

**FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA**  
**Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri**  
**Società Italiana di Cardiologia**

## Documento di Consenso

# **Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità**

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (11): 1127-1164)

© 2002 CEPI Srl

Questo Documento è stato approvato dal Consiglio Direttivo della Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) nel mese di ottobre 2002. In caso di citazione la Federazione Italiana di Cardiologia gradirebbe il seguente formato: Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, Ferrari R, Greco C, Zardini P, Antonucci D, Barsotti A, Crea F, Klugmann S. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) Documento di Consenso. Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 1127-64.

Questo Documento è disponibile sui siti web dell'ANMCO all'indirizzo [www.anmco.it](http://www.anmco.it), della SIC all'indirizzo [www.sicardiologia.it](http://www.sicardiologia.it) e dell'Italian Heart Journal all'indirizzo [www.italheartj.org](http://www.italheartj.org). Per ottenere copie del Documento edite a stampa si prega di contattare l'Ufficio Editoriale dell'*Italian Heart Journal* all'indirizzo [www.italheartj.org](http://www.italheartj.org).

### PREMESSA

Questo Documento, promosso dalla Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) è rivolto agli operatori tecnici coinvolti nella cura del paziente con infarto miocardico acuto (IMA) e tratto ST elevato persistente (essenzialmente Cardiologi e Medici del Sistema di Emergenza-Urgenza Territoriale) ed ai Decisori Pubblici impegnati nella programmazione sanitaria.

Il Documento di Consenso non sostituisce le linee guida cliniche su questo specifico tema emanate dall'ANMCO, dalla SIC e dalla Società Europea di Cardiologia. Si integra, invece, con le specifiche linee guida cliniche con l'obiettivo di assistere gli operatori tecnici ed i Decisori Pubblici italiani nell'elaborazione, nelle varie realtà assistenziali regionali, di appropriati percorsi diagnostico-terapeutici da inserire tra i livelli essenziali di assistenza omogeneamente disponibili ed accessibili su tutto il territorio nazionale.

### CAPITOLO 1

#### EPIDEMIOLOGIA CLINICA

#### E MODELLI ORGANIZZATIVI

#### Introduzione

La vera storia naturale e l'impatto epidemiologico dell'IMA risultano difficili da stabilire per una serie di motivi: il frequente sviluppo di un IMA silente, il realizzarsi in molti casi di eventi mortali preospedalieri, i diversi modi di classificare gli eventi<sup>1-3</sup>.

La mortalità intraospedaliera per IMA si è ridotta negli ultimi anni<sup>2-5</sup> e si è passati da un 25-30% degli anni '60<sup>2</sup> ad un 18% negli anni '80<sup>3</sup> fino ad arrivare ad una mortalità attualmente del 5-6% negli ultimi grandi trial<sup>4</sup>. Al contrario, i decessi in fase preospedaliera, che possono arrivare fin oltre il 50% della mortalità globale per IMA, non sono per niente diminuiti<sup>2-7</sup>.

Pertanto, gli obiettivi prioritari per un'appropriata gestione nella comunità dei pazienti con IMA sono rappresentati da:

- aumentare il numero di pazienti con IMA che arrivano vivi in ospedale;
- arrivare il più precocemente possibile ad un'adeguata terapia di reperfusionazione, tenendo conto che sia la mortalità che la quantità di tessuto miocardico che può venir salvato sono direttamente proporzionali ai tempi di intervento.

Questi obiettivi possono essere raggiunti realizzando:

- un'efficace rete di intervento sul territorio in grado di ridurre i tempi di intervento preospedalieri ed una precoce stratificazione dei malati, che non può prescindere da un importante coinvolgimento della comunità in cui si viene ad operare;
- un miglioramento della qualità dei percorsi delle cure intraospedaliere con la possibilità, attraverso un'organizzazione codificata, di trasferire rapidamente i malati a rischio elevato dagli ospedali di primo soccorso alle strutture dotate dei presidi terapeutici (interventistica coronarica, bypass aortocoronarico) più adatti per il singolo paziente.

Analizzeremo quindi:

- i dati di epidemiologia dell'IMA oggi a disposizione, anche per quanto riguarda la realtà italiana;

- l'organizzazione ed i soggetti necessari a creare un'efficace rete di intervento a livello territoriale;
- i percorsi intra ed extraospedalieri che devono essere necessariamente integrati ed armonizzati.

### **Epidemiologia clinica dell'infarto miocardico acuto**

Sono pochi gli studi epidemiologici che considerano la realtà italiana nella sua globalità; tra questi è da considerare lo studio clinico osservazionale EARISA (Epidemiologia dell'Assorbimento di Risorse nell'Ischemia, Scompenso e Angina), condotto dall'ANMCO, che aveva anche il compito di definire alcune caratteristiche dell'epidemiologia dell'IMA in Italia<sup>8</sup>.

Facevano parte dello studio tutti i pazienti (n = 6030) dimessi dalle strutture cardiologiche partecipanti (308 in 287 ospedali) nel periodo 12-23 febbraio 1996. I pazienti dimessi con diagnosi di IMA erano 1523 (23%) con una mortalità intraospedaliera del 6.2%.

Da segnalare che a livello nazionale nel 1995 (dati del Ministero della Salute) solo il 60% dei casi era stato dimesso da strutture cardiologiche (Unità di Terapia Intensiva Coronarica-UTIC + Divisioni di Cardiologia) e, secondo il Ministero della Salute, i dati di mortalità erano stati:

- 10.7% (4112 su 38 342) per i pazienti ricoverati presso le Unità Operative dotate di UTIC e Divisioni di Cardiologia;
- 17.4% (4382 su 25 183) per i pazienti ricoverati presso altre Unità Operative.

