- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

Dai grandi studi clinici alla gestione del singolo paziente. La terapia medica nell'era pre e post-fibrinolitica

Gianfranco Mazzotta, Marco Piccininno, Damiano Ricci

U.O. Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova

Key words:
Medical therapy; Myocardial infarction; Thrombolysis; Clinical trials.

Medical therapy of myocardial infarction has changed over the last 30 years. The "lag phenomenon", i.e. the time lapsing from the appraisal of a new, relevant scientific evidence and its practical adoption, has been variable, and different from one treatment to another. It has been very short for GP IIb/IIIa receptor inhibitors in candidates for urgent coronary angioplasty after myocardial infarction, short for ACE-inhibitors, and it has been also short for the decrease in the prescription of calcium channel inhibitors after controversial scientific evidence. This time lapse has been long for beta-blockers, that only now are used quite extensively in Italy: from less than 10% of hospitalized patients during the early '80s, to over 60% nowadays.

This evolution of medical therapy has been progressive and continuous, has not been divided into two eras, and thrombolysis seems to have little to do with it. The extensive introduction of thrombolysis has simply divided patients with acute myocardial infarction into two subgroups, very different for clinical characteristics: candidates for this therapy, and "others". Candidates for thrombolysis have a much better prognosis, but for a "paradox effect" they have been studied much more than the others. Now, the bulk of publications concerning patients undergoing thrombolysis carries the risk of spreading the concept that myocardial infarction has changed. We do not think that this corresponds to reality. Probably, the concepts that have guided medical therapy have been very similar and unchanged over the years, and both medical and surgical plus coronary angioplasty therapies are today much more appropriately used than yesterday.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 83-92)

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Mazzotta

Via delle Eriche, 100/45
16148 Genova
E-mail:
mazzotta@galliera.it

Introduzione

Negli ultimi 20-30 anni si sono registrati i più rilevanti progressi nel trattamento intraospedaliero dell'infarto miocardico acuto. L'introduzione delle unità di terapia intensiva cardiologica, gli studi GISSI, ISIS e GUSTO, l'evoluzione della terapia medica e delle modalità di rivascolarizzazione miocardica, e soprattutto (per la trattazione qui richiesta), l'affermazione della trombolisi sistemica quale presidio di primaria importanza nella fase acuta della sindrome infartuale, hanno veramente rivoluzionato in pochi decenni l'evoluzione clinica di questa malattia. Oggi sia il cardiologo sia il malato hanno una "visione" della patologia infartuale molto diversa da quella abituale solo di una trentina di anni fa: era allora una malattia che al solo nominarla evocava immagini nefaste, di inevitabile condanna, spesso se ne moriva e quando se ne sopravviveva si subiva la ripercussione del danno cardiovascolare in termini di qualità di vita scadente, oppure si viveva nell'angosciosa attesa di un secondo evento (con una certa valida ragione considerando i dati epidemiologici di quegli anni). Ora e già da diversi anni (GUSTO-I[1]), l'infarto è diventato una malattia che, se viene soccorsa per tempo in ospedale e trattata con la trombolisi sistemica, presenta una mortalità a 30 giorni stabilmente attestata tra il 6 ed il 7%: l'incidenza di decesso di una malattia acuta seria, non più tragica.

Stiamo quindi trattando di un evento morboso in cui si è assistito senz'altro ad un significativo trasferimento alla reale pratica clinica di modalità terapeutiche e gestionali derivanti dalle intenzioni, dalle evidenze, e dalle ipotesi sorrette da presupposti scientifici più o meno solidi. Difficile dire se questo trasferimento poteva o doveva avere esiti diversi, migliori di quelli che sono dinanzi ai nostri occhi, anche se il medico non può mai ritenersi soddisfatto del livello raggiunto. Certamente, le modalità adottate per migliorare la pratica clinica corren-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

te si sono anch'esse evolute in modo straordinario negli ultimi 20 anni, tanto da sovvertire i canoni abituali della concezione stessa della professione medica: da un atteggiamento "paternalistico" nei confronti del malato, oggetto di consigli basati spesso sull'interpretazione più o meno originale del suo stato biologico, al trasferimento pragmatico al singolo individuo delle evidenze scientifiche e del loro progressivo avanzamento.

Si affaccia allora sia la tematica, vasta, dello sviluppo delle linee guida sul trattamento dell'infarto miocardico, sia quella (per una certa parte connessa alle linee guida) dello studio delle modalità che inducono realmente il medico a modificare i suoi comportamenti abituali. In modo diverso, mutevole nel tempo, entrambi questi processi hanno avuto luogo nella storia recente dell'evoluzione del trattamento della malattia infartuale. Questa storia è di difficile analisi, perché ognuno dei possibili "bersagli" è sempre stato "in movimento", ed in movimento "combinato" con altri bersagli: vogliamo così intendere che è impossibile delineare, per esempio, l'andamento nel tempo della ripercussione clinica della sola implementazione della terapia betabloccante, mentre simultaneamente si andavano diversificando le indicazioni alla rivascolarizzazione e si modificavano posologia ed indicazioni di altri trattamenti medici. La trombolisi in sé altro non è stato che un ulteriore "bersaglio mobile", uno dei tanti inseriti nel contesto della terapia dell'infarto; la sua introduzione potrebbe però delineare due "epoche" distinte. Vedremo in questo editoriale anche se e per quali motivi esistano eventualmente due epoche distinte.

Soprattutto nell'ultimo decennio, ma molto di più per gli anni che ci attendono, le linee guida e la loro implementazione divengono lo strumento di massima efficacia per migliorare e per uniformare i comportamenti sanitari, riducendo l'adozione di procedure e terapie di efficacia non nota a favore di metodologie e presidi di cura capaci di arrecare documentato vantaggio ai malati. Il *lag phenomenon*, ovvero l'intervallo di tempo che usualmente intercorre tra la pubblicazione di un'evidenza scientifica di sicuro rilievo e la sua reale introduzione nella pratica clinica, è stato descritto e studiato forse per la prima volta a proposito della terapia ipolipemizzante con clofibrato; nel 1993, a riguardo di evidenze pubblicate su riviste di alto livello e di elevato *impact factor*, si riteneva essere grossolanamente definibile in 3 anni[2]. Sempre nel 1993, già però a ben 7 anni di distanza dalla pubblicazione del primo studio GISSI[3], il pieno potenziale del trattamento trombolitico era ben lungi dall'esser stato raggiunto, e grandi differenze in termini di utilizzo di farmaci trombolitici si riscontravano tra un istituto cardiologico ed un altro.

