

Linee guida Trattamento dell'infarto miocardico acuto in pazienti con sopraslivellamento del tratto ST all'esordio della sintomatologia Task force sulla gestione dell'infarto miocardico acuto della European Society of Cardiology

Frans Van de Werf (Presidente), Diego Ardissino, Amadeo Betriu, Dennis V. Cokkinos, Erling Falk, Keith A.A. Fox, Desmond Julian, Maria Lengyel, Franz-Josef Neumann, Witold Ruzyllo, Christian Thygesen, S. Richard Underwood, Alec Vahanian, Freek W.A. Verheugt, William Wijns

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (12): 981-1016)

Riprodotta da
Eur Heart J 2003;
24: 28-66.

INTRODUZIONE

La gestione dell'infarto miocardico acuto è continuamente soggetta a notevoli modificazioni. Una corretta pratica clinica deve fondarsi su solide evidenze derivate da studi clinici condotti in maniera adeguata. Dal momento che in anni recenti sono stati eseguiti numerosi trial clinici che hanno valutato nuove terapie e alla luce della disponibilità di nuovi test diagnostici, la European Society of Cardiology (ESC) ha ritenuto che fosse opportuno un aggiornamento delle linee guida del 1996 e, a tal fine, ha costituito una Task Force. Si deve peraltro riconoscere che, anche quando vengano condotti trial clinici di eccellenza, i loro risultati possono restare aperti all'interpretazione e che le opzioni di trattamento possono risultare limitate dall'entità delle risorse disponibili. Il rapporto costo/efficacia sta diventando, in effetti, un aspetto sempre più importante nelle decisioni riguardanti le strategie terapeutiche.

Nella stesura di questa nuova versione delle linee guida, la Task Force ha tentato di classificare il grado di utilità o di efficacia dei trattamenti che vengono raccomandati di routine e il livello delle evidenze su cui si fondano tali raccomandazioni. L'utilità o l'efficacia di un trattamento raccomandato sarà pertanto presentata come:

- classe I: evidenza e/o accordo generale che un dato trattamento sia vantaggioso, utile ed efficace;

- classe II: evidenze contrastanti e/o divergenze di opinione circa l'utilità/efficacia di un dato trattamento;
 - IIa: il peso delle evidenze/opinioni risulta a favore dell'utilità/efficacia;
 - IIb: l'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base delle evidenze/opinioni;
- classe III: evidenze o accordo generale che un dato trattamento non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannoso.

Il peso delle evidenze verrà classificato in base a tre livelli: livello A, dati derivati da almeno due studi clinici randomizzati; livello B, dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato e/o da una metanalisi, oppure da studi non randomizzati; livello C, opinione consensuale degli esperti sulla base dei trial e dell'esperienza clinica. Come accade abitualmente per le linee guida, anche queste non presentano un carattere prospettico. Le differenze tra i singoli pazienti sono, inoltre, tali per cui l'individuazione della cura resta comunque preminente e viene lasciato un ruolo importante al giudizio clinico, all'esperienza e al buon senso.

Definizione di infarto miocardico acuto

L'infarto miocardico acuto può essere definito da numerose prospettive differenti, correlate alle caratteristiche cliniche,

elettrocardiografiche, biochimiche e patologiche¹. Viene accettato che il termine “infarto miocardico” venga impiegato per indicare la morte di una quota di cellule muscolari cardiache causata da un’ischemia prolungata.

L’elettrocardiogramma (ECG) può evidenziare i segni dell’ischemia miocardica e, nello specifico, può mostrare delle modificazioni del tratto ST e dell’onda T, così come i segni della necrosi miocardica, vale a dire delle variazioni nella morfologia del complesso QRS. Una definizione operativa di infarto miocardico acuto *in evoluzione*, in presenza di una sintomatologia clinica corrispondente, viene formulata per i casi 1) di pazienti con sopraslivellamento del tratto ST, vale a dire con un sopraslivellamento di nuova insorgenza del tratto ST al punto J con dei valori di cut-off ≥ 0.2 mV da V_1 a V_3 e ≥ 0.1 mV nelle altre derivazioni, oppure 2) di pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST, vale a dire con sottoslivellamento del tratto ST o con alterazioni dell’onda T. Un infarto miocardico clinicamente certo viene definito in base al reperto di un’onda Q nelle derivazioni da V_1 a V_3 , o di un’onda Q ≥ 0.03 s nelle derivazioni I, II, aVL, aVF, V_4 , V_5 o V_6 .

Un infarto miocardico può essere riconosciuto quando i livelli ematici dei marcatori biochimici risultano aumentati in un contesto clinico di ischemia miocardica acuta. Il marcatore biochimico preferibile per il danno miocardico è la troponina cardiaca (I o T) che possiede una specificità quasi assoluta per il tessuto miocardico, così come un’elevata sensibilità. La migliore alternativa è rappresentata dal dosaggio dei valori di creatinichinasi (CK)-MB che è un parametro meno specifico da un punto di vista tissutale rispetto alla troponina cardiaca, ma la cui specificità clinica per la presenza di un danno irreversibile appare più solida. Un aumento dei livelli di troponina cardiaca o di CK-MB viene definito sulla base di valori che superino il 99° percentile di una popolazione di riferimento.

Le presenti linee guida sono indirizzate alla gestione dei pazienti che manifestano una sintomatologia ischemica alla presentazione e che mostrano un sopraslivellamento persistente del tratto ST all’ECG. La grande maggioranza di questi pazienti evidenzia anche un aumento tipico dei marcatori biochimici di necrosi miocardica ed è destinata a mostrare la progressione a infarto miocardico a onda Q. Una distinta Task Force della ESC ha elaborato delle linee guida² separate, destinate alla gestione dei pazienti con sintomi ischemici alla presentazione, ma senza evidenze di un sopraslivellamento persistente del tratto ST.

Patogenesi dell’infarto miocardico acuto

Una sindrome coronarica acuta è quasi sempre causata da una riduzione improvvisa del flusso sanguigno coronarico su base aterosclerotica, su cui si sia sovrapposto un fenomeno trombotico con o senza l’aggiunta

di una concomitante vasocostrizione³. La presentazione e l’evoluzione clinica dipendono dalla sede dell’ostruzione e dalla gravità e dalla durata dell’ischemia miocardica. Nell’infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, prevale la trombosi occlusiva e persistente. I trombi coronarici fatali, in una proporzione variabile dai due terzi ai tre quarti circa dei casi, vengono precipitati dalla rottura improvvisa di una placca vulnerabile (una placca infiammata, ricca in lipidi e coperta da un cappuccio fibroso assottigliato)⁴. Altri meccanismi scarsamente definiti, quali l’erosione della placca, sono responsabili dei restanti casi. È stato evidenziato che fino a tre quarti di tutti i trombi correlati a un infarto provengono da placche che causano solo una stenosi da lieve a moderata prima dell’infarto e dopo la trombolisi⁴. Tuttavia, stenosi gravi presentano una maggiore probabilità, rispetto alle stenosi lievi, di essere associate a eventi di placca che conducono a un infarto⁵. L’infarto miocardico causato dall’occlusione completa di un’arteria coronaria, inizia a svilupparsi dopo 15-30 min di ischemia grave (assenza di flusso a valle o di collaterali) e progredisce dal subendocardio al subepicardio in maniera tempo-dipendente (fenomeno del fronte d’onda). Una ri-perfusione che comprenda l’arruolamento di vasi collaterali può salvare il miocardio a rischio di andare incontro a necrosi, mentre un flusso ridotto ma persistente può prolungare il tempo-finestra disponibile per il salvataggio del tessuto miocardico tramite una ri-perfusione completa.

La risposta trombotica alla distruzione della placca è un fenomeno dinamico: la trombosi e la trombolisi, spesso associate al vasospasmo, si verificano simultaneamente, causando un’ostruzione intermittente al flusso e un’embolizzazione distale^{3,6}. Quest’ultima evenienza determina un’ostruzione del microcircolo che può impedire il successo di un intervento di ri-perfusione miocardica, nonostante la pervietà dell’arteria epicardica correlata all’infarto⁷. Nella trombosi coronarica, l’iniziale ostruzione del flusso è abitualmente dovuta all’aggregazione piastrinica, mentre la fibrina risulta importante nella successiva stabilizzazione del trombo piastrinico precoce che è particolarmente fragile⁶. Di conseguenza, sia le piastrine che la fibrina appaiono implicate nell’evoluzione di un trombo coronarico persistente.

Storia naturale dell’infarto miocardico acuto

È difficile definire la storia naturale reale di un infarto miocardico per numerose ragioni: l’evenienza comune di un infarto silente, la frequenza dei decessi coronarici acuti al di fuori del contesto ospedaliero e le differenti metodiche impiegate per la diagnosi di tale evento patologico. Studi di comunità^{8,9} hanno sostanzialmente evidenziato che la mortalità complessiva associata, nel primo mese, agli eventi cardiaci acuti è

compresa tra il 30 e il 50%, e che circa la metà di questi decessi si verifica entro le prime 2 ore. Questa elevata mortalità iniziale sembra essersi modificata solo di poco negli ultimi 30 anni¹⁰. Al contrario di quanto osservato per la mortalità in comunità, vi è stata una notevole riduzione dei casi fatali tra i soggetti gestiti in ospedale. Prima dell'introduzione delle Unità Coronariche negli anni '60, la mortalità intraospedaliera risultava attestata intorno al 25-30%¹¹. Una revisione sistematica degli studi sulla mortalità in era pretrombolitica che risale alla metà degli anni '80, ha evidenziato una mortalità media pari al 18%¹². Con la diffusione dell'utilizzo dei farmaci fibrinolitici, dell'aspirina e degli interventi coronarici, la mortalità complessiva a 1 mese dall'evento si è, da allora, ridotta al 6-7% per lo meno per quel che riguarda i soggetti che erano stati inclusi nei trial di ampie dimensioni e che presentavano i criteri per essere sottoposti a fibrinolisi, a terapia con aspirina e/o agli interventi coronarici. Nel recente Euro Heart Survey, la mortalità dei pazienti con sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST alla presentazione è risultata pari all'8,4% a 1 mese¹³. I ricercatori del WHO-MONICA hanno dimostrato in maniera convincente che, anche a livello di popolazione, l'introduzione di nuovi trattamenti per la patologia coronarica era risultata fortemente correlata a una diminuzione del tasso di eventi coronarici e di mortalità a 28 giorni⁹.

È stato evidenziato, ormai molti anni fa, che alcuni fattori risultano predittivi di decesso nei pazienti ricoverati in ospedale per infarto miocardico¹¹. I principali fra questi fattori sono l'età, un'anamnesi patologica positiva per patologie mediche (diabete, precedente infarto), gli indicatori di un'area infartuale estesa, compresa la localizzazione dell'infarto (anteriore vs inferiore), una pressione arteriosa iniziale ridotta, la classe Killip al momento del ricovero e l'estensione dell'ischemia valutata in base al sopra- e/o sottoslivellamento del tratto ST all'ECG. Questi fattori continuano a essere validi ancora oggi¹⁴.

Obiettivi gestionali

Mentre la preoccupazione principale dei medici consiste nel prevenire i decessi, chi ha in carico la gestione dei pazienti con infarto miocardico auspica di poterne minimizzare le sofferenze e il dolore, nonché di limitare l'estensione del danno miocardico. La cura del paziente può essere utilmente suddivisa in quattro fasi: 1) cure d'emergenza, in cui il principale aspetto da considerare è di porre rapidamente una diagnosi e di stratificare precocemente il rischio per alleviare il dolore e per prevenire o trattare l'arresto cardiaco; 2) cure precoci, in cui i principali aspetti da considerare sono di iniziare appena possibile la terapia di riperfusione per limitare le dimensioni dell'infarto e prevenire che esso si estenda e si allarghi, nonché di trattare le

complicanze immediate come un'insufficienza di pompa, uno shock o delle aritmie potenzialmente fatali; 3) cure successive, indirizzate alla gestione delle più comuni complicanze tardive; 4) stratificazione del rischio e misure di prevenzione della progressione della coronaropatia, di un nuovo infarto, di uno scompenso cardiaco e del decesso.

Questa suddivisione può corrispondere alla gestione terapeutica nella fase preospedaliera, dopo l'accesso al Pronto Soccorso o in Unità Coronarica, durante il ricovero in un reparto post-Unità Coronarica o in un reparto ordinario, anche se vi è una notevole sovrapposizione tra queste fasi e qualunque tentativo di definire delle categorie di questo tipo si rivela artificiale.

CURE DI EMERGENZA

Diagnosi iniziale e stratificazione precoce del rischio

Nel caso dei pazienti con dolore toracico acuto alla presentazione, una diagnosi rapida e una precoce stratificazione del rischio sono importanti per identificare i pazienti in cui un intervento tempestivo può migliorare l'evoluzione clinica. D'altro canto, una volta esclusa la diagnosi di infarto miocardico acuto, l'attenzione deve focalizzarsi sull'individuazione di altre cause cardiache o non cardiache per i sintomi di presentazione.

Deve, in primo luogo, essere posta una diagnosi operativa di infarto miocardico. Ciò si basa in genere sul riscontro di una storia di dolore toracico grave che dura da 20 min o più, non responsivo a nitroglicerina. Aspetti importanti sono una precedente storia di coronaropatia e l'irradiazione del dolore al collo, alla mandibola o al braccio sinistro. Il dolore può non essere importante e, in particolare nell'anziano, sono comuni presentazioni differenti che possono consistere in un senso di astenia, dispnea, perdita di coscienza o sincope. Non vi sono singoli segni fisici diagnostici di infarto miocardico, ma la maggior parte dei pazienti presenta l'evidenza di un'attivazione del sistema nervoso autonomo (pallore, sudorazione) e di ipotensione oppure di una riduzione della pressione differenziale. I segni possono includere anche un'irregolarità del battito, bradicardia o tachicardia, un terzo tono cardiaco e rantoli basali.

Un ECG dovrebbe essere ottenuto appena possibile. Anche negli stadi precoci l'ECG è raramente normale^{15,16}. In caso di sopraslivellamento del tratto ST o di blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o presunto tale, deve essere instaurata una terapia riperfusoria e devono essere intraprese, appena possibile, le misure atte a iniziare tale trattamento. Nelle prime ore, tuttavia, l'ECG risulta spesso ambiguo e anche un infarto comprovato può non evidenziare mai le caratteristiche classiche di un sopraslivellamento del tratto ST o la comparsa di un'onda Q. L'esame elettrocardiografico dovrebbe essere ripetuto e, quando possibile, l'ultimo ECG andrebbe con-

frontato con le precedenti valutazioni. Registrosi aggruivute, per esempio delle derivazioni V₇ e V₈, possono contribuire a porre diagnosi in casi selezionati (infarto posteriore reale). Il monitoraggio elettrocardiografico dovrebbe essere iniziato in tutti i pazienti per individuare eventuali aritmie potenzialmente fatali.

Un prelievo di sangue per la valutazione dei parametri sierici viene eseguito di routine in fase acuta ma non bisognerebbe attendere i risultati prima di iniziare il trattamento di riperfusione. L'individuazione di un aumento dei marcatori di necrosi può essere talora utile per decidere di instaurare un trattamento di riperfusione (per esempio in pazienti con blocco di branca sinistra).

L'ecocardiografia bidimensionale al letto del paziente è diventata oggi una tecnica utile per la valutazione dei pazienti con dolore toracico acuto. Le alterazioni regionali dei movimenti di parete si verificano già dopo qualche secondo dall'occlusione coronarica, molto prima della comparsa della necrosi¹⁷. Le alterazioni dei movimenti di parete, tuttavia, non sono specifiche per infarto miocardico acuto e possono essere provocate da un'ischemia o da un infarto di vecchia data. Un'ecocardiografia bidimensionale è particolarmente utile per la diagnosi di altre cause di dolore toracico, come una dissezione acuta dell'aorta, un versamento pericardico o un'embolia polmonare massiva¹⁸. L'assenza di alterazioni dei movimenti di parete esclude un infarto miocardico maggiore. In casi selezionati può essere di aiuto un'angiografia coronarica.

Una scintigrafia miocardica di perfusione è stata anch'essa impiegata, pur non frequentemente, con successo nella valutazione diagnostica dei pazienti con dolore toracico acuto alla presentazione^{19,20}. Uno scintigramma di perfusione miocardica normale a riposo con tecnezio-99m rappresenta una tecnica efficace per escludere un infarto miocardico maggiore. Uno scintigramma alterato in fase acuta non risulta però diagnostico di infarto miocardico acuto a meno che il dato venga confermato dalla normalità di un'indagine eseguita precedentemente, mentre indica invece la presenza di una patologia coronarica e richiede l'esecuzione di ulteriori esami.

Quando l'anamnesi, l'ECG ed i marcatori sierici non risultino diagnostici per infarto miocardico acuto, il paziente può essere sottoposto in sicurezza a un test

da sforzo per la valutazione della presenza di una patologia coronarica di base.

Alleviare il dolore, la dispnea e l'ansia

Alleviare il dolore è di primaria importanza, non solo per ragioni umane ma anche perché il dolore si associa a un'attivazione simpatica che causa una vasocostrizione e aumenta il lavoro cardiaco. Gli oppioidi per via endovenosa – morfina o, quando sia disponibile, diamorfina – rappresentano gli analgesici più comunemente impiegati in questo contesto (per esempio da 4 a 8 mg di morfina con l'aggiunta di due dosi da 2 mg a intervalli di 5 min fino al controllo del dolore); le iniezioni intramuscolari andrebbero evitate. Può essere necessario ripetere la somministrazione. Gli effetti collaterali comprendono nausea e vomito, ipotensione con bradicardia e depressione respiratoria. Possono essere somministrati degli antiemetici in concomitanza con gli oppioidi. L'ipotensione e la bradicardia tendono abitualmente a rispondere all'atropina, la depressione respiratoria al naloxone, che dovrebbe sempre essere tenuto a disposizione. Qualora gli oppioidi non riescano ad alleviare il dolore dopo somministrazioni ripetute, si dimostrano talora efficaci i betabloccanti per via endovenosa o i nitrati. L'ossigeno (2-4 l/min con maschera o occhiali nasali) dovrebbe essere somministrato in particolare modo a coloro che evidenzino delle difficoltà respiratorie o che presentino un qualunque segno di scompenso cardiaco o di shock. Un monitoraggio non invasivo dei livelli di saturazione ematica dell'ossigeno contribuisce grandemente a ridurre la necessità di somministrare ossigeno o, nei casi gravi, di un sostegno ventilatorio.

L'ansia è una risposta naturale al dolore e alle circostanze che accompagnano l'attacco cardiaco. Rassicurare i pazienti ed i congiunti è di grande importanza. Se il paziente appare eccessivamente disturbato può essere indicata la somministrazione di un tranquillante anche se gli oppioidi si rivelano spesso sufficienti di per sé.

Arresto cardiaco

Basic Life Support. Chi non sia addestrato o equipaggiato per un supporto avanzato (*Advanced Life Sup-*

Riassunto

Diagnosi iniziale di infarto miocardico acuto

- Storia di dolore/disturbi a livello toracico.
- Sopraslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza (o presunta tale) all'ECG eseguito al momento del ricovero. È spesso necessaria la ripetizione degli esami elettrocardiografici.
- Aumento dei marcatori di necrosi miocardica (CK-MB, troponine). Non bisogna attendere i risultati per iniziare il trattamento di riperfusione!
- Ecocardiografia bidimensionale e scintigrafia di perfusione utili per escludere un infarto miocardico acuto.