Nello studio EARISA l'11% (n = 38) degli ospedali era dotato solo della degenza ordinaria (tipo I), nel 61% (n = 213) degenza ordinaria e UTIC (tipo II), nel 16% (n = 56) degenza ordinaria, UTIC ed Emodinamica (tipo III), nel 12% (n = 43) degenza ordinaria, UTIC, Emodinamica e Cardiochirurgia (tipo IV).

Per quanto riguarda la trombolisi questa è stata effettuata solo nel 29% dei casi mentre le altre procedure di rivascularizzazione sono state effettuate nel 3.3% dei casi (angioplastica coronarica-PTCA 3%, bypass aortocoronarico 0.3%).

Le scelte terapeutiche in questo studio sono state determinate più dalle caratteristiche delle strutture che dalla tipologia dei pazienti; ciò è stato confermato dal fatto che la percentuale di soggetti senza ischemia sottoposti a coronarografia e a rivascularizzazione è stata negli ospedali di tipo IV del 28 e del 12% rispettivamente; ben superiore a quella dei pazienti con ischemia ricoverati in quelli di tipo II (rispettivamente dell'11 e dello 0%).

L'analisi dell'EARISA, registro italiano, viene in gran parte confermata anche dal NRMII 2 registro nordamericano<sup>9</sup> condotto in 1506 ospedali su 305 812 pazienti. Gli ospedali erano stati divisi a seconda della possibilità di eseguire delle procedure invasive: nessuna procedura possibile (25.2%), coronarografia (25.2%), PTCA (7.4%), chirurgia coronarica (39.2%).

La proporzione di pazienti che hanno ricevuto una terapia ripercussiva andava dal 32.5 al 35.9% nelle varie tipologie di ospedali mentre, tra coloro che hanno ricevuto una trombolisi, il tempo tra l'arrivo in ospedale e quello di somministrazione del farmaco è andato dai 42 ai 45 min. Le caratteristiche dei pazienti al ricovero non differivano per le varie strutture, mentre il tipo di approccio coronarografia e PTCA è stato condizionato principalmente dal profilo dell'ospedale; la frequenza della coronarografia, ad esempio, andava dal 32.9% negli ospedali dotati della sola angiografia al 64.9% in quelli che avevano anche la possibilità di eseguire un bypass aortocoronarico. La mortalità a 90 giorni, corretta per il profilo di rischio iniziale, infine, non è stata significativamente diversa nei diversi profili di ospedali.

Un registro francese<sup>10</sup> analizza quanto è successo in 312 Centri cardiologici nel novembre 1995; in questo lasso di tempo sono stati ricoverati 2152 pazienti con infarto acuto (definito come ricovero per IMA che si è realizzato in meno di 48 ore dall'inizio dei sintomi). Solo 721 (34%) sono stati sottoposti ad una ripercussione, farmacologica o meccanica. I pazienti non rivascularizzati erano significativamente più vecchi, con una maggior percentuale di diabetici, ipertesi, con una storia di precedente IMA o di accidente cerebrovascolare.

L'analisi dell'epidemiologia dell'IMA è stata analizzata nello studio di due decenni (1975-1995) condotto sulla popolazione metropolitana di Worcester (Massachusetts) ed è basata sulla prima e seconda diagnosi di dimissione di tutti e 16 gli ospedali dell'area<sup>11</sup>. L'incidenza di ricoveri per IMA non si è sostanzialmente modificata dal 1985 al 1995. I pazienti ricoverati negli anni più recenti sono significativamente più vecchi, includono un numero maggiore di donne, di diabetici, di ipertesi, di pazienti con accidenti cerebrovascolari nell'anamnesi e di infarti non-Q. La sopravvivenza in ospedale cresce a sua volta proporzionalmente negli anni più recenti: la mortalità era del 17.8% nel periodo 1975-1978 contro l'11.7% nel periodo 1993-1995.

Le donne, comunque, che si ricoverano per un IMA<sup>12</sup> sono, rispetto agli uomini, più anziane, con maggiori fattori di rischio (diabete, ipertensione) con una maggiore frequenza di una storia di arteriopatia, di stroke, di demenza. Arrivano in ospedale più tardi rispetto agli uomini e più difficilmente ricevono una terapia trombolitica. Vanno incontro, infine, con maggior frequenza a complicanze anche gravi all'interno del ricovero (shock cardiogeno, broncopolmonite, accidenti cerebrovascolari, reinfarto).

I dati dello studio MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) e dello studio MIR (Myocardial Infarction Registry), entrambi svoltisi in Germania dal 1994 al 1998 sono stati aggregati<sup>13</sup>. Sono stati individuati pazienti senza controindicazioni alla trombolisi trattati o con lisi (n = 8733) o con PTCA (n = 1385) entro 12 ore dall'inizio dei sintomi. Mentre la mortalità intraospedaliera dei pazienti trombolisati è rimasta stabile nel tempo (da 10.2% nel 1994 a 12.7% nel 1998)

quella dei pazienti trattati con PTCA si è ridotta: da 13.9% nel 1994 a 3.8% nel 1998. In un'ulteriore analisi, sempre dello stesso pool di malati<sup>14</sup>, il miglioramento della mortalità con la PTCA si è realizzato in tutti le classi di pazienti analizzate e quindi non è influenzato dalle caratteristiche individuali (come sesso, età, sede dell'infarto, ecc.). Il vantaggio comunque risulta maggiore quanto più alta è la mortalità attesa per il singolo paziente.

