

# Angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto: esperienza e risultati nei primi 1000 pazienti consecutivi

Alessandro Politi\*§, Santino Zerboni\*§, Mario Galli\*§, Stefano Mameli\*§, Giovanni Luca Botto§, Rossana Lombardi§, Roberto Bonatti§, Giovanni Ferrari§

\*Laboratorio di Emodinamica, §U.O. di Cardiologia, A.O. S. Anna, Como

Key words:  
Angioplasty, primary;  
Myocardial infarction.

**Background.** One of the biggest debates in modern cardiology regards the relative merit of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) versus thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction with persistent ST-segment elevation. After the excellent results with primary PTCA in trials and meta-analyses, the next question is whether such results might be duplicated in "real world" conditions.

**Methods.** Between January 1995 and April 2003, 1000 consecutive patients with acute myocardial infarction, out of 2272 (44%) with ST-segment elevation admitted to the coronary care unit at the Cardiology Department of the S. Anna Hospital, were treated with PTCA. Our Institution is a medium-high volume center, without on-site surgery. Usual clinical and interventional practice, adjunctive antithrombotic therapy and results are described in this paper.

**Results.** Primary PTCA has been performed in 825 patients (75%) out of 1095 undergoing emergency angiography, "facilitated" in 140 (13%), rescue in 35 (3.2%). Eighty patients of the "facilitated" PTCA group had been pre-treated with tissue-type plasminogen activator 50 mg i.v. bolus, 50 with abciximab and 10 with reduced doses of fibrinolytic and abciximab. One hundred and seventy patients (16%) had been transferred to our Institution from community hospitals. Nine patients out of 1000 undergoing PTCA (0.9%) have been transferred immediately after the procedure (bail-out, failure) to perform urgent coronary artery bypass grafting. PTCA has been completed by stenting in 919 patients (92%). The median door-to-balloon time was 58 min (25th-75th percentile 49-71). The in-hospital total mortality rate was 4.9% (49 deaths): 5.3% (44 deaths) in the primary PTCA group, 2.1% (3 deaths) in the "facilitated" PTCA group ( $p = 0.042$ ), and 5.7% (2 deaths) in the rescue PTCA group. Early reinfarction rate was 1.5% (15 cases). The median time to hospital discharge was 10 days (25th-75th percentile 7-14).

**Conclusions.** Since 9 years, our practice in the treatment of acute myocardial infarction with persistent ST-segment elevation is going on extending the use of primary PTCA, integrating pharmacological and mechanical options in selected cases.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 755-763)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 30 maggio 2003; nuova stesura l'1 settembre 2003; accettato il 3 settembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Politi

U.O. di Cardiologia-UTIC  
A.O. S. Anna  
Via Napoleona, 60  
22100 Como  
E-mail: politiarea@  
tiscali.it

## Introduzione

La precoce, completa e stabile ricanalizzazione dell'arteria correlata all'infarto (IRA) è attualmente considerata l'obiettivo primario della terapia dell'infarto miocardico acuto (IMA) a presentazione con tratto ST sopraslivellato persistente.

Tale obiettivo può essere perseguito farmacologicamente o meccanicamente. Più di 150 000 pazienti sono stati sino ad ora randomizzati in studi di confronto tra trombolitici e placebo o tra diversi trombolitici<sup>1</sup>. Secondo l'analisi Fibrinolytic Therapy Trialists' trattando 1000 pazienti entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi si evitano 30 decessi, che scendono a 20 se il trattamento farmacologico viene esteso sino alla dodicesima ora a partire dalla settimana<sup>2</sup>.

A tutt'oggi, 23 studi randomizzati di confronto tra angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) primaria e terapia con streptochinasi<sup>3-8</sup> o con farmaci trombolitici fibrino-specifici<sup>9-21</sup> e 3 successive metanalisi<sup>22-24</sup>, sono stati pubblicati con evidenza di superiorità della riperfusione meccanica verso quella farmacologica nell'IMA a presentazione con tratto ST sopraslivellato persistente. I risultati ottenuti con la PTCA primaria sono migliori di quelli con terapia trombolitica, sia a breve<sup>23</sup>, che a lungo termine<sup>24</sup> indipendentemente dalla necessità o meno di trasferire il paziente dall'ospedale di ricovero a quello di riferimento per l'esecuzione della procedura<sup>6,8,24</sup>.

Un aspetto estremamente importante, però, è la possibilità che gli eccellenti risultati ottenuti negli studi clinici non siano ri-

producibili nel “mondo reale”, a causa di problematiche operative (minore esperienza e motivazione degli operatori) ed organizzative (tempo “door-to-balloon” più lungo). Ebbene, i dati dei primi registri pubblicati, che sembravano avvalorare tale sospetto<sup>25,26</sup>, non sono stati confermati da valutazioni successive<sup>27</sup>.

In questo studio osservazionale retrospettivo si descrivono la ormai consolidata esperienza ed i risultati ottenuti nel trattamento dell'IMA con PTCA diretta in un centro di III livello a volume di procedure interventistiche medio-alto, tuttora non dotato di cardiocirurgia.