Riassunto

Alleviare il dolore, la dispnea e l'ansia

- Oppioidi per via endovenosa (per esempio da 4 a 8 mg di morfina) con dosi aggiuntive di 2 mg a intervalli di 5 min.
- O₂ (2-4 l/min) in caso di dispnea o di scompenso cardiaco.
- Considerare i betabloccanti o i nitrati se gli oppioidi non riescono ad alleviare il dolore.
- I tranquillanti possono essere di aiuto.

port) dovrebbe iniziare con un supporto di base (*Basic Life Support*) come raccomandato dalle linee guida internazionali del 2000 per la rianimazione e per il trattamento cardiovascolare d'emergenza²¹.

Advanced Life Support. Il personale paramedico addestrato o altre figure sanitarie dovrebbero incaricarsi di un *Advanced Life Support*, sulla base delle indicazioni delle linee guida internazionali per la rianimazione e per il trattamento cardiovascolare d'emergenza²².

CURE PREOSPEDALIERE O NELLE PRIME FASI IN OSPEDALE

Ripristinare il flusso coronarico e riperfondere il tessuto miocardico

Nel caso dei pazienti che mostrino alla presentazione clinica un quadro di infarto miocardico con persistente sopraslivellamento del tratto ST o con un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o presunta tale, dovrebbe essere eseguita una tempestiva riperfusione meccanica o farmacologica a meno che siano presenti chiare controindicazioni.

Trattamento fibrinolitico. Evidenze del beneficio. Più di 150 000 pazienti sono stati randomizzati in trial di valutazione di trattamenti trombolitici che sono stati confrontati con dei controlli, oppure in trial in cui essi hanno assunto un regime fibrinolitico confrontato con un altro²³⁻³⁵. Nel caso dei pazienti trattati entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi di infarto, le evidenze complessive di un beneficio derivante dal trattamento fibrinolitico sono risultate estremamente elevate.

Sulla base dell'analisi del Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) nel caso dei soggetti che giungano all'osservazione entro 6 ore dalla comparsa dei sintomi, con sopraslivellamento del tratto ST o con blocco di branca, possono essere prevenuti circa 30 decessi per 1000 pazienti trattati; 20 decessi per 1000 pazienti trattati risultano invece prevenuti nel caso di coloro che si presentino tra le 7 e le 12 ore dopo la comparsa dei sintomi. Oltre le 12 ore non vi è più un'evidenza convincente di beneficio per il gruppo trattato, nel suo insieme, con fibrinolitici²³. L'entità richiesta del sopraslivellamento del tratto ST e il tipo di blocco di branca non sono stati specificati in questa metanalisi. Tuttavia, la maggior parte degli studi valutati ha previsto, come criteri di ingresso nell'analisi, dei sopraslivellamenti del tratto ST ≥ 1 mm o dei blocchi di branca sinistra di nuova insorgenza o presunta tale.

Lo studio ISIS-2²⁴ ha dimostrato l'importante beneficio aggiuntivo di aspirina, dal momento che è stata evidenziata una riduzione combinata della mortalità pari a circa 50 vite per 1000 pazienti trattati. Vi è stata, inoltre, una notevole uniformità del beneficio nei diver-

si sottogruppi prespecificati. Complessivamente, il beneficio *assoluto* maggiore è stato osservato tra i pazienti con il rischio più elevato, nonostante il beneficio relativo possa essere simile.

In pazienti con più di 75 anni trattati entro 24 ore, il beneficio evidenziato nell'analisi FTT, in termini di sopravvivenza, è risultato di piccola entità e non statisticamente significativo²². Due studi recenti di tipo registrativo^{36,37} hanno indagato il beneficio di una terapia fibrinolitica nell'anziano e uno di questi studi ha anche suggerito che essa si associ a un aumento del rischio piuttosto che a un beneficio³⁶. Una nuova analisi eseguita di recente da parte del segretariato dell'FTT indica, tuttavia, che in circa 3300 pazienti > 75 anni che si sono presentati entro le 12 ore dalla comparsa dei sintomi e con un sopraslivellamento del tratto ST oppure con un blocco di branca, i tassi di mortalità sono risultati significativamente ridotti dalla terapia fibrinolitica (dal 29.4 al 26%, $p = 0.03$)³⁸.

Intervallo di tempo al trattamento. La maggior parte del beneficio viene osservato in coloro che vengono trattati il prima possibile dopo la comparsa dei sintomi. Le analisi degli studi in cui più di 6000 pazienti sono stati randomizzati a una trombolisi in fase preospedaliera o una volta giunti in ospedale, ha evidenziato una riduzione significativa (range 15-20%) nella mortalità precoce in associazione al trattamento preospedaliero³⁹⁻⁴¹. La metanalisi sulla terapia fibrinolitica²³ ha segnalato una riduzione progressiva pari a circa 1.6 decessi/ora di ritardo, per 1000 pazienti trattati. In un'altra metanalisi di 22 trial⁴² una riduzione della mortalità di maggiore entità è stata evidenziata nei pazienti trattati entro le prime 2 ore (44 vs 20% per i pazienti trattati successivamente). Questi calcoli, basati su studi in cui il tempo al trattamento non è stato direttamente randomizzato, devono essere interpretati con cautela, dal momento che il tempo che precede la presentazione del paziente non è un fatto casuale. Essi devono, tuttavia, essere considerati come un contributo aggiuntivo indiretto a favore di un inizio delle terapie fibrinolitiche già nella fase di gestione preospedaliera. La disponibilità di nuovi agenti fibrinolitici che possono essere somministrati in bolo (si veda infra nel testo) dovrebbe rendere più agevole la trombolisi preospedaliera.

Rischi dei fibrinolitici. La terapia trombolitica è associata ad un ridotto ma significativo aumento degli ictus, pari a circa 3.9 eventi aggiuntivi ogni 1000 pazienti trattati²³ e la totalità di questo rischio di ictus aggiuntivi si colloca nel primo giorno di trattamento. Gli ictus precoci sono largamente attribuibili a delle emorragie cerebrali; gli ictus successivi sono più frequentemente di natura trombotica o embolica. Nel periodo successivo, gli ictus tromboembolici tendono, anche se in maniera non significativa, a verificarsi con una frequenza minore tra coloro che sono stati trattati con fibrinoliti-

ci: parte dell'eccesso complessivo di ictus si verifica tra i pazienti destinati in seguito al decesso e di cui si deve tener conto nel calcolo della riduzione complessiva della mortalità (1.9 di eccesso per 1000). Vi è, dunque, un eccesso di circa due ictus non fatali per 1000 pazienti sopravvissuti trattati. La metà di costoro risultano in una condizione di invalidità da moderata a grave. Un'età avanzata, un peso corporeo minore, il sesso femminile, una precedente patologia cerebrovascolare o un'ipertensione, un'ipertensione sistolica e diastolica al momento del ricovero sono fattori che si rivelano significativamente predittivi di un'emorragia intracranica⁴³⁻⁴⁵. Sanguinamenti non cerebrali maggiori (complicanze emorragiche che richiedano trasfusioni ematiche o che risultino potenzialmente fatali), possono verificarsi in una percentuale variabile dal 4 al 13% dei pazienti trattati^{33,46}. Le fonti più comuni di sanguinamento si rivelano correlate alla procedura. Fattori predittivi indipendenti di sanguinamento non cerebrale sono un'età più avanzata, un peso corporeo più basso e il sesso femminile, anche in pazienti non sottoposti a interventi percutanei.

La somministrazione di streptochinasi e di anistreplase può essere associata a ipotensione, mentre sono rare le reazioni allergiche gravi. La somministrazione di routine di idrocortisone non appare indicata. Quando si verifica un'ipotensione, essa dovrebbe essere affrontata attraverso la temporanea interruzione dell'infusione e facendo posizionare il paziente supino o sollevandogli gli arti inferiori. Possono essere occasionalmente necessarie atropina o un'espansione del volume intravascolare.

Confronto tra farmaci fibrinolitici. Né i GISSI-2/International Trials²⁷ né il Third International Study of Infarct Survival (ISIS-3)²⁵ hanno evidenziato delle differenze nella mortalità derivanti dall'impiego di streptochinasi e dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) oppure di anistreplase. Inoltre, l'aggiunta di eparina per via sottocutanea non ha ridotto la mortalità rispetto a quanto rilevato tra coloro che non hanno utilizzato eparina. Tuttavia, il trial GUSTO (Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)²⁸ ha impiegato un t-PA accelerato con un regime di somministrazione di 90 min²⁹ confrontandolo con il precedente periodo convenzionale di 3 ore. È stato segnalato che la somministrazione di t-PA accelerato in associazione a eparina per via endovenosa con una correzione in base al tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) abbia consentito di prevenire 10 decessi ogni 1000 pazienti trattati. Il rischio di ictus è risultato più elevato con t-PA o anistreplase che con streptochinasi^{24,28}. Nel trial GUSTO sono stati osservati tre ictus aggiuntivi ogni 1000 pazienti trattati con t-PA accelerato ed eparina rispetto a quanto osservato con streptochinasi ed eparina sottocute²⁸, ma solo uno di questi pazienti è sopravvissuto con un deficit residuo. Nella valutazione del bene-

ficio clinico netto, questo dato deve essere tenuto in considerazione insieme con la riduzione del tasso di decessi nel gruppo in terapia con t-PA. Sono state studiate numerose varianti di t-PA. Il reteplase in doppio bolo non offre alcun vantaggio rispetto al t-PA accelerato ad eccezione di una sua più facile somministrazione. Un singolo bolo di tenecteplase corretto in base al peso, risulta equivalente al t-PA accelerato per quel che riguarda la mortalità a 30 giorni e appare associato a un tasso significativamente minore di sanguinamenti non cerebrali e a una minore necessità di emotrasfusioni. La terapia fibrinolitica in bolo può facilitare un trattamento più rapido sia in ambito ospedaliero che in fase preospedaliera e ridurre il rischio di errori farmacologici. La scelta di un agente fibrinolitico dipende dalla valutazione individuale dei rischi e dei benefici, nonché da fattori quali la disponibilità e i costi⁴⁵. Nel caso dei pazienti trattati in fase tardiva, degli agenti maggiormente fibrino-specifici potrebbero risultare più efficaci^{30,33,47,48}.

Implicazioni cliniche. Sulla base delle evidenze sostanziali che sono andate fino ad ora accumulandosi, il beneficio, in termini di morbilità e di mortalità, appare indubbiamente a favore del tempestivo trattamento dell'infarto miocardico acuto con agenti fibrinolitici e con aspirina, dal momento che questi due agenti hanno dimostrato di possedere degli effetti additivi. Nei casi in cui siano disponibili strutture appropriate e personale medico e paramedico capace di interpretare in loco l'ECG o di trasmetterlo alla struttura ospedaliera per un'interpretazione, viene raccomandata la fibrinolisi preospedaliera quando un paziente mostri le caratteristiche cliniche di un infarto miocardico e abbia un ECG in cui si evidenzia un sopraslivellamento del tratto ST o un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o presunto tale.

A meno che non sia chiaramente controindicato, i pazienti con infarto, diagnosticato sulla base dei sintomi clinici e del sopraslivellamento del tratto ST o del blocco di branca sinistra, dovrebbero ricevere aspirina e una terapia fibrinolitica con il minimo ritardo. Un obiettivo realistico appare quello di iniziare la fibrinolisi entro 90 min dalla richiesta dell'intervento medico da parte del paziente (tempo "call-to-needle") o entro 30 min dall'arrivo in ospedale (tempo "door-to-needle"). Nei pazienti con un'evoluzione lenta o con una diagnosi difficoltosa di infarto miocardico dovrebbero essere eseguiti degli ECG ripetuti oppure un monitoraggio del tratto ST, nonché valutazioni cliniche e test ripetuti dei marcatori sierici per individuare un infarto in evoluzione.

La terapia fibrinolitica non dovrebbe essere somministrata nei pazienti in cui sia stato stabilito che l'infarto risale a più di 12 ore prima, a meno che vi siano delle evidenze di un'ischemia in atto, unitamente a dei criteri elettrocardiografici che indicano la fibrinolisi. I pazienti anziani senza controindicazioni dovrebbero

ricevere un trattamento fibrinolitico quando non sia possibile eseguire una tempestiva riperfusione meccanica.

Controindicazioni alla terapia fibrinolitica. Le controindicazioni assolute e relative alla terapia fibrinolitica sono riassunte nella tabella I. Deve essere sottolineato che il diabete, e in particolare la retinopatia diabetica, non rappresenta una controindicazione alla terapia fibrinolitica. Nonostante una rianimazione traumatica venga considerata come una controindicazione relativa alla trombolisi, una terapia trombolitica nella fase precedente il ricovero ospedaliero può migliorare i

risultati clinici di pazienti in cui una rianimazione cardiopolmonare convenzionale non sia risultata associata a esito favorevole⁴⁹.

Regimi fibrinolitici. I dosaggi dei farmaci fibrinolitici attualmente disponibili e la necessità di una contemporanea terapia antitrombinica sono illustrati nella tabella II.

Somministrazione ripetuta di un farmaco fibrinolitico. Se vi sono delle evidenze che indicano una nuova occlusione o una recidiva di infarto, con il ripresentarsi di un sopraslivellamento del tratto ST o di un blocco di branca, e qualora non sia possibile procedere alla riperfusione meccanica, dovrebbe essere ulteriormente somministrata una terapia fibrinolitica⁵⁰. Non devono però essere nuovamente somministrate streptochinasi e anistreplase, dal momento che gli anticorpi antistreptochinasi possono persistere per almeno 10 anni a titoli in grado di inibirne l'attività farmacologica⁵¹. Alteplase e le sue varianti non inducono una produzione di anticorpi. La ripetizione della somministrazione di un trattamento fibrinolitico può associarsi a un aumento della percentuale di complicanze emorragiche.

Terapia anticoagulante e antiplastrinica aggiuntiva. I benefici indipendenti e aggiuntivi dell'aspirina sono stati descritti precedentemente. Non è chiaro se l'aspirina agisca aumentando la fibrinolisi, prevenendo la riocclusione o limitando gli effetti dell'attivazione piastrinica sul microcircolo. In studi di valutazione degli eventi di riocclusione tardiva, l'aspirina è risultata più efficace nella prevenzione degli eventi clinici ricorrenti che nel mantenimento della pervietà vasale⁵². La prima dose consistente in 150-325 mg dovrebbe essere

Tabella I. Controindicazioni alla terapia fibrinolitica.

Controindicazioni assolute	
Ictus emorragico o ictus a eziologia ignota in qualsiasi momento	
Ictus ischemico nei 6 mesi precedenti	
Patologia o neoplasia del sistema nervoso centrale	
Recenti traumi maggiori/chirurgia/traumi cranici (nelle 3 settimane precedenti)	
Sanguinamenti gastrointestinali nell'ultimo mese	
Alterazioni della coagulazione note	
Dissecazione aortica	
Controindicazioni relative	
Attacco ischemico transitorio nei precedenti 6 mesi	
Terapia anticoagulante orale	
Gravidanza o parto recente (nell'ultima settimana)	
Punture in sedi in cui non è possibile una compressione	
Rianimazione traumatica	
Ipertensione refrattaria (pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg)	
Patologia epatica avanzata	
Endocardite infettiva	
Ulcera peptica attiva	

Tabella II. Schemi fibrinolitici per l'infarto miocardico acuto.

	Trattamento iniziale con antitrombina	Terapia combinata	Controindicazioni specifiche
Streptochinasi	1.5 milioni U in 100 ml di destrosio al 5% oppure in fisiologica in 30-60 min	Nessuna oppure eparina e.v. da 24 a 48 ore	Precedente somministrazione o anistreplase
Alteplase	15 mg e.v. in bolo oppure 0.75 mg/kg e.v. in 30 min e quindi 0.5 mg/kg e.v. in 60 min. La dose complessiva non deve superare i 100 mg	Eparina e.v. da 24 a 48 ore	
Retepase	10 U + 10 U e.v. in bolo somministrate a distanza di 30 min	Eparina e.v. da 24 a 48 ore	
Tenecteplase	In bolo singolo e.v. 30 mg se < 60 kg 35 mg se da 60 a < 70 kg 40 mg se da 70 a < 80 kg 45 mg se da 80 a < 90 kg 50 mg se > 90 kg	Eparina e.v. da 24 a 48 ore	

Questa tabella riassume alcuni regimi fibrinolitici frequentemente usati. N.B. l'aspirina dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti senza controindicazioni.

masticata (aspirina non gastroprotetta!), mentre una dose minore (75-160 mg) deve essere in seguito assunta giornalmente *per os*. Quando l'assunzione orale non risulti possibile, l'aspirina dovrebbe essere somministrata per via endovenosa (250 mg).

L'aggregazione piastrinica viene inibita solo parzialmente dall'aspirina, mentre sono stati compiuti dei progressi nello sviluppo degli inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa che bloccano la via finale dell'aggregazione piastrinica. Alcuni trial angiografici⁵³⁻⁵⁷ hanno dimostrato che la combinazione degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa con una dose dimezzata di un fibrinolitico e con dosi ridotte di eparina, induce percentuali simili o lievemente più elevate di flusso TIMI di grado 3 rispetto a una dose piena dell'agente fibrinolitico da solo e si associa a una risoluzione più completa del sopraslivellamento del tratto ST, suggerendo un miglioramento della riperfusione tissutale. Il beneficio clinico e la sicurezza di queste combinazioni sono stati valutati in due studi di ampie dimensioni^{58,59}. Non sono state osservate delle riduzioni nelle percentuali di mortalità a 30 giorni o di emorragie intracraniche, mentre sono state evidenziate percentuali minori di reinfarto in fase intraospedaliera, tuttavia, al prezzo di un aumento delle complicanze emorragiche non cerebrali (per lo più spontanee), in particolar modo nei pazienti anziani. L'uso di routine di dosi ridotte di un fibrinolitico con abciximab o con altri inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa non può dunque essere raccomandato. Resta ancora da valutare se questa terapia di combinazione possa determinare un beneficio in specifici sottogruppi di pazienti (per esempio in pazienti ad alto rischio o nei pazienti destinati probabilmente ad essere sottoposti a un intervento coronarico percutaneo precoce).

L'eparina è stata ampiamente impiegata sia in corso che a seguito della fibrinolisi, in particolar modo in associazione a t-PA. L'eparina non migliora la lisi immediata del coagulo⁶⁰, ma la pervietà coronarica nelle ore o nei giorni che seguono la terapia trombolitica con t-PA sembra essere migliorata dalla somministrazione di eparina per via endovenosa^{61,62}. Non sono risultate, invece, differenze evidenti nella pervietà vasale di pazienti trattati con eparina sottocute o per via endovenosa in combinazione con streptochinasi⁶³. La somministrazione endovenosa prolungata di eparina non ha dimostrato di avere un effetto preventivo sulle riocclusioni in pazienti in cui il successo della fibrinolisi coronarica era stato dimostrato all'angiografia⁶⁴. L'infusione di eparina dopo un trattamento con t-PA può essere interrotta dopo 24-48 ore. Lo stretto monitoraggio di una terapia eparinica endovenosa è obbligatorio; valori di aPTT > 70 s risultano associati a una maggiore probabilità di decesso, di sanguinamenti e di reinfarto⁶⁵. Nonostante non siano stati condotti trial randomizzati, vi sono delle evidenze derivate da alcuni studi recenti che suggeriscono come un monitoraggio più frequente dell'aPTT e una correzione dell'eparina in base al peso

possano ridurre il rischio di complicanze emorragiche non cerebrali^{59,66}.