Si è appena conclusa infine l'elaborazione dei dati del quarto registro americano sull'IMA (NRFMI 4) (Chiarrella F., comunicazione personale 2002). Anche se i dati che ne derivano non possono venir trasferiti in maniera acritica nella nostra realtà, ne derivano alcuni, ulteriori elementi di riflessione. Questo registro, che raccoglie dati che riguardano le modalità di trattamento dell'infarto nell'anno 2000 e che può essere anche confrontato, con quelli che lo hanno preceduto (NRFMI 1, 2 e 3 dal 1990), raccoglie informazioni da circa il 25% degli ospedali per acuti degli Stati Uniti. Quasi il 50% dei pazienti ricoverati ha più di 71 anni e il numero delle donne è ulteriormente cresciuto e tocca ormai il 40% della totalità dei casi (contro il 38.1 ed il 35.2% rispettivamente del primo registro). Nonostante l'aumentato peso epidemiologico dei malati con IMA la durata della degenza sfiora ormai i 5 giorni (contro i 9 del primo registro) ed è < 5 giorni nei pazienti rivascolarizzati. Il numero degli IMA con tratto non-ST sopraslivellato raggiunge quasi quello del tratto ST sopraslivellato. La percentuale di pazienti rivascolarizzati in qualche modo non si è modificata dal 1990 e rimane attorno al 30% (raggiunge il 40% negli infarti con tratto ST sopraslivellato) con un aumento relativo degli interventi percutanei ed una riduzione del trattamento con trombolitici. Nella quasi totalità dei pazienti trattati con PTCA si è impiantato almeno uno stent coronarico (87%) e praticamente tutti sono stati trattati con un anti-IIb/IIIa o prima o dopo la procedura.

Lo studio GRACE infine (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>15</sup> che ha raccolto i dati di 94 ospedali in 14 paesi dal 1999 e che è una fotografia di quella che è la pratica clinica corrente nei pazienti con una sindrome coronarica acuta ha ribadito che un 28.8% di pazienti con IMA con tratto ST sopraslivellato non riceve una terapia ripercussiva.

In conclusione, sia nel nostro paese che nel mondo occidentale, a parità di numero di ricoveri rispetto al passato sono aumentate significativamente l'età dei pazienti con IMA e la presenza di patologie associate che aggravano la prognosi (diabete, arteriopatie ostruttive, precedenti episodi cerebrovascolari). Il numero di donne ricoverate per IMA è anch'esso cresciuto. Una fetta importante di pazienti ancora oggi non viene sottoposta ad una terapia ripercussiva (farmacologica o meccanica). Il percorso diagnostico-terapeutico del malato con IMA non viene ad essere condizionato tanto dal rischio clinico quanto dalle *facilities* (possibilità di eseguire una coronarografia, una PTCA, un intervento di bypass aortocoronarico) dell'ospedale in cui viene ricoverato. Vi sono dei dati che fanno pensare che mentre la mor-

talità dopo trombolisi è rimasta imm modificata nel tempo, la PTCA primaria con l'aumentare dell'esperienza degli operatori e il miglioramento nei materiali (in particolare l'uso sempre più esteso degli stent coronarici) ed il progredire della terapia farmacologica associata (in particolare l'impiego degli anti-IIb/IIIa) ha oggi una mortalità significativamente inferiore che in passato.

I miglioramenti terapeutici, infine, mentre hanno migliorato di molto la mortalità intraospedaliera per IMA non hanno modificato in alcun modo la prognosi e gli eventi dei malati nella fase preospedaliera dove si concentra la mortalità maggiore. Questa fetta dell'iceberg IMA è ancora oggi non completamente conosciuta come dimensioni e come storia naturale.

### Organizzazione preospedaliera nel trattamento dell'infarto miocardico acuto

Il periodo di tempo più critico nell'IMA è la sua fase più precoce. La morte di metà dei pazienti con IMA si realizza nella fase preospedaliera. Più precoci inoltre sono gli interventi di rivascolarizzazione, maggiore risulta il beneficio. L'analisi degli studi, in cui più di 6000 pazienti erano stati randomizzati ad una fibrinolisi preospedaliera, ha dimostrato un significativo beneficio nel trattamento molto precoce (con una riduzione della mortalità dal 15 al 20%)<sup>16-18</sup>. In un'altra metanalisi basata su 22 trial<sup>19</sup> la maggiore riduzione della mortalità si è realizzata quando i pazienti sono stati trattati con fibrinolisi nelle prime 2 ore dell'infarto (44 vs 20% di quelli trattati più tardivamente).

Nelle Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care<sup>7</sup>, viene consigliato l'impiego della fibrinolisi preospedaliera quando il tempo di trasporto del paziente con IMA è > 60 min.

**Raccomandazioni del panel. Una rete territoriale per il trattamento precoce dell'IMA non può essere elaborata e "fotocopiata" in un'unica versione, valida per tutto il territorio nazionale. Esperienze anche positive, molte volte non possono essere esportabili per la diversa orografia del territorio, per la diversità dei mezzi a disposizione, le diversità sociali, ecc.**

**Appare comunque prioritario che la strategia debba essere messa in atto con la stessa metodologia e con i medesimi presupposti su tutto il territorio nazionale.**

**L'organizzazione dovrebbe essere rivolta per lo meno ad una realtà provinciale e ad essa devono afferire tutta una serie di attori. In primo luogo l'autorità pubblica, a livello regionale o provinciale, che dovrebbe farsi carico di promuovere e coordinare una Commissione Territoriale Permanente per la selezione di appropriate strategie di intervento per i pazienti con IMA, e di elaborare uno specifico e condiviso documento organizzativo.**

Esistono già degli esempi a riguardo, nella Regione Piemonte, nella Regione Lombardia e nella Regione Emilia Romagna. Dovrebbero far parte di questa Commissione Permanente: tutti i Responsabili delle strutture cardiologiche inserite nello stesso bacino di utenza ed i Responsabili del Sistema 118, una componente indispensabile che agisce a livello territoriale. L'iniziativa dell'autorità pubblica, prevista anche dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia, dovrebbe essere sollecitata dai rappresentanti regionali della Federazione Italiana di Cardiologia. In una fase successiva dovrà essere preso in considerazione il coinvolgimento in questo progetto anche dei medici di Medicina Generale.