Anche nel campo della terapia dell'infarto in fase acuta, quindi, il trasferimento degli avanzamenti culturali nella pratica clinica ha incontrato ed incontra tuttora numerosi ostacoli. Questi risiedono nell'inerzia delle nostre convinzioni, nell'abitudine, nel condizionamento esterno (le modalità di cura usuali nell'ambiente che ci circonda), nei timori medico-legali e in una serie di altri motivi, incluso il "contrasto culturale" tra le esigenze cliniche e quelle amministrative[4,5]. Preparazione di linee guida e loro reale adozione, ivi inclusa un'attenta analisi degli ostacoli e delle modalità per superarli, devono far parte di un progetto unitario, atto a migliorare e velocizzare l'introduzione delle evidenze scientifiche nella prassi medica. Se quest'ultimo scopo è ritenuto rilevante, in quanto apportatore di vantaggi per i malati (come la storia della terapia dell'infarto insegna), la disseminazione e l'implementazione delle linee guida devono essere considerate come una delle attività di massima priorità, godere dell'attribuzione di reali risorse economiche e non più essere liquidate con superficialità[6,7]; a questi concetti il medico, il malato e il manager devono porre un'attenzione crescente, nell'infarto miocardico come in ogni altra tematica medica approcciabile con i criteri basati sull'evidenza.

Avanzamenti culturali e clinici dell'ultimo ventennio nella terapia medica dell'infarto miocardico acuto

Dicevamo che la "vivisezione" dei dati dei grandi studi, dall'analisi dei sottogruppi all'introduzione di estese metanalisi, ha profondamente modificato l'approccio culturale prima e clinico poi al paziente infartuato; per quanto concerne tutti i trattamenti efficaci nel ridurre la mortalità, ha consacrato il concetto del "time is muscle". La ricerca farmacologica ha decretato la validità di alcuni trattamenti farmacologici: l'acido acetilsalicilico, i betabloccanti e gli ACE-inibitori, la caduta nel limbo dei nitrati e dell'eparina, il declino dei calcioantagonisti, novità che tuttora fanno una certa fatica ad imporsi sistematicamente. Ma la riflessione, anche se lentamente, procede, è in fase avanzata ed è inarrestabile. Una stima dell'utilizzo dei betabloccanti, degli ACE-inibitori e dei calcioantagonisti a partire dai dati del GISSI-1[3] al non ancora pubblicato LATIN, evidenzia un progressivo, sicuro adeguamento alle linee guida.

Nei capitoli dedicati ad ognuno dei trattamenti medici esporremo brevemente i dati di cui siamo in possesso, a documentazione di questa affermazione. Essi stanno a dimostrare una vera e propria rivoluzione, avvenuta per quanto attiene alla terapia medica in un decennio: valga per tutti un ulteriore richiamo all'esempio dei betabloccanti. La diffusione dell'utilizzo di questi farmaci, inotropi negativi in una malattia che colpisce la funzione del cuore, ha incontrato notevoli ostacoli, *in primis* il timore del medico; ma, particolarmente dopo la disseminazione delle evidenze scientifiche al loro riguardo e specialmente grazie alla "politica educativa" del gruppo GISSI e di alcuni esponenti "leader" in termini culturali, si è assistito ad un'inarrestabile crescita delle prescrizioni, sia nella cardiopatia ischemica sia nello scompenso cardiaco[8]. Siccome il primo GISSI risale al 1986, è già il caso di ricordare ai più giovani che in tutti gli studi proposti da questo grup-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

po sono stati ripetutamente somministrati in modo deciso consigli e raccomandazioni sull'uso dei trattamenti collaterali giudicati sicuramente utili nella terapia dell'infarto, accanto ed *a latere* dei trattamenti in studio: si tratta di una delle modalità note ed accreditate per implementare una raccomandazione clinica. Viceversa, altri trattamenti controversi in termini di efficacia hanno perduto terreno, un esempio per tutti i calcioantagonisti; altri ancora sono apparsi e scomparsi rapidamente, come "meteore", estemporaneamente applicati per un breve periodo di tempo e poi del tutto dimenticati (per esempio, il glucagone). Il cardiologo italiano quindi dimostra di adeguarsi alla scienza, prendendosi però in alcuni casi un congruo periodo di tempo per farlo.

Antiaggreganti piastrinici. *L'acido acetilsalicilico*. Nel 1988, il trial ISIS-2[9] ha dimostrato per la prima volta ed in modo definitivo l'efficacia dell'acido acetilsalicilico, anche non in associazione al fibrinolitico, nel trattamento dell'infarto miocardico acuto in evoluzione. In quello studio il trattamento con salicilati consentiva una riduzione della mortalità a 5 settimane per cause cardiovascolari, dall'11.8 al 9.4%; la combinazione con la trombolisi migliorava ulteriormente questo risultato, ed il beneficio si manteneva invariato dopo 15 mesi. Un'ampia revisione di studi[10] ha confermato la capacità dell'acido acetilsalicilico di ridurre la mortalità cardiovascolare ad 1 mese dall'infarto, prevenendo 24 decessi/1000 pazienti. Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)[11] ne raccomandano da tempo l'uso precoce (nelle 24 ore dall'evento acuto), a dosaggi compresi tra 160 e 320 mg. L'incompletezza dell'azione antiaggregante dell'acido acetilsalicilico ha sospinto negli anni la ricerca di farmaci alternativi che operassero su altri meccanismi dell'aggregazione piastrinica: ticlopidina e clopidogrel sono molecole che inibiscono l'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato, bloccando l'interazione fibrinogeno-recettore GP IIb/IIIa. I dati dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration[10] dimostrano chiaramente la riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio in terapia non solo con aspirina, ma anche con ticlopidina, a scapito di una non trascurabile incidenza di effetti collaterali (sanguinamenti, depressione midollare, rush cutanei): le linee guida dell'ACC/AHA[11] raccomandano comunque l'uso della ticlopidina nell'infarto miocardico acuto solo in caso di allergia all'aspirina. La ticlopidina in particolare si è ritagliata uno spazio in ambito di cardiologia interventistica: nel 1998 uno studio prospettico randomizzato su pazienti sottoposti ad angioplastica ha concluso per la superiorità dell'associazione aspirina-ticlopidina nella prevenzione degli eventi clinici dovuti a trombosi intrastent[12]. Dati parziali sul clopidogrel sono emersi nel 1996 dal trial CAPRIE[13], che ha confrontato l'efficacia di clopidogrel e dell'acido acetilsalicilico in termini di eventi cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio, evidenziando una riduzione significativa di eventi nella popolazione trattata con clopidogrel in un follow-up di 3 anni. Si tratta di dati che incoraggiano l'uso di queste nuove molecole in aggiunta o in alternativa all'aspirina: manca però alla loro consacrazione una chiara evidenza di beneficio e di sicurezza a lungo termine, e il clopidogrel di fatto non è ancora entrato nella pratica clinica in modo capillare, mentre i salicilati sono un caposaldo della prassi terapeutica dell'infarto in fase acuta.

Gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa bloccano la via comune finale che porta all'aggregazione piastrinica. L'abiciximab, frammento Fab di anticorpo monoclonale che inibisce il legame fibrinogeno-recettore, rappresenta la molecola più studiata finora nei trial sull'infarto miocardico. Gli altri farmaci della stessa classe già sottoposti a studi controllati sono il tirofiban, il lamifiban, l'eptifibatide ed il fradafiban. A partire dal 1997, i trial EPIC[14] ed EPILOG[15] hanno dimostrato una riduzione significativa di eventi coronarici a 30 giorni e a 6 mesi dopo angioplastica coronarica nel braccio trattato con abiciximab più eparina. Per questo a tutt'oggi, l'impiego principale di questi farmaci è la pre-medicazione di pazienti infartuati candidati a rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica, primaria o rescue, con e senza impianto di stent; in soli 2 anni questo uso è già diffusissimo nella pratica clinica.

Gli studi su pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a trombolisi hanno dato finora risultati non conclusivi, basati soprattutto su end-point surrogati, funzionali: il flusso TIMI nel TAMI-8[16] e nel TIMI 14[17]; dati incerti provengono dal PARADIGM[18] e dall'IMPACT-AMI[19], che hanno valutato rispettivamente lamifiban ed eptifibatide in aggiunta al trombolitico, in cui non si evidenziano differenze significative nell'incidenza di eventi coronarici rispetto ai controlli. Esistono presupposti teorici perché l'associazione di inibitori dei recettori GP IIb/IIIa e una dose ridotta di trombolitico sia più efficace del solo fibrinolitico nel ripristino della pervietà vasale: è l'obiettivo del GUSTO IV, studio in corso.

Allo stato attuale pertanto sembra giustificato l'impiego degli inibitori del recettore GP IIb/IIIa nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica primaria, popolazione in cui il rapporto costo/efficacia dell'abiciximab è già valutabile e appare favorevole[20]; non abbiamo dati certi, ma è nostra impressione che il *lag phenomenon* in questo caso sia stato particolarmente ridotto. Questo può dipendere sia dall'entusiasmo che i cardiologi interventisti sembrano rivolgere a questi trattamenti, sia alla loro comprensibile apprensione di fronte a questi malati, ed alla conseguente tendenza a cercare modalità per lenirla. Al di fuori dell'angioplastica, non vi sono attualmente motivi solidi per recepire questi nuovi trattamenti antiaggreganti nella pratica clinica della fase iniziale della malattia infartuale, ed infatti non sono ancora stati introdotti.

Betabloccanti. La maggioranza dei grandi studi clinici sui betabloccanti è iniziata in era pre-fibrinolitica: il filo conduttore che lega questi trial è quello di una siste-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

matica evidenza di riduzione della mortalità globale nel paziente colpito da infarto miocardico acuto, per somministrazione sia in fase precoce, sia a distanza dall'evento acuto. Il razionale fisiopatologico all'uso di questi farmaci è pienamente confermato dalle evidenze cliniche: le metanalisi dei dati disponibili dimostrano che in fase acuta i betabloccanti riducono il dolore ischemico, limitano l'*infarct size*, riducono il rischio di fibrillazione ventricolare e l'incidenza di reinfarto; dopo trombolisi riducono il rischio di rottura di cuore e di emorragia intracranica. Nella terapia a lungo termine prevengono le recidive ischemiche e la morte improvvisa, svolgendo anche azione anti-rimodellamento sul ventricolo sinistro. Sono cinque i grandi studi iniziati in era pre-fibrinolitica che hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità nell'infarto miocardico: lo studio di Goteborg[21], l'ISIS-1[22], il MIAMI[23], il BHAT[24] e lo studio norvegese sul timololo[25]. Siamo nei primi anni '80 – i betabloccanti sono usati solo sporadicamente, da pochissimi "pionieri" in terapia intensiva cardiologica. In questi ampi trial di quegli anni, la somministrazione di un betabloccante selettivo (metoprololo nel Goteborg e nel MIAMI, atenololo nell'ISIS-1) entro le 24 ore dall'esordio dei sintomi ridusse significativamente la mortalità cardiovascolare (a 2-13 settimane nello studio Goteborg, ad 1 settimana nell'ISIS-1 e a 2 settimane nel MIAMI). Tali evidenze si riflettono compiutamente nella stesura delle linee guida dell'ACC/AHA[11].

Nei primi anni '80, in Italia l'8.3% dei pazienti infartuati ricevevano alla dimissione i betabloccanti (GISSI-1[3]); anche in altre realtà, in quegli anni, la percentuale dei pazienti che riceveva il betabloccante era bassa, andava dal 6.4% dell'ISIS-2[9] al 5.4% dello studio AIMS[26]. A proposito dei malati sottoposti a trombolisi, nel 1991, il trial TIMI IIB[27] incluse un sottogruppo di pazienti in cui si confrontò la somministrazione precoce e.v. contro quella differita *per os* di metoprololo. A fronte di una mortalità identica nei due gruppi alla dimissione, lo studio evidenziò a 6 settimane un end-point combinato mortalità-reinfarto significativamente più basso nel gruppo trattato precocemente. L'impatto maggiore dei betabloccanti sulla mortalità sembra rivelarsi nel trattamento a lungo termine. Lo studio norvegese sul timololo[25] e il BHAT[24] (nonostante sia stato criticato – e secondo noi in modo eccessivo), sono due grandi trial quasi contemporanei (1982-1985) in cui la somministrazione di un betabloccante non selettivo fu iniziata a 5-30 giorni dall'evento acuto. Il follow-up (33 mesi per il timololo, 27 mesi per il BHAT) dimostrò per entrambi una riduzione significativa della mortalità globale (39 e 26% rispettivamente), dovuta in larga parte alla riduzione delle morti improvvise, e soprattutto un beneficio assoluto in termini di mortalità nelle categorie di pazienti ad alto rischio. Nel BHAT è anche presente il dato riguardante un "rimbalzo" della mortalità quando il trattamento betabloccante veniva impropriamente interrotto.

