

# Approccio interventistico o conservativo nelle sindromi coronariche acute

Claudio Rapezzi, Paolo Ortolani, Angelo Branzi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna

**Key words:**

Acute myocardial infarction; Unstable angina; Coronary angioplasty; Thrombolysis; Antiplatelet drugs.

The past decade has witnessed a dramatic expansion in the scope of both mechanical and pharmacologic methods for treating patients with acute coronary syndromes. New device technologies, such as intracoronary stenting, more potent and more fibrin-specific thrombolytic agents, and new antithrombotic and antiplatelet drugs are now available. What is the best strategy to treat patients with acute coronary syndromes still remains a matter of debate. This article briefly reviews this topic.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 78-82)

*Per la corrispondenza:*

Dr. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia  
Università degli Studi  
Policlinico S. Orsola-  
Malpighi  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna  
E-mail:  
crapezzi@orsola-  
malpighi.med.unibo.it

L'argomento è al centro di un intenso dibattito da almeno 10 anni. Il problema è particolarmente sentito nel paziente con infarto acuto. Nell'ultimo ventennio la terapia dell'infarto miocardico acuto è stata caratterizzata dall'affermazione dei trattamenti, farmacologico e meccanico, di riperfusion coronarica. La fibrinolisi sistemica è divenuta il trattamento principale, praticato in tutti i centri con competenze cardiologiche. Tale trattamento si è dimostrato in grado di ridurre sensibilmente la mortalità intraospedaliera e nel follow-up a lungo termine, agendo non solo sull'estensione dell'area di necrosi ma limitando l'incidenza di complicanze della fase acuta quali le aritmie ventricolari, l'assistolia, l'arresto cardiaco e l'evoluzione verso il quadro di shock cardiogeno. Negli ospedali con possibilità di eseguire l'angioplastica coronarica questa è stata utilizzata come trattamento primario in alternativa alla trombolisi o come terapia di seconda scelta in presenza di controindicazioni alla terapia litica o per fallimento della stessa (angioplastica *rescue*). Durante tale periodo l'angioplastica primaria e la fibrinolisi sistemica sono state confrontate in diversi studi per determinare quale dei due trattamenti fosse in grado di fornire la miglior riperfusion coronarica (precoce, flusso TIMI 3, stabile), la minor mortalità, il minor numero di complicanze, quindi in definitiva la miglior prognosi<sup>1</sup>. I risultati di tali studi hanno fornito elementi di evidenza e di razionale orientamento, ma tuttavia si può ancora affermare che la strategia di trattamento dell'infarto miocardico acuto rimane tuttora controversa.

È possibile peraltro che queste discussioni possano essere superate dall'avvento di più efficaci interventi farmacologici quali ad esempio l'associazione fra trombolitici ed inibitori piastrinici, che dai primi dati disponibili, appaiono in grado di determinare riperfusion coronarica di entità simile a quella ottenibile con angioplastica<sup>2</sup>.

## Farmaci trombolitici

Negli ultimi anni nove agenti trombolitici sono stati sottoposti a sperimentazione clinica: streptochinasi, rt-PA, r-PA, scu-PA, n-PA, TNK, STAR, urochinasi, APSAC<sup>3</sup>. Fra questi, i primi tre rappresentano attualmente quelli più utilizzati.

L'rt-PA e l'r-PA, a differenza della streptochinasi, sono agenti fibrino-specifici e per tale caratteristica quindi in grado di favorire una più rapida dissoluzione del trombo endocoronarico e di presentare una maggior efficacia litica nei confronti dei trombi coronarici non recenti. A queste favorevoli caratteristiche si contrappone però il riscontro in seguito al loro utilizzo di una più alta incidenza di riocclusioni precoci. Ne deriva quindi che a distanza di 24-36 ore dall'inizio della terapia la percentuale di pervietà coronarica ottenibile con i trombolitici fibrino o non fibrino-specifici risulta pressoché identica<sup>3</sup>.