Questa Commissione Territoriale Permanente dovrà elaborare un documento organizzativo che definisca le modalità assistenziali ed i possibili ed appropriati percorsi diagnostico-terapeutici da realizzare nel proprio ambito territoriale per i pazienti con IMA.

### **Modello organizzativo della Commissione Territoriale Permanente per l'infarto miocardico acuto e traccia del documento organizzativo**

Le Autorità Regionali suddividono il territorio in aree omogenee e unitarie dal punto di vista organizzativo per quanto riguarda viabilità, copertura da parte dei servizi d'emergenza (ambulanze del 118) e abituali collegamenti in rete delle strutture e dei servizi cardiologici. Tali aree corrispondono in genere alle province.

In ciascun territorio viene costituita una Commissione in cui siano rappresentate tutte le competenze necessarie per l'assistenza dei pazienti con IMA. La Commissione elabora un documento organizzativo sulla base di una traccia specifica e dei criteri forniti di seguito.

#### Composizione e compiti della Commissione Territoriale Permanente. Fanno parte della Commissione:

- i Responsabili (o loro delegati) delle strutture cardiologiche con UTIC;
- i Responsabili (o loro delegati) delle strutture assistenziali con competenze cardiologiche che ricoverano pazienti con IMA;
- i Responsabili (o loro delegati) dei Laboratori di Emodinamica;
- il Responsabile (o un suo delegato) del Centro di coordinamento delle ambulanze del territorio (118);
- un Rappresentante dell'Autorità Sanitaria Regionale.

La Commissione ha i seguenti compiti:

- analizzare la realtà del proprio territorio identificando: le strutture esistenti, l'organizzazione operativa esistente, i punti "critici";
- definire le proprie modalità organizzative appropriate per il trattamento dell'IMA;
- elaborare un documento sintetico in cui riportare l'analisi della realtà assistenziale del proprio territorio, criteri per le scelte e modalità organizzative adottate.

Struttura del documento organizzativo. Il documento organizzativo dovrà essere costituito dai seguenti punti:

Finalità. Incremento del numero dei pazienti con IMA sottoposti a trattamento di rivascolarizzazione; riduzione dei tempi di trattamento; definizione del trattamento ottimale in relazione alle risorse disponibili o attivabili nel territorio di competenza.

Le modalità per raggiungere le finalità elencate sono rappresentate da: anticipare il punto/momento decisionale; anticipare l'inizio del trattamento; saltare i passaggi inutili.

Analisi della situazione del territorio. Dovranno essere identificati: strutture esistenti: unità coronariche; altri presidi con funzioni cardiologiche di I livello; Laboratori di Emodinamica di riferimento; Cardiochirurgie di riferimento.

Organizzazione esistente: rete delle ambulanze; criteri di smistamento dei pazienti; tipi di collegamento fra ambulanze, Pronto Soccorso e Unità Coronariche; modalità di attivazione del Laboratorio di Emodinamica.

Punti critici: capacità diagnostica e terapeutica delle ambulanze del 118; conflitti di competenza tra cardiologi e medici delle ambulanze e del Pronto Soccorso; ritardi diagnostici; ritardi nei trasferimenti.

L'analisi del territorio deve prevedere la valutazione dei presidi disponibili e definire l'Unità Coronarica e il Laboratorio di Emodinamica cui fare riferimento per ciascun punto del territorio in cui si trovino pazienti con IMA.

Percorsi. Per ciascun punto del territorio in cui viene preso in carico il paziente con IMA dovranno essere definiti i percorsi in relazione al modello organizzativo adottato e ai relativi interventi terapeutici previsti in funzione della stratificazione prognostica dei pazienti e del tempo di trasferimento.

- Ambulanza → UTIC.
- Ambulanza → Emodinamica.
- Ambulanza → UTIC "periferica" → Emodinamica di riferimento (PTCA facilitata).

Tempi di trasferimento. Nel documento devono essere definiti il tempo al di sotto del quale per i pazienti ad alto rischio (o per tutti i pazienti) è previsto il trasferimento diretto presso il Laboratorio di Emodinamica ed il tempo al di sopra del quale si adotta il modello organizzativo di passaggio per la più vicina UTIC per il trattamento trombolitico (con eventuale successivo invio per PTCA di salvataggio) o per un trattamento ripercusivo [ad esempio inibitore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa] prima del trasferimento al Laboratorio di Emodinamica.

Punti decisionali. Per ciascun ambito territoriale dovranno essere esaminate e definite le sedi e le caratteristiche dei punti decisionali in cui sulla base dell'ECG e di un rapido inquadramento clinico del paziente si sta-



bilisca il più idoneo percorso terapeutico: domicilio; ambulanza del 118; Pronto Soccorso; Unità Coronarica.