## Materiali e metodi

**Selezione dei pazienti.** Dal gennaio 1995 sino all'aprile 2003, 1000 pazienti consecutivi con IMA a presentazione con tratto ST sopraslivellato persistente sono stati sottoposti a studio coronarografico e successiva PTCA nel Laboratorio di Emodinamica dell'U.O. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera S. Anna di Como, su un totale di 2272 (44%) ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica (UTIC) con tale diagnosi. Nello stesso periodo il totale delle procedure interventistiche percutanee eseguite è stato di 4553 di cui 3902 PTCA su 8809 coronarografie diagnostiche.

Sono stati sottoposti a coronarografia in urgenza i pazienti con dolore toracico tipico > 20 min, con evidenza ECG di sopraslivellamento del tratto ST  $\geq$  1 mm in almeno 2 derivazioni contigue ed esordio dei sintomi entro le 6 ore, oppure entro le 12 ore in presenza di angor, alterazioni persistenti della ripolarizzazione ventricolare e/o di instabilità emodinamica.

Una reperibilità emodinamica (1 medico e 2 infermieri professionali) “around-the-clock” è stata attivata a partire dal luglio 1999. Sino a quel momento l'attivazione del laboratorio era garantita nelle ore notturne solo per i pazienti con IMA considerati ad alto rischio (età  $\geq$  75 anni, frequenza cardiaca > 100 b/min secondaria a disfunzione ventricolare sinistra, infarto anteriore esteso o infero-postero-laterale con interessamento del ventricolo destro, pregresso infarto eterosede, pregresso bypass aortocoronarico, shock cardiogeno, controindicazione alla trombolisi). Dopo tale data, invece, l'attivazione del laboratorio nelle ore notturne è stata più liberale e comunque lasciata alla decisione del cardiologo presente che, in pazienti considerati a basso rischio, talvolta ha fatto ricorso alla terapia trombolitica. Il numero di emodinamisti interventisti è stato di 3 sino al febbraio 2000, successivamente di 4.

**Tecnica di angioplastica.** La coronarografia diagnostica e la successiva PTCA sono state eseguite, a discrezione dell'operatore, per via femorale o radiale, utilizzando cateteri guida 5, 6 o 7F, con le tecniche tradizionali. In presenza di trombo evidente si è utilizzato il catetere per aspirazione Rescue (Boston Scientific/Sci-med, Maple Grove, MN, USA). Ultimamente è stato

impiegato il sistema di protezione distale PercuSurge Guardwire Temporary Occlusion & Aspiration (Medtronic AVE, Minneapolis, MN, USA). Quando necessario, lo stenting coronarico è stato impiegato in “bail-out”<sup>28</sup> e, al di fuori di tale evenienza, almeno inizialmente, secondo la “stent-like philosophy”<sup>29</sup>, poi più estensivamente. Quando possibile, si è adottata la tecnica del “direct stenting” con l'impiego di atmosfere di gonfiaggio medio-basse<sup>30</sup> e con l'utilizzo successivo di palloni corti a diametro maggiore per la postdilatazione, allo scopo di ottimizzare i risultati procedurali. È stata trattata generalmente la sola IRA, tranne situazioni particolari. Nei pazienti trivasali in shock cardiogeno con IRA occlusa o comunque con flusso TIMI  $\leq$  2 si eseguiva una PTCA “bridge” all'eventuale rivascolarizzazione chirurgica, che veniva posticipata generalmente sino a stabilizzazione del paziente con assistenza circolatoria e terapia medica opportuna. Nei pazienti trivasali con IRA occlusa o con flusso TIMI  $\leq$  2 alla coronarografia, il completamento della rivascolarizzazione con bypass aortocoronarico, dopo PTCA efficace, avveniva in semielezione. Quelli, invece, con evidenza di IRA pervia e buon flusso (TIMI 3), ma stenosi severa a rischio di riocclusione, venivano rapidamente inviati al cardiocirurgo per l'intervento di bypass aortocoronarico, se indicato. Pur in assenza di “on-site surgical backup” un'ampia disponibilità per il trasferimento dei pazienti in emergenza-urgenza era sempre presente da parte di almeno uno dei tre centri di riferimento (con distanza di percorrenza  $\leq$  40 km).

**Terapie concomitanti.** Il trattamento farmacologico preprocedurale prevedeva un bolo di eparina non frazionata di 5000 UI associato, ove non controindicata, a 325 mg di aspirina *per os* o 250 mg i.v. Boli addizionali di eparina venivano praticati durante la procedura allo scopo di mantenere l'“activated clotting time” (ACT) tra 300 e 350 s abitualmente e tra 200 e 300 s in caso di associato impiego di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. L'utilizzo intraprocedurale di tali farmaci, in particolare l'abciximab alla dose di 0.25 mg/kg i.v. in bolo seguito da 0.125  $\mu$ g/kg/min (max 10  $\mu$ g/min) per 12 ore, è stato praticato non routinariamente, ma sulla base del dato clinico (IMA considerato a rischio maggiore) e/o angiografico (lesione complessa, B2-C, con trombo, piccoli vasi con malattia diffusa, non utilizzo di stent, dissezione non coperta, malattia multivasale). In caso di tempo “door-to-balloon” prevedibilmente lungo (> 60-90 min) come ad esempio nei pazienti trasferiti da altri ospedali per l'esecuzione della PTCA o in caso di momentanea inagibilità del laboratorio, abciximab<sup>31</sup> piuttosto che la dose ridotta (50 mg) di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) i.v. in bolo<sup>32</sup> o di reteplase i.v. in doppio bolo dimezzato (5U + 5U), oppure l'associazione di inibitore della glicoproteina IIb/IIIa con litico a dose ridotta<sup>33,34</sup>, venivano utilizzati in pretrattamento (angioplastica “facilitata”) ad iniziare dal novembre 1996, almeno per quanto attiene alle prime due opzioni.