Le eparine a basso peso molecolare rappresentano delle sottofrazioni dell'eparina standard. Esse presentano diversi vantaggi teorici rispetto all'eparina standard: una migliore prevenzione della formazione di nuova trombina dovuta a una loro maggiore capacità di inibizione del fattore Xa, un profilo cinetico maggiormente prevedibile, un minor legame proteico, una minore attivazione piastrinica, una minore incidenza di trombocitopenia e il fatto di non richiedere il monitoraggio dell'aPTT. Le eparine a basso peso molecolare sono state studiate in ampie popolazioni di pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, ma solo recentemente hanno cominciato ad essere valutate in combinazione con gli agenti fibrinolitici. Due studi clinici precoci suggeriscono che dalteparina, rispetto all'eparina non frazionata, possa ridurre i rischi di ischemia ricorrente⁶⁷ e di formazione di trombi ventricolari, al prezzo tuttavia di una più alta percentuale di sanguinamenti⁶⁸. In tre studi angiografici più recenti⁶⁹⁻⁷¹ enoxaparina o dalteparina sono risultate associate a una minore tendenza alle recidive di occlusione e/o a una pervietà vasale più persistente del vaso correlato all'infarto. Nel trial ASSENT-3, il primo studio su larga scala con un'eparina a basso peso molecolare, enoxaparina (30 mg in bolo e.v. e 1 mg/kg ogni 12 ore), somministrata in associazione con tenecteplase per un massimo di 7 giorni⁵⁹, ha ridotto il rischio di reinfarto intraospedaliero o di ischemia refrattaria intraospedaliera quando confrontato con l'eparina non frazionata. Non vi è stato un aumento della percentuale di emorragie intracraniche e solo un aumento modesto delle complicanze emorragiche non cerebrali quando confrontato con eparina. La mortalità a 30 giorni ha mostrato anch'essa una riduzione con enoxaparina. Tuttavia, nel trial ASSENT-3 PLUS⁷², la somministrazione in fase preospedaliera della stessa dose di enoxaparina ha determinato un aumento significativo della percentuale di emorragie intracraniche rispetto a quanto rilevato con l'eparina non frazionata. Questa eccedenza è stata osservata solo in pazienti ≥ 75 anni. Prima di poter esprimere delle raccomandazioni sull'uso di enoxaparina o di altre eparine a basso peso molecolare in combinazione con i farmaci fibrinolitici, sono necessari studi di maggiori dimensioni, in particolare negli anziani.

Negli studi iniziali, gli inibitori diretti della trombina, irudina, bivalirudina e argatroban, in aggiunta al trattamento fibrinolitico, hanno mostrato di associarsi a una maggiore pervietà vasale unitamente a una percentuale più ridotta di sanguinamenti rispetto all'eparina⁷³⁻⁷⁵. Tuttavia, in due studi clinici di ampie dimensioni, irudina non ha mostrato chiari benefici clinici superiori rispetto a eparina in pazienti cui veniva somministrata una terapia fibrinolitica^{76,77}. È stato recentemente pubblicato uno studio multicentrico con bivalirudina in combinazione con streptochinasi⁷⁸. Nel confronto con eparina per via endovenosa, non è stata osservata una

riduzione della mortalità a 30 giorni, ma con bivalirudina, somministrata per via endovenosa per 48 ore, è stato osservato un numero significativamente minore di recidive di infarto al prezzo di un modesto e non significativo aumento delle complicanze emorragiche cerebrali. Bivalirudina non è approvata in Europa. Le dosi raccomandate di eparina sono riportate nella tabella III.

Interventi coronarici percutanei. Il ruolo degli interventi coronarici percutanei (PCI), nelle ore immediatamente successive a un infarto miocardico, può essere inquadrato distinguendo un PCI primario, un PCI combinato con una terapia di riperfusione farmacologica e un PCI di salvataggio dopo il fallimento della riperfusione farmacologica.

Intervento coronarico percutaneo primario. Esso viene definito come un'angioplastica e/o come un impianto di stent senza precedente o concomitante terapia fibrinolitica e rappresenta l'opzione terapeutica da preferirsi quando possa essere eseguita entro 90 min dal primo contatto medico. Ciò richiede la disponibilità di una squadra di personale esperto che comprenda non solo cardiologi interventisti, ma anche uno staff di supporto dotato di una certa destrezza; di fatto questo implica che solo ospedali dotati di un programma di cardiologia interventistica consolidato dovrebbero utilizzare il PCI primario come opzione terapeutica di routine nei pazienti che giungano all'osservazione con sintomi e segni di infarto miocardico acuto. Nei centri con un elevato volume di procedure di PCI vengono, infatti, osservate delle percentuali minori di mortalità tra i pazienti sottoposti a PCI primario⁷⁹. Nel caso di pazienti ricoverati in ospedali non dotati della possibilità di eseguire un cateterismo in loco, un'attenta valutazione individuale dovrebbe inquadrare i benefici potenziali di un intervento di riperfusione meccanica in rapporto ai rischi di un ritardo nel trattamento e del trasporto al più vicino centro in cui sia disponibile un cateterismo interventivo. Recentemente i ricercatori del DANAMI-2 hanno indagato se la strategia di trasferire di routine i pazienti a un ospedale di terzo livello per l'esecuzione di un PCI primario, risulti più vantaggiosa di una trombolisi eseguita in ospedale⁸⁰. Sono stati consentiti per protocollo tempi di trasferimento fino a 3 ore dal momento dell'accesso nell'ospedale di I livello all'arrivo nei centri di intervento invasivo. Il tempo mediano di trasporto in ambulanza è risultato < 32 min e il tempo

mediano tra l'arrivo nell'ospedale di I livello e l'inizio di un PCI è stato < 2 ore. Una riduzione significativa dell'endpoint combinato di decesso, reinfarto e ictus è stata evidenziata dopo 30 giorni nel gruppo di pazienti che erano stati trasferiti per essere sottoposti al PCI primario (da 14.2 a 8.5%, $p < 0.002$), mentre la riduzione della mortalità non è risultata significativa (8.6 vs 6.5%, $p = 0.20$). Nello studio CAPTIM che ha confrontato la fibrinolisi in fase preospedaliera (in ambulanza) con un PCI primario, non sono state evidenziate differenze significative in questo endpoint combinato (8.2 vs 6.2%) e la mortalità a 30 giorni è stata dell'1% più elevata nel braccio dei pazienti sottoposti a un PCI primario (3.8 vs 4.8%)⁸¹.

Un PCI primario risulta efficace nell'assicurare e mantenere la pervietà coronarica e permette di evitare parte dei rischi di sanguinamenti dovuti alla fibrinolisi. Trial clinici randomizzati che hanno confrontato un PCI primario, eseguito tempestivamente con una terapia fibrinolitica in centri dotati di esperienza e ad elevato volume di lavoro, hanno evidenziato un ripristino della pervietà vasale più efficace, un minor numero di recidive di occlusioni, una migliore funzionalità ventricolare sinistra residua e una migliore evoluzione clinica⁸²⁻⁸⁸. L'impianto di stent coronarici di routine in pazienti con infarto miocardico acuto ha ridotto la necessità di rivascolarizzazione del vaso sede della lesione, ma non risulta associato a riduzioni significative nei tassi di decesso o di recidiva di infarto^{89,90} quando confrontato con un'angioplastica primaria.

I pazienti con controindicazioni alla terapia fibrinolitica presentano una morbilità e una mortalità più elevate di coloro che sono eleggibili per questo trattamento⁹¹. Un PCI primario può essere eseguito con successo nella larga maggioranza di questi pazienti⁹². Il PCI primario è il trattamento preferenziale nei pazienti con shock.

Intervento coronarico percutaneo in combinazione con fibrinolisi. L'esecuzione di un PCI, conseguente a una scelta gestionale, immediatamente dopo una terapia fibrinolitica per aumentare la riperfusione o per ridurre il rischio di una nuova occlusione, ha dimostrato risultati deludenti in numerosi studi condotti in anni passati e che hanno evidenziato la tendenza a un aumento del rischio di complicanze e di decessi⁹³⁻⁹⁵. Una maggiore esperienza, nonché la disponibilità di stent e di agenti antiplastrinici più potenti (antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa e tienopiridine) hanno reso i PCI, che fanno seguito a una fibrinolisi, delle procedure efficaci e sicure. Una strategia combinata che preveda la riperfusione farmacologica preospedaliera e un intervento di riperfusione meccanica potrebbe dimostrarsi vantaggiosa⁹⁶ ed è attualmente in corso di valutazione.

"Intervento coronarico percutaneo di salvataggio". La definizione di "PCI di salvataggio" viene riferita a un PCI eseguito su un'arteria coronaria che continui a ri-

Tabella III. Terapia combinata con eparina.

Eparina	In bolo e.v.: 60 U/kg con un massimo di 4000 U In infusione e.v.: 12 U/kg per 24-48 ore con un massimo di 1000 U/ora; aPTT target: 50-70 ms L'aPTT deve essere monitorato dopo 3, 6, 12, 24 ore dall'inizio del trattamento
---------	---

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata.

sultare occlusa nonostante sia stata instaurata una terapia fibrinolitica. Un'esperienza limitata, ottenuta in due studi randomizzati^{97,98}, suggerisce che possa tendenzialmente essere evidenziato un beneficio clinico se la coronaria correlata all'infarto può essere ricanalizzata tramite angioplastica. Nonostante le percentuali di successo dell'angioplastica siano elevate, un problema non risolto resta la mancanza di metodi affidabili e non invasivi per valutare la pervietà vasale della coronaria correlata all'infarto. Un numero limitato di dati, ricavati da diversi studi, indica che il trasferimento a un ospedale di III livello per eseguire un PCI di salvataggio possa essere effettuato in sicurezza⁹⁹. Un intervento coronarico in pazienti che abbiano assunto dei fibrinolitici e un antagonista della glicoproteina IIb/IIIa a pieno dosaggio può risultare associato a un aumento delle complicanze emorragiche.

Valutazione del salvataggio miocardico con fibrinolisi o intervento coronarico percutaneo. Nonostante la scintigrafia miocardica di perfusione non venga comunemente impiegata nella pratica clinica, essa può rappresentare una metodica valida in un ambito di ricerca per la valutazione della quota di miocardio salvato tramite il ricorso alla fibrinolisi o ad un PCI. Un tracciante di perfusione contenente tecnezio-99m può essere somministrato per via endovenosa prima dell'intervento ed è poi possibile ottenere un imaging del territorio a rischio nelle successive 6 ore. Un incolo ripetuto e una valutazione per imaging in fase di guarigione permette la definizione delle dimensioni finali dell'infarto e dell'entità del miocardio salvato attraverso il confronto con quelle del territorio a rischio^{86,100}.

Antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa e intervento coronarico percutaneo precoce. Sono stati eseguiti in anni recenti degli studi randomizzati con abciximab utilizzato come terapia antiplastrica a ponte, nel corso di un PCI dell'arteria coronaria correlata all'infarto^{90,101-103}.

Lo studio RAPPORT¹⁰³ ha mostrato che abciximab migliora i risultati clinici immediati (decesso, infarto miocardico e necessità di rivascolarizzazione urgente) e diminuisce il ricorso agli impianti di stent "bail-out" (di salvataggio). Le complicanze emorragiche, tuttavia, sono risultate significativamente aumentate nel gruppo in terapia con abciximab, probabilmente come conseguenza di dosi relativamente elevate di eparina. In aggiunta, l'endpoint primario combinato di decesso, reinfarto e di qualunque rivascolarizzazione, non è risultato significativamente migliorato da abciximab a 6 mesi. Il ruolo di abciximab nel corso di un PCI primario è stato ulteriormente indagato negli studi ISAR-2, CADILLAC e ADMIRAL. Nello studio ISAR-2¹⁰², la somministrazione di abciximab e di eparina a dosi ridotte nel corso di un impianto primario di stent è risultata associata a una riduzione significativa dell'endpoint composito di decesso, reinfarto e rivascolarizza-

zione della lesione target a 30 giorni, ma non ha ridotto la percentuale di ristenoasi all'angiografia. Nello studio ADMIRAL abciximab, somministrato prima del cateterismo, ha migliorato i parametri di valutazione angiografica ed i parametri di valutazione angiografica ed i parametri clinici dopo l'impianto di stent primario¹⁰¹.

Nello studio di maggiori dimensioni, il trial CADILLAC, un effetto favorevole di abciximab è stato osservato solo quando il farmaco è stato somministrato nel corso di un'angioplastica primaria, ma non nel corso di uno stent primario⁹⁰.

I dati attuali vanno dunque a sostegno dell'uso di abciximab nell'angioplastica primaria in combinazione con basse dosi di eparina. La somministrazione di routine di abciximab in caso di impianto di stent primario è ancora oggetto di discussione.

Intervento di bypass sull'arteria coronaria. Il numero di pazienti che richiedono un intervento chirurgico per impianto di bypass aortocoronarico nella fase acuta di un infarto miocardico acuto appare limitato. Tale procedura può tuttavia risultare indicata quando si sia assistito al fallimento di un PCI, quando si verifichi l'occlusione improvvisa di un'arteria coronaria in corso di cateterismo, quando il PCI non risulti attuabile, in pazienti selezionati con shock cardiogeno o in associazione a un intervento chirurgico per la presenza di un difetto del setto interventricolare o per rigurgito mitralico causato dalla disfunzione o dalla rottura di un muscolo papillare.

Insufficienza di pompa e shock

Le diverse condizioni emodinamiche che possono comparire nell'infarto miocardico sono elencate nella tabella IV. In aggiunta, lo scompenso cardiaco può comparire in seguito allo sviluppo di complicanze aritmiche o meccaniche (si vedano le rispettive sezioni).

Scompenso cardiaco. Lo scompenso ventricolare sinistro durante la fase acuta di un infarto miocardico risulta associato a una prognosi peggiore sia a breve che a lungo termine¹⁰⁴. Le manifestazioni cliniche consistono in dispnea, tachicardia sinusale, comparsa di terzo tono e di rantoli polmonari inizialmente localizzati in corrispondenza delle basi ma che in seguito si estendono lungo entrambi i campi polmonari. Una congestione polmonare pronunciata può essere, tuttavia, presente anche in assenza di segni auscultatori. Per questo, durante la fase precoce di un infarto miocardico, in tutti i pazienti dovrebbero essere ripetutamente auscultati il cuore ed i campi polmonari, unitamente alla valutazione degli altri segni vitali.

Misure generali includono il monitoraggio delle aritmie, il controllo delle alterazioni elettrolitiche e la

Terapia di riperfusione

Raccomandazioni	Classe				Livello di evidenza
	I	IIa	IIb	III	
La terapia di riperfusione è indicata in tutti i pazienti con storia di dolore/disturbi a livello toracico da < 12 ore e associata al soprasslivellamento del tratto ST o a un blocco di branca di nuova insorgenza (presunta) all'ECG	X				A
<i>PCI primario</i>					
• Trattamento di prima scelta se eseguito da una équipe medica specializzata a < 90 min dal primo contatto medico	X				A
• Indicato per i pazienti in shock e per i pazienti con controindicazioni alla terapia fibrinolitica	X				C
• Antagonisti della GP IIb/IIIa e PCI primario	X				A
Senza impianto di stent					A
Con impianto di stent		X			A
<i>PCI di salvataggio</i>					
• In seguito al fallimento della trombolisi in pazienti con infarti di ampie dimensioni		X			B
<i>Trattamento fibrinolitico</i>					
In assenza di controindicazioni (si veda Tab. I) e se il PCI primario non può essere eseguito entro i primi 90 min dal primo contatto medico da parte di un'équipe medica specializzata, la riperfusione farmacologica deve essere iniziata il prima possibile	X				A
• La scelta dell'agente fibrinolitico dipende dalla valutazione individuale dei benefici e dei rischi, dalla disponibilità e dal costo					
Nei pazienti che giungano tardivamente all'osservazione (> 4 ore dall'insorgenza dei sintomi) è preferibile un agente fibrinolitico più specifico come tenecteplase o alteplase			X		B
Per la posologia degli agenti fibrinolitici e antitrombinici, si vedano le tabelle II e III					
• Iniziare la terapia fibrinolitica preospedaliera se vi siano appropriate condizioni	X				B
• Ripetere la somministrazione di un agente litico non immunogeno in caso di evidenza di una recidiva di occlusione e se la riperfusione meccanica non risulta disponibile		X			B
• Se il paziente non è già in trattamento con aspirina, somministrare 150-325 mg di aspirina masticabile (non formulazioni gastroresistenti)	X				A
• Con alteplase e reteplase, dovrebbe essere somministrata una dose di eparina aggiustata per il peso corporeo, con correzioni precoci e frequenti in base all'aPTT	X				B
• Con streptochinasi, l'eparina è un intervento discrezionale		X			B

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; GP = glicoproteina; PCI = intervento coronarico percutaneo.

Tabella IV. Spettro clinico delle condizioni emodinamiche nell'infarto miocardico e relativo trattamento.

Normale	Normale pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, buone condizioni di circolazione periferica
Stato iperdinamico	Tachicardia, toni cardiaci accentuati, buone condizioni di circolazione periferica. È indicata la terapia con betabloccanti
Bradycardia-ipotensione	"Ipotensione calda", bradicardia, dilatazione venosa, normale pressione venosa giugulare, riduzione della perfusione tissutale. Solitamente in corso di infarto inferiore, ma può essere causato dall'uso di oppiacei. Risponde all'atropina o al posizionamento di pacemaker
Ipovolemia	Vasocostrizione, bassa pressione venosa giugulare, scarsa perfusione tissutale. Risponde alla somministrazione di liquidi
Infarto ventricolare destro	Alta pressione venosa giugulare, scarsa perfusione tissutale o shock, bradicardia, ipotensione. Si veda il testo
Insufficienza di pompa	Tachicardia, tachipnea, polso filiforme, scarsa perfusione tissutale, ipossiemia, edema polmonare. Si veda il testo
Shock cardiogeno	Perfusione tissutale estremamente scarsa, oliguria, ipotensione severa, polso filiforme, tachicardia, edema polmonare. Si veda il testo

diagnosi delle possibili condizioni concomitanti, quali una disfunzione valvolare o una patologia polmonare. La presenza di congestione a livello polmonare può essere indagata tramite l'esecuzione di una lastra toracica al letto del paziente. L'ecocardiografia appare molto utile nella valutazione dell'estensione del danno miocardico, della funzionalità meccanica ventricolare e delle complicanze, quali il rigurgito mitralico o un difetto del setto ventricolare che possono essere responsabili di una scadente funzione cardiaca. In pazienti con scompenso cardiaco grave o con shock, una rivascolarizzazione percutanea o chirurgica può migliorare la sopravvivenza.

Il grado dello scompenso può essere inquadrato sulla base della classificazione di Killip¹⁰⁵: classe 1, assenza di rantoli o di terzo tono cardiaco; classe 2, rantoli su < 50% dei campi polmonari o terzo tono cardiaco; classe 3, rantoli sul 50% dei campi polmonari; classe 4, shock.

Scompenso cardiaco da moderato a grave. L'ossigeno dovrebbe essere somministrato precocemente con una maschera o per via nasale, anche se è necessaria una certa cautela in presenza di una patologia polmonare cronica. Il monitoraggio della saturazione ematica dell'ossigeno viene raccomandato.

Gli scompensi cardiaci di gradi minori rispondono spesso rapidamente ai diuretici, quali furosemide, 20-40 mg, in infusione endovenosa lenta e ripetuti, al bisogno, a intervalli di 1-4 ore. In caso di mancata risposta soddisfacente, appaiono indicati nitroglicerina e.v. o nitrati *per os*. La dose dovrebbe essere titolata sotto monitoraggio della pressione arteriosa onde evitare di incorrere in un'ipotensione. In assenza di ipotensione, ipovolemia o scompenso renale significativo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) dovrebbero essere iniziati entro 48 ore.