Possono essere considerati punti decisionali anche il domicilio e l'ambulanza ma è necessario che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- possibilità di eseguire un ECG a 12 derivazioni;
- disponibilità di un medico competente per interpretare l'ECG o trasmissione dell'ECG all'UTIC di riferimento o ad un Centro di coordinamento per la lettura dell'ECG;
- capacità di inquadramento clinico del paziente (dolore stenocardico, pressione arteriosa, segni di bassa portata, controindicazioni alla trombolisi, ecc.).

Per l'ambulanza deve essere considerato il grado di supporto al paziente (capacità di assicurare il BLS-D ed ACLS) e la possibilità che, oltre a un punto decisionale, l'ambulanza possa diventare sede del primo trattamento ripercussivo (fibrinolisi o inibitore della GP IIb/IIIa e altre terapie complementari).

**Elementi di scelta del percorso terapeutico.** La scelta del percorso terapeutico va effettuata tenendo conto delle caratteristiche dell'organizzazione disponibile e del quadro clinico del paziente sulla base della quale eseguire una stratificazione del rischio.

a) Tempo dall'insorgenza del dolore:

- > 12 ore → Centro di I o II livello;
- > 6 e < 12 ore → criterio di preferenza per l'invio in Emodinamica (specie per i pazienti ad alto rischio);
- < 6 ore → stratificazione prognostica (PTCA nei pazienti ad alto rischio).

b) Rischio-severità del quadro clinico ed ECG:

- complicanze "meccaniche" → Centro di IV livello (Cardiochirurgia);
- shock e controindicazioni alla trombolisi → Emodinamica;
- rischio elevato: tempo per l'Emodinamica < 1 ora (2-3 ore) → Emodinamica (± inibitore GP IIb/IIIa); tempo per l'Emodinamica > 1 ora (2-3 ore) → Centro di I o II livello → Trombolisi → Emodinamica per PTCA in caso di trombolisi inefficace;
- rischio medio-basso: Centro di I o II livello → Trombolisi → Emodinamica per eventuale PTCA in caso di trombolisi inefficace, da valutare nel singolo caso.

c) Tempo di trasporto al Laboratorio di Emodinamica.

d) Criteri di stratificazione prognostica (definire la combinazione di criteri adatta alla propria realtà): età > 75 anni; pressione sistolica ≤ 100 mmHg e frequenza cardiaca > 100 b/min; TIMI risk score ≥ 5; infarto anteriore/esteso (≥ 4 derivazioni con tratto ST sopraslivellato); precedente infarto eterosede; precedente by-pass aortocoronarico.

**Terapia medica.** Devono essere definiti protocolli di terapia medica ottimale per il paziente nelle varie situazioni in relazione al percorso diagnostico-terapeutico adottato.

**Angioplastica coronarica.** Devono essere analizzate e definite le caratteristiche del Laboratorio di Emodina-

mica presso cui vengono eseguite le PTCA primarie, facilitate o di salvataggio:

- volume di attività annuale per il Centro e per ciascun primo operatore;
- numero di PTCA eseguite nell'IMA;
- pronta disponibilità 24 ore su 24, 7 giorni su 7;
- uso abituale del contropulsatore aortico;
- esperienza nella gestione delle emergenze;
- disponibilità di un anestesista-rianimatore.

**Percorsi dopo la terapia ripercussiva.** Nel documento devono essere definiti i percorsi dei pazienti dopo il trattamento ripercussivo e in particolare dopo la PTCA nei pazienti inviati da altro Centro. Deve essere definito il tempo di permanenza presso l'Unità Coronarica del Centro di riferimento o l'eventuale ritrasferimento diretto in relazione alle condizioni cliniche del paziente.

**Modalità di monitoraggio e controllo.** Dovranno essere definiti gli strumenti per valutare l'applicazione e i risultati del protocollo adottato, ad esempio mediante un registro continuativo o per periodi limitati, che preveda di analizzare:

- caratteristiche dei pazienti per gruppi e classi di rischio;
- percorsi diagnostico-terapeutici;
- tempi di diagnosi, trasporto, trattamento e trasferimento;
- risultati (complicanze, mortalità, reinfarto, tempo di ricovero, ecc.) in relazione a classe di rischio e ai percorsi diagnostico-terapeutici.

### Possibili modelli organizzativi

Possono essere rappresentati da:

- solo trombolisi per tutti i pazienti con IMA (modello ormai insufficiente);
- PTCA primaria per i pazienti con shock cardiogeno e per quelli con controindicazioni alla trombolisi (modello "minimo" da garantire ovunque);
- PTCA di salvataggio per pazienti con trombolisi inefficace (modello "minimo" da garantire ovunque);
- PTCA primaria per pazienti con IMA ad alto rischio (modello standard da implementare progressivamente in tutta Italia);
- PTCA primaria per tutti i pazienti con IMA (modello attuabile in poche realtà).

Possibili integrazioni possono essere rappresentate da: trombolisi preospedaliera; facilitazione alla PTCA in ambulanza o in Centro periferico mediante trattamento con inibitori della GP IIb/IIIa.

**Modelli organizzativi intraospedalieri. Ospedale dotato di Cardiologia ma senza Unità di Terapia Intensiva Coronarica (I livello).** È necessario che sia presente un protocollo organizzativo che permetta al livello del Pronto Soccorso un esame clinico mirato, un ECG a 12 deriva-

zioni. Una pronta reperibilità cardiologica deve permettere una consulenza cardiologica entro 30 min dall'arrivo in ospedale del paziente con una sintomatologia dolorosa toracica acuta di sospetta origine ischemica.