Il contropulsatore aortico (Datascope System 90T, Hoevelaken, CA, USA; Bard Trans Act System H-8000, Haverhill, MA, USA) trasportabile è stato sempre impiegato in presenza di shock cardiogeno o di disfunzione ventricolare sinistra severa, frequentemente in caso di disfunzione moderata, in particolare se associata a "no/slow-reflow". La rimozione avveniva spesso con l'impiego del sistema Perclose Techstar (AMS, Redwood City, CA, USA).

Dopo trattamento trombolitico tradizionale la coronarografia è stata eseguita, in presenza di dati clinici (persistenza dell'angina), laboratoristici (determinazione seriata della mioglobina in casi selezionati)<sup>35</sup> e strumentali (trend del tratto ST su 12 derivazioni con analisi in continuo utilizzando il sistema di monitoraggio Eagle 4000 (Marquette Hellige, Milwaukee, WI, USA)<sup>36</sup> indicativi di non riperfusione, entro le 2-3 ore dall'inizio della terapia farmacologica.

Al termine della procedura l'introduttore arterioso radiale veniva rimosso immediatamente con il sistema di emostasi Easy Radial (Blue Medical, Amsterdam, Olanda) quello femorale con l'impiego di device (Angio-Seal, St. Jude Medical e Super Stitch, Sutura), oppure con compressione manuale appena possibile, ovvero dopo la verifica di ACT < 170 s, oppure di tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) < 50 s.

La terapia farmacologica antitrombotica successiva in UTIC prevedeva l'impiego di eparina non frazionata inizialmente per 24-48 ore e successivamente per sole 12 ore con un aPTT target di 55-75 s. Ultimamente abbiamo impiegato l'enoxaparina alla dose di 1 mg/kg × 2 s.c. nelle prime 12-24 ore oppure, in molti casi, semplicemente a dose "profilattica" di 4000 UI s.c., sino a mobilitazione. Gli antiaggreganti tienopiridinici (inizialmente ticlopidina 250 mg × 2/die, successivamente clopidogrel 300 mg "loading dose" seguiti da 75 mg/die per 1 mese) venivano associati, in caso di stenting coronarico, ad aspirina utilizzata alla dose di 100-160 mg/die da continuarsi indefinitamente, in assenza di controindicazioni. Betabloccanti ed ACE-inibitori venivano utilizzati sempre, ove non controindicati (questi ultimi per un tempo limitato in assenza di disfunzione ventricolare sinistra), in associazione ai nitriderivati, mentre i calcioantagonisti diidropiridinici solo in presenza di situazioni particolari<sup>1</sup>. Specie negli ultimi tempi è andato aumentando l'impiego di farmaci ipolipemizzanti ed in particolare di statine.

Il protocollo di mobilitazione ultimamente prevedeva, in caso di IMA non complicato, tempi relativamente rapidi, secondo le recenti indicazioni della Task Force della Società Europea di Cardiologia<sup>1</sup>.

La dimissione era, in caso di IMA non complicato e non necessitante di completamento della rivascolarizzazione differito percutaneo o chirurgico, per quanto possibile, relativamente precoce.

**Analisi statistica.** I dati sono presentati come media ± DS e, dove indicato, come frequenze assolute e percen-

tuali. I dati di posizione sono riportati come mediane e quelli di dispersione come range interquartile (25° e 75° percentile). Le variabili continue sono state confrontate usando il test t di Student per variabili indipendenti. Per determinare la significatività statistica a due code delle associazioni nelle tabelle 2 × 2 è stato usato il test del  $\chi^2$ . Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato quale significatività statistica.

## Risultati

Nel periodo dello studio sono state eseguite 1095 coronarografie in pazienti con IMA. A queste in 1000 è seguito il trattamento con PTCA (91%): in 825 casi (75%) primaria, in 140 (13%) "facilitata", in 35 (3.2%) "rescue". I dati demografici, clinici ed angiografici dell'intera popolazione dei trattati sono riportati nella tabella I, mentre quelli relativi al pretrattamento farmacologico del gruppo PTCA "facilitata" nella tabella II. Centosettanta pazienti (16%) dei 1095 sottoposti ad angiografia coronarica sono stati trasferiti in urgenza, allo scopo di eseguire la PTCA primaria, da altri presidi ospedalieri ad una distanza media di 15 km dal nostro ospedale. Le procedure eseguite rappresentano il 26% dell'attività di PTCA effettuata dal laboratorio nello stesso periodo. Trentacinque pazienti (3.2%) dei 1095 sono stati trasferiti durante la degenza in UTIC per essere rivascolarizzati o completare la rivascolarizzazione con bypass aortocoronarico, secondo quanto precedentemente indicato; di questi, 21 (1.9%) entro 48 ore dal ricovero. La necessità di trasferimento immediato dopo PTCA ("bail-out", "failure") si è verificata in 9 casi (0.9%) su 1000.