Scompenso cardiaco grave e shock. L'ossigeno ed i diuretici dell'ansa dovrebbero essere somministrati con le modalità precedentemente indicate. A meno che il paziente risulti ipoteso, dovrebbe essere somministrata nitroglicerina e.v., iniziando con 0.25 µg/kg/min e aumentando poi la dose ogni 5 min fino a che non si osservi una riduzione della pressione arteriosa di 15 mmHg o una diminuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica a 90 mmHg. Dovrebbero essere misurate con attenzione la pressione in arteria polmonare, la pressione di incuneamento e la gittata cardiaca ricorrendo a un catetere flottante a palloncino con l'obiettivo di ottenere una pressione di incuneamento < 20 mmHg e un indice cardiaco in eccesso di 2 l/min/m².

Gli agenti inotropi possono essere utili in caso di ipotensione. Se sono presenti segni di ipoperfusione renale, viene raccomandata dopamina per via endovenosa al dosaggio di 2.5-5.0 µg/kg/min. Se il quadro clinico appare dominato dalla congestione polmonare, si preferisce dobutamina a un dosaggio iniziale di 2.5

µg/kg/min. Quest'ultima può poi essere gradualmente aumentata a intervalli di 5-10 min, fino a 10 µg/kg/min o fino a che non si sia ottenuto un miglioramento emodinamico.

I gas ematici dovrebbero essere anch'essi mantenuti sotto controllo. Un'intubazione endotracheale con l'ausilio di un supporto ventilatorio può essere indicata in caso di impossibilità a mantenere una tensione dell'ossigeno > 60 mmHg, nonostante la somministrazione di ossigeno al 100% a una velocità di 8-10 l/min tramite maschera e nonostante l'uso di adeguati broncodilatatori. Pazienti con scompenso cardiaco acuto possono aver stordito (presentare un miocardio ripperfuso ma con un ritardo nella guarigione da un punto di vista contrattile) o ipoperfuso il miocardio disponibile. L'identificazione e la rivascolarizzazione del miocardio ipoperfuso possono portare a un miglioramento della funzionalità ventricolare.

Shock cardiogeno. Lo shock cardiogeno è una condizione clinica di ipoperfusione caratterizzata da una pressione sistolica < 90 mmHg e da una pressione di riempimento centrale > 20 mmHg, o da un indice cardiaco < 1.8 l/min/m². Un paziente viene anche considerato in stato di shock se sono necessari agenti inotropi per via endovenosa e/o il ricorso a un contropulsatore aortico per mantenere una pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg e un indice cardiaco > 1.8 l/min/m². Una trombolisi precoce riduce l'incidenza dello shock cardiogeno.

La diagnosi di shock cardiogeno dovrebbe essere formulata dopo aver escluso altre cause di ipotensione, quali ipovolemia, reazioni vaso-vagali, disturbi elettrolitici, effetti collaterali da farmaci o aritmie. Generalmente esso è associato a un esteso danno a carico del ventricolo sinistro, ma può verificarsi anche durante un infarto del ventricolo sinistro (si veda infra). La funzionalità del ventricolo sinistro e le complicanze meccaniche ad essa associate dovrebbero essere valutate con il ricorso a un ecocardiogramma Doppler bidimensionale. La valutazione emodinamica viene generalmente effettuata con un catetere flottante a palloncino. In presenza di un indice cardiaco > 2.1 l/kg/min, sarebbe opportuno mirare a ottenere una pressione di riempimento (incuneamento polmonare) di almeno 15 mmHg. Per migliorare la funzionalità renale può essere somministrata una bassa dose di dopamina, alla velocità di 2.5-5 µg/kg/min, e si può considerare la somministrazione aggiuntiva di 5-10 µg/kg/min di dobutamina.

È presumibile che i pazienti in shock cardiogeno presentino un'acidosi. La correzione dell'acidosi appare importante, dal momento che le catecolamine esercitano uno scarso effetto in ambiente acido. Un trattamento di supporto con contropulsatore aortico viene raccomandato come ponte per gli interventi meccanici.

Un PCI di emergenza o un intervento chirurgico possono salvare delle vite e dovrebbero quindi essere

presi in considerazione negli stadi precoci della malattia^{106,107}. Se nessuna di queste terapie è disponibile o se può essere impiegata solo dopo un consistente ritardo, dovrebbe essere somministrata una terapia fibrinolitica.

Riassunto

Insufficienza di pompa e shock

- Diagnosi: radiografia del torace, ecocardiografia, cateterismo del cuore destro.
- Trattamento dello scompenso cardiaco da lieve a moderato-grave:
Ossigenoterapia
Furosemide: 20-40 mg e.v. ripetuti a intervalli di 1-4 ore se necessario
Nitriti: in assenza di ipotensione
ACE-inibitori: in assenza di ipotensione, ipovolemia o insufficienza renale
- Trattamento dello scompenso cardiaco grave:
O₂
Furosemide: si veda sopra
Nitriti: in assenza di ipotensione
Agenti inotropi: dopamina e/o dobutamina
Valutazione emodinamica con un catetere flottante a palloncino
Supporto ventilatorio in caso di tensione dell'O₂ inadeguata
Considerare una rivascolarizzazione precoce
- Trattamento dello shock:
O₂
Valutazione emodinamica con un catetere flottante a palloncino
Agenti inotropi: dopamina e/o dobutamina
Supporto ventilatorio in caso di tensione dell'O₂ inadeguata
Impiego di contropulsazione aortica
Considerare ausili di supporto al ventricolo sinistro e la rivascolarizzazione precoce

Complicanze meccaniche: rottura del cuore e rigurgito mitralico

Rottura di parete libera. *Rottura acuta di parete libera.* Si caratterizza per il collasso cardiovascolare con dissociazione elettromeccanica, vale a dire con persistenza dell'attività elettrica dopo la scomparsa della gittata cardiaca e del polso. È una condizione abitualmente fatale entro pochi minuti e non risponde alle misure di rianimazione cardiopolmonare standard. Solo in casi molto rari vi è il tempo per il trasporto del paziente in chirurgia.

Rottura subacuta di parete libera. In circa il 25% dei casi, piccole quantità di sangue raggiungono la cavità pericardica e producono un progressivo sovraccarico emodinamico^{108,109}. Il quadro clinico può simulare una recidiva di infarto in conseguenza della ricomparsa di dolore e di sopraslivellamento del tratto ST, anche se più frequentemente si osserva un deterioramento emodinamico improvviso con ipotensione transitoria o so-

stenuta. Si manifestano i segni classici di tamponamento cardiaco che può essere confermato tramite un'ecocardiografia. Nonostante tale esame non sia abitualmente in grado di indicare la localizzazione della rottura, può evidenziare la presenza di fluido nel pericardio con o senza l'accompagnamento dei segni di tamponamento. La presenza di liquido in sede pericardica di per sé non è sufficiente a porre diagnosi di rottura subacuta di parete libera poiché essa rappresenta un fenomeno relativamente comune dopo un infarto miocardico acuto. Il reperto tipico consiste nella presenza di una massa ecodensa a livello dello spazio pericardico che può corrispondere alla sede di un coagulo (emopericardio). Sulla base delle condizioni cliniche può essere opportuno prendere in considerazione un intervento chirurgico immediato. In attesa della chirurgia, una pericardiocentesi può alleviare il quadro di tamponamento nei pazienti in shock¹¹⁰.

Rottura di setto ventricolare. I difetti del setto ventricolare si manifestano precocemente dopo un infarto miocardico e si verificano in circa l'1-2% di tutti gli infarti¹¹¹. In assenza di intervento chirurgico la mortalità è del 54% entro la prima settimana e del 92% entro il primo anno¹¹². La diagnosi, inizialmente sospettata a causa del grave peggioramento delle condizioni cliniche, viene confermata in base all'individuazione di un murmure sistolico intenso, dall'ECG o tramite la valutazione dello *step-up* dell'ossigeno nel ventricolo destro. Il murmure può, tuttavia, essere lieve o assente. Un'ecocardiografia può mostrare la localizzazione e le dimensioni del difetto del setto ventricolare, lo shunt sinistro-destro può essere evidenziato da un esame color Doppler e ulteriormente quantificato ricorrendo a una tecnica di Doppler pulsato. La velocità di picco di flusso attraverso la rottura, misurata tramite un Doppler a onda continua, può essere utilizzata per stimare la pressione sistolica (polmonare) nel ventricolo destro. Il trattamento farmacologico con agenti vasodilatatori, come nitroglicerina per via endovenosa, può produrre un certo miglioramento nel caso in cui non sia presente uno shock cardiogeno, ma una contropulsazione con palloncino intraaortico è il metodo più efficace per fornire un sostegno circolatorio in attesa della chirurgia. L'intervento chirurgico d'urgenza offre l'unica possibilità di sopravvivenza in caso di difetti del setto ventricolare di ampie dimensioni nel postinfarto e in presenza di shock cardiogeno^{113,114}. Qualora non sussista un'instabilità emodinamica, una chirurgia precoce è abitualmente comunque indicata, anche perché il difetto può tendere ad aumentare¹¹⁵. Sono state segnalate delle esperienze di chiusura del difetto ventricolare per via percutanea dall'esito favorevole, ma appare necessaria una maggiore esperienza prima che questa procedura possa essere raccomandata.

Dovrebbe essere eseguita un'angiografia coronarica preoperatoria; se necessario, si ricorre all'impianto di

bypass aortocoronarici. Fattori predittivi di una prognosi postoperatoria infausta sono la presenza di shock cardiogeno, una localizzazione posteriore, una disfunzione del ventricolo destro, l'età e un ritardo tra la rottura del setto e la chirurgia^{112,113}. La mortalità ospedaliera dopo la chirurgia viene stimata tra il 25 e il 60%^{115,116}, e il 95% di chi sopravvive viene classificato in classe NYHA I o II^{116,117}.

Rigurgito mitralico. Un rigurgito mitralico è un evento comune dopo infarto miocardico acuto. Vi sono tre possibili meccanismi alla base del rigurgito mitralico acuto in questi pazienti: 1) una dilatazione dell'anello della valvola mitrale dovuta a dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro, 2) una disfunzione del muscolo papillare abitualmente conseguente a un infarto miocardico inferiore e 3) una rottura di un muscolo papillare. La rottura di un muscolo papillare si manifesta tipicamente come un peggioramento improvviso del quadro emodinamico. In conseguenza dell'aumento improvviso e grave della pressione in atrio sinistro il murmure è spesso attutito. La metodica migliore per la valutazione della gravità del rigurgito mitralico è rappresentata dall'ecocardiografia color Doppler. La causa più frequente di rottura parziale o totale di un muscolo papillare è rappresentata da un infarto di piccole dimensioni del muscolo papillare postero-mediale che viene irrorato dall'arteria destra o dall'arteria circonflessa^{118,119}. In alcuni pazienti può essere necessaria un'ecocardiografia transesofagea per porre chiaramente la diagnosi.

Uno shock cardiogeno e un edema polmonare con rigurgito mitralico grave richiedono una chirurgia d'emergenza. Il posizionamento di un contropulsatore intraortico viene utilizzato come supporto emodinamico nel corso della preparazione all'intervento¹¹⁶, mentre dovrebbe essere eseguita anche un'angiografia coronarica.

La sostituzione di una valvola è la procedura di scelta in caso di rottura di un muscolo papillare, nonostante in casi selezionati possa esserne tentata la riparazione¹²⁰. Se non vi è una rottura del muscolo papillare si può tentare una riperfusione meccanica dell'arteria implicata nell'infarto.

Aritmie e disturbi di conduzione

Le aritmie ed i disturbi di conduzione sono estremamente comuni durante le prime ore dopo un infarto miocardico. In alcuni casi, come in presenza di una tachicardia ventricolare, di una fibrillazione ventricolare e di un blocco atrioventricolare totale, questi eventi pongono a rischio la vita del paziente e richiedono un intervento di correzione immediato. Spesso le aritmie sono la manifestazione di una condizione patologica sottostante grave come il perdurare di un'ischemia, un'insufficienza di pompa, un'alterazione del tono autonomo, un'ipossia, disordini elettrolitici (per esem-

pio ipokaliemia) e dell'equilibrio acido-base che richiedono un'attenta valutazione e misure correttive. La necessità di un trattamento e la sua urgenza dipendono principalmente dalle conseguenze emodinamiche del disturbo del ritmo.

Aritmie ventricolari. *Ritmi ectopici ventricolari.* I battiti ectopici ventricolari si osservano praticamente in tutti i pazienti in prima giornata, mentre aritmie complesse (complessi multiformi, brevi salve o fenomeni R su T) risultano comuni. Il loro significato, in quanto fattori predittivi di fibrillazione ventricolare, è tuttavia discutibile e non è richiesta una terapia specifica.

Tachicardia ventricolare. Salve di tachicardia ventricolare non sostenuta possono essere ben tollerate e non richiedono necessariamente un trattamento. Episodi più prolungati possono causare ipotensione e scompenso cardiaco e possono degenerare in fibrillazione ventricolare. I betabloccanti, quando non sono controindicati, rappresentano la terapia di prima linea. Se si stima che il rischio di fibrillazione ventricolare (ricorrente) sia elevato, la lidocaina è abitualmente il farmaco di prima scelta: una dose da carico iniziale pari a 1 mg/kg di lidocaina per via endovenosa può essere seguita da dosi dimezzate somministrate ogni 8-10 min fino a un massimo di 4 mg/kg o da un'infusione continua (1-3 mg/min). Amiodarone per via endovenosa (5 mg/kg nella prima ora seguiti da una dose variabile da 900 a 1200 mg/24 ore) può risultare tuttavia più vantaggioso, in particolare in pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta ricorrente che richiedano cardioversione oppure in caso di fibrillazione ventricolare. La defibrillazione appare indicata se persiste una tachicardia ventricolare significativa da un punto di vista emodinamico. Se non è disponibile un defibrillatore, vale la pena di tentare una *thump* precordiale.

È importante differenziare la vera tachicardia ventricolare da un ritmo idioventricolare accelerato che è di solito una conseguenza non pericolosa della riperfusione e in cui la frequenza ventricolare si mantiene < 120 b/min.

Fibrillazione ventricolare. La defibrillazione deve essere eseguita immediatamente. Bisogna seguire le raccomandazioni delle linee guida internazionali del 2000 per la rianimazione cardiopolmonare e per la cura cardiovascolare d'emergenza^{21,22}.

Aritmie sopraventricolari. Una fibrillazione atriale complica circa il 15-20% degli infarti del miocardio ed è frequentemente associata a un danno grave al ventricolo sinistro e a scompenso cardiaco. È abitualmente una condizione che si autolimita. Gli episodi possono, tuttavia, perdurare da minuti a ore e tendono spesso a ripetersi. In molti casi la frequenza ventricolare non risulta accelerata, l'aritmia è ben tollerata e non è richiesto alcun trattamento. In altre circostanze la rapida fre-

quenza contribuisce ad aggravare lo scompenso cardiaco e si rivela necessario un trattamento tempestivo. I betabloccanti e la digossina sono efficaci nel rallentare la frequenza in molti pazienti anche se amiodarone può dimostrarsi più efficace nel porre termine all'aritmia¹²¹. Può venire, inoltre, tentata una defibrillazione che dovrebbe essere impiegata però solo se indispensabile visto che le recidive sono molto comuni.

Altre tachicardie sopraventricolari sono rare e abitualmente autolimitanti. Esse rispondono al massaggio del seno carotideo. I betabloccanti possono essere efficaci, quando non risultino controindicati, mentre verapamil non viene raccomandato. In questo contesto può essere presa in considerazione l'adenosina e.v. se viene esclusa la presenza di un flutter atriale e se il quadro emodinamico risulta stabile; durante la somministrazione dovrebbe essere tenuto sotto controllo l'ECG. Se l'aritmia appare mal tollerata, bisogna prendere in considerazione il ricorso alla defibrillazione.

Bradycardia sinusale e arresto cardiaco. Il verificarsi di una bradicardia sinusale è comune durante la prima ora, in particolar modo in caso di infarto inferiore. In alcuni casi ne sono responsabili gli oppioidi. La bradicardia può essere accompagnata da una forma di ipotensione piuttosto grave, e in questo caso dovrebbe essere trattata con atropina per via endovenosa, iniziando con una dose di 0.3-0.5 mg, ripetuta fino a una dose massima totale di 1.5-2.0 mg. In seguito, nel decorso dell'infarto miocardico, la bradicardia si rivela, in genere, un segno favorevole e non richiede alcun trattamento. Occasionalmente, tuttavia, può essere associata a ipotensione. Se essa quindi non risponde all'atropina, può essere consigliabile l'impianto di un pacemaker temporaneo.

Blocco cardiaco di primo grado che non richiede alcun trattamento. Un blocco atrioventricolare di tipo I di grado secondo (Mobitz I o Wenckebach) è abitualmente associato a un infarto inferiore e causa raramente effetti avversi emodinamici. Nei casi in cui essi tuttavia si manifestano, deve essere somministrata in prima istanza atropina e, se questa terapia non risulta efficace, si deve far ricorso all'impianto di un pacemaker.

Un blocco atrioventricolare di secondo grado di tipo II (Mobitz II) e un blocco atrioventricolare completo rappresentano delle indicazioni certe per l'inserzione di un elettrodo da pacing, se la bradicardia è causa di ipotensione o di scompenso cardiaco. Se il disturbo emodinamico appare grave, deve essere preso in considerazione l'impianto di un pacing sequenziale atrioventricolare. Lo sviluppo di nuovi blocchi di branca o di un emblocco è, in genere, indice di un infarto anteriore esteso. Vi è in questi casi un'elevata probabilità sia di sviluppare un blocco atrioventricolare completo così come di manifestare un'insufficienza di pompa. Può essere raccomandato, pertanto, l'impianto preventivo di un pacemaker temporaneo. Un'asistolia può es-

sere secondaria a un blocco atrioventricolare, a un blocco bi- o trifascicolare o a una defibrillazione elettrica. Se è stato posizionato un pacemaker, bisognerebbe tentare di ottenere una stimolazione efficace, altrimenti dovrebbe essere iniziata la compressione toracica e la ventilazione, nonché il ricorso a un pacing transtoracico.

Come discusso precedentemente, in presenza di un blocco atrioventricolare avanzato dovrebbe essere inserito un elettrodo transvenoso da pacing; nei casi in cui si sviluppi un blocco bifascicolare o trifascicolare, l'indicazione al posizionamento di uno stimolatore deve essere valutato caso per caso. Alcuni cardiologi preferiscono la via di accesso sottoclaveare, ma questa modalità di procedere dovrebbe essere evitata dopo una fibrinolisi o in corso di terapia anticoagulante. In queste situazioni dovrebbero essere scelti degli accessi alternativi.

Terapie profilattiche di routine in fase acuta

Aspirina. Solide evidenze dell'efficacia di aspirina sono state dimostrate nel trial ISIS-2²³, in cui è stato evidenziato che i benefici di aspirina e di streptochinasi sono additivi.

Vi sono poche controindicazioni all'uso di aspirina, anche se essa non dovrebbe essere somministrata ai pazienti che presentino un'ipersensibilità nota, un'ulcera peptica sanguinante, una discrasia ematica o un'epatopatia grave. L'aspirina può occasionalmente causare broncospasmo nei soggetti asmatici. A differenza di quanto descritto per la fibrinolisi, non vi è una chiara evidenza di una relazione tra efficacia e tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi. L'aspirina dovrebbe, tuttavia, essere somministrata appena possibile a tutti i pazienti con infarto miocardico acuto, dopo che la diagnosi sia stata posta come probabile. Questa situazione include circa l'85-95% di coloro che incorrono in un infarto miocardico.

