics and feasibility of prehospital initiation of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 925-31.
58. Roth A, Barbash GI, Hod H, et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 932-6.
59. Bertini G, Giglioli C, Margheri M, Taddei T, Rostagno C, Russo L. Unità coronarica mobile di Firenze: valutazione di 10 anni di cura cardiaca preospedaliera. *G Ital Cardiol* 1991; 21: 139-50.
60. Matthew TP, McCarty D, Gracey H, Menown IB, Hill LM, Adgey J. Prehospital care with the management of acute myocardial infarction. (abstr) *Circulation* 2001; 104 (Suppl 2): II-727.
61. McNeill AJ, Cunningham SR, Flannery DJ, et al. A double blind placebo controlled study of early and late administration of recombinant tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 61: 316-21.
62. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin A, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 30A-33A.
63. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al. Improved survival but not left ventricular function with early and prehospital treatment with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 261-6.
64. Schofer J, Buttner J, Geng G, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1429-33.
65. McAleer B, Ruane B, Burke E, et al. Prehospital thrombolysis in a rural community: short- and long-term survival. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 369-72.
66. Steg G, Boonefoy E, Leizorovicz A, Chabaud S, McFadden E, Touboul P. Prehospital fibrinolysis is associated with lower mortality in patients presenting early after acute myocardial infarction. A CAPTIM substudy. (abstr) *Circulation* 2002; 106 (Suppl 2): II-697.
67. Boonefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al, on behalf of the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
68. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
69. Boersma E, Akkerhuis M, Simoons ML. Primary angioplasty versus thrombolysis for acute myocardial infarction. (letter) *N Engl J Med* 2000; 342: 890-1.
70. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1-5.
71. Cocolini S, Berti G, Maresta A. The magnitude of the benefit from preCCU thrombolysis in acute myocardial infarction: a long-term follow-up. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl 1): S49-S56.
72. Grijseels EW, Bouten MJ, Lenderink T, et al. Pre-hospital thrombolytic therapy with either alteplase or streptokinase. Practical applications, complications and long-term results in 529 patients. *Eur Heart J* 1995; 16: 1833-8.
73. Brouwer M, Martin JS, Maynard C, et al. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). MITI Project Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 497-502.
74. Rawles J. Quantification of the benefit of earlier thrombolytic therapy: five-year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1181-6.
75. Boersma E, Maas AC, van Domburg RT, Deckers JW, Hartman JA, Simoons ML. Time from symptom onset to treatment is an important determinant of long-term outcome in patients with extensive myocardial infarction receiving prehospital thrombolysis. (abstr) *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl): 175.
76. Gilon D, Leitersdorf I, Gotsman MS, Zahger D, Sapoznikov D, Weiss AT. Reduction of congestive heart failure symptoms by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: a long-term follow-up. *Am Heart J* 2000; 139: 1096-100.
77. Melniker LA, Leo PJ. Comparative knowledge and practice of emergency physicians, cardiologists, and primary care practitioners regarding drug therapy for acute myocardial infarction. *Chest* 1998; 113: 297-305.
78. Valagussa F, Valagussa L. SSN: organizzazione territoriale delle emergenze-urgenze cardiologiche. In: Vajola SF, ed. *Infarto miocardico acuto: fisiopatologia, clinica e terapia*. Roma: Edizioni Dies, 2002: 35-41.
79. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 7: The era of reperfusion. Section I: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102 (Suppl): I172-I203.
80. Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, et al. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) Documento di consenso. Infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1127-64.