Nel 1990, i dati del GISSI-2[28] ci segnalano che alla fine degli anni '80 l'impiego dei betabloccanti era nel frattempo cresciuto, alla dimissione era del 25.0%; la pressione ancora evidente all'interno della rete GISSI[29] portò i betabloccanti all'impiego in ricovero nel 42.8% dei malati nel 1995 (dati dello studio GISSI prognosi). La progressione non si è ancora arrestata, né assestata. Nello studio LATIN (comunicazione personale), che ha arruolato pazienti infartuati a cavallo tra il 1998 e il 1999, i betabloccanti sono stati somministrati durante le prime 24 ore nel 30.4% dei casi, in degenza nel 62.5%: si tratta di un progresso ben evidente. Peraltro, com'è dimostrato dall'insoddisfacente prescrizione almeno in fase acuta, i betabloccanti risentono a tutt'oggi di una penalizzazione nel loro impiego, dovuta all'effetto inotropo negativo ed alle numerose controindicazioni, che, come detto, verosimilmente intimoriscono il medico. Negli ultimi 3 anni, la tendenza che emerge dagli studi clinici è quella di ridimensionare tali effetti avversi, dal momento che appare evidente un beneficio in termini di mortalità anche nei sottogruppi di pazienti con diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, bassa frazione di eiezione[30]. Una recente comunicazione dello studio SAVE[31] indica infatti che l'aggiunta di un betabloccante dopo infarto miocardico acuto migliora la sopravvivenza nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Ci si aspetta quindi che sia ancora in corso un salutare allargamento delle indicazioni ai betabloccanti, anche se la diffidenza di una buona parte dei medici nell'implementarne l'uso nel paziente con infarto miocardico acuto complicato da insufficienza cardiaca all'esordio è ancora forte. La storia dell'uso dei betabloccanti nell'infarto miocardico acuto ci rappresenta infatti una classe medica lenta, restia al cambiamento proposto dall'evidenza scientifica, che alfine "si smuove", fortemente sollecitata in Italia anche da una ben congegnata politica associativa, raggiungendo l'obiettivo sia pure parzialmente.

ACE-inibitori. Il fondamento fisiopatologico dell'uso degli ACE-inibitori nei pazienti con infarto miocardico acuto pone le sue basi sul concetto di prevenzione del rimodellamento ventricolare e della dilatazione del ventricolo sinistro, dimostrato negli anni '80 in studi sperimentali su animali. Successivamente, studi clinici controllati di grandi dimensioni su pazienti con infarto miocardico acuto con e senza scompenso cardiaco hanno consacrato l'utilità degli ACE-inibitori nel migliorare la prognosi e la sopravvivenza, in particolare nei sottogruppi di pazienti con funzione ventricolare depressa. Questi trial possono essere suddivisi in base alla popolazione studiata in "selettivi" o "non selettivi" ed anche in relazione alla precocità del trattamento.

Trial non selettivi con intervento precoce. Il primo dei grandi studi non selettivi con intervento precoce fu il CONSENSUS II[32], che randomizzò pazienti infartuati al trattamento con enalaprilat e.v. e placebo entro le prime

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

24 ore, seguito da enalapril *per os*. Il trial fu interrotto prematuramente (secondo molti troppo), per un aumento non significativo di mortalità nel gruppo trattato. Le cause di questo trend negativo inaspettato possono ricercarsi, almeno in ipotesi, nell'alta incidenza di ipotensione sistemica riscontrata nel gruppo trattato, forse derivante dalla modalità di somministrazione del farmaco (per via endovenosa), con conseguente brusco inizio di un'azione vasodilatatrice rilevante.

Fortunatamente, gli *steering committee* del GISSI e dell'ISIS ritennero di non fermare gli studi che stavano allora prendendo avvio: il GISSI-3[29] e l'ISIS-4[33], che testarono rispettivamente lisinopril e captopril *per os* entro 24 ore dall'infarto miocardico acuto, e che ottennero risultati positivi anche se moderati in termini di mortalità globale (dal 7.1 al 6.3% nel GISSI da 3 a 6 settimane, dal 7.3 al 6.8% nell'ISIS da 4 a 5 settimane). Il trial cinese CCS-1[34] randomizzò circa 14 000 pazienti con sospetto infarto miocardico acuto a captopril (a dosi inferiori a quelle utilizzate nell'ISIS) e placebo entro 36 ore, non rilevando una riduzione statisticamente significativa della mortalità tra i due gruppi, ma esprimendo un trend favorevole. Siamo al 1995. L'analisi retrospettiva dei dati sui trial non selettivi lasciò aperti alcuni interrogativi che solo i successivi studi su popolazioni selezionate hanno contribuito a chiarire: nello studio GISSI-3[35] il beneficio sulla riduzione di mortalità si dimezzò a 6 mesi, non risultando più significativo. Tali risultati hanno fatto ipotizzare che la riduzione di mortalità a breve termine di quello studio fosse in realtà concentrata nel sottogruppo di pazienti che sviluppavano precocemente scompenso cardiaco. Per la verità, l'analisi iniziale già orientava per questa ipotesi: tutto il beneficio era riservato ai malati in classe Killip II-III, e in ben 16 035 malati in classe Killip I non si evinceva alcun beneficio in termini di mortalità[36].

Trial selettivi con intervento precoce. L'analisi dei dati dello SMILE[37], che randomizzava pazienti con infarto miocardico acuto anteriore non candidabili a trombolisi a zofenopril e placebo nelle prime 24 ore dall'evento acuto, mostrò una riduzione significativa dell'endpoint combinato morte-scompenso cardiaco refrattario a 6 settimane nel gruppo trattato, con una riduzione significativa di morte per scompenso di circolo e morte improvvisa ad 1 anno; tali conclusioni confermarono la tendenza già intuita dalle analisi retrospettive degli studi non selettivi, e cioè che il beneficio maggiore della terapia precoce con ACE-inibitori nell'infarto miocardico acuto fosse appannaggio sia dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra già presente, sia dei pazienti con maggiore probabilità di svilupparla, quelli cioè con infarto anteriore. Non risolutivi sono invece stati i dati dello studio CATS[38], sull'entità della dilatazione ventricolare sinistra in pazienti con infarto miocardico acuto anteriore sottoposti a trombolisi con streptochinasi e randomizzati a captopril e placebo a 6 ore dall'insorgenza dei sintomi; in tale studio è stato osservato addirittura un aumento, anche se non significativo, della mortalità nel gruppo trattato.

Trial selettivi con intervento tardivo. I tre grandi studi SAVE[39], AIRE[40] e TRACE[41] hanno selezionato pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico acuto con insufficienza cardiaca o segni strumentali di disfunzione ventricolare sinistra, e li hanno avviati al trattamento con ACE-inibitori in fase subacuta (captopril, ramipril e trandolapril rispettivamente). Tutti e tre gli studi concordano su una riduzione significativa della mortalità globale a lungo termine, con una separazione delle curve di sopravvivenza progressiva nel tempo, anche se variabile per precocità da farmaco a farmaco.

Oggi le linee guida dell'ACC/AHA[11] raccomandano l'uso di ACE-inibitori nell'infarto miocardico acuto anteriore o con segni di scompenso cardiaco, in assenza di ipotensione o controindicazioni note. Il problema ancora aperto (nonostante le *consensus conferences*, ci sia permesso dirlo) è quello dell'estensione delle indicazioni all'uso nella fase precoce (ai pazienti in classe Killip I), tenuto conto sia dei rischi connessi all'ipotensione in pazienti con stenosi critiche delle coronarie, sia dell'assenza di convincente documentazione di beneficio specifico sulla somministrazione dell'ACE-inibitore in concomitanza al trombolitico ed al betabloccante. L'evidenza clinica sull'efficacia degli ACE-inibitori nell'infarto miocardico si è tradotta in modo accettabile nella pratica clinica, se si considera che, soprattutto a seguito del GISSI-3[29] e dell'ISIS-4[33], nel 1995 (studio GISSI prognosi) questi farmaci venivano impiegati durante la degenza nel 50.4% dei pazienti.