Farmaci antiaritmici. Nonostante sia stato dimostrato che la lidocaina può ridurre l'incidenza di fibrillazione ventricolare nella fase acuta dell'infarto miocardico^{122,123}, questo farmaco aumenta in modo significativo il rischio di asistolia¹²³. Una metanalisi di 14 trial ha mostrato, però, una mortalità non significativamente maggiore nei pazienti trattati con lidocaina rispetto a quanto osservato nei controlli¹²⁴. L'uso profilattico di routine di questo farmaco non appare giustificato.

Betabloccanti. Numerosi studi che hanno valutato i betabloccanti per via endovenosa sono stati condotti in pazienti in fase acuta di infarto miocardico, in conseguenza delle potenzialità di questi farmaci di limitare le dimensioni dell'infarto, di ridurre l'incidenza di aritmie fatali e di alleviare il dolore. I dati di 28 trial¹²⁵,

sulla terapia con betabloccanti per via endovenosa, che sono stati riuniti, evidenziano una riduzione assoluta della mortalità a 7 giorni da 4.3 a 3.7% equivalenti a 6 vite salvate per 1000 pazienti trattati. Questi studi sono stati condotti prima del ricorso agli agenti fibrinolitici o dell'esecuzione di un PCI primario. A partire dalla diffusione dell'utilizzo della fibrinolisi sono stati intrapresi due trial randomizzati sulla terapia con betabloccanti per via endovenosa^{126,127}. Il numero di eventi osservati è risultato, però, troppo esiguo per consentire di trarre delle conclusioni. Un'analisi *post-hoc* sull'utilizzo di atenololo nel trial GUSTO-1 e una revisione sistematica della letteratura non vanno a sostegno dell'impiego di routine dei betabloccanti per via endovenosa in fase precoce^{128,129}. Come di seguito discusso, in molti paesi l'uso dei betabloccanti in fase acuta di infarto miocardico è estremamente poco diffuso. Vi è un ampio margine per un impiego maggiore di questi agenti per via endovenosa quando sia presente una tachicardia (in assenza di scompenso cardiaco), un'ipertensione relativa o un dolore non responsivo agli oppioidi. Può essere prudente valutare la risposta del paziente a questa forma di terapia, utilizzando dapprima una formulazione a breve durata d'azione. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, la terapia con un betabloccante *per os* può risultare sufficiente.

Nitrati. Una metanalisi di 10 trial sulla terapia endovenosa precoce con nitrati ha incluso 2041 pazienti e ha mostrato una riduzione significativa della mortalità di circa un terzo¹³⁰. Ciascuno dei trial è apparso, però, di piccole dimensioni e sono stati registrati, complessivamente, solo 329 decessi; di conseguenza i risultati, nonostante l'elevato grado di significatività, presentano degli ampi limiti di confidenza. Lo studio GISSI-3¹³¹ ha valutato la strategia di somministrare di routine nitrati per via endovenosa vs la somministrazione in casi selezionati, in conseguenza di un'ischemia in atto, in 19 394 pazienti. Non è stata osservata una significativa riduzione della mortalità a seguito della somministrazione di routine. Il trial ISIS-4¹³², in cui un mononitrato orale è stato somministrato in acu-

to e continuato per 1 mese, non è anch'esso arrivato a dimostrare un beneficio. Un vantaggio non è stato nemmeno osservato nel trial ESPRIM sulla molsidomina¹³³, un agente donatore di ossido nitrico. L'uso di routine di nitrati nella fase iniziale di un infarto miocardico non ha quindi dimostrato in maniera convincente di essere dotato di efficacia e non viene, dunque, raccomandato.

Calcioantagonisti. Una metanalisi dei trial che hanno coinvolto calcioantagonisti nella fase precoce del decorso dell'infarto miocardico acuto ha mostrato un andamento tendenziale, pur non significativo, negativo¹³⁴. Non vi è, quindi, spazio per l'utilizzo dei calcioantagonisti per scopi di profilassi nella fase acuta dell'infarto miocardico.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. È attualmente chiaramente stabilito che gli ACE-inibitori debbano essere somministrati ai pazienti che presentino un deficit della frazione di eiezione e che siano andati incontro a uno scompenso cardiaco in fase precoce (Tab. V). Gli studi GISSI-3¹³¹, ISIS-4¹³² e il Chinese Study¹³⁵ hanno evidenziato che la somministrazione di ACE-inibitori, iniziata in prima giornata, riduce la mortalità nelle successive 4-6 settimane di una quota ridotta ma significativa. Lo studio CONSENSUS II¹³⁶ non è stato tuttavia in grado di mostrare un beneficio. Ciò può essere stato la conseguenza di un caso fortuito o del fatto che il trattamento era stato iniziato precocemente con una formulazione endovenosa. Una revisione sistematica dei trial riguardanti l'intervento di ACE-inibizione nella fase precoce dell'infarto miocardico acuto ha indicato che questa terapia è sicura, ben tollerata e associata a una riduzione di entità ridotta ma significativa della mortalità a 30 giorni e che la maggior parte dei benefici viene osservata nella prima settimana¹³¹. Vi è attualmente un accordo generale sul fatto di iniziare gli ACE-inibitori nelle prime 24 ore, se non siano presenti controindicazioni¹³⁷. Le opinioni sono ancora discordanti in rapporto al fatto di somministrare gli ACE-inibitori a tutti i pazienti o solo a quelli ad alto rischio.

Tabella V. Dosaggi nei trial sugli ACE-inibitori.

Trial	Dosaggio iniziale	Dosaggio obiettivo
CONSENSUS ¹³⁶ , enalapril	1 mg e.v. di enalapril in 2 ore seguito da 2-5 mg bid aumentando fino a 20 mg se tollerato	Fino a 20 mg/die
GISSI-3 ¹³¹ , lisinopril	5 mg inizialmente	Fino a 10 mg/die
ISIS-4 ¹³² , captopril	6.25 mg inizialmente, 12.5 mg in 2 ore, 25 mg a 10-12 ore	Fino a 50 mg bid
CHINESE ¹³⁵ , captopril	6.25 mg inizialmente, 12.5 mg 2 ore dopo se tollerato	Fino a 12.5 mg tid
SMILE ²⁰⁷ , zofenopril	7.5 mg inizialmente, ripetuti dopo 12 ore e così di seguito a dosaggio raddoppiato se tollerato	Fino a 30 mg bid
AIRE ²⁰⁶ , ramipril	2.5 mg bid aumentati a 5 mg bid se tollerato	Fino a 5 mg bid
SAVE ²⁰⁵ , captopril	Dose test di 6.25 mg, aumentata a 25 mg tid se tollerato	Fino a 50 mg tid
TRACE ²⁰⁸ ,trandolapril	Dose test di 0.5 mg	Fino a 4 mg/die

Terapie profilattiche di routine in fase acuta

Raccomandazioni	Classe				Livello di evidenza
	I	IIa	IIb	III	
• Aspirina: 150-325 mg (non formulazioni gastroprotette)	X				A
• Betabloccanti per via endovenosa: per tutti i pazienti che non presentino controindicazioni			X		A
Betabloccanti orali: si veda infra					
• ACE-inibitori: formulazione orale in prima giornata a tutti i pazienti che non presentino controindicazioni		X			A
Ai pazienti ad alto rischio	X				A
• Nitrati			X		A
• Calcioantagonisti				X	B
• Magnesio				X	A
• Lidocaina				X	B

Magnesio. Una metanalisi degli studi sulla somministrazione di magnesio nella fase acuta dell'infarto miocardico ha suggerito un beneficio significativo^{138,139}, ma il successivo studio di ampie dimensioni ISIS-4¹³² non è andato a supporto di questa strategia, nonostante sia stato obiettato che il regime del magnesio utilizzato nell'ISIS-4 non fosse quello ottimale. Lo studio di ampie dimensioni MAGIC, recentemente presentato, ha confermato la mancanza di un beneficio derivante dal magnesio¹⁴⁰.

Glucosio-insulina-potassio. Vi è un'evidenza sperimentale e un'evidenza clinica limitata che la somministrazione di routine di glucosio-insulina-potassio possa influenzare favorevolmente il metabolismo del miocardio ischemico e di conseguenza essere associato a un beneficio clinico. Una metanalisi dei dati disponibili ricavati da 1928 pazienti, suggerisce una riduzione del 28% della mortalità intraospedaliera (intervallo di confidenza al 95% 10-43%). Il numero di vite salvate per 1000 pazienti trattati è stato di 49 (intervallo di confidenza al 95% 14-83%)¹⁴¹. I risultati di un trial di ampie dimensioni attualmente in corso di valutazione della mortalità porteranno a stabilire se questo trattamento poco costoso debba essere raccomandato di routine.

GESTIONE DI SPECIFICI TIPI DI INFARTO

Infarto del ventricolo destro

Il riconoscimento di un infarto del ventricolo destro è importante poiché esso può manifestarsi come uno shock cardiogeno, ma la strategia terapeutica appropriata è piuttosto differente da quella indicata per lo shock dovuto a disfunzione ventricolare sinistra grave. Un infarto del ventricolo destro può essere sospettato in base a una triade clinica specifica ma asintomatica di ipotensione, presenza di campi polmonari liberi e aumento della pressione a livello delle giugulari, in un pa-

ziente con infarto miocardico inferiore¹⁴². Un sopraslivellamento del tratto ST in V_{4R} risulta assai suggestivo per questa diagnosi¹⁴³ e, di conseguenza, tale derivazione dovrebbe essere certamente registrata in tutti i casi di shock se ciò non dovesse rappresentare una procedura di routine. Un'onda Q e un sopraslivellamento del tratto ST in V₁₋₃ suggeriscono anch'essi tale diagnosi. L'ecocardiografia può confermare la diagnosi di infarto del ventricolo destro tramite i seguenti reperti: il ventricolo destro è dilatato e risulta da ipocinetico ad acinetico, l'atrio destro è anch'esso dilatato e un rigurgito a bassa velocità dalla tricuspide diventa significativo in conseguenza di una dilatazione dell'anello valvolare.

Quando un infarto del ventricolo destro può essere implicato nella comparsa di un'ipotensione o in uno shock, è importante mantenere il precarico del ventricolo destro. Se possibile, è bene evitare l'impiego di farmaci vasodilatatori quali gli oppioidi, i nitrati, i diuretici e gli ACE-inibitori. La somministrazione di un carico di fluidi per via endovenosa appare in molti casi efficace: esso dovrebbe inizialmente essere somministrato rapidamente, per esempio alla velocità di 200 ml in 10 min. Può essere richiesta l'infusione di 1-2 litri di soluzione salina normale nelle prime ore e successivamente di 200 ml/ora. Nel corso del carico venoso di liquidi è richiesto un monitoraggio emodinamico attento. Un infarto del ventricolo destro viene spesso complicato da una fibrillazione atriale. Tale fenomeno dovrebbe essere tempestivamente corretto dal momento che in questi pazienti il contributo atriale al riempimento del ventricolo destro risulta importante. Parimenti, se si sviluppa un blocco cardiaco, si dovrebbe far ricorso a un pacing a doppia camera nonostante l'aumento del rischio di una fibrillazione atriale indotta dal catetere. L'efficacia della terapia fibrinolitica nell'infarto del ventricolo destro è stata oggetto di alcune discussioni¹⁴⁴, ma appare sicuramente appropriata nel caso dei pazienti ipotesici. In alternativa, un PCI diretto può risultare in un rapido miglioramento emodinamico¹⁴⁵.

Infarto miocardico in pazienti diabetici

Fino a un quarto di tutti i pazienti con infarto miocardico presenta diabete e ci si attende che questa quota aumenti ulteriormente. Deve essere sottolineato che i pazienti diabetici possono presentarsi con una sintomatologia atipica e che lo scompenso cardiaco rappresenta una complicanza comune. I pazienti diabetici che vanno incontro a un infarto miocardico evidenziano una mortalità raddoppiata rispetto ai non diabetici. Vi sono indicazioni che i pazienti con diabete non ricevano lo stesso trattamento estensivo dei non diabetici, presumibilmente in conseguenza del timore di complicanze derivanti dal trattamento. Il diabete non rappresenta una controindicazione per la terapia fibrinolitica anche in presenza di una retinopatia. Il trattamento con betabloccanti e ACE-inibitori sembra inoltre essere più efficace nei pazienti non diabetici e il rischio di complicanze appare trascurabile¹⁴⁶. La fase acuta è spesso caratterizzata dal deterioramento del controllo metabolico e l'iperglicemia costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità. Una stretta attenzione al controllo glicemico con il ricorso a infusioni di insulina-glucosio, seguite da un trattamento con insulina a dosi multiple, ha dimostrato di ridurre la mortalità a lungo termine^{147,148}.

Gestione della fase tardiva del decorso intraospedaliero

La gestione della fase intraospedaliera tardiva viene influenzata dall'entità della necrosi miocardica, dalle caratteristiche demografiche del paziente e dalla presenza o assenza di comorbidità. Mentre il paziente che torna a essere asintomatico e che mostra un danno miocardico minimo può tornare a casa dopo pochi giorni, in particolare se ne è nota l'anatomia coronarica, pazienti con disfunzioni ventricolari sinistre significative o pazienti a rischio di nuovi eventi richiedono degenze più prolungate.

Deambulazione

I pazienti con un danno ventricolare sinistro significativo dovrebbero mantenersi a riposo a letto per le prime 12-24 ore, tempo entro cui risulterà evidente se l'infarto è destinato ad andare incontro a complicanze. Nei casi non complicati, il paziente può stare in posizione seduta fuori dal letto al termine della prima giornata, può essergli consentito l'uso di una comoda e può occuparsi della cura personale e nutrirsi da solo. La deambulazione può iniziare il giorno successivo e in questi casi il paziente può camminare fino a 200 m in piano e salire le scale entro pochi giorni. I pazienti che manifestano uno scompenso cardiaco, uno shock o delle aritmie gravi dovrebbero restare a letto più a lungo e le lo-

ro attività fisiche dovrebbero essere aumentate lentamente, in funzione della sintomatologia e dell'estensione del danno miocardico.

Gestione intraospedaliera di complicanze specifiche

Trombosi venosa profonda ed embolismo polmonare. Queste complicanze, a seguito dell'infarto, sono diventate attualmente relativamente infrequenti a eccezione dei pazienti che sono costretti a letto in conseguenza di uno scompenso cardiaco. In questi soggetti tali complicanze possono essere contenute con dosi profilattiche di un'eparina a basso peso molecolare. Quando si verificano, costoro dovrebbero essere trattati con dosi terapeutiche di un'eparina a basso peso molecolare, seguita da una terapia con anticoagulanti orali per 3-6 mesi.

Trombo intraventricolare ed embolia sistemica. Un'ecocardiografia può rivelare la presenza di trombi intraventricolari, in particolare in pazienti con infarti anteriori di ampie dimensioni. Se i trombi sono mobili o protuberanti, i pazienti devono essere trattati inizialmente con eparina non frazionata per via endovenosa o con un'eparina a basso peso molecolare e, successivamente, con anticoagulanti orali per almeno 3-6 mesi.

Pericardite. Una pericardite acuta può complicare un infarto miocardico ed è associata a una prognosi peggiore. Essa è causa di un dolore toracico che può essere scambiato per una recidiva di infarto o per un'angina. Il dolore, tuttavia, è distinguibile per la sua natura acuta e per la sua correlazione con la postura e la respirazione. Una diagnosi può essere confermata dalla presenza di uno sfregamento pericardico. Se il dolore è fastidioso, esso può essere trattato con aspirina *per os* o endovena ad alte dosi, con farmaci antinfiammatori non steroidei o con steroidi. Un versamento emorragico con tamponamento risulta infrequente ed è in particolare associato al trattamento anticoagulante. Esso può essere usualmente riconosciuto con un esame ecocardiografico. Se si verifica una compromissione emodinamica, il trattamento consiste in una pericardiocentesi.

Aritmie ventricolari tardive. Una tachicardia ventricolare e una fibrillazione ventricolare che si verificano in prima giornata mostrano un ridotto valore predittivo in rapporto alla ricorrenza di aritmie. Le aritmie che si verificano successivamente possono ripresentarsi e sono associate a un elevato rischio di decesso. Una tachicardia ventricolare o una fibrillazione ventricolare nel corso della prima settimana postinfarto sono associate ad un danno miocardico più esteso. Dovrebbe essere sempre intrapresa una valutazione più attenta dell'anatomia coronarica e della funzione ventricolare. Se è probabile che l'aritmia sia indotta dall'ischemia, dovrebbe essere presa in considerazione una rivascolariz-

zazione tramite PCI o chirurgia. Se ciò appare improbabile, sono disponibili diversi approcci terapeutici che sono stati però finora indagati in maniera inadeguata. Essi includono l'uso di betabloccanti, amiodarone, una terapia antiaritmica sotto guida elettrofisiologica e/o inserzione di un defibrillatore impiantabile (cfr. infra).

Angina postinfartuale e ischemia. L'angina o un'ischemia ricorrente o inducibile nella fase precoce del postinfarto richiede ulteriori indagini.

L'esecuzione di routine di PCI elettivi, dopo terapia fibrinolitica, è stato confrontato con un approccio conservativo in numerosi trial randomizzati¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Si può concludere che un PCI di routine, in assenza di un'ischemia spontanea o inducibile, non migliora la funzionalità ventricolare sinistra e la sopravvivenza. Nel trattamento dell'angina o dell'ischemia recidivante o inducibile, se dovuta a una riuclusione o a una stenosi residua, la rivascolarizzazione con PCI o la chirurgia di bypass aortocoronarico giocano al contrario un ruolo definito¹⁵². L'approccio invasivo può inoltre migliorare la gestione delle aritmie associate ad ischemia persistente. Nonostante le analisi di diversi trial abbiano identificato nella pervietà del vaso correlato all'infarto un marcatore di prognosi favorevole a lungo termine, esse non hanno dimostrato che un PCI tardivo con il solo scopo di restaurare la pervietà sia in grado di influenzare gli eventi tardivi¹⁵³. Alcuni trial randomizzati stanno attualmente valutando questo aspetto.

Una chirurgia per bypass aortocoronarico può essere indicata se i sintomi non vengono controllati da altri interventi e se un'angiografia coronarica evidenzia lesioni quali una stenosi del tronco comune o una patologia che coinvolga tre vasi, con una funzionalità ventricolare sinistra deteriorata, casi nei quali la chirurgia può migliorare la prognosi¹⁵⁴.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO, RIABILITAZIONE E PREVENZIONE SECONDARIA

Valutazione di rischio

Tempistica. Dopo un infarto miocardico acuto è importante identificare il paziente ad alto rischio di eventi ulteriori come una recidiva di infarto o un decesso e possibilmente intervenire per prevenire questi eventi. Poiché il rischio di eventi si riduce nel tempo, appare desiderabile una valutazione precoce del rischio. Una valutazione clinica e una valutazione delle dimensioni dell'infarto e della funzionalità del ventricolo sinistro a riposo viene effettuata entro le prime 24-48 ore, mentre i tempi delle indagini ulteriori dipendono dalle strutture disponibili localmente. Tradizionalmente, entro 6 settimane viene eseguito un esame elettrocardiografico sotto sforzo con esercizio massimale per individuare l'ischemia inducibile. Una scintigrafia perfusionale utilizzando uno stress vasodilatatorio e un'ecocardiogra-

fia da stress con dobutamina rappresentano gli strumenti più recenti per una valutazione precoce del rischio. Tali indagini sono in grado di distinguere tra l'ischemia in zone remote e il miocardio vitale residuo nel territorio infartuale. La scintigrafia da perfusione con adenosina e l'ecocardiografia da stress (stress vasodilatatorio e dobutamina) possono essere eseguite a \pm 5 giorni e utilizzate per decidere la necessità di un'angiografia coronarica, le dimissioni e la terapia medica¹⁵⁵.