La ricanalizzazione dell'IRA (flusso TIMI 2-3) è stata ottenuta in 965 pazienti (96%) su 1000 sottoposti

**Tabella I.** Caratteristiche demografiche, cliniche ed angiografiche dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, "facilitata" e "rescue" (n = 1000).

Maschi	779 (78%)
Età (anni)	65 (29-93)
Età ≥ 75 anni	213 (21%)
IMA anteriore	478 (48%)
Mediana del tempo preospedaliero (25°-75° percentile) (ore)	2.5 (1.0-5.5)
Mediana del tempo "door-to-balloon" (25°-75° percentile) (min)*	58 (49-71)
Coronarografia (IRA)	
IVA	466
CX	184
CD	336
TC	9
Graft venoso	5

CD = coronaria destra; CX = coronaria circonflessa; IMA = infarto miocardico acuto; IRA = arteria correlata all'infarto; IVA = arteria interventricolare anteriore; TC = tronco comune. \* escluso il gruppo angioplastica "rescue".

**Tabella II.** Pretrattamenti farmacologici dei pazienti sottoposti ad angioplastica “facilitata” ed outcome ospedaliero (n = 140).

Pretrattamenti	
t-PA 50 mg (50 r-PA 5U + 5U)	80
Abciximab	50
Abciximab con t-PA 15-35 mg (2 r-PA 5U + 5U)	10
Decessi dell'intero gruppo	3 (2.1%)
Sottogruppo t-PA 50 mg	2 (2.5%)
Sottogruppo abciximab	1 (2.0%)
Sottogruppo abciximab con litico mezza dose	0

r-PA = reteplase; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno.

a PTCA. Le percentuali di pervietà e flusso TIMI 3 dell'IRA, alla prima opacizzazione, nei sottogruppi della popolazione di 140 pazienti trattati con PTCA “facilitata” sono riportate in figura 1. Lo stent è stato utilizzato in 919 pazienti (92%); la tecnica del “direct stenting” è progressivamente aumentata fino al 75% dei casi nell'ultimo anno. La trombectomia meccanica con catetere Rescue è stata impiegata in 108 pazienti (11%), non infrequentemente associata al pretrattamento specie con t-PA, la protezione distale con PercuSurge Guardwire in 21 (2.1%). Il posizionamento del contropulsatore aortico è stato praticato in 159 pazienti (16%) sempre su 1000 trattati con PTCA.

Il gruppo dei 95 pazienti con IMA sottoposti a coronarografia in urgenza non seguita da PTCA è molto eterogeneo: 23 pazienti con IRA pervia avevano indicazione a bypass aortocoronarico, secondo quanto precedentemente indicato, e 47 a terapia medica per IRA chiusa o subocclusa ma non meritevole di PTCA oppure pervia ma con stenosi non significativa, 15 presentavano coronarie “normali” di cui 3 con evidenza di ponte muscolare, 6 un quadro di shock cardiogeno tale da non permettere neppure l'inizio della procedura e 4 avevano complicanze meccaniche dell'IMA

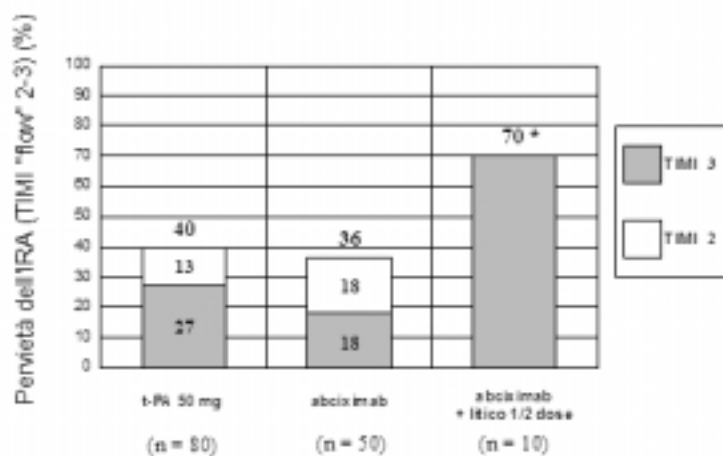
(3 rotture di setto interventricolare e 1 di muscolo papillare).

**Outcome ospedaliero.** Quarantanove pazienti dei 1000 trattati con PTCA (4.9%) sono deceduti durante il ricovero ospedaliero, 5 di questi durante la procedura (0.5%). Le caratteristiche demografiche, cliniche ed angiografiche dei pazienti deceduti (più vecchi, più spesso femmine, con più IMA anteriori e shock rispetto all'intera popolazione e con prevalenza di malattia trivasale) sono riportate nella tabella III. Di questi i trattati con PTCA primaria sono 44 su 825 (5.3%) mentre i trattati con PTCA “facilitata” 3 su 140 (2.1%) (p = 0.042), come indicato nella tabella IV di confronto tra i due gruppi. I dati di outcome relativi ai sottogruppi di pretrattamento farmacologico sono riportati nella tabella II. Dei 35 pazienti sottoposti a PTCA “rescue”, dopo dose piena di trombolitico inefficace, 2 (5.7%) sono deceduti. Trentuno dei 74 pazienti (42%) in shock cardiogeno (persistente ipotensione < 80 mmHg, tachicardia > 100 b/min, diuresi < 0.5 ml/kg/ora, vasocostrizione periferica e congestione polmonare con evidenza ecocardiografica di disfunzione ventricolare sinistra) sono