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia dei fibrinolitici in campo clinico dimostrandone la capacità di ridurre la mortalità dell'infarto miocardico acuto.

Dall'analisi dell'FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group)<sup>4</sup> il trattamento trombolitico eseguito su 58 600 pazienti ha determinato, entro 35 giorni dall'esordio dei sintomi, un risparmio di 18 vite su 1000 pazienti trattati (mortalità trombolisi 9.6 vs 11.4% terapia convenzionale). Considerando però la maggior incidenza di ictus cerebrali nei soggetti sottoposti a trombolisi (1.1 vs 0.7%), il vantaggio complessivo in termini di mortalità ed ictus invalidanti è di 16 eventi per 1000 soggetti trattati.

### Vantaggi e limiti degli attuali trattamenti trombolitici

L'evidente vantaggio della terapia fibrinolitica rispetto all'angioplastica coronarica è rappresentato dalla semplicità di somministrazione e dalla possibilità di un suo diffuso utilizzo in tutti gli ospedali. Gli attuali protocolli di infusione accelerata di rt-PA permettono di raggiungere una percentuale di ri-perfusione coronarica a 90 min in circa il 75% dei casi, con però ottenimento di un flusso TIMI 3 solo nel 55% dei casi<sup>5,6</sup>. È quindi evidente che circa il 45% dei pazienti colpiti da infarto non presenta con la trombolisi una ri-perfusione adeguata. Questa percentuale non è risultata migliorabile dalla somministrazione di combinazioni di farmaci trombolitici. Le cause di questa resistenza alla terapia trombolitica possono essere plurime: 1) complessità strutturale della placca aterosclerotica; 2) eccessiva deposizione piastrinica all'interno del trombo secondaria all'effetto generato dai prodotti di degradazione del fibrinogeno, all'effetto della plasmina, all'attività trombinica nella sede del trombo e all'aumento delle forze di attrito legate al grado di stenosi residua; 3) iperattivazione paradossa del meccanismo emostatico causata dagli stessi farmaci trombolitici; 4) riocclusione coronarica precoce; 5) dissezione coronarica spontanea; 6) impiego di dosi o regimi trombolitici inadeguati. Particolarmente rilevante è il fenomeno della riocclusione i cui principali predittori sono rappresentati dall'entità della stenosi residua, dalla sua eccentricità e dalla presenza di un flusso TIMI 2<sup>7</sup>. Essa colpisce mediamente il 10% dei pazienti durante la fase ospedaliera ed il 30% a distanza di 3 mesi. Nel 50% circa dei casi la riocclusione è sintomatica per reinfarto, morte, angina o scompenso. Anche nei casi in cui risulti asintomatica comunque la riocclusione rappresenta un fattore sfavorevole al recupero di contrattilità ventricolare. Inoltre, la presenza di una stenosi coronarica emodinamicamente significativa al termine della trombolisi può condizionare la presenza di ischemia miocardica residua nel territorio di necrosi e far sì che il paziente debba essere sottoposto a procedure di rivascularizzazione.

Attualmente lo schema trombolitico ritenuto nella pratica clinica più efficace è quello dell'rt-PA accelerato (15 mg in bolo + 50 mg in 30 min + 35 mg in 60 min per una dose totale di 100 mg in 90 min); esso infatti de-

termina rispetto all'infusione in 3 ore, una maggior percentuale di ricanalizzazione precoce in assenza di significativo incremento dell'incidenza di riocclusione o di complicanze emorragiche<sup>5</sup>. L'utilizzo di alte dosi di rt-PA (150 mg), pur determinando maggior percentuali di pervietà coronarica precoce, è stato escluso dall'uso clinico in quanto si associa ad eccessivo incremento di emorragie intracraniche<sup>8</sup>.