Quando sia stato eseguito con successo un intervento coronarico primario, la valutazione precoce del rischio è di conseguenza meno importante, dal momento che si può assumere che la lesione coronarica correlata all'infarto sia stata trattata e stabilizzata e la principale preoccupazione è individuare un'ischemia inducibile in altri territori. Un test sotto stress in regime ambulatoriale a 6 settimane utilizzando l'ECG o le tecniche di imaging può risultare appropriato in questi pazienti.

Valutazioni cliniche e ulteriori indagini. La figura 1 illustra un algoritmo adatto per la valutazione del rischio dopo un infarto miocardico, mentre nella tabella VI sono riassunte le indicazioni per ciascuna tecnica di imaging. Gli indicatori clinici di alto rischio in fase acuta includono la presenza di ipotensione, scompenso cardiaco persistente, aritmie maligne e dolore toracico persistente o angina precoce dopo esercizio di entità minima¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

I pazienti in cui vengono identificati degli indicatori clinici di alto rischio tendono a essere più anziani, a essere portatori di molteplici fattori di rischio e ad avere una storia di precedente infarto; si tratta di soggetti spesso candidati a un'angiografia coronarica precoce¹⁶⁰. Se un esame angiografico rivela un'anatomia coronarica che si adatta a un intervento e se viene evidenziato un miocardio vitale a rischio, una rivascolarizzazione appare, di conseguenza, appropriata.

I pazienti in cui non vengono identificati marcatori clinici di rischio elevato risultano a rischio minore come gruppo, ma includono ancora alcuni pazienti destinati ad andare incontro a un evento; appare, di conseguenza, indicata un'ulteriore stratificazione del rischio. Nonostante in questi pazienti venga spesso eseguita un'angiografia coronarica, in particolare negli ospedali in cui vi sia la possibilità di effettuare un cateterismo, un test iniziale non invasivo appare parimenti appropriato. Dopo la fase acuta, la prognosi appare correlata al grado di disfunzione ventricolare sinistra e all'estensione e alla gravità dell'ischemia residua, parametri che possono essere valutati in maniera obiettiva tramite una scintigrafia di perfusione del miocardio o un'ecocardiografia. La frazione di eiezione e il volume telesistolico sono dei fattori fortemente predittivi di mortalità ed i pazienti con deficit della funzione ventricolare sinistra possono in particolare beneficiare di un imaging di perfusione, dal momento che un miocardio vitale ma ischemico può costituire il substrato per ulteriori eventi cardiaci^{161,162}.



Figura 1.

Tabella VI. Sommario delle indicazioni per imaging e per i test da stress.

	Alla presentazione	Entro 48 ore	Prima della dimissione	Dopo la dimissione*
Ecocardiogramma a riposo	Se necessario per la diagnosi	Per valutare la funzionalità ventricolare sinistra e la presenza di trombi	Per valutare la funzione ventricolare sinistra, lo scompenso cardiaco, lo shock o l'insorgenza di nuovo soffio**	
Ecocardiogramma sotto stress			Per valutare la vitalità e l'entità dell'ischemia***	Se non eseguito prima della dimissione*** o se è stato eseguito un PCI primario
MPS a riposo	Se richiesto per la diagnosi			
MPS sotto stress			Per valutare la vitalità e l'entità dell'ischemia***	Se non eseguito prima della dimissione*** o se è stato eseguito un PCI primario
RNV a riposo			Alternativa all'ecocardiogramma per la valutazione della funzione ventricolare sinistra	
ECG sotto stress			Per l'ischemia***	Eseguito un PCI primario
CAG	Se necessario per il PCI primario	In caso di alto rischio clinico	Con imaging indicanti alto rischio, rischio intermedio con sintomi o sintomi intrattabili	

CAG = coronarografia; ecocardiogramma = ecocardiografia transtoracica o transesofagea se richiesta; MPS = scintigrafia miocardica di perfusione; PCI = intervento coronarico percutaneo; RNV = ventricolografia con radionuclidi. * è preferibile una valutazione precoce del rischio; ** l'ecocardiogramma a riposo è indicato in qualsiasi stadio se è presente scompenso cardiaco, shock o nuovo soffio; *** la scelta della tecnica dipenderà dall'esperienza locale ma è preferibile la tecnica di imaging.

I pazienti ad alto rischio sulla base dei criteri di imaging sono quelli con una frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35% o quelli con un'ischemia inducibile estesa o a sede profonda, che colpisce > 50% del miocardio vitale residuo. Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a un'angiografia coronarica e venire gesti-

ti nello stesso modo dei soggetti ad alto rischio sulla base dei soli criteri clinici.

Pazienti a basso rischio sulla base dei criteri di imaging sono quelli che mostrano una frazione di eiezione ventricolare sinistra > 50% o quelli con un'ischemia inducibile limitata o lieve che colpisce < 20% del mio-

cardio vitale residuo, in particolare se l'ischemia è localizzata in una zona infartuale e non remota. Questi pazienti possono essere gestiti con una terapia medica a meno che, per alleviare i sintomi, venga richiesto un intervento.

Pazienti che non sono né ad alto né a basso rischio sulla base dei criteri di imaging possono essere gestiti sulla base delle condizioni sintomatologiche. Di conseguenza i soggetti con un'angina persistente che non venga adeguatamente controllata dalla terapia medica sono dei candidati a un'arteriografia coronarica e ad un possibile intervento, mentre i soggetti che manifestano sintomi minimali o controllati possono essere gestiti, in prima istanza, con la terapia medica.

In questi pazienti dovrebbero essere misurati i marcatori di rischio metabolico, comprendenti il colesterolo totale, LDL e HDL, i trigliceridi a digiuno e il glucosio plasmatico.

Valutazione del miocardio vitale, stordito (*stunning*) e ibernato. Le indagini di valutazione della presenza di miocardio vitale e di miocardio ischemico dopo un infarto sono valutazioni complementari poiché solo il miocardio ancora vitale può essere ischemico e poiché le tecniche di imaging per individuare il tessuto con tali caratteristiche sono simili. Una disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto acuto può essere dovuta a necrosi, a *stunning* di miocardio vitale nel territorio infartuale, a ibernazione di miocardio vitale o a una combinazione di questi tre eventi. Un semplice *stunning* dovrebbe guarire entro 2 settimane dall'insulto ischemico acuto se l'ischemia non è persistente, ma se essa continua a essere presente, uno *stunning* ricorrente può evolvere in un'ibernazione e richiedere una rivascolarizzazione per permetterne la ripresa funzionale.

Questi concetti sono di massima rilevanza in pazienti con funzione ventricolare sinistra gravemente compromessa dopo l'infarto, quando venga presa in considerazione la necessità di una rivascolarizzazione per migliorare la funzionalità. Essi risultano meno rilevanti in quei pazienti in cui i sintomi dominanti non siano quelli di una disfunzione ventricolare sinistra.

Numerose tecniche diagnostiche possono individuare la presenza di miocardio vitale. Tra queste le più comuni sono rappresentate dall'impiego iniziale di una scintigrafia di perfusione miocardica o di un'ecocardiografia da stress e, in casi di dubbi, dal ricorso a tecniche più complesse, quali la risonanza magnetica o la tomografia a emissione di positroni.

La tomografia a emissione di positroni è in grado di quantificare la perfusione miocardica utilizzando ^{13}N -ammonio o ^{15}O -acqua e il metabolismo del glucosio utilizzando ^{18}F -desossiglucosio¹⁶³. La cardiologia nucleare convenzionale a singolo fotone utilizza la captazione di tallio-201 e del suo analogo, il tecnezio-99m, per valutare sia la perfusione del miocardio sia la vitalità delle membrane cellulari¹⁶⁴. L'ecocardiografia da stress con dobutamina e l'imaging ottenuto con risonanza

magnetica valutano gli spessori del miocardio a riposo, nonché l'ispessimento e la riserva contrattile¹⁶⁵. Uno spessore del miocardio a riposo < 5 mm indica l'assenza di miocardio significativamente vitale in un contesto cronico ma è meno utile in fase acuta. Al contrario, una risonanza magnetica ritardata dopo iniezione di Gd-DTPA può definire l'area di necrosi in fase acuta con una risoluzione sufficiente a visualizzare un infarto del subendocardio. Un'ecografia miocardica con contrasto, una tomografia a emissione di positroni e una risonanza magnetica di perfusione sono state utilizzate, ottenendo un certo successo, per valutare l'integrità del microcircolo e la perfusione tissutale, ma queste tecniche sono ancora in corso di valutazione e non vengono impiegate in maniera diffusa¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.

Valutazione del rischio di aritmia. Un monitoraggio Holter e gli studi elettrofisiologici possono rivelarsi utili in pazienti considerati ad alto rischio di aritmie. La variabilità nella frequenza cardiaca, la dispersione del QT, la sensibilità del baroriflesso ed i potenziali tardivi hanno evidenziato un certo significato prognostico dopo infarto miocardico, ma sono necessarie ulteriori esperienze cliniche per stabilire se esse possano aggiungere dati sostanziali ai test prognostici più convenzionali. Nonostante i risultati preliminari del trial MADIT II abbiano dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con l'impianto profilattico di un defibrillatore, in pazienti con un precedente infarto miocardico e con una frazione di eiezione $\leq 30\%$, indipendentemente dai test elettrofisiologici, sono necessarie ulteriori analisi per determinare se il beneficio sia stato in gran parte confinato ai pazienti che avevano un'aritmia ventricolare sostenuta inducibile¹⁷⁰.

Riabilitazione

La riabilitazione ha lo scopo di riportare, per quanto possibile, il paziente a condurre una vita completa, che comprenda anche il rientro al lavoro. Essa deve tener conto di fattori fisici, psicologici e socioeconomici. Un intervento riabilitativo risulta indicato in pazienti con una disfunzione ventricolare significativa. Il processo dovrebbe iniziare appena possibile dopo il ricovero ospedaliero e continuare nelle settimane e nei mesi successivi. I dettagli sulla riabilitazione non saranno discussi in questa sede dal momento che una piena trattazione dei suoi principi e metodi è inclusa nel report del Working Group on Rehabilitation della ESC¹⁷¹.

Aspetti psicologici e socioeconomici. L'ansia è praticamente inevitabile, sia nei pazienti che nei loro congiunti, cosicché una rassicurazione e delle spiegazioni sulla natura della patologia sono di grande importanza e devono essere fornite con sensibilità. È anche necessario avvertire della frequente evenienza di una depressione e di irritabilità, che si verificano più spesso dopo

il ritorno a casa. Deve essere parimenti spiegato che la negazione è un fenomeno comune; ma che questo approccio, che può avere un effetto protettivo nella fase acuta, può rendere l'accettazione successiva della diagnosi più difficile. La presenza o l'assenza di una personalità di tipo D può influenzare il decorso clinico dei pazienti con un deficit della funzione ventricolare sinistra dopo un infarto miocardico¹⁷² e ridurre lo stress emozionale ricorrendo a un programma di riabilitazione può migliorare la prognosi¹⁷³. La questione riguardante il ritorno al lavoro e il fatto di riprendere le altre attività dovrebbe essere discussa prima delle dimissioni dall'ospedale.

Consigli sullo stile di vita. Le cause possibili di patologia coronarica dovrebbero essere discusse con i pazienti e con i loro congiunti nel corso del ricovero e dovrebbero essere forniti consigli individualizzati su una dieta sana, sul controllo del peso, sull'interruzione del fumo e sull'esercizio fisico.

Attività fisica. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere consigli in rapporto all'attività fisica da svolgere dopo che si siano ripresi dall'attacco cardiaco, considerando l'età, il livello di attività precedente l'infarto e le limitazioni fisiche individuali. Una valutazione è grandemente aiutata da un test da sforzo eseguito prima delle dimissioni che non fornisce solo utili informazioni cliniche ma che può anche servire a rassicurare un paziente eccessivamente ansioso. Una metanalisi dei programmi di riabilitazione eseguiti in era preriperfusioni, che ha incluso un test da sforzo, ha suggerito l'associazione con una significativa riduzione della mortalità¹⁷⁴.

Dovrebbe essere apprezzato che, a parte l'influenza sulla mortalità, una riabilitazione a compiere esercizio fisico potrebbe avere altri effetti benefici, come un aumento delle collaterali, che può essere espresso tramite una riduzione dei difetti reversibili della scintigrafia con tallio¹⁷⁵. È stato anche segnalato che la capacità di compiere esercizio, la fitness cardiorespiratoria e la percezione del benessere¹⁷⁶ migliorano, almeno nel corso del periodo effettivo di riabilitazione, anche nei pazienti anziani¹⁷⁷. La frequenza raccomandata con cui compiere l'attività fisica per ottenere un aumento significativo delle condizioni funzionali è da 3 a 5 volte alla settimana. Ciascun aumento graduale delle capacità di lavoro fisico è associato ad una riduzione del rischio di mortalità da tutte le cause in un range dell'8-14%¹⁷⁸.

Una partecipazione a un programma di riabilitazione dovrebbe quindi essere consigliato a tutti i pazienti postinfarto con una disfunzione ventricolare sinistra significativa dopo la valutazione del rischio.

Prevenzione secondaria

Fumo. Evidenze convincenti ottenute da studi osservazionali mostrano che coloro che smettono di fumare

presentano, negli anni successivi, una mortalità inferiore della metà rispetto a coloro che continuano a fumare¹⁷⁹. Per questo l'interruzione del fumo rappresenta potenzialmente la misura più efficace tra tutti gli interventi di prevenzione secondaria. Un grande sforzo deve essere rivolto a questo scopo. La maggior parte dei pazienti smette di fumare durante la fase acuta, e il periodo di convalescenza è quindi ideale perché i sanitari aiutino i fumatori ad abbandonare definitivamente questa abitudine. Una ripresa del fumo è comune dopo il ritorno a casa e continuare a sostenere ed a consigliare il paziente è un intervento necessario nel corso della fase di riabilitazione. Uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di un programma operativo seguito dal personale infermieristico¹⁸⁰: ciascuna struttura ospedaliera dovrebbe adottare un protocollo per la cessazione del fumo.

Dieta e supplementazioni dietetiche. Lo studio Lyon Diet Heart ha dimostrato che una dieta di tipo mediterraneo riduce la frequenza di recidive in pazienti che siano andati incontro a un primo infarto miocardico per lo meno nel corso degli ultimi 4 anni¹⁸¹. A tutti i pazienti dovrebbe essere consigliato di assumere una dieta di tipo mediterraneo con un ridotto apporto di grassi saturi; con una quota elevata di grassi polinsaturi, nonché di frutta e verdura. Uno studio suggerisce che l'assunzione di acidi grassi polinsaturi n-3 o di pesce almeno 2 volte alla settimana riduce il rischio di recidive di infarto e di decesso¹⁸². In un altro trial di ampie dimensioni, una supplementazione con acidi grassi polinsaturi n-3 ricavati dall'olio di pesce (1 g al giorno), ma non con vitamina E, è risultata associata ad una riduzione significativa della mortalità da tutte le cause e della mortalità improvvisa¹⁸³. Non vi sono evidenze a favore dell'uso di supplementazioni di antiossidanti nel post-infarto.

Trattamento antiplastrinico e anticoagulante. La metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration¹⁸⁴ ha dimostrato una riduzione pari a circa il 25% di recidive di infarto e di decessi nella fase successiva a un infarto. Negli studi analizzati la dose di aspirina utilizzata è stata compresa tra 75 e 325 mg/die. Vi sono, tuttavia, alcuni dati che indicano come anche dosaggi minori risultino efficaci e che si associno a una diminuzione degli effetti collaterali.

Trial clinici condotti prima dell'ampia diffusione dell'aspirina avevano dimostrato che gli anticoagulanti orali sono efficaci per la prevenzione di nuovi infarti e decessi in pazienti sopravvissuti a un precedente infarto miocardico^{185,186}. I pazienti valutati in questo studio sono stati randomizzati a distanza di almeno 2 settimane dopo la data dell'infarto. Il ruolo di una precoce terapia con anticoagulanti orali di routine vs aspirina dopo un infarto miocardico acuto è stato, invece, valutato nello studio AFTER¹⁸⁷. In questi pazienti non è stato evidenziato un chiaro beneficio rispetto all'aspirina. È possi-

bile che alcuni sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con un'acinesia anteriore di ampie dimensioni, una fibrillazione atriale o un trombo nel ventricolo sinistro, evidenziato all'ecografia, possano trarre beneficio dalla terapia anticoagulante orale, ma mancano studi di ampie dimensioni e randomizzati che riguardino nello specifico tale indicazione. L'aspirina con l'aggiunta di anticoagulanti orali a dosi fisse o con un regime a bassa intensità non è risultata superiore all'aspirina da sola nella prevenzione di nuovi eventi ischemici¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Una terapia anticoagulante orale di intensità da moderata ad alta (INR > 2.0), assunta con aspirina è, tuttavia, risultata associata a una diminuzione della frequenza di nuove occlusioni dopo un'efficace terapia litica, quando questo trattamento è stato confrontato con aspirina da sola¹⁹¹. Questa terapia di combinazione ha anche evidenziato di ridurre il composito di decesso, reinfarto e ictus in due studi sulla fase precoce successiva all'infarto (ASPECT-2, n = 993 e WARIS-2, n = 3640)^{192,193} al prezzo, tuttavia, di un aumento significativo delle complicanze emorragiche non fatali. Attualmente, quindi, non è possibile esprimere delle raccomandazioni sull'impiego combinato di routine di anticoagulanti orali e aspirina dopo un infarto miocardico acuto. La terapia con anticoagulanti orali dovrebbe essere considerata nei pazienti che non tollerano l'aspirina.

Il clopidogrel, una tienopiridina, è stato recentemente studiato in prevenzione secondaria dopo una sindrome coronarica acuta senza il sopraslivellamento persistente del tratto ST¹⁹⁴. Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di routine di clopidogrel in aggiunta ad aspirina dopo terapia di riperfusione. In pazienti che non tollerino l'aspirina, il clopidogrel rappresenta una buona alternativa come terapia antiplastrinica¹⁹⁵.

Betabloccanti. Diversi studi e metanalisi hanno dimostrato che i farmaci che agiscono tramite il blocco dei recettori beta-adrenergici riducono la mortalità e le recidive di infarto del 20-25% tra coloro che siano sopravvissuti a un infarto miocardico acuto^{125,129,196-201}. Sono stati condotti trial che hanno mostrato risultati positivi con propranololo, metoprololo, timololo, acebutololo e carvedilolo, e gli studi che hanno valutato altri betabloccanti, nonostante non abbiano raggiunto la significatività statistica, risultano compatibili con un effetto analogo. Una metanalisi di 82 studi randomizzati fornisce forti evidenze a favore dell'uso a lungo termine dei betabloccanti per ridurre la morbilità e la mortalità dopo infarto miocardico acuto, anche quando siano stati somministrati degli agenti fibrinolitici o in caso di contemporanea somministrazione di ACE-inibitori¹²⁹. Le riduzioni significative della mortalità osservate, in generale, con i betabloccanti nello scompenso cardiaco vanno a un ulteriore supporto dell'uso di questi farmaci dopo un infarto miocardico. Le evidenze ricavate da tutti gli studi disponibili suggeriscono che i betabloccanti dovrebbero essere utilizzati a tempo indefinito in tutti i pazienti che siano sopravvissuti a un infarto mio-

cardico acuto e che non presentino delle controindicazioni^{129,200,201}.