**Tabella III.** Caratteristiche demografiche, cliniche ed angiografiche dei pazienti deceduti (n = 49).

Maschi	33 (67%)
Età (anni)	71 (38-91)
Età ≥ 75 anni	22 (45%)
Shock	31 (63%)
Sede IMA anteriore	30 (61%)
Coronarografia	
Monovasali	10 (20%)
Bivasali	8 (16%)
Trivasali	31 (63%)

IMA = infarto miocardico acuto.



**Figura 1.** Rappresentazione della pervietà dell'arteria correlata all'infarto (IRA) (flusso TIMI 2-3) nei sottogruppi della popolazione di pazienti con infarto miocardico acuto (n = 140) trattati con angioplastica coronarica “facilitata”. \* differenza statisticamente significativa (p = 0.003) considerando i tre sottogruppi (attivatore tissutale del plasminogeno - t-PA 50 mg, abciximab, associazione abciximab + litico mezza dose), relativamente al flusso TIMI 3; p = NS confrontando t-PA 50 mg vs abciximab, p = 0.019 confrontando t-PA 50 mg vs associazione e p = 0.003 confrontando abciximab vs associazione. Relativamente alla pervietà dell'IRA, p = NS considerando i tre sottogruppi e in qualsiasi confronto a due.



**Tabella IV.** Caratteristiche ed outcome ospedaliero dei pazienti sottoposti ad angioplastica (PTCA) primaria e "facilitata".

	PTCA primaria (n = 825)	PTCA "facilitata" (n = 140)	p
Maschi	625 (76%)	126 (90%)	< 0.0001
Età (anni)	66 ± 13	60 ± 11	< 0.0001
Età ≥ 75 anni	202 (24%)	11 (8%)	< 0.0001
Sede IMA anteriore	379 (46%)	84 (60%)	0.003
Shock cardiogeno	62 (7.5%)	7 (5.0%)	NS
Decessi	44 (5.3%)	3 (2.1%)	0.042

IMA = infarto miocardico acuto.

deceduti. Quindici pazienti (1.5% dell'intera popolazione dei trattati) sono andati incontro a reinfarto non fatale durante la degenza.

Dei 95 pazienti sottoposti a coronarografia, ma non a PTCA, sono deceduti 6 con shock cardiogeno ed 2 con rottura di setto interventricolare.

**Eventi emorragici e complicanze.** Gravi incidenti cerebrovascolari si sono verificati in 3 pazienti (0.3%). Un paziente con IMA anteriore trattato con reteplase 10 U i.v. in bolo in pretrattamento e successivamente con somministrazione di abciximab intraprocedurale (decisa sulla base del dato angiografico) è deceduto a seguito di un grave ictus emorragico. Un secondo paziente trattato con PTCA diretta dopo IMA anteriore ad esordio sincopale con conseguente trauma cranico, è deceduto per emorragia cerebrale subdurale. Un terzo paziente con IMA anteriore, trivasale, sottoposto a PTCA "facilitata" con t-PA 50 mg, a lungo contropulsato per severa disfunzione ventricolare sinistra, è deceduto a causa di un esteso ictus ischemico.

Abbiamo osservato nei pazienti sottoposti a PTCA un numero molto basso (0.9%) di "TIMI major bleedings" necessitanti di emotrasfusioni, verosimilmente anche per l'impiego frequente di device vascolari per emostasi in sede di accesso femorale e per il non infrequente ricorso all'accesso radiale. Non abbiamo osservato complicanze vascolari gravi, non risolvibili per via percutanea in laboratorio.

Piastrinopenia severa (< 50 000/mm<sup>3</sup>) si è manifestata in 7 su 381 pazienti che hanno praticato abciximab (1.8%), in nessun caso profonda (< 20 000/mm<sup>3</sup>), sempre transitoria con ritorno a valori > 100 000/mm<sup>3</sup> entro 48 ore dal bolo e non condizionante emorragie severe. In nessun caso è stata praticata risomministrazione di abciximab.

La mediana del tempo di dimissione è stata di 10 giorni (25°-75° percentile 7-14).

## Discussione

In questo studio osservazionale retrospettivo abbiamo voluto riportare la nostra esperienza di trattamento

dell'IMA con PTCA primaria. Il nostro è un centro non dotato di cardiocirurgia, con volume di attività interventistica coronarica e non coronarica medio-alta, al quale afferiscono pazienti con sindrome coronarica acuta dal Dipartimento di Emergenza o da presidi ospedalieri di I-II livello con potenzialità differenti relativamente al trattamento dell'IMA con tratto ST sopraslivellato persistente. La nostra strategia operativa, da quando le evidenze scientifiche sono state tali da indicare la superiorità della PTCA diretta rispetto alla trombolisi nel trattamento dell'IMA<sup>3-30</sup>, è stata quella di garantire una rapida ripercussione meccanica al numero più ampio possibile di pazienti, dotandoci di protocolli operativi costantemente aggiornati sulla base delle linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>1</sup> e dell'American College of Cardiology/American Heart Association<sup>37,38</sup> e della segnalazione dei risultati dei maggiori trial sull'argomento, adattati alla situazione locale onde facilitarne l'implementazione.