### Nuovi farmaci trombolitici e trattamento combinato con antiaggreganti piastrinici

Il TNK è un mutante triplo del t-PA nativo ovvero un derivato del t-PA con mutazioni puntiformi in tre siti distinti della molecola nativa. IL TNK in confronto con l'rt-PA presenta un'analogia affinità di legame per la fibrina, una specificità per la fibrina 8 volte superiore, una resistenza all'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 80 volte superiore ed un'emivita plasmatica 8 volte più lunga. Il TNK viene somministrato in un singolo bolo di 30, 40 o 50 mg. I dati angiografici documentati nello studio di tipo *dose finding* TIMI-10 (Thrombolysis in Myocardial Infarction)<sup>9</sup> evidenziano un'efficacia quantomeno paragonabile all'rt-PA in infusione accelerata (flusso TIMI 3 ottenuto nel 66.3% dei pazienti trattati con 40 mg). Anche i dati relativi a mortalità ed emorragie intracraniche riportati nello studio ASSENT-1 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigator) mostrano percentuali comparabili all'rt-PA. È stato recentemente pubblicato lo studio randomizzato di equivalenza ASSENT-2<sup>10</sup> che ha confrontato in 16 949 pazienti con infarto acuto da meno di 6 ore l'infusione *front-loaded* di rt-PA con la somministrazione in singolo bolo di TNK (alla dose di 30-50 mg in base al peso corporeo del paziente). In tutti i pazienti è stata somministrata aspirina ed eparina ev. La mortalità e l'incidenza di emorragia intracranica a 30 giorni sono risultate paragonabili tra i due trattamenti (6.18% TNK vs 6.15% rt-PA, 0.93% TNK vs 0.94% rt-PA). Al contrario i pazienti trattati con TNK hanno presentato minor percentuale di emorragie extracraniche (26.4 vs 28.9%) e minor necessità di trasfusioni (4.2 vs 5.5%).

Il lanoteplase (n-PA) è un mutante di delezione del t-PA nativo dotato di maggior potenza fibrinolitica e più lenta clearance plasmatica. Anch'esso infatti viene somministrato in singolo bolo (15, 30, 60 o 120 kU/kg). Lo studio INTIME-1<sup>11</sup>, studio angiografico condotto su 602 pazienti con infarto entro la sesta ora, ha mostrato nel gruppo con dose di 120 kU/kg, rispetto all'rt-PA accelerato, una maggior percentuale di ri-perfusione con flusso TIMI 2-3 a 90 min (83 vs 71.4%). È attualmente in corso lo studio INTIME-2, trial randomizzato di confronto coinvolgente 16 000 pazienti.

La stafilocinasasi (STAR) è un attivatore naturale del plasminogeno resistente all'inibizione dell'attivatore del plasminogeno. I primi studi pilota hanno documentato un'elevata efficacia della STAR nella lisi di trombi intracoronarici.

Nonostante l'aspirina svolga un ruolo fondamentale nel trattamento dell'infarto il suo effetto antiaggregante è assai limitato esplicandosi attraverso il blocco di una sola via metabolica, quella del trombossano A<sub>2</sub>. Sono recentemente stati introdotti in campo clinico farmaci in grado di bloccare il recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa coinvolto nella via finale comune dell'aggregazione piastrinica. La somministrazione contemporanea di integrelin (antagonista peptidico del recettore IIb/IIIa) e di rt-PA accelerato ha permesso di ottenere riperfusione coronarica con flusso TIMI 3 a 90 min superiore all'80%<sup>12</sup>. Nello studio TIMI 14<sup>2</sup> è stata testata l'associazione di abciximab ed rt-PA o streptochinasi. Tra i vari schemi di associazione analizzati quello dimostrato più efficace e sicuro è stato rt-PA 50 mg in 60 min + abciximab bolo di 0.25 mg/kg + infusione 0.125 ug/kg u 12 ore. Tale trattamento ha permesso di ottenere a 60 e 90 min un flusso TIMI 3 significativamente superiore rispetto al solo rt-PA accelerato (72 vs 43% a 60 min e 77 vs 62% a 90 min). Lo studio GUSTO IV attualmente in corso valuterà su una più ampia popolazione l'efficacia clinica di tale associazione.