Calcioantagonisti. Le evidenze a favore di un possibile beneficio derivante dai calcioantagonisti risultano molto più deboli di quelle riguardanti i betabloccanti. I trial maggiormente datati condotti con verapamil²⁰² e diltiazem²⁰³ hanno suggerito che questi farmaci possano prevenire le recidive di infarto ed i decessi. In uno studio condotto in 874 pazienti con infarto miocardico acuto, trattati con farmaci fibrinolitici, ma senza scompenso cardiaco congestizio, l'impiego per 6 mesi di diltiazem (300 mg/die) ha ridotto la frequenza degli interventi coronarici²⁰⁴. L'uso di verapamil e diltiazem può risultare appropriato quando siano controindicati i betabloccanti, in particolare per la presenza di una patologia ostruttiva delle vie aeree. Cautela deve essere mantenuta in presenza di un deficit della funzionalità ventricolare.

I trial con diidropiridine non sono stati in grado di evidenziare un beneficio, in termini di miglioramento della prognosi, dopo infarto miocardico; questi farmaci dovrebbero di conseguenza essere prescritti solo in presenza di chiare indicazioni cliniche¹³⁴.

Nitrati. Non vi è evidenza che i nitrati *per os* o per via transdermica migliorino la prognosi dopo un infarto miocardico. Gli studi ISIS-4¹³² e GISSI-3¹³¹ non hanno dimostrato un beneficio a 4-6 settimane di distanza dall'evento. I nitrati continuano, ovviamente, a essere la terapia di prima linea per l'angina pectoris.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Numerosi studi hanno stabilito che gli ACE-inibitori riducono la mortalità dopo infarto miocardico acuto con riduzione della funzionalità ventricolare residua²⁰⁵⁻²⁰⁸. Nello studio SAVE²⁰⁵ l'inclusione dei pazienti è avvenuta in media dopo 11 giorni dall'evento acuto se essi presentavano una frazione di eiezione < 40% all'imaging con tecniche nucleari e se non vi erano segni di manifestazioni ischemiche ai test da sforzo. Non è stato osservato un beneficio sulla mortalità nel primo anno, ma è risultata una riduzione del 19% nei successivi 3-5 anni di follow-up (da 24.6 a 20.4%). Un numero minore di nuovi infarti e una minore frequenza di scompenso cardiaco sono stati, tuttavia, osservati anche nel corso del primo anno.

Nel trial AIRE²⁰⁶, i pazienti sono stati randomizzati a ramipril in media 5 giorni dopo l'esordio di un infarto miocardico che era stato complicato da manifestazioni cliniche o radiologiche di scompenso cardiaco. In media 15 mesi dopo, la mortalità è risultata ridotta dal 22.6 al 16.9% (con una riduzione relativa del 27%). Nello studio TRACE²⁰⁸, i pazienti sono stati randomizzati a trandolapril o a placebo, dopo un intervallo mediano di 4 giorni dall'infarto, se avevano evidenziato una disfunzione ventricolare sinistra dimostrata da un indice di movimento di parete ≤ 1.2. Con un follow-up

medio di 108 settimane la mortalità è risultata del 34.7% nel gruppo trattato e del 42.3% nel gruppo che assumeva placebo. Gli stessi autori²⁰⁹ hanno seguito i pazienti per un minimo di 6 anni e hanno potuto dimostrare un aumento dell'attesa di vita pari a 15.3 mesi (27%). Considerando i risultati dei tre studi nel loro insieme²¹⁰, vi sono forti motivazioni a favore della somministrazione di ACE-inibitori a pazienti che siano andati incontro a scompenso cardiaco durante l'evento acuto, anche se non persistono le manifestazioni di ciò, e che abbiano una frazione di eiezione < 40% o un indice di movimento di parete ≤ 1.2 , una volta stabilito che non vi siano controindicazioni.

Come discusso precedentemente, vi sono dati a favore della somministrazione di ACE-inibitori a tutti i pazienti con infarto acuto fin dal ricovero, una volta stabilito che non sussistono motivi di controindicazione^{131,132, 211}. A questa modalità di procedere si oppone un' aumentata incidenza di ipotensione o di insufficienza renale tra coloro che assumono ACE-inibitori nello stadio acuto, nonché il ridotto beneficio precoce nei soggetti a rischio relativamente basso, quali i pazienti con un infarto inferiore di piccole dimensioni.

I dati di follow-up ricavati dagli studi sul postinfarto^{208,210} e i dati del trial HOPE²¹² suggeriscono un beneficio se la somministrazione dell'ACE-inibitore viene proseguita per un periodo di almeno 4-5 anni anche in assenza di disfunzione ventricolare. Questo beneficio può risultare anche maggiore in soggetti diabetici che siano incorsi in un infarto miocardico²¹³. La strategia di continuare la somministrazione di un ACE-inibitore dopo un infarto miocardico, in maniera analoga e in combinazione con aspirina e con un betabloccante, appare difendibile nei pazienti in cui essa sia ben tollerata. Un supporto maggiore per un uso continuativo di un ACE-inibitore dopo un infarto miocardico potrà venire dagli studi attualmente in corso (EUROPA e PEACE).

Farmaci ipolipemizzanti. Lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)²¹⁴ ha chiaramente dimostrato i benefici di una riduzione dei lipidi in una popolazione di 4444 pazienti con angina e/o con un precedente infarto, e con livelli di colesterolo sierico di 212-308 mg/dl (5.5-8.0 mmol/l) dopo i tentativi di riduzione condotti con misure dietetiche. I pazienti non sono stati inclusi nello studio fino a 6 mesi di distanza dall'infarto acuto ed è stato arruolato un gruppo di soggetti a rischio relativamente basso. La mortalità complessiva dopo una mediana di 5.4 anni è risultata ridotta del 30% (dal 12 all'8%), corrispondente a 33 vite salvate per 1000 pazienti trattati nel corso di questo periodo. Vi sono state riduzioni sostanziali nella mortalità coronarica e nella necessità di intervento di bypass coronarico. I pazienti con più di 60 anni di età hanno evidenziato un beneficio paragonabile a quello dei soggetti più giovani. Le donne hanno mostrato un beneficio analogo quando sono stati considerati gli eventi coronarici maggiori ma una riduzione statisticamente significativa nei

decessi non è stata dimostrata, probabilmente in conseguenza del numero relativamente ridotto di donne arruolate. Nello studio CARE²¹⁵, 4159 pazienti postinfarto, con livelli medi di colesterolo (in media 209 mg/dl), hanno assunto pravastatina 40 mg oppure placebo a distanza di 3-20 mesi dall'evento acuto. Pravastatina ha portato a una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici fatali o di (re)infarto miocardico confermato del 24%. Effetti benefici simili sono stati osservati nel sottogruppo di pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica²¹⁶.

Nello studio LIPID²¹⁷ circa 9000 pazienti con precedente infarto miocardico, con angina instabile e con livelli di colesterolo ampiamente variabili [42% ≤ 213 mg/dl (5.5 mmol/l), 44% tra 213 e 250 mg/dl (5.5-6.4 mmol/l) e 13% ≥ 251 mg/dl (6.5 mmol/l)] sono stati randomizzati ad assumere 40 mg di pravastatina al giorno oppure placebo per 6 anni. La terapia con pravastatina ha portato a una riduzione del 24% nei decessi coronarici e a una riduzione del 29% nel rischio di (re)infarto miocardico.

In uno studio con gemfibrozil (un fibrato)²¹⁸, sono stati arruolati i pazienti con livelli di colesterolo HDL ≤ 40 mg/dl (1.04 mmol/l) ma con livelli di colesterolo LDL ≤ 140 mg/dl (3.6 mmol/l) e di trigliceridi ≤ 300 mg/dl (7.7 mmol/l). I pazienti con un precedente infarto miocardico hanno beneficiato del trattamento con gemfibrozil con una riduzione del 24% nella percentuale di decesso. Nello studio BIP, il bezafibrato somministrato in pazienti con un precedente infarto miocardico, con angina stabile e con bassi (≤ 45 mg/dl) livelli di colesterolo HDL hanno mostrato un'associazione con una riduzione non significativa del 7.3% nell'incidenza di infarto miocardico fatale o non fatale oppure di morte improvvisa. Un beneficio maggiore è stato osservato per questo endpoint in pazienti con livelli di trigliceridi elevati in condizioni basali²¹⁹. I risultati chiave di questi differenti trial sulla terapia ipolipemizzante sono riassunti nelle tabelle VII e VIII.

I farmaci ipolipemizzanti dovrebbero essere prescritti ai pazienti che presentino le caratteristiche corrispondenti a quelle dei soggetti arruolati negli studi precedentemente menzionati. In generale, e in accordo con le linee guida della ESC²²⁰, i pazienti dovrebbero assumere una terapia ipolipemizzante con statine se, nonostante le misure dietetiche, i livelli di colesterolo totale continuano a essere ≥ 190 mg/dl (4.9 mmol/l) e/o i livelli di colesterolo LDL risultano ≥ 115 mg/dl (2.97 mmol/l). I risultati del recente studio HPS²²¹ suggeriscono, tuttavia, che il trattamento con statine debba essere esteso a coloro che presentano livelli lipidici anche minori, inclusi i pazienti anziani. In soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL dovrebbe essere preso in considerazione un fibrato. È oggetto di controversia anche quanto precocemente dopo l'evento debba essere iniziato il trattamento. I dati di un recente registro svedese suggeriscono che un trattamento precoce e aggressivo con agenti ipolipemizzanti possa essere preferibile²²².

Prevenzione secondaria

Raccomandazioni	Classe				Livello di evidenza
	I	IIa	IIb	III	
• Cessazione del fumo	X				C
• Controllo glicemico ottimale in pazienti diabetici	X				B
• Controllo della pressione arteriosa in pazienti ipertesi	X				C
• Dieta mediterranea	X				B
• Supplementazione con 1 g di acidi grassi polinsaturi n-3 da olio di pesce	X				B
• Aspirina: da 75 a 160 mg/die	X				A
• Se aspirina non viene tollerata clopidogrel (75 mg/die)				X	C
• anticoagulanti orali		X			B
• Betabloccanti: a tutti i pazienti se non vi sono controindicazioni	X				A
• Continuazione con gli ACE-inibitori iniziati in prima giornata (si veda sopra)	X				A
• Statine: da usare in caso i livelli di colesterolo totale siano > 190 mg/dl e/o i livelli di colesterolo LDL siano > 115 mg/dl nonostante l'implementazione di misure dietetiche	X				A
• Fibrati: nel caso in cui i livelli di colesterolo HDL siano ≤ 45 mg/dl ed i trigliceridi siano ≥ 200 mg/dl			X		A
• Calcioantagonisti (diltiazem o verapamil) nel caso vi siano controindicazioni all'impiego dei betabloccanti e non vi sia uno scompenso cardiaco				X	B
• Nitrati in assenza di angina				X	A

Tabella VII. Risultati delle terapie per la riduzione dei livelli lipidici in pazienti postinfartuati.

Studio	N. pazienti	Pazienti con precedente infarto (%)	Durata follow-up (anni)	Riduzione dei livelli di colesterolo LDL (%)	Riduzione degli eventi compositi (%)	Riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (%)	Farmaco
4S ²¹⁴	4444	79	5.4	35	32	33	Simvastatina al 63%: 20 mg; al 37%: 40 mg
CARE ²¹⁶	4159	100	5	32 (28 vs placebo)	24	20	Pravastatina 40 mg
LIPID ²¹⁷	9014	64	6.1	25 vs placebo	29	24	Pravastatina 40 mg
Studio su gemfibrozil ²¹⁸	2531	61	5.1	Aumento NS dei livelli di colesterolo HDL del 6% vs placebo	24 (tutti i pazienti)	24 (con precedente infarto)	Gemfibrozil 1200 mg
BIP ²¹⁹	3090	78	6.2	Aumento NS dei livelli di colesterolo HDL del 18% vs placebo	7.3	-7 (tutti i pazienti)	Bezafibrato 400 mg

LOGISTICA DELLE CURE

Cure preospedaliere

Ritardo dei pazienti. In corso di infarto miocardico acuto, la fase più precoce è quella che si rivela maggiormente critica, nel corso di essa il paziente si trova spesso a soffrire di un dolore intenso e può andare incontro a un possibile arresto cardiaco. Inoltre quanto più precocemente vengono somministrati alcuni trattamenti, in particolare la terapia di ripercussione, tanto maggiore risulta l'effetto benefico ottenibile. Tuttavia,

è spesso soltanto dopo 1 ora o più dalla comparsa dei sintomi che viene ricercato un soccorso. Talora ciò riflette il fatto che i sintomi non sono gravi o che sono atipici, oppure che non si presentano improvvisamente all'esordio, anche se spesso non si agisce tempestivamente malgrado i sintomi lo richiedano. L'informazione dei pazienti e dei loro conviventi sui sintomi di un attacco cardiaco e su come rispondervi dovrebbe far parte normale dei presidi di cura dei pazienti con cardiopatia ischemica nota. Appare meno definito il ruolo dell'educazione della popolazione generale. Certamente il pubblico deve essere a conoscenza di come chiamare i

Tabella VIII. Valori lipidici iniziali e finali dopo terapia per ridurre i livelli lipidici.

Studio	Valori iniziali				Modifiche dei livelli lipidici (%)			
	Colesterolo totale	Colesterolo LDL	Colesterolo HDL	Trigliceridi	Colesterolo totale	Colesterolo LDL	Colesterolo HDL	Trigliceridi
4S ²¹⁴	260.6 ± 25.9 6.7 ± 0.7	188.3 ± 25.5 4.9 ± 0.7	45.6 ± 11.6 1.18 ± 0.3	131.9 ± 43.4 1.49 ± 0.49	↓25	↓35	↑8	↓10
CARE ²¹⁶	209 ± 17 5.4 ± 0.4	139 ± 15 3.59 ± 0.38	39 ± 9 1 ± 0.23	155 ± 61 1.75 ± 0.69	20↓>PL	↓32	↑5>PL	↓14>PL
LIPID ²¹⁷	218 (196-241) 5.6 (5.06-6.23)	150 (130-170) 3.9 (3.36-4.39)	36 (31-41) 0.9 (0.8-1.06)	142 (104-196) 1.6 (1.34-2.21)	↓39 ↓18>PL	↓25>PL	↑5>PL	↓11>PL
Studio su gemfibrozil ²¹⁸	175 ± 25 4.52 ± 0.6	111 ± 22 2.87 ± 0.56	32 ± 5 0.82 ± 0.13	161 ± 68 1.82 ± 0.76	↓9.7*	↑1.8*	↑6.25*	↓28.6*
BIP ²¹⁹	NA	NA	NA	NA	5↓	7↓	18↑	21↓

I livelli di colesterolo ± DS sono espressi in mg/dl e in mmol/l per gli studi 4S, CARE e per lo studio su gemfibrozil. I valori mediani con range interquartile sono riportati per lo studio LIPID. PL = placebo; NA = non sono disponibili valori mediani o medi. ↑ o ↓ percentuali di modifiche oltre i livelli iniziali o placebo. * misurazione a 1 anno.

servizi di emergenza, ma nonostante siano stati ottenuti alcuni successi, è discutibile che le campagne di educazione sul pubblico generale abbiano un impatto significativo sui risultati²²³⁻²²⁵.

Educazione del pubblico sulla rianimazione cardiopolmonare. Le tecniche di rianimazione di base dovrebbero rientrare nei programmi scolastici. I pazienti con una maggior probabilità di incorrere in un arresto cardiaco sul lavoro, come i poliziotti ed i pompieri, dovrebbero essere istruiti sulla rianimazione cardiopolmonare.

Servizio di ambulanza. Il servizio di ambulanza ha un ruolo critico nella gestione dell'infarto miocardico acuto e dell'arresto cardiaco. La qualità delle cure fornite dipende dall'addestramento del personale coinvolto. Come livello minimo, tutto il personale delle ambulanze dovrebbe essere addestrato a riconoscere i sintomi di un infarto miocardico, a somministrare ossigeno e ad alleviare il dolore, nonché a fornire una *Basic Life Support*. Tutte le ambulanze utilizzate per servizi d'emergenza dovrebbero essere equipaggiate con dei defibrillatori e almeno una persona a bordo dovrebbe essere addestrata nell'*Advanced Life Support*. Ambulanze che trasportano anche del personale medico, disponibili solo in pochi paesi, possono offrire capacità diagnostiche e terapeutiche avanzate, inclusa la possibilità di somministrazione di oppioidi e di farmaci fibrinolitici. Dal momento che la somministrazione di una terapia fibrinolitica in fase preospedaliera è il modo più efficace per abbreviare i ritardi temporali²²⁶, l'addestramento dei paramedici a intraprendere questi interventi viene raccomandato²²⁷.

È auspicabile che il personale dell'ambulanza registri un ECG per scopi diagnostici e sia in grado di in-

terpretarlo o di trasmetterlo in modo che possa essere esaminato da personale esperto in un'unità coronarica o altrove. La registrazione di un ECG prima del ricovero può accelerare grandemente la gestione intraospedaliera del paziente^{228,229}.

Medici di medicina generale. In alcuni paesi i medici di medicina generale svolgono un ruolo di primo piano nella fase precoce delle cure per l'infarto miocardico. In questi paesi essi sono spesso le prime figure a essere chiamate dai pazienti. Se costoro possono rispondere rapidamente e se sono stati adeguatamente addestrati, questo sistema può risultare molto efficace, poiché ciascuno di questi clinici conosce il singolo paziente, può registrare e interpretare un ECG, ed è in grado di somministrare farmaci oppioidi e fibrinolitici, e di mettere in atto una defibrillazione^{229,230}.

Nella maggior parte dei paesi, i medici di medicina generale non sono però preparati in tal senso. In queste circostanze, nonostante sia auspicabile che costoro si prendano cura del paziente senza ritardo, è opportuno che provvedano parimenti a chiamare immediatamente l'ambulanza.

Procedure di ricovero. La gestione dei pazienti, una volta che essi siano giunti in ospedale, deve essere veloce, in particolare in rapporto alla diagnosi e alla somministrazione degli agenti fibrinolitici o all'esecuzione di un PCI quando indicato. In alcuni ospedali il diretto ricovero in unità di cure coronariche può rappresentare l'opzione migliore, ma nella maggior parte dei casi i pazienti vengono inizialmente indirizzati a un Pronto Soccorso. I ritardi possono essere, in questo caso, sostanziali; è essenziale che uno staff adeguatamente qualificato sia disponibile per valutare e trattare i pazienti

con sospetto infarto miocardico in questo ambiente. I pazienti con caratteristiche evidenti di infarto miocardico, i cui ECG dimostrino, in alternativa, un sopraslivellamento del tratto ST o un blocco di branca sinistra, dovrebbero essere inseriti in un sistema "fast-track" in cui la terapia fibrinolitica venga istituita in Pronto Soccorso, in modo che il tempo "door-to-needle" o il tempo di trasferimento immediato del paziente al reparto interventistico per il PCI non sia superiore ai 30 min. Altri casi possono richiedere una valutazione più dettagliata che può essere meglio effettuata in unità coronarica.