Calcioantagonisti. Attualmente le linee guida dell'ACC/AHA[11] non li raccomandano in classe I. A dispetto di numerosi studi sperimentali, non è infatti stato dimostrato che tali farmaci riducano la mortalità dopo un infarto miocardico acuto, né è stata documentata una loro reale efficacia nel trattamento precoce e nella prevenzione secondaria. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco è stato addirittura dimostrato un effetto negativo sulla mortalità e le recidive di eventi ischemici per le tre classi di farmaci. L'impiego dei calcioantagonisti, pur senza evidenza seria a supporto, era abbastanza affermato nei primi anni '80, se si ricorda che nel primo studio GISSI[3] erano prescritti in degenza nel 47.2% dei malati.

Verapamil. La revisione globale degli studi con verapamil ha confermato l'assenza di beneficio sulla mortalità, ma l'analisi dei sottogruppi ha rilevato la sua utilità nella riduzione del rischio composito di morte e reinfarto in pazienti senza scompenso cardiaco. Lo studio DAVIT-II[42], pubblicato nel 1990, ha randomizzato circa 1700 pazienti con infarto miocardico acuto in cui è stata iniziata terapia con verapamil a 14 giorni dall'evento acuto: a 18 mesi è stata dimostrata una riduzione significativa del rischio combinato morte-reinfarto del 18% nei pazien-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

ti senza scompenso.
Diltiazem. I risultati di un trial sull'uso precoce del diltiazem nell'infarto miocardico acuto non Q[43] dimostrarono un effetto favorevole sulla prevenzione del reinfarto e di angina senza benefici in termini di mortalità nel gruppo trattato. Un successivo studio randomizzato controllato con placebo, su circa 2500 pazienti, a 3-15 giorni dall'infarto miocardico acuto[44], non dimostrò differenze significative su mortalità e reinfarto. Si volle verificare il decorso dei malati suddividendoli per presenza/assenza di congestione polmonare: nel gruppo in cui questo reperto era presente, si verificava un aumento di mortalità statisticamente significativo; viceversa, nel gruppo senza evidenza di disfunzione ventricolare sinistra si assisteva ad una riduzione significativa della mortalità. Si tratta però di un'analisi *post-hoc*, non prevista nel disegno iniziale dello studio, quindi di validità controversa. A seguito di queste evidenze negative sull'uso di questi farmaci, abbiamo visto scendere il loro impiego al 35.1% sia in degenza che a 6 mesi di distanza alla fine degli anni '80[28]; questa riduzione progressiva si è affermata successivamente, facendo registrare una prescrizione del 24.6% nel GISSI prognosi (1995) e poi ancora del 3.6% nelle prime 24 ore e dell'11.1% in degenza nel 1998-1999 (studio LATIN, comunicazione personale).

Il risultato *post-hoc* favorevole al diltiazem nell'infarto non complicato, senza insufficienza cardiaca, eventualmente sottoposto a trombolisi è stato recentemente ripreso più volte e valutato stavolta *propter-hoc*. Il trial DATA[45] è del 1998, è stato condotto su una popolazione di pazienti con infarto miocardico acuto senza segni di insufficienza cardiaca trattati con attivatore tissutale del plasminogeno e randomizzati a diltiazem per via endovenosa o placebo per 48 ore; il farmaco ha diminuito significativamente a 5 settimane l'incidenza di morte, reinfarto ed ischemia ricorrente. D'altra parte l'esiguità del campione, l'effetto non chiaro sull'area di necrosi e soprattutto l'uso non controllato dei betabloccanti nel gruppo placebo ne adombra lievemente le conclusioni. Recentemente è stato concluso lo studio INTERCEPT[46] (e comunicazione personale), sempre su pazienti sottoposti a trombolisi; l'interesse di valutare questi pazienti risiede nel loro elevato tasso di eventi ischemici non fatali (anche del 30-40%), pur a fronte di una bassa mortalità. In questo studio, in corso di pubblicazione, si è osservata una riduzione dell'end-point combinato morte + ischemia inducibile; l'incidenza successiva di reinfarto e di angina refrattaria alla terapia medica è stata ridotta dall'aggiunta di diltiazem allo schema terapeutico del 26%, significativamente, ed è stato ridotto similmente anche il ricorso a procedure di rivascolarizzazione (del 42%) nel gruppo trattato.

Nifedipina. Le conclusioni di numerosi studi clinici (NAMIS[47], TRENT[48] e SPRINT[49]) indicano un'assenza di beneficio su mortalità e reinfarto per la nifedipina sia nella somministrazione precoce che nelle fasi successive all'infarto miocardico acuto; effetti sfavorevoli in termini di mortalità sono stati documentati in modo particolare nei pazienti ipotesi e tachicardici. Salvo l'associazione con i betabloccanti in pazienti ipertesi, crediamo che i diidropiridinici siano ormai relegati ad un uso marginale.

Nitrati. Molti studiosi ritengono che essi siano oggi sovrautilizzati a scapito di betabloccanti ed ACE-inibitori. Le linee guida dell'ACC/AHA[11] ne raccomandano però l'uso nelle prime 24-48 ore dall'insorgenza di infarto miocardico acuto e l'impiego a lungo termine nei pazienti sopravvissuti all'infarto con scompenso di circolo. Una metanalisi (da molti contestata) di studi condotti in era pre-fibrinolitica ha dimostrato che l'uso precoce di nitrati per via endovenosa riduce la probabilità di morte del 35%[50]. Il GISSI-3[29] e l'ISIS-4[33] hanno valutato l'effetto dei nitrati sulla mortalità a breve termine in pazienti che ricevevano di routine trombolitici ed aspirina senza rilevare significative differenze in nessuno dei sottogruppi analizzati: va però sottolineato con forza che in entrambi gli studi era presente un esteso uso dei nitrati nel gruppo di controllo, il che rappresenta a parer nostro un fattore confondente di grande peso ed impedisce conclusioni di segno negativo. Va ricordato che l'uso dei nitroderivati è assai antico, precede largamente l'era dei trial clinici; pur in assenza di dati clinici certi, nella prima fase dell'infarto ci sembra che resista egregiamente, secondo noi con ben più che qualche ragione: non bisogna riferirsi infatti solo agli studi che non hanno rilevato effetti positivi a seguito di trombolisi. Oltre alle pecche sopra riferite, si tratta, in quegli studi, di malati con grande prevalenza di trombosi coronarica, limitata estensione della coronaropatia, bassa incidenza di disfunzione ventricolare sinistra: i candidati ideali per non osservare un effetto favorevole. Ma gli altri pazienti – fra l'altro, ancora oggi la maggioranza? I pazienti con necrosi subendocardica diffusa, con infarti estesi, quelli con scompenso cardiaco, con coronaropatia estesa, con complicazioni meccaniche? In questi ultimi, pur in assenza di evidenze positive sistematiche, ci sembra che giustamente l'uso dei nitroderivati resti tra le regole della buona prassi terapeutica, analogamente per esempio all'uso dei diuretici nello scompenso (sul quale non è stato fatto e nessuno farà mai un trial).