Le difficoltà incontrate sono state primariamente quelle di chiunque, con forze relativamente limitate, voglia garantire la copertura interventistica delle 24 ore, secondariamente quelle del ritardo del trattamento ripercussivo meccanico per i pazienti provenienti da altri ospedali e, infine, quelle potenziali, non note, derivanti dall'assenza della cardiocirurgia.

Le difficoltà relative al primo punto sono state superate grazie all'entusiasmo e all'impegno di tutte le componenti umane partecipanti al progetto: l'ottimizzazione dei tempi di intervento, anche nelle ore più dure e difficili, è requisito fondamentale per l'efficacia del trattamento<sup>3,5,7,9,11</sup>.

Specie per i pazienti provenienti da altri ospedali quello del ritardo ripercussivo è certamente un problema di massima importanza e di potenziale impatto clinico negativo<sup>39</sup>. È, peraltro, vero che il preannunciato arrivo di un paziente con diagnosi nota e strategia terapeutica già decisa è certamente in grado di minimizzare il tempo intraospedaliero, riducendolo del 50% circa nella nostra esperienza, spesso anche grazie al trasporto direttamente in emodinamica<sup>40</sup>.

D'altro canto alcuni recenti trial hanno confermato fattibilità, sicurezza e superiorità, relativa agli outcome clinici, del trasporto in urgenza per eseguire la PTCA primaria, rispetto alla trombolisi "on-site"<sup>6,8,20</sup>. Sembra, peraltro, che la differenza in tale contesto sia significativa solo per il gruppo di pazienti con un tempo preospedaliero > 3 ore, sotto le quali i risultati della trombolisi non sono inferiori a quelli della PTCA<sup>20</sup>.

Si pone, quindi, il problema di utilizzare al meglio il tempo necessario al trasporto. Le opzioni farmacologiche disponibili al di là di quella più semplice, ma meno efficace, dell'utilizzo di eparina ed aspirina<sup>41</sup>, sono quelle che prevedono, secondo un razionale di "clot lysis", l'impiego di trombolitico a dose dimezzata<sup>32</sup>, oppure, secondo un razionale di "platelet lysis", di abciximab in pretrattamento<sup>31</sup>, oppure, secondo un razionale unificante i due precedenti, di associazione tra ini-

bitore della glicoproteina IIb/IIIa e litico a dose ridotta<sup>33,34</sup>. In attesa dei risultati degli studi randomizzati in corso (FINESSE, CARESS, ADVANCE-MI, ON-TIME, ASSENT-4 PCI), tutte le scelte succitate sembrano egualmente praticabili e in grado di garantire la riapertura precoce dell'IRA (flusso TIMI 3) in una percentuale di casi che, nella nostra casistica non randomizzata, va dal 18% del gruppo pretrattato con abciximab al 27% di quello con t-PA 50 mg sino al 70% di quello, esiguo, trattato con associazione abciximab e litico a mezza dose ( $p = 0.003$ ), come riportato in figura 1. Relativamente alla sicurezza abbiamo verificato la praticabilità del pretrattamento, con un solo caso di ictus emorragico. Relativamente all'efficacia la PTCA "facilitata" sembra essere, nella nostra esperienza, superiore alla primaria pur con il limite del confronto tra due popolazioni diverse (Tab. IV), essendo significativamente più giovane, con più maschi ed IMA anteriori quella pretrattata farmacologicamente, nonché con un tempo dolore-riperfusion non valutato ma sicuramente più lungo. L'impiego di device idonei alla trombectomia e/o rimozione di materiale endoluminale e alla protezione coronarica distale è progressivamente aumentato negli ultimi anni, opzioni entrambe non certo alternative a quella farmacologica.

Quanto alle possibili difficoltà della PTCA primaria in assenza di cardiocirurgia, all'inizio della nostra esperienza, ovvero nel 1995, i risultati erano tutt'altro che scontati. Non esistevano allora molte esperienze nazionali analoghe<sup>11</sup>. Le segnalazioni internazionali più recenti sono confortanti<sup>42</sup> e dati preliminari autorevoli sembrano indicare che il vantaggio dell'opzione interventistica rispetto a quella farmacologica possa essere esteso ai "community hospitals" che abbiano intrapreso un programma di PTCA primaria pur in assenza di cardiocirurgia "on-site"<sup>19</sup>. La nostra esperienza sembra confermare la non necessità in loco della cardiocirurgia, ma quella di un "off-site surgical backup", ovvero di una reale disponibilità non lontana, con possibilità di trasporto rapido. Questa ipotesi operativa non può comunque prescindere, secondo nostra ferma convinzione, da un'adeguata attività interventistica elettiva del centro e degli operatori. In nessun caso riteniamo che, nel corso di questa nostra esperienza, la presenza della "facility" chirurgica avrebbe modificato l'outcome im-

mediato del paziente, questo grazie anche all'utilizzo estensivo dello stent e dell'assistenza di circolo. È, peraltro, vero che in alcuni casi di shock cardiogeno o di disfunzione ventricolare sinistra severa, in presenza di malattia trivasale, la disponibilità immediata di tale "facility" avrebbe forse semplificato l'approccio terapeutico con una scelta di rivascolarizzazione in prima opzione chirurgica. D'altro canto, l'outcome clinico a breve dei pazienti in shock cardiogeno trattati con contropulsazione aortica e PTCA primaria oltre che, frequentemente, con ventilazione meccanica e ricoverati in UTIC dopo la procedura, è in linea con i risultati più autorevoli riportati in letteratura<sup>21</sup>.