### Confronto tra angioplastica primaria e trombolisi

Sebbene per dimostrare l'efficacia della fibrinolisi siano stati effettuati trial randomizzati che hanno coinvolto oltre 100 000 pazienti, gli studi di confronto, randomizzati, tra angioplastica primaria e trombolisi si riducono ad una decina di trial, eseguiti per lo più in centri con specifica esperienza, coinvolgenti complessivamente solo 2606 pazienti<sup>1</sup>. Principalmente a causa di questa limitazione numerica, una significativa differenza tra le due terapie in termini di mortalità precoce è stata evidenziata solamente mediante metanalisi<sup>1,13,14</sup>. Tra queste, la più recente comprendente 10 studi randomizzati ha evidenziato con angioplastica coronarica mortalità del 4.4 vs 6.5% con trombolisi ( $p = 0.02$ ). Tale differenza non appariva influenzata dal tipo di trattamento trombolitico impiegato e in pratica si traduceva, nei confronti della trombolisi, in ulteriori 21 vite salvate per 1000 pazienti trattati<sup>1</sup>. Da tale revisione è inoltre emersa nella coorte angioplastica anche una riduzione significativa di stroke (0.7 vs 2.0%,  $p = 0.007$ ), di stroke emorragico (0.1 vs 1.1%,  $p < 0.01$ ) e dell'end-point combinato morte + reinfarto non fatale (7.2 vs 11.9%,  $p < 0.001$ )<sup>1</sup>.

Nello studio singolarmente più ampio, Il GUSTO IIb (The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes), che ha arruolato oltre 1000 pazienti in numerosi centri americani (compresi i *community hospitals*) ed europei, eliminando così il *bias* della super specializzazione che aveva caratterizzato le precedenti esperienze, è risultato però differire significativamente, a favore dell'angioplastica coronarica, solamente l'end-point combinato a 30 giorni mortalità + reinfarto non fatale + stroke (9.6 vs 13.7%,  $p = 0.033$ ),

vantaggio che si è ridotto a distanza di 6 mesi tanto da perdere la significatività statistica (14.1 vs 16.1%,  $p = NS$ )<sup>15</sup>.

Inoltre i dati derivanti dai vari registri osservazionali internazionali coinvolgenti centri assai disomogenei relativamente ad esperienza e capacità specifiche in tale ambito, ma verosimilmente più rappresentativi del *real world*, pur con le loro limitazioni metodologiche, non hanno dimostrato, in un campione di oltre 33 000 pazienti, significative differenze cliniche tra ricanalizzazione meccanica e farmacologica<sup>16-18</sup>. Tali riscontri appaiono ulteriormente confermati dalla recente analisi dei dati del Medicare pubblicata da Thiemann et al.<sup>19</sup>. In essa emerge chiaramente come, in un campione di 98 898 pazienti di età = 65 anni con infarto miocardico acuto, la presenza nell'ospedale di ricovero di strutture per l'esecuzione di angioplastica coronarica o bypass, non risulti correlata con un significativo beneficio prognostico. Anche l'utilizzo più estensivo dello stent non sembra modificare sostanzialmente l'efficacia in fase acuta dell'angioplastica. Infatti i risultati preliminari a 6 mesi del PAMI stent (900 pazienti randomizzati ad angioplastica primaria vs Palmatz-Schatz ricoperto con eparina) (Grines C., dati non pubblicati), non evidenziano significative differenze in termini di mortalità tra angioplastica coronarica e stent. Quest'ultimo determina invece minor percentuale di ristenoangiografica (23 vs 37.4%,  $p = 0.007$ ), di rivascolarizzazione del *target vessel* (7.5 vs 17%,  $p < 0.001$ ) e dell'end-point composito morte, reinfarto, stroke, rivascolarizzazione del *target vessel* (12.4 vs 20.1%,  $p = 0.01$ ). Risulta quindi evidente che nel trattamento dell'infarto miocardico acuto, l'angioplastica, procedura in grado teoricamente di fornire rispetto al trattamento farmacologico miglior percentuale di ricanalizzazione con flusso TIMI 3 e minor rischio di riocclusione precoce, si dimostra chiaramente superiore alla terapia fibrinolitica solo se eseguita in centri selezionati per capacità tecniche ed organizzative e particolarmente motivati in tale trattamento d'emergenza. Solo tali gruppi possono infatti garantire alta percentuale di successo procedurale e ridotti tempi di attesa (*door to balloon time*) per l'esecuzione dell'angioplastica. Infatti nel registro MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators)<sup>18</sup>, in cui erano coinvolti prevalentemente *community hospitals* (ben 14), i pazienti trattati con angioplastica coronarica hanno presentato un'insufficiente percentuale di successo dell'89% e tempi di attesa per l'esecuzione della procedura mediamente assai elevati (angioplastica 1.7 ore vs trombolisi 1 ora). In tale registro infine, scorporando i risultati ottenuti nei centri ad alto o basso volume interventistico, si può notare come in questi ultimi, a causa della ridotta percentuale di successo dell'angioplastica (86%) e verosimilmente anche dell'eccessivo tempo di attesa per la stessa (2.3 ore), la mortalità sia risultata significativamente più elevata (8.1 vs 4.5%).