Cosa è cambiato nell'infarto miocardico acuto con l'introduzione della trombolisi

Con l'introduzione della trombolisi si è certamente ottenuto un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti infartuati, preservando la funzione ventricolare sinistra e riducendo l'area di infarto[3,28]. Anche le caratteristiche cliniche e la prognosi a lungo termine dei sopravvissuti ad un infarto sono diverse da quanto usualmente considerato in epoca pre-trombolitica[51]. Di con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

seguenza, il test da sforzo e l'intera strategia di stratificazione del rischio, basata su dati di studi dell'era pre-trombolitica, sono oggi oggetto di critica. In particolare il peso prognostico dell'ischemia inducibile, fattore di rischio più importante nel postinfarto negli anni '70[52], è in epoca trombolitica messo fortemente in discussione; si diffonde la tendenza a ridimensionarlo e addirittura c'è chi lo sottovaluta ritenendo di scarsa importanza la sua ricerca e cura. Un errore questo su cui ci sembra fondamentale soffermarsi.

Non si può ignorare infatti che da decenni le ricerche in questo campo non studiano più la storia naturale della popolazione con ischemia inducibile, ma la storia medica del sottogruppo dei malati depurato dai quadri di ischemia che richiedono l'invio a rivascolarizzazione (le curve di sopravvivenza cesurano i pazienti alla data del bypass o dell'angioplastica), di fatto sistematicamente sottraendo all'analisi il peso prognostico dell'ischemia inducibile. La trombolisi stessa poi comporta una forte selezione tra i pazienti sopravvissuti all'infarto, in quanto i candidati finiscono con il presentare caratteristiche del tutto peculiari: sono più giovani, più frequentemente presentano coronaropatia monovasale[53] ed hanno una migliore funzione ventricolare sinistra. Si tratta di malati a rischio significativamente più basso di pazienti con funzione ventricolare sinistra comparabile non sottoposti a trombolisi[54] (Fig. 1)[55,56]. Era quindi del tutto prevedibile che in tali soggetti a basso rischio il valore prognostico di una prova da sforzo non potesse che risultare debole. In questa ottica vanno lette le conclusioni tratte dal database del GISSI-2[57] che ha evidenziato, merito anche la ampia popolazione studiata, un debole, ancorché significativo, valore predittivo positivo del test ergometrico nei pazienti sopravvissuti ad infarto e che avevano ricevuto terapia trombolitica: a 6 mesi la mortalità dei pazienti con prova da sforzo positiva per ischemia inducibile era dell'1.7% (2.6% se era inducibile l'angina) a fronte di una mortalità dello 0.9% quando il test risultava negativo, dell'1.3% per il sottogruppo con risposta non diagnostica e del 7.1% per i soggetti che non avevano potuto eseguire il test ergometrico sia per motivi cardiaci che extracardiaci.

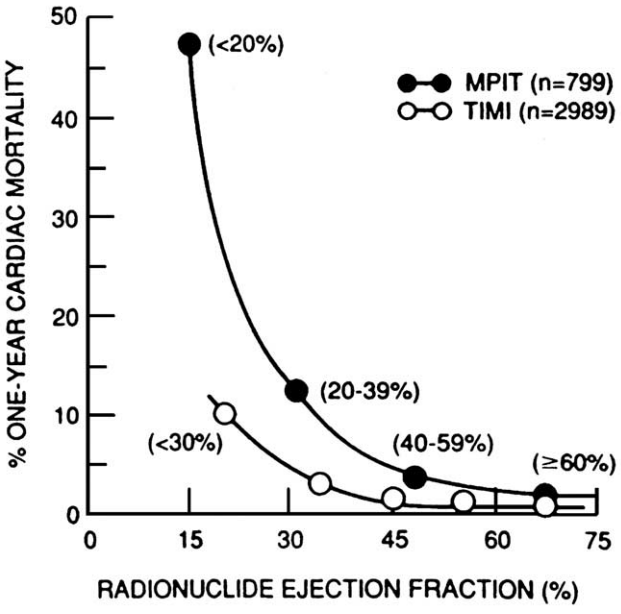

Figura 1. *Mortalità a seguito di infarto miocardico in funzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo. Vengono descritti i dati ultradecennali del Multicenter Postinfarction Trial (MPIT)[55] paragonati ai più recenti dati del Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II[56].*

I risultati del trial DANAMI[58] su un'ampia popolazione di pazienti con infarto miocardico acuto trattato con trombolisi hanno confermato l'importanza nella pratica clinica delle informazioni fornite dalla positività al test da sforzo, anche in questi pazienti a basso rischio. Lo studio, che ha confrontato la strategia terapeutica conservativa vs quella invasiva nei pazienti con ischemia inducibile, ha dimostrato, in un follow-up di oltre 2 anni, che la rivascolarizzazione miocardica riduce la mortalità (dal 4.4% del trattamento conservativo al 3.6% per quello invasivo, pur non significativamente), la recidiva infartuale (dal 10.5 al 5.5%, $p < 0.001$), ed il ricovero per successiva angina instabile (dal 29.5 al 17.9%, $p < 0.00001$).

A ridurre il peso prognostico dell'ischemia inducibile hanno peraltro contribuito gli importanti passi in avanti compiuti dalla terapia negli ultimi 20 anni: innanzitutto i betabloccanti, che si sono via via imposti come caposaldo nel trattamento medico, riducendo la mortalità assai verosimilmente proprio grazie al loro effetto antischemico[54]; a questi si sono affiancati farmaci in grado di ridurre il carico ischemico globale come i salicilati, gli ACE-inibitori ed i calcioantagonisti. Per questi ultimi, pur non essendo codificato ancora l'utilizzo, i dati dello studio INTERCEPT[46] (e comunicazione personale) (aggiunto ad altri studi del recente passato) portano alcune evidenze a favore del diltiazem, in assenza di disfunzione ventricolare sinistra ed in soggetti sottoposti a trombolisi (un gruppo in cui l'efficacia del betabloccante è stata testata in modo meno esteso). Vengono inoltre sistematicamente offerte oggi anche ai pazienti con grave disfunzione ventricolare ed estesa coronaropatia (che sono poi gli individui in cui l'ischemia residua apporta un rischio di morte più elevato[54]), opportunità di rivascolarizzazione un tempo precluse.