Deve essere disponibile un'area dedicata che permetta una rapida monitorizzazione del paziente, la somministrazione di ossigeno e dove sia possibile ottenere un accesso venoso centrale.

In caso di una sintomatologia che dura da meno di 12 ore, in assenza di controindicazioni deve essere possibile eseguire una trombolisi in questa area dedicata sotto il diretto controllo del cardiologo.

Nel caso la sintomatologia dolorosa sia presente da un tempo  $\leq 6$  ore e vi sia un infarto esteso (tratto ST sopraslivellato di 0.1 mV in 4 o più derivazioni) o vi siano controindicazioni alla trombolisi, particolarmente se coesistano segni di deterioramento emodinamico o se l'infarto viene considerato ad alto rischio, prendere in considerazione il trasferimento del paziente in un ospedale dotato di un programma consolidato di PTCA primaria nell'IMA se quest'ultimo è raggiungibile in non più di 180 min (The Danish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction; Atlanta, GA, American College of Cardiology 2002, dati non pubblicati). La terapia di supporto (metà dose di trombolitico, eventuale associazione con anti-GP IIb/IIIa, la somministrazione di solo anti-GP IIb/IIIa) va concordata con il Centro dotato di Emodinamica Interventistica.

In caso di dolore toracico  $> 6$  e  $< 12$  ore o infarto non esteso, trombolisi entro 30 min dall'ingresso del paziente in ospedale con monitorizzazione continua. Se dopo 60-90 min dall'inizio della trombolisi persistono segni di ischemia in atto o viene documentato un deterioramento emodinamico considerare il trasferimento presso un Centro in grado di eseguire una rivascolarizzazione meccanica del paziente.

I pazienti con shock cardiogeno dovrebbero essere trasferiti il più rapidamente possibile presso un Centro in grado di eseguire sia una rivascolarizzazione meccanica che una rivascolarizzazione chirurgica (Centro di IV livello).

Il trasferimento di un paziente da un ospedale all'altro deve essere fatto secondo protocolli condivisi e con accordi formalizzati.

Ospedale dotato di Unità di Terapia Intensiva Coronarica (II livello). È necessario che sia presente un protocollo organizzativo che permetta al livello del Dipartimento di Emergenza-Accettazione un esame clinico mirato, un ECG a 12 derivazioni interpretato ed una consulenza cardiologica entro 10 min dall'arrivo in tutti i pazienti con una sintomatologia dolorosa toracica acuta di sospetta origine ischemica.

Deve essere disponibile un'area dedicata che permetta una rapida monitorizzazione ECG del paziente, la somministrazione di ossigeno e dove sia possibile ottenere un accesso venoso centrale.

In caso di diagnosi di IMA in evoluzione con una sintomatologia dolorosa che dura da meno di 12 ore ed in assenza di controindicazioni deve essere possibile eseguire una trombolisi entro 30 min dall'arrivo del paziente.

Nel caso la sintomatologia dolorosa sia presente da un tempo  $\leq 6$  ore e vi sia un infarto esteso (tratto ST sopraslivellato di 0.1 mV in 4 o più derivazioni) o vi siano controindicazioni alla trombolisi, particolarmente se coesistano segni di deterioramento emodinamico o se l'infarto viene considerato ad alto rischio, prendere in considerazione il trasferimento del paziente in un ospedale dotato di un programma consolidato di PTCA primaria nell'IMA se quest'ultimo è raggiungibile in non più di 180 min. La terapia di supporto (metà dose di fibrinolitico, eventuale associazione con inibitore della GP IIb/IIIa, la somministrazione di solo anti-GP IIb/IIIa) va concordata con il Centro dotato di Emodinamica Interventistica.

Dolore toracico  $> 6$  e  $< 12$  ore o infarto non esteso, trombolisi entro 30 min dall'ingresso del paziente in ospedale con monitorizzazione continua in UTIC. Se dopo 60-90 min dall'inizio della trombolisi persistono segni di ischemia in atto o viene documentato un deterioramento emodinamico considerare il trasferimento presso un Centro in grado di eseguire una rivascolarizzazione meccanica del paziente.

I pazienti con shock cardiogeno dovrebbero essere trasferiti il più rapidamente possibile presso un Centro in grado di eseguire sia una rivascolarizzazione meccanica che una rivascolarizzazione chirurgica (Centro di IV livello).

Il trasferimento di un paziente da un ospedale all'altro deve essere fatto secondo protocolli condivisi e con accordi formalizzati.

Ospedale dotato di Emodinamica Interventistica (III livello). Le strutture cardiologiche dello stesso territorio in grado di eseguire PTCA primaria nell'IMA, dovrebbero essere in collegamento tra loro, avere protocolli scritti condivisi di intervento, ed essere in costante comunicazione con il 118 regionale.

Deve essere in atto un servizio di reperibilità per le emergenze emodinamiche, attivo 24 ore su 24 continuativo durante l'anno. Gli operatori medici e non devono essere in grado di arrivare entro 30 min dalla chiamata da casa. Durante il giorno, in caso di emergenza una Sala di Emodinamica deve essere disponibile entro 20 min dalla chiamata. Il tempo che intercorre tra l'arrivo in ospedale e la prima dilatazione coronarica non dovrebbe superare i 60 min e deve essere annotato per ogni paziente.

Nel Dipartimento di Emergenza il primo ECG a 12 derivazioni deve essere eseguito entro 10 min dall'arrivo in Pronto Soccorso del malato.

In caso di infarto esteso con compromissione emodinamica o se vi sono controindicazioni alla trombolisi il paziente va inviato immediatamente in Sala di Emodinamica.