Il rapporto dei pazienti sottoposti a PTCA rispetto a quelli trattati con trombolisi tradizionale nel nostro centro è andato, ovviamente, progressivamente aumentando. Specie all'inizio abbiamo "pagato" un bias di selezione molto negativo a sfavore dell'opzione ripercussiva meccanica (pazienti ad alto rischio in shock o comunque con disfunzione ventricolare sinistra severa) in presenza, invece, di uno sempre più positivo a favore di quella farmacologica (pazienti a basso rischio), come evidenziato nella tabella V. Confrontando i due periodi 1995-1998 e 1999-4/2003, coincidendo questo secondo con l'attivazione della reperibilità emodinamica "around-the-clock", la mortalità dei pazienti con IMA trattati con PTCA diminuisce significativamente (Tab. VI). Tale riduzione di mortalità è principalmente legata alla selezione dei pazienti, ma anche alla curva di ap-

**Tabella VI.** Confronto tra periodo 1995-1998 e 1999-4/2003 relativamente all'outcome ospedaliero dei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA ST sopraslivellato) ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica e sottoposti a terapia trombolitica, angioplastica (PTCA) primaria, "facilitata" o "rescue".

	1995-1998	1999-4/2003	p
N. pazienti con IMA	1012	1260	
Trombolisi	456	111	
Decessi	22 (4.8%)	1 (0.9%)	0.011
PTCA primaria/"facilitata"	206	759	
Decessi	17 (8.3%)	32 (4.2%)	0.031
PTCA "rescue"	25	10	
Decessi	2 (8.0%)	0	NS

**Tabella V.** Pazienti totali con infarto miocardico acuto (IMA ST sopraslivellato) ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica e pazienti trattati con trombolisi, angioplastica (PTCA) primaria, "facilitata" o "rescue": outcome ospedaliero.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	4/2003
N. pazienti con IMA	245	272	241	254	278	279	285	327	91
Trombolisi	128	149	94	85	49	27	18	16	1
Decessi	8 (6.2%)	6 (4.0%)	4 (4.3%)	4 (4.7%)	1 (2.0%)	0	0	0	0
PTCA primaria/"facilitata"	21	37	63	85	126	175	179	214	65
Decessi	2 (9.5%)	4 (11%)	4 (6.3%)	7 (8.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	10 (5.6%)	11 (5.1%)	3 (4.6%)
PTCA "rescue"	2	8	7	8	3	3	1	3	0
Decessi	0	1 (12%)	0	1 (12%)	0	0	0	0	0

prendimento degli operatori, ai materiali usati e, non ultimo, ai pretrattamenti farmacologici più frequenti. La bassa mortalità già nel primo periodo dei pazienti trattati con trombolitico e la sua ulteriore riduzione nel secondo periodo va, invece, esclusivamente ascritta al rischio progressivamente più basso di tale sempre più esigua popolazione. Il trattamento ripercussivo farmacologico conserva, peraltro, in assenza di controindicazioni, un suo indubbio valore in pazienti con presentazione rapida (tempo preospedaliero di 1-2 ore), basso rischio emorragico cerebrale (peso > 70 kg, età < 75 anni), tempo "door-to-balloon" prevedibile > 90 min, difficoltà di accesso vascolare arterioso.

Certamente i risultati della nostra strategia terapeutica aggressiva andrebbero valutati non solo relativamente all'outcome clinico a breve termine, ma anche in un follow-up a medio-lungo termine: siamo consapevoli che l'assenza di tali dati rappresenta il limite maggiore di questo nostro studio osservazionale retrospettivo.

In conclusione, la strategia terapeutica più efficace di trattamento dell'IMA a presentazione con tratto ST sopraslivellato persistente sembra essere, ormai inequivocabilmente, quella che prevede l'esecuzione sollecita di PTCA primaria. Sono ancora da verificare negli studi randomizzati in corso i reali vantaggi di un trattamento farmacologico-meccanico integrato, probabilmente utile in casi selezionati. In questa nostra esperienza, organizzativamente impegnativa, la PTCA "facilitata", utilizzata in una minoranza di pazienti con relativo ritardo procedurale, sembra essere sicura ed efficace. Nell'ottica, inoltre, da noi condivisa, di estensione dell'opzione ripercussiva meccanica al numero più ampio possibile di pazienti con IMA, l'assenza di cardiocirurgia non sembra essere penalizzante, purché in presenza di un "off-site surgical backup" non distante e di un'adeguata attività anche elettiva del centro e degli operatori.