Ultima, ma non per importanza, è la considerazione che solo una minoranza della popolazione degli infartuati va incontro a trombolisi, per diverse ragioni; la maggioranza "non trombolisata" è gravata da una prognosi ben peggiore e mantiene tutte le caratteristiche delle popolazioni precedentemente studiate, inclusa, per quanto concerne l'ischemia inducibile, la predittività infausta nota dai tempi passati. La pericolosità dell'ischemia residua e, di conseguenza, l'importanza di diagnosticarla e trattarla correttamente, è quindi una realtà che non può essere sottovalutata e disattesa. Il test da sforzo fornisce ancora dati prognosticamente utili, anche se meno potenti sul piano della predittività nel grup-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

po dei pazienti sottoposti a trombolisi.

Non vogliamo assolutamente sottovalutare qui il peso prognostico della disfunzione ventricolare sinistra. Era un fattore determinante della sopravvivenza, e tale è rimasto. La battaglia contro l'ischemia residua è in buona parte vinta, non vogliamo scriteriatamente perderla per scarsa coscienza della storia della cardiologia e della pratica quotidiana; la battaglia contro la disfunzione ventricolare sinistra è appena ai suoi inizi, forse per questo, almeno ai più giovani, questo fattore di rischio appare oggi l'"unico".

Conclusioni

È nota l'esistenza di un *lag phenomenon*, di un lasso di tempo che usualmente intercorre tra la pubblicazione di un'evidenza scientifica e la sua reale introduzione nella pratica clinica. La durata di questo periodo di tempo è stata studiata in modo sporadico ed incompleto; pur in assenza di dati sistematici, riteniamo di poter affermare che si tratta di un fenomeno assai variabile, diverso da nazione a nazione, da epoca ad epoca e anche a seconda del trattamento in considerazione. In questo articolo abbiamo analizzato l'andamento nel tempo delle prescrizioni delle principali terapie mediche usualmente praticate nel corso della fase acuta dell'infarto miocardico, confrontandolo con le principali evidenze scientifiche emerse, alla data della loro pubblicazione.

Almeno per il nostro paese, si è assistito ad una "resistenza" della classe medica all'implementazione pratica di queste evidenze diversa a seconda dei trattamenti considerati: molto forte per i betabloccanti, alfine largamente impiegati anche a seguito di importanti pressioni culturali, specialmente da parte del gruppo GISSI. Più rapidamente si è assistito alla riduzione dell'impiego dei calcioantagonisti, a seguito della pubblicazione di numerosi dati non incoraggianti; sembra abbastanza rapida anche l'adozione degli ACE-inibitori, mentre rapidissima appare l'accettazione dei farmaci inibitori dei recettori GP IIb/IIIa come pre-medicazione negli infartuati che vanno incontro ad angioplastica coronarica d'urgenza. *A latere* dell'intrinseca, ma variabile, resistenza della classe medica a modificare la propria pratica clinica, l'affinamento delle metodiche di produzione e di implementazione delle linee guida e l'evoluzione dei mezzi di comunicazione ha influito e sta influendo sempre più in questo processo, riducendo l'inerzia a migliorare i comportamenti medici, adeguandoli meglio agli avanzamenti scientifici.

Per quanto riguarda la terapia medica dell'infarto miocardico non crediamo davvero che si possa identificare un'era pre ed un'era post-trombolisi. Innanzitutto, ci sembra di aver delineato abbastanza convincentemente che lo sviluppo delle evidenze scientifiche sulla restante terapia dell'infarto si è compiuto indipendentemente dalla trombolisi, almeno per gran parte. I dati ed i concetti che abbiamo espresso mostrano, a parer nostro, una continua evoluzione nel tempo, nient'affatto una diversificazione di due epoche. Pur essendo ben noto che, per diverse ragioni, una minoranza della popolazione degli infartuati va incontro a trombolisi, che la maggioranza "non trombolisata" è gravata da una prognosi ben peggiore e mantiene tutte le caratteristiche delle popolazioni precedentemente studiate (inclusa la predittività infausta dell'ischemia inducibile), abbiamo assistito nell'ultimo decennio ad un'esplosione di pubblicazioni e di attenzione per i pazienti sottoposti in fase acuta a trombolisi. Attenzione posta, quindi, per i pazienti a prognosi migliore (Fig. 1), che, a rigor di logica, dovrebbero suscitarne assai meno; si tratta peraltro di un paradosso comprensibile, giacché i ricercatori cercano "filoni" per pubblicare ricerche originali, e cosa può fungere meglio allo scopo di una nuova categoria di pazienti? Ovvio, però, un *effetto collaterale* di questa "politica editoriale": si finisce per tendere ad attribuire alla maggioranza le caratteristiche della minoranza, che è così attraente da monopolizzare la scena.

Ecco allora che l'attribuzione di una bassa predittività all'ischemia inducibile nei malati sottoposti a terapia trombolitica (a rischio basso) sembra quasi divenire un concetto universale, trasferibile alla popolazione degli infartuati: sarebbe un grave errore. Crediamo che una verità più probabile, abbastanza testimoniata dai dati contenuti in questo articolo, sia che l'affinamento progressivo della terapia medica ha comportato una miglior cura dell'ischemia inducibile in tutte le classi di malati, sia per l'ampliamento della scelta di farmaci più adeguati (i betabloccanti in primo luogo) che tramite le procedure di rivascolarizzazione. E del resto: se numerosi studi dimostravano un'importante riduzione di mortalità con i betabloccanti, e se è vero com'è vero che abbiamo assistito nel tempo ad un'importante implementazione di questi farmaci (da meno del 10% nei primi anni '80 a più del 60% attualmente), dobbiamo stupirci forse di osservare una minore mortalità e una minore importanza dell'ischemia inducibile? Dobbiamo ritenere che l'ischemia inducibile non ha più importanza, o non invece che la stiamo semplicemente curando meglio? Dopo l'introduzione della trombolisi, quindi, la terapia medica segue canoni e principi del tutto simili a quelli dell'era pre-fibrinolisi, secondo noi giustamente: la differenza con i lustri precedenti va ricercata in una progressiva, continua (pur se lenta), corretta evoluzione delle evidenze scientifiche e dei comportamenti medici, ancora in corso.