La condizione clinica che ha dimostrato beneficiare maggiormente delle tecniche invasive di riperfusione, in termini di sopravvivenza, è lo shock cardiogeno nel quale la sola terapia trombolitica è risultata scarsamente efficace.

Numerosi studi retrospettivi hanno documentato che in tale condizione clinica l'angioplastica primaria determina una migliore sopravvivenza rispetto alla terapia farmacologica<sup>20</sup>. Sebbene nel determinismo di tale risultato possano aver contribuito significativamente *bias* di selezione (invio all'angioplastica coronarica dei pazienti meno gravi), anche studi sempre retrospettivi, che hanno considerato tale aspetto e pertanto utilizzato adeguati test statistici, hanno ulteriormente documentato una maggior efficacia dell'angioplastica<sup>21</sup>. Per validare definitivamente tali risultati è stato progettato lo studio multicentrico SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock)<sup>22</sup> nel quale i pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno sono stati randomizzati a rivascolarizzazione (angioplastica o bypass) immediata (entro 6 ore) o a trattamento conservativo (comprensivo della possibilità di rivascolarizzazione dopo non meno di 54 ore). In entrambi i gruppi è stata effettuata terapia medica massimale con uso di trombolitici e contropulsatore aortico, se ritenuti necessari (86% nei due gruppi).

Nel gruppo con approccio conservativo (150 pazienti) il 66% è stato sottoposto a coronarografia (vs 95% nell'altro gruppo). Nella coorte invasiva (152 pazienti) in 83 pazienti è stata eseguita angioplastica coronarica (successo nel 76%) e in 43 bypass. A 30 giorni (end-point primario dello studio) la mortalità non è risultata differire in modo statisticamente significativo tra il gruppo invasivo e quello conservativo (46.7 vs 56%, con 9.3% di riduzione del rischio assoluto,  $p = 0.11$ ). Ciononostante a 6 mesi il vantaggio dell'approccio invasivo si è reso statisticamente significativo riportando una mortalità del 50.3 vs 63.1% di quello conservativo ( $p = 0.027$ ).

Dati sull'efficacia a lungo termine della rivascolarizzazione precoce in pazienti con infarto miocardico complicato da shock sono stati recentemente pubblicati da Berger et al.<sup>23</sup>. Da tale studio (analisi retrospettiva del GUSTO-I nei pazienti ricoverati con shock e sopravvissuti a 30 giorni) emerge che la sopravvivenza ad 1 anno è significativamente superiore (91.7 vs 85.3%,  $p = 0.003$ ) nel gruppo trattato con rivascolarizzazione eseguita entro il primo mese dal ricovero ospedaliero.