In caso di infarto non esteso con dolore che dura da meno di 12 ore entro 30 min dall'arrivo in ospedale va iniziata terapia trombolitica. Nel caso non vi siano segni di riperfusione dopo 60-90 min e persista o ricompaia dolore toracico, sopravvengano segni di impegno emodinamico il paziente dovrebbe essere avviato ad una PTCA di salvataggio.

Nel caso, in un paziente di 75 anni o meno, siano presenti delle complicanze meccaniche dell'IMA (insufficienza mitralica acuta, difetto interventricolare) oppure il malato sviluppi uno shock cardiogeno si dovrebbe attivare un trasferimento ad un Centro di IV livello dotato di Cardiochirurgia che abitualmente effettua lo "standby" per la struttura inviante.

Ospedale dotato di Cardiochirurgia (IV livello). Deve essere presente un servizio di reperibilità per le emergenze della Sala Cardiochirurgica 24 ore su 24. La Sala Cardiochirurgica deve essere in grado di essere attiva per l'emergenza dopo non più di 60 min dalla chiamata.

Entro 60 min dall'arrivo in ospedale il paziente dovrebbe essere in grado di arrivare all'intervento di bypass aortocoronario, fatte salve le evenienze previste negli ospedali di I e II livello, in caso di: assenza di controindicazioni ad un intervento di bypass aortocoronario; età  $\leq$  75 anni; dolore toracico da non più di 12 ore ed in presenza di: a) grave compromissione emodinamica ed anatomia non suscettibile di un intervento percutaneo; b) persistente o ricorrente ischemia ed anatomia non suscettibile di un intervento percutaneo; c) nel caso siano presenti delle complicanze meccaniche dell'IMA non controllabili in altra maniera (inotropi, vasodilatatori, contropulsazione aortica); d) PTCA fallita e persistente ischemia e/o instabilità emodinamica con anatomia suscettibile di intervento di bypass aortocoronario.

## Bibliografia

1. 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.
2. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, Scott PJ. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974; 36: 786-90.
3. Kuch B, Bolte HD, Hoermann A, Meisinger C, Loewel H. What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs clinical view. *Eur Heart J* 2002; 23: 714-20.
4. Wong CK, White HD. Has the mortality rate from acute myocardial infarction fallen substantially in recent years? *Eur Heart J* 2002; 23: 689-92.
5. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 698-706.
6. Lincoff AM. The GUSTO-V clinical trial. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (Suppl A): 21A-30A.
7. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2000; 102 (Suppl I): I172-I203.
8. EARISA. Studio sull'Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso ed Aritmie. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 3-54.
9. Rogers WJ, Canto JG, Barron HV, Boscarino JA, Shoultz DA, Every NR. Treatment and outcome of myocardial infarction in hospitals with and without invasive capability. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 371-9.
10. Danchin N, Vaur L, Genés N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
11. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1533-9.
12. Gan SC, Beaver S, Houck PM, et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000; 343: 8-15.
13. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-71.
14. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-35.
15. Eagle K. Lessons from GRACE: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl E): E24-E31.
16. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.
17. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-46.
18. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
19. 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.

## CAPITOLO 2 STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

### Introduzione

La stratificazione del rischio nei pazienti con sindrome coronarica acuta e ST elevato persistente (STEMI) è fondamentale per determinare la prognosi, scegliere il trattamento terapeutico e fornire informazioni al paziente ed ai suoi familiari. Il problema cardine attorno a cui ruota la capacità di predire la prognosi di questi pazienti è rappresentato dall'identificazione della

quantità di massa miocardica in stato di grave ischemia ed al rischio di definitiva morte cellulare dovuta all'occlusione persistente del vaso coronarico correlato all'infarto (IRA). Tale concetto fisiopatologico, fondamentale in linea teorica, è però tutt'altro che di facile attuazione nella pratica clinica quotidiana, poiché non esistono mezzi che aiutino a stimare con facilità, rapidità e precisione la quota di miocardio a rischio e/o le dimensioni finali dell'infarto.

Storicamente, numerosi elementi sono stati presi in considerazione a fini prognostici, tra i quali l'età, la sede ECG di STEMI all'ingresso, l'alterazione dei parametri emodinamici quali la pressione sistolica e la frequenza cardiaca e l'allargamento dell'ombra cardiaca alla radiografia del torace<sup>1</sup>. In verità, molti di essi si sono dimostrati fondamentali per la stratificazione di rischio dei pazienti con STEMI anche nell'era trombolitica<sup>2</sup>. Malgrado la loro comprovata utilità nell'identificare i pazienti ad alto e basso rischio, tali parametri sono stati però scarsamente utilizzati sia nei trial clinici randomizzati per valutare l'efficacia delle nuove strategie terapeutiche nel ricanalizzare l'IRA che nella pratica clinica quotidiana. Di recente, nuovi parametri biochimici si sono resi disponibili per la stratificazione del rischio in aggiunta ai parametri tradizionali che sono stati, a loro volta, riuniti per la formulazione di score di rischio che, pur basandosi su una complessa metodologia statistica, risultino facilmente utilizzabili al letto del paziente con STEMI. L'applicabilità clinica e l'efficacia di questi nuovi metodi di stratificazione resta in attesa di validazione prospettica nella realtà clinica quotidiana.