Riassunto

La terapia medica dell'infarto miocardico si è progressivamente modificata in questi ultimi 30 anni. Il *lag phenomenon*, ovvero il tempo che è intercorso tra la comparsa di un'evidenza scientifica di rilievo e la sua adozione nella pratica medica, è stato variabile, soprattut-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

to diverso da trattamento a trattamento. È stato probabilmente brevissimo per gli inibitori dei recettori GP IIb/IIIa come pre-trattamento dei pazienti che vanno incontro ad angioplastica coronarica d'urgenza dopo un infarto, breve per gli ACE-inibitori, abbastanza breve anche per il calo dei calcioantagonisti dopo la pubblicazione di evidenze controverse; lungo invece per i farmaci più importanti, i betabloccanti. Questi ultimi farmaci, tuttavia, sono oggi impiegati abbastanza estesamente in Italia, anche se alcuni progressi debbono ancora essere compiuti: il loro uso, ristretto a meno del 10% dei malati ricoverati nei primi anni '80, attualmente supera il 60%.

Si è trattato di uno sviluppo e di un'evoluzione progressiva e continua, non suddivisa in due epoche precise; né la trombolisi ha influito in modo evidente su questo processo. L'introduzione della trombolisi ha molto più semplicemente suddiviso i malati di infarto in due categorie: quelli candidabili a questa terapia e gli "altri". Due gruppi molto diversi per caratteristiche cliniche e per prognosi: quella dei malati sottoposti a trombolisi è molto più favorevole. La grande mole di pubblicazioni su casistiche sottoposte a trombolisi rischia di ingenerare e diffondere un concetto errato: che la malattia sia oggi concettualmente diversa da ieri. Così crediamo che non sia; è probabilmente più vero sia che i concetti-guida della terapia medica del malato infartuato non sono affatto mutati nel tempo, sia che in tutti i malati la terapia medica e la rivascolarizzazione sono oggi impiegati più appropriatamente di ieri.

Parole chiave: Terapia medica; Infarto miocardico; Trombolisi; Studi clinici.

Bibliografia

1. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Results from GUSTO-I. N Engl J Med 1993, 329: 673-82.
2. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. Lancet 1993; 342: 891-4.
3. GISSI Investigators. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1: 397-402.
4. Ganz PA. Clinical trials: concerns of the patients and the public. Cancer 1990; 65: 2394-9.
5. Dixon AS. The evolution of clinical policies. Med Care 1990; 28: 201-20.
6. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ 1999; 318: 527-31.
7. Grimshaw J, Russel IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993; 342: 1317-22.
8. Maggioni AP, Tavazzi L. Related articles introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta blockers in heart failure. Heart 1999; 81: 453-4.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 349-60.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
11. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-428.
12. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al, for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med 1998; 339: 1665-71.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996; 348: 1329-39.
14. Topol EJ, Ferguson JJ, Weissman HF, et al, on behalf of EPIC Investigators. Long-term protection from myocardial ischaemic events after brief integrin beta-3 blockade with percutaneous coronary interventions. JAMA 1997; 278: 479-84.
15. EPILOG Investigators. Effects of the platelet GP IIb/IIIa receptor inhibitor abiciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-96.
16. Kleiman NS, Ohman EM, Califf NR, et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy: results of the TAMI-8 pilot study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 381-9.
17. Antman EM, Giugliano 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.
18. PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban. Results of the PARADIGM trial. J Am Coll Cardiol 1998, 32: 2003-10.
19. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al, for the IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet GP IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrelin in acute myocardial infarction. Results of randomized placebo-controlled dose-ranging trial. Circulation 1997, 95: 846-54.
20. Domenicucci S, Mazzotta G. Nuovi antiaggreganti piastrinici: costi e utilità. Infarto miocardico acuto: fisiopatologia, clinica e terapia. Firenze: Scientific Press, 1999.
21. Hialmarson A, Elmfeld D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 1981; 2: 823-7.
22. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1986; i: 57-66.
23. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction. A randomised placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199-226.
24. BHAT Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1701-14.
25. Norwegian Multicentre Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 304: 801-7.
26. AIMS Trial Study Group. Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. Lancet 1990; 335: 427-31.
27. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate vs deferred b-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Study. Circulation

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.198.21 Sat, 27 Apr 2024, 19:07:59

1991; 83: 422-37.
28. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase vs streptokinase and heparin vs no-heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990; 336: 65-71.
29. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
30. Gottlieb S, Mc Carter RJ, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 489-97.
31. Vantrimpont P, Rouleau JL, Vun CC, et al, the SAVE Investigators. Additive effects of beta-blockers to ACE-inhibitors in the SAVE study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 229-36.
32. Swedberg K, Held P, Kjekhus 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.
33. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-82.
34. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet 1995; 345: 686-7.
35. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn 6 weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 337-44.
36. Mazzotta G, Vecchio C. Angiotensin converting enzyme inhibitors during acute phase of myocardial infarct. G Ital Cardiol 1994; 24: 59-70.
37. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
38. Kingma JL,Van Gilst WH, Peel CH, et al, for the CATS Investigators. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). Eur Heart J 1994; 15: 898-907.
39. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 668-77.
40. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
41. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
42. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT-II). Am J Cardiol 1990; 66: 779-85.
43. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomised, multicenter trial. N Engl J Med 1986; 315: 423-9.
44. 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.
45. Theroux P, Gregoire J, Chin C, Pelletier G, de Guise P, Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction: Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase (DATA) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 620-8.
46. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Progress Post Thrombolysis (INTERCEPT). Circulation 1999; 99: 2486-91.
47. Muller JE, Morrison J, Stone PH, et al. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. Circulation 1984; 69: 740-7.
48. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, et al. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the TRENT study. BMJ 1986; 293: 1204-8.
49. The Israeli SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT): a randomised intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1988; 9: 354-64.
50. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effects of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomised trials. Lancet 1988; 1: 1088-92.
51. Mazzotta G, Falcidieno M, Vecchio C. The importance of the early ergometry test after a myocardial infarct in patients treated with thrombolysis and beta-blockers. G Ital Cardiol 1992; 22: 25-32.
52. Epstein SE, Palmeri ST, Patterson RE. Current concepts: evaluation of patients after acute myocardial infarction: indications for cardiac catheterization and surgical intervention. N Engl J Med 1982; 307: 1487-92.
53. Rogers WJ, Babb JD, Baim BS, et al. Selective versus routine predischarge coronary arteriography after therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1007-16.
54. Mazzotta G, Cosmi B. Qual'è il miglior test non invasivo per la valutazione dell'ischemia residua nell'infarto miocardico acuto? Infarto miocardico acuto: fisiopatologia, clinica e terapia. Firenze: Scientific Press, 1998.
55. The Multicenter Postinfarction Trial Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309: 331-6.
56. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, et al. Assessment of global and regional left ventricular performance at rest and during exercise after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Study. Am J Cardiol 1992; 69: 1-9.
57. Villella A, Maggioni AP, Villella M, et al, on behalf of the GISSI-2 Investigators. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. Lancet 1995; 346: 523-9.
58. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al, on behalf of the DANAMI Study Group. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 748-55.