Dati discordanti sono al contrario riportati in letteratura per quanto riguarda il trattamento più efficace nei pazienti con infarto anteriore. Infatti mentre nel sottogruppo dei pazienti con infarto anteriore del GUSTO IIb<sup>15</sup> è la terapia trombolitica quella che mostra un debole trend favorevole per quanto riguarda gli eventi morte, reinfarto, stroke e scompenso, nel recente studio monocentrico spagnolo<sup>24</sup>, specificamente dedicato al trattamento dell'infarto miocardico acuto a sede anteriore (angioplastica primaria vs t-PA schema accelerato), no-

nostante la relativa esiguità del campione dello studio (220 pazienti arruolati nei due gruppi), si è documentato un significativo vantaggio a favore dell'angioplastica. Nella fase ospedaliera infatti i pazienti sottoposti a riperfusione meccanica hanno presentato minor mortalità (2.8 vs 10.8%,  $p = 0.02$ ), minor incidenza di stroke (0 vs 2.7%,  $p = 0.08$ ), di episodi ischemici transitori (spontanei o indotti da test da sforzo) (11.9 vs 25.2%,  $p = 0.01$ ) e di ulteriori procedure di rivascolarizzazione (angioplastica o bypass) (22 vs 47.7%,  $p = 0.001$ ). Inoltre nel gruppo trattato con angioplastica primaria è stata documentata allo studio angiografico pre-dimissione una maggior percentuale di flusso TIMI 3 nel ramo interventricolare anteriore (87.7 vs 55.8%,  $p < 0.001$ ) e minor stenosi residua (31 vs 70%). Il beneficio clinico si è mantenuto anche nel follow-up a 6 mesi con persistenza di significative differenze relativamente alla mortalità (4.6 vs 11.7%,  $p = 0.05$ ) e alla necessità di ulteriori interventi o procedure di rivascolarizzazione (31.2 vs 55.9%,  $p = 0.001$ ).

## Riassunto

La scelta fra approccio conservativo e approccio interventistico nel trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute rimane al centro di un intenso dibattito. La disponibilità, da un lato di nuove tecniche interventistiche e di nuovi materiali, dall'altro di nuovi potenti agenti antitrombotici ha contribuito, negli ultimi anni a rendere più vasto l'armamentario terapeutico e quindi ancor più vivace il dibattito. Il presente lavoro sintetizza i termini della "controversia", con particolare attenzione al paziente con infarto miocardico acuto.

*Parole chiave:* Infarto miocardico; Angina instabile; Angioplastica coronarica; Trombolisi; Farmaci antitrombotici.

## Bibliografia

1. Weaver W, Simes R, Betriu A, et al. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. JAMA 1997; 278: 2093-8.
2. Antman EM, Giuliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. Circulation 1999; 99: 2720-32.
3. Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. A review. Drugs 1992; 44: 293-325.
4. 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.
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
6. The GUSTO Investigators. The comparative effects of tissue

- plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
7. Verheugt FW, Meijer A, Lagrand WK, Van Eenige MJ. Re-occlusion: the flip side of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 766-73.
  8. 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.
  9. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10 a ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 351-6.
  10. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
  11. den Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al. Evaluation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation* 1998; 98: 2117-25.
  12. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997; 95: 846-54.
  13. Vaitkus PT. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus thrombolysis in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1995; 18: 35-8.
  14. Michels K, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.
  15. The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Sub-study Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
  16. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "Real World". *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
  17. Tiefenbrunn A, Chandra N, French W, et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase in patients with acute myocardial infarction: a report from the second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
  18. Every N, Parisons L, Hlatky M, et al, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of the thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
  19. Thiemann D, Coresh J, Oetgen W, Powe N. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in the elderly patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 1640-8.
  20. Lee L, Bates E, Pitt B, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988; 78: 1345-51.
  21. Berger P, Holmes D, Stebbins A, et al. Impact of an aggressive invasive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1997; 96: 122-7.
  22. Hochman J, Sleeper L, Webb G, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
  23. Berger P, Tuttle R, Holmes D, et al. One-year survival among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and its relation to early revascularization. Results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1999; 99: 873-8.
  24. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 605-11.