### **Quadro fisiopatologico dell'infarto miocardico acuto**

Patogenesi dell'infarto miocardico acuto. Le sindromi coronariche acute sono, nella maggior parte dei casi, conseguenti ad una riduzione improvvisa del flusso ematico coronarico causata da una lesione aterosclerotica con trombosi sovrapposta, con o senza concomitante vasocostrizione<sup>3</sup>. La presentazione clinica e la prognosi dipendono dalla localizzazione dell'ostruzione e dalla severità e durata dell'ischemia cardiaca. Nei pazienti con STEMI prevalgono i fenomeni trombotici occlusivi e persistenti; dai due terzi ai tre quarti dei trombi coronarici fatali sono precipitati dalla rottura improvvisa di una placca vulnerabile (placca infiammata ricca di lipidi coperta da un sottile cappuccio di fibrina). Circa tre quarti di tutti i trombi responsabili di STEMI sembrano svilupparsi su placche responsabili di stenosi da lievi a moderate prima e dopo la trombolisi<sup>4</sup>, anche se le stenosi severe danno più facilmente luogo ad eventi trombotici<sup>5</sup>. La risposta trombotica alla rottura di placca è di tipo dinamico: la trombosi e la trombolisi si verificano simultaneamente causando l'intermittenza del flusso sanguigno e l'embolizzazione distale<sup>6</sup> che porta ad un'ostruzione microvascolare e ad una riperfusione inefficace, malgrado la pervietà

dell'IRA<sup>7</sup>. Nella trombosi coronarica, l'iniziale ostruzione dell'IRA è dovuta all'aggregazione piastrinica, ma la fibrina è importante per la successiva stabilizzazione del fragile coagulo iniziale<sup>6</sup>. Pertanto, sia le piastrine che la fibrina sono implicate nello sviluppo di un trombo coronarico persistente.

Fisiopatologia del danno miocardico e teoria dell'"arteria aperta". Sperimentalmente, l'intervallo temporale che porta alla necrosi è stato diffusamente studiato<sup>8</sup>. Nel modello di trombosi coronarica sviluppata nel cane, l'occlusione dell'IRA si rende responsabile del cosiddetto fronte d'onda transmurale di morte cellulare che si estende dal subendocardio al subepicardio. Dopo 3 ore dall'insorgenza dell'ischemia, una piccola quota di muscolo cardiaco risulta ancora vitale e la riperfusione salva una quota di miocardio che non supera il 10% dell'area a rischio. La riperfusione tardiva (dopo 6 ore) non è in grado di salvare una quota significativa di miocardio. Sebbene la progressione transmurale del danno non sia stata definitivamente dimostrata nell'uomo, il fenomeno del fronte d'onda è applicabile anche ad esso, con una tempistica che lo rende assimilabile al modello sperimentale canino<sup>9</sup>. Tuttavia, nell'uomo, la variabilità della risposta all'occlusione coronarica dipende non solo dalla grandezza dell'area a rischio<sup>9</sup>, ma anche dalla durata dell'occlusione coronarica, dal flusso ematico residuo (anterogrado, legato alla riperfusione intermittente o al circolo collaterale) e dal manifestarsi del fenomeno dell'adattamento all'ischemia, cioè del preconditionamento ischemico, attraverso il quale il miocardio a rischio si autoprottegge<sup>10</sup>. Per cui, in base alla presenza/assenza di tali fattori, è ipotizzabile uno spettro di condizioni più ampio che va da una necrosi completa e rapida (nel volgere di poche ore) ad una morte cellulare che si realizza lentamente (anche ben oltre il classico limite delle 6 ore).

Il principale meccanismo patogenetico attraverso il quale la terapia riperfusiva, meccanica o farmacologica, esercita i suoi effetti benefici, cioè il salvataggio del miocardio ed il mantenimento della funzione ventricolare sinistra, è il rapido ripristino del flusso ematico nell'IRA<sup>11</sup>. Tuttavia, è dimostrato che la prognosi migliora anche con la riperfusione tardiva dell'IRA<sup>12</sup>, indipendente dal salvataggio di tessuto contrattile. Questi dati non sono in contraddizione con il concetto che il precoce ripristino del flusso ematico è il meccanismo principale attraverso cui la terapia riperfusiva esercita i suoi effetti benefici; infatti, la teoria dell'"arteria pervia" comprende due implicite e non mutualmente esclusive componenti<sup>13</sup>. I benefici correlati alla prima componente sono legati al salvataggio del miocardio ottenuto con la precoce e completa ricanalizzazione dell'IRA (componente tempo-dipendente). La riperfusione tardiva (convenzionalmente oltre 6 ore) rappresenta la seconda componente (tempo-indipendente) e facilita la ripresa del cuore favorendo sia la stabilità elettrica che il fenomeno del "rimodellamento" postinfartuale.



**Raccomandazioni del panel.** Il panel suggerisce che le due componenti dell'ipotesi dell'"arteria aperta" debbano essere attentamente considerate di fronte ai pazienti con STEMI, poiché è indispensabile assicurare la disponibilità delle migliori strategie ripercussive a coloro che giungono all'osservazione entro le 6 ore (e particolarmente entro la terza ora) dall'insorgenza dei sintomi, soprattutto se tali pazienti dimostrano di avere "a priori" le più alte probabilità di ridurre in maniera significativa le dimensioni dell'infarto attraverso un rapido ripristino di un adeguato flusso anterogrado nell'IRA.

### Stratificazione del rischio

Il processo di stratificazione del rischio del paziente con STEMI può essere eseguito in due diversi scenari: la fase preospedaliera e quella intraospedaliera, a sua volta suddivisa in valutazione in Pronto Soccorso ed in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC).

In questi due diversi scenari, sono ovviamente coinvolte differenti figure professionali, mediche e paramediche, con differenti gradi di esperienza nel rilevare segni clinici capaci di