## Riassunto

**Razionale.** Una delle controversie più dibattute della moderna cardiologia riguarda la maggiore efficacia dell'angioplastica coronarica (PTCA) primaria rispetto alla trombolisi nel trattamento dell'infarto miocardico acuto con tratto ST sopraslivellato persistente. Dopo gli eccellenti risultati di tale procedura negli studi clinici e nelle metanalisi, il problema è quello della possibilità o meno di riprodurli nel "mondo reale".

**Materiali e metodi.** Dal gennaio 1995 all'aprile 2003 sono stati trattati con PTCA 1000 pazienti con infarto miocardico acuto su 2272 (44%) con sopraslivellamento del tratto ST ricoverati presso la nostra unità di terapia intensiva. Il nostro è un centro di III livello dotato di Laboratorio di Emodinamica con un volume di procedure medio-elevato, senza cardiocirurgia. In questo lavoro descriviamo la nostra abituale pratica clinica ed interventistica, la terapia antitrombotica associata ed i risultati ottenuti.

**Risultati.** Su 1095 pazienti sottoposti ad angiografia d'emergenza la PTCA primaria è stata eseguita in 825 pazienti (75%), "facilitata" in 140 (13%) e "rescue" in 35 (3.2%). Dei pazienti trattati con PTCA "facilitata", 80 sono stati pretrattati con 50 mg di attivatore tissutale del plasminogeno, 50 con abciximab e 10 con l'associazione litico a dose ridotta ed abciximab. Centosettanta pazienti (16%) provenivano da altri ospedali. Nove pazienti (0.9%) dei 1000 trattati con PTCA sono stati da noi trasferiti immediatamente dopo la procedura ("bail-out", "failure") per essere sottoposti in urgenza a bypass aortocoronarico. In 919 casi (92%) si è proceduto ad impianto di stent coronarico. La mediana del tempo "door-to-balloon" è stata di 58 min (25°-75° percentile 49-71). Quarantanove pazienti (4.9%) sono deceduti durante la degenza: 44 nel gruppo trattato con PTCA primaria (5.3%), 3 in quello con PTCA "facilitata" (2.1%) ( $p = 0.042$ ) e 2 in quello con PTCA "rescue" (5.7%). Quindici pazienti (1.5%) hanno presentato reinfarto precoce. La mediana del tempo di dimissione è stata di 10 giorni (25°-75° percentile 7-14).

**Conclusioni.** Dopo 9 anni di esperienza, il nostro atteggiamento nel trattamento dell'infarto miocardico acuto prevede un ricorso sempre maggiore alla PTCA primaria, integrando tale opzione con quella farmacologica in casi selezionati.

**Parole chiave:** Angioplastica primaria; Infarto miocardico.

## Ringraziamenti

Per la collaborazione nella gestione clinica dei pazienti si ringraziano i cardiologi della U.O. (R. Belluschi, R. Jemoli, M. Luzi, S. Molteni, A. Parisi, A. Sagoni, F. Tettamanti), per l'assistenza tecnica ed infermieristica gli IP di Emodinamica, Elettrofisiologia, UTIC e del Reparto di Cardiologia.

## Bibliografia

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. 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.
3. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
4. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 376-80.



5. Zijlstra F, Beukema WP, van't Hof AW, et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 908-12.
6. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory: the PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
7. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1723-8.
8. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al, for the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
9. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
10. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
11. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1687-94.
12. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 605-11.
13. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
14. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 985-91.
15. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al, for 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.
16. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
17. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van der Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82: 426-31.
18. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al, for the Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 920-5.
19. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
20. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A randomised trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
21. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
22. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.
23. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
24. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
25. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
26. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
27. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-8.
28. Galli M, Politi A, Zerbini S. Stent coronarico per il trattamento della dissezione intimale e trombosi occlusiva durante PTCA primaria nell'infarto miocardico acuto. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 370-3.
29. Galli M, Zerbini S, Politi A, et al. Optimal primary PTCA or stenting in acute myocardial infarction: experience and six-month results in the first 200 patients. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 261-8.
30. Galli M, Sommariva L, Prati F, et al. Acute and mid-term results of phosphorylcholine-coated stents in primary coronary stenting for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 182-7.
31. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up) Investigators. Platelet glycoprotein IIb/



- IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
32. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT Investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
  33. Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
  34. Strategies of Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 101: 2788-94.
  35. Politi A, Galli M, Bonatti R, et al. Impiego della mioglobina per la diagnosi precoce di riperfusione nell'infarto miocardico acuto. *Cardiologia* 1994; 39: 303-7.
  36. Johanson P, Jernberg T, Gunnarsson G, Lindahl B, Wallentin L, Dellborg M. Prognostic value of ST-segment resolution: when and what to measure. *Eur Heart J* 2003; 24: 337-45.
  37. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on management of myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
  38. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019-41.
  39. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
  40. Politi A, Mameli S, Acquati F, et al. Infarto miocardico acuto durante travaglio di parto: descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 795-8.
  41. Zijlstra F, Ernst N, de Boer MJ, et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1733-7.
  42. Singh M, Ting HH, Berger PB, Garratt KN, Holmes DR Jr, Gersh BJ. Rationale for on-site cardiac surgery for primary angioplasty: a time for reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1881-9.