Unità di cura coronarica

Tutti i pazienti con sospetto di infarto miocardico dovrebbero essere inizialmente valutati e curati in un'unità specificamente preposta in cui vi sia personale adeguatamente addestrato e costantemente disponibile, e in cui lo strumentario necessario al monitoraggio e al trattamento sia immediatamente disponibile. È importante che venga predisposta una sistemazione logistica adeguata per il rapido trasferimento da altri reparti in cui non siano necessarie queste competenze e questo strumentario altamente specializzati.

Monitoraggio non invasivo

Un monitoraggio elettrocardiografico finalizzato a seguire le aritmie dovrebbe essere iniziato immediatamente in qualunque paziente in cui si sospetti che si sia verificato un infarto miocardico acuto. Questa procedura dovrebbe essere proseguita per almeno 24 ore o fino a quando non venga posta una diagnosi alternativa. Un ulteriore monitoraggio elettrocardiografico per il follow-up delle aritmie dipende dal rischio percepito per quel singolo paziente e dallo strumentario disponibile. Quando un paziente lascia l'unità di cura coronarica il monitoraggio del ritmo può essere, se necessario, proseguito tramite telemetria. Monitoraggi più prolungati sono appropriati per coloro che abbiano manifestato uno scompenso cardiaco sostenuto, uno shock o aritmie gravi in fase acuta, dal momento che il rischio di ulteriori aritmie risulta elevato. Il monitoraggio, che evidenzia un miglioramento degli slivellamenti del tratto ST o la mancanza di tale recupero nel corso delle prime ore dopo il ricovero, fornisce informazioni prognostiche importanti e può essere di contributo nel selezionare ulteriormente trattamenti quali un PCI di salvataggio^{231,232}.

Monitoraggio invasivo

Tutte le unità coronariche dovrebbero essere dotate delle competenze e di uno strumentario adatto a mette-

re in atto un monitoraggio invasivo delle pressioni arteriose e dei livelli pressori in arteria polmonare. Il monitoraggio della pressione arteriosa dovrebbe essere eseguito nei pazienti con shock cardiogeno. Cateteri flottanti a palloncino sono utili per la valutazione e la cura dei pazienti con una bassa gittata cardiaca. Essi permettono di misurare le pressioni in atrio destro, le pressioni in arteria polmonare e la pressione di incuneamento polmonare, nonché la gittata cardiaca. Cateteri flottanti a palloncino appaiono indicati in presenza di shock cardiogeno, di scompenso cardiaco progressivo e di sospetto di un difetto del setto ventricolare o di disfunzione di un muscolo papillare.

USO ATTUALE DI TERAPIE VALUTATE IN TRIAL CLINICI

I risultati dei trial clinici sono risultati spesso non implementati nella pratica clinica e trattamenti che hanno dimostrato di apportare vantaggi minimi o assenti continuano a essere ampiamente utilizzati. Per esempio, due ampi studi registrativi condotti di recente hanno dimostrato che circa il 40% di tutti gli infarti miocardici acuti con sopraslivellamento del tratto ST non venivano sottoposti ad alcuna terapia di riperfusione^{233,234}. Vi è una grande necessità sia di perseverare nell'educazione medica che nelle verifiche in atto per assicurare l'implementazione dei progressi terapeutici. Lo Euro Heart Survey in corso ed i programmi di implementazione delle linee guida della ESC rispondono a questa necessità. I centri che partecipano ai trial clinici multicentrici presentano una maggiore probabilità di applicare effettivamente i progressi della medicina basata sulle evidenze alla pratica clinica²³⁵.

RACCOMANDAZIONI

Pazienti

Pazienti che presentino un sospetto attacco cardiaco hanno il diritto di aspettarsi una pronta diagnosi, il sollievo dal dolore, interventi di rianimazione e, se indicato, un trattamento di riperfusione.

I pazienti con infarto miocardico sospetto, poi confermato, dovrebbero essere curati da personale addestrato e con una specifica esperienza nelle moderne cure coronariche. Essi dovrebbero poter usufruire di metodi avanzati di diagnosi e di trattamento, sia nella sede iniziale dove vengono gestiti che dopo il trasferimento in una unità specialistica. Dovrebbero essere seguiti con strumenti appropriati nel follow-up successivo alle dimissioni, venir sottoposti a una riabilitazione ed essere oggetto di interventi di prevenzione secondaria. Essi ed i loro congiunti dovrebbero essere informati su come riconoscere e comportarsi in caso di un ulteriore attacco cardiaco.

Cardiologi

I cardiologi, in associazione con i medici di medicina d'urgenza e con le autorità sanitarie, dovrebbero garantire l'operatività nella loro zona di un sistema ottimale per la cura dei pazienti con attacco cardiaco, sulla base delle risorse locali. A un livello minimo ciò dovrebbe includere un addestramento adeguato del personale delle ambulanze e dei medici di primo intervento, una strategia efficiente per la diagnosi e il trattamento dei sospetti infarti miocardici nei reparti di Pronto Soccorso e lo sviluppo di percorsi a priorità critica per l'inizio tempestivo di una terapia di riperfusione.

I cardiologi, in associazione con gli anestesisti e con altri specialisti rilevanti in quest'ambito, dovrebbero assicurare la preparazione del personale medico e paramedico ospedaliero nelle tecniche di rianimazione. Dal momento della richiesta di intervento alla terapia fibrinolitica (tempo "call-to-needle") e dall'accettazione in ospedale alla terapia di riperfusione (tempo "door-to-needle" o "door-to-balloon") è necessario mantenere dei registri aggiornati. Il primo intervallo di tempo non dovrebbe essere > 90 min per i pazienti "fast track" con chiare indicazioni per la terapia di riperfusione, mentre il tempo "door-to-needle" non dovrebbe superare i 20 min e il tempo "door-to-balloon" non dovrebbe superare i 60 min.

I registri dovrebbero anche tener conto della percentuale di pazienti con infarto miocardico certo ricoverati entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi con un soprasslivellamento del tratto ST o con un presunto blocco di branca sinistra di nuova insorgenza che ricevano una terapia di riperfusione farmacologica e meccanica. Questa percentuale dovrebbe probabilmente superare il 90%.

Un PCI è considerato come un'alternativa alla terapia fibrinolitica quando le competenze e gli strumenti adeguati siano immediatamente disponibili. I risultati del PCI primario dovrebbero essere registrati in archivi locali e nazionali.

La maggior parte dei pazienti con infarto non complicato, in particolare quelli in cui una terapia di riperfusione abbia avuto esito favorevole, possono essere dimessi dopo 4-5 giorni²³⁶.

Strategie appropriate per la valutazione del rischio coronarico futuro dovrebbero essere implementate. Ciò deve normalmente includere una valutazione della funzione del ventricolo sinistro e un esame da stress in fase precoce (ECG, scintigrafia o ecocardiografia).

Un programma di riabilitazione dovrebbe rendersi disponibile per tutti i pazienti e dovrebbe essere commisurato sulla base delle necessità individuali.

Dovrebbe essere messa in atto una politica che promuova l'interruzione del fumo. Ciò deve consistere in un programma continuativo condotto da professionisti sanitari che non incoraggi soltanto i pazienti alla sospensione, ma che si sforzi di mantenere la definitiva interruzione del fumo.

Dovrebbero essere tenute delle registrazioni delle terapie utilizzate in prevenzione secondaria su chi sia sopravvissuto a un infarto miocardico accertato. Aspirina, betabloccanti e ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti se non sussistono controindicazioni.

In tutti i pazienti dovrebbero essere misurati i livelli lipidici, preferibilmente il giorno del ricovero. Coloro che presentino livelli lipidici aumentati dovrebbero dapprima ricevere una consulenza dietetica. In caso questa strategia dovesse fallire nel ridurre in maniera sufficiente i livelli lipidici aumentati, farmaci ipolipemizzanti dovrebbero essere somministrati sulla base dei criteri della ESC²²⁰.

Medici di medicina generale

In quei contesti in cui i medici di medicina generale rappresentano il primo contatto sanitario per i pazienti con un sospetto di infarto miocardico, essi devono essere in grado di rispondere immediatamente alle necessità, di fare in modo che i servizi di emergenza siano in grado di farlo oppure (preferibilmente) entrambe le cose.

Se i medici di medicina generale vengono messi nelle condizioni di rispondere tempestivamente e sono adeguatamente addestrati ed equipaggiati, essi possono intervenire efficacemente con una defibrillazione e con una terapia fibrinolitica.

Essi devono essere coinvolti in programmi locali coordinati per la gestione delle emergenze cardiache.

Devono poter visitare i pazienti appena possibile dopo le dimissioni dall'ospedale, assicurarsi che la loro riabilitazione sia organizzata in maniera appropriata e sovrintendere alle corrette misure di prevenzione secondaria.

Autorità sanitarie

Le autorità sanitarie devono incoraggiare l'educazione della popolazione generale sulle tecniche di rianimazione cardiopolmonare di base e il personale delle ambulanze nel *Basic e Advanced Life Support*.

Devono accertarsi che sia disponibile un sistema ottimale di cure per i pazienti con un sospetto di arresto cardiaco sostenuto o di infarto miocardico, tramite il coordinamento delle attività del servizio di ambulanze, dei medici di medicina generale e dei servizi ospedalieri.

Devono assicurarsi che i reparti di Pronto Soccorso abbiano a disposizione dei protocolli appropriati per la gestione tempestiva di pazienti con infarto miocardico sospetto e che essi siano adeguatamente addestrati e continuamente operativi.

Devono mettere a disposizione un numero sufficiente di letti per la terapia intensiva dei pazienti con infarto miocardico. Devono essere disponibili medici con addestramento formale in cardiologia.

Devono rendere possibile la riabilitazione dei pazienti dimessi dall'ospedale dopo infarto miocardico.

Devono assicurarsi che siano disponibili le strutture necessarie, negli ospedali di loro competenza o in quelli regionali, per le moderne indagini e per il trattamento di pazienti con complicanze di infarto miocardico o, se esse non risultino disponibili localmente, fare in modo che i pazienti possano essere indirizzati a strutture di terzo livello localizzate altrove.

Procedure della Task Force

La Task Force sul Management of Acute Myocardial Infarction è stata creata dal Committee for Scientific and Clinical Initiatives della ESC nel 1999. I singoli membri sono stati invitati a proporre una prima versione dei testi riguardanti le loro aree di competenza e questi sono stati inizialmente oggetti di discussione in un incontro svoltosi a Bruxelles il 3 giugno 2000. Dopo numerose revisioni, i membri si sono nuovamente incontrati ad Amsterdam il 30 agosto 2000 e a Stoccolma il 5 settembre 2001. Contributi aggiuntivi specifici sono stati ottenuti da K. Malmberg, H. Heidbüchel e da F. Rademakers. Il documento è stato ampiamente circolarizzato tra gli esperti e discusso liberamente con il gruppo della ESC e con i rappresentanti delle Società nazionali in occasione di incontri presso la European Heart House il 7 e l'8 febbraio 2002. Il documento finale è stato sottoposto al Committee for Practice Guidelines (J.W. Deckers, G. De Backer, A. Parkhomenko, G. Mazzotto, W. Klein, presidente) per la sua approvazione il 20 giugno 2002. Miss R. Struyven ha fornito un'assistenza di incalcolabile valore nella stesura del documento. Le linee guida sono state sviluppate senza alcun coinvolgimento delle aziende.

BIBLIOGRAFIA

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
5. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141-54.
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
7. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
8. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF, et al. Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. *Br Heart J* 1972; 34: 67-80.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
10. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1065-70.
11. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, et al. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974; 36: 786-90.
12. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 698-706.
13. Hasdai D, Begar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 15: 1190-201.
14. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
15. Adams J, Trent R, Rawles J, on behalf of the GREAT Group. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic therapy. *BMJ* 1993; 307: 409-13.
16. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, et al. Pre-hospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995; 16: 325-32.
17. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary arterial occlusion in human beings: echocardiographic observation during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 193-7.
18. Lengyel M. The role of transesophageal echocardiography in the management of patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Echocardiography* 1995; 12: 359-66.
19. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 116-25.
20. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1011-7.
21. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102 (Suppl): I22-I59.
22. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102 (Suppl): I82-I166.
23. 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.
24. 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.
 25. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
 26. 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.
 27. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
 28. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
 29. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1566-9.
 30. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
 31. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
 32. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1124-30.
 33. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
 34. Tebbe U, Michels R, Adgey J, et al, for the Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 487-93.
 35. InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 2005-13.
 36. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239-46.
 37. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, et al. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 366-74.
 38. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028-30.
 39. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.
 40. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-46.
 41. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
 42. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
 43. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 92: 2811-8.
 44. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-8.
 45. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2) and the International Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1-6.
 46. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2508-16.
 47. Boersma H, van der Vlugt MJ, Arnold AE, et al. 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.
 48. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 34-8.
 49. Bottiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583-5.
 50. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001; 103: 954-60.
 51. Squire IB, Lawley W, Fletcher S, et al. Humoral and cellular responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 1245-52.
 52. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-7.
 53. 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.
 54. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
 55. Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U, et al. Combination low-dose t-PA and eptifibatid for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation* 2000; 102: 11-559.

56. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
57. Ohman M. The FASTER Study, presented at the TCT Congress in Washington, DC, September 2002.
58. Topol EJ, for the GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
59. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
60. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, et al. A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 281-6.
61. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, et al. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
62. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122-8.
63. 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; 22: 1615-22.
64. Thompson PL, Aylward PE, Federman J, et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 hours after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991; 83: 1534-42.
65. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870-8.
66. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM, et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001; 141: 742-50.
67. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction - a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 627-33.
68. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 962-9.
69. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
70. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B, et al. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001; 24 (Suppl): I12-I14.
71. Simoons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1282-90.
72. Wallentin L. The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Heart Association. Chicago, IL, November 2002.
73. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 993-1003.
74. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1879-85.
75. White HD, Aylward PE, Frey MJ, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997; 96: 2155-61.
76. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
77. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996; 94: 911-21.
78. White H, for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1855-63.
79. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-80.
80. The DANAMI-II Study. Presented at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Atlanta, GA, March 2002.
81. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
82. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
83. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder CS, et al. 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 Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
84. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
85. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic

- therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
 90. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
 91. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
 92. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 7-12.
 93. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
 94. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
 95. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
 96. 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.
 97. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-4.
 98. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation* 1991; 83: 1543-56.
 99. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd 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.
 100. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 101-8.
 101. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up (ADMIRAL) Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
 102. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-21.
 103. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
 104. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1165-71.
 105. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
 106. 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.
 107. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190-2.
 108. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and electrocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1145-53.
 109. Pollak H, Diez W, Spiel R, et al. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 640-8.
 110. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J* 1996; 17: 1769-70.
 111. Lavie CJ, Gersh BJ. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 709-30.
 112. Sanders RJ, Kern WH, Blount SG. Perforation of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1956; 51: 7-36.
 113. Cummings RG, Califf R, Jones RN, et al. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 824-30.
 114. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992; 70: 147-51.
 115. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992; 93: 683-8.
 116. Piwnicka A. Update in surgical treatment of acute post-infarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 117-9.

117. Von Segesser LK, Siebenmann R, Schneider K, et al. Post-infarction ventricular septal defect. Surgical strategies and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 72-5.
118. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM, et al. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. *Am Heart J* 1989; 118: 1188-92.
119. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, et al. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 373-7.
120. Rankin JS, Feneley MP, Hickey MS, et al. A clinical comparison of mitral valve repair versus mitral valve replacement in ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 165-77.
121. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS, et al. Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br J Clin Pract Suppl* 1986; 44: 155-63.
122. Lie KJ, Wellens HJ, Van Capelle FJ, et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double-blind randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974; 29: 1324-6.
123. Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1105-10.
124. MacMahon S, Collins R, Peto R, et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988; 260: 1910-6.
125. Yusuf S, Lessem J, Jha P, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 4): S61-S73.
126. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
127. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 2: 407-16.
128. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 634-40.
129. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
130. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
131. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
132. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
133. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. *Lancet* 1994; 344: 91-7.
134. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
135. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
136. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
137. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1173-5.
138. Teo KK, Yusuf S, Collins R, et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991; 303: 1499-503.
139. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
140. Antman E. The MAGIC trial. Presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology. Berlin, September 2002.
141. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152-6.
142. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994; 330: 1211-7.
143. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Intern Med* 1983; 99: 608-11.
144. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, et al. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 882-4.
145. Moreyra AE, Suh C, Porway MN, et al. Rapid hemodynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. *Chest* 1988; 94: 197-9.
146. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-45.
147. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
148. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
149. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
150. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis) Trial Study Group. *BMJ* 1991; 302: 555-60.
151. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al. Randomized controlled

- trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 538-45.
152. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multi-center randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997; 96: 748-55.
153. Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 310-25.
154. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists' Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
155. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, et al. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1333-40.
156. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG, et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-15.
157. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992; 85: 1254-64.
158. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
159. Villella A, Maggioni AP, Villella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 database. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1995; 346: 523-9.
160. De Feyter P, van Eenige MJ, Dighton DH, et al. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography, and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 527-36.
161. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.
162. Anselmi M, Golia G, Cicoira M, et al. Prognostic value of detection of myocardial viability using low-dose dobutamine echocardiography in infarcted patients. *Am J Cardiol* 1998; 81 (12A): 21G-28G.
163. Camici PG, Gropler RJ, Jones T, et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
164. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2674-80.
165. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-31.
166. Meza MF, Ramee S, Collins T, et al. Knowledge of perfusion and contractile reserve improves the predictive value of recovery of regional myocardial function post revascularization. A study using the combination of myocardial contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation* 1997; 96: 3459-65.
167. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705.
168. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996; 17: 344-53.
169. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995; 92: 2072-8.
170. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
171. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl C): 1-45.
172. Denollet J, Brutsaert D. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
173. Denollet J, Brutsaert D. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. *Circulation* 2001; 104: 2018-23.
174. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
175. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-82.
176. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well-being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999; 81: 359-66.
177. Stable A, Mattsson E, Ryden L, et al. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1-year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1475-84.
178. Dorn J, Naughton J, Imamura D, et al. Results of a multi-center randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* 1999; 100: 1764-9.
179. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983; 49: 416-22.
180. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, et al. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990; 113: 118-23.
181. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
182. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
183. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of

- the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
184. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 103-5.
 185. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
 186. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
 187. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996; 313: 1429-31.
 188. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
 189. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
 190. Fiore L, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al, for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557-63.
 191. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al. Aspirin plus coumadin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002; 106: 659-65.
 192. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109-13.
 193. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
 194. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 195. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 196. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.
 197. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
 198. The CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 199. The MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 200. Olsson G, Oden A, Johansson L, et al. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up. *Eur Heart J* 1988; 9: 365-72.
 201. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1055-8.
 202. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
 203. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
 204. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet* 2000; 355: 1751-6.
 205. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 206. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
 207. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
 208. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 209. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
 210. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
 211. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
 212. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 213. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.

214. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
215. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
216. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 106-12.
217. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
218. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
219. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21-7.
220. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
221. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
222. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
223. Blohm M, Hartford M, Karlson BW, et al. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 315-8.
224. Belt N, Aroney G, Thompson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 157-61.
225. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) trial. *JAMA* 2000; 284: 60-7.
226. Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA, et al. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13: 925-31.
227. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, et al. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995; 16: 325-32.
228. Weaver WD, Cerquiera M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
229. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992; 305: 548-53.
230. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. (letter) *Lancet* 1992; 339: 1167.
231. Klootwijk P, Langer A, Meij S, et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial. *Eur Heart J* 1996; 17: 689-98.
232. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 783-9.
233. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers JW, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
234. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
235. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-4.
236. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic area: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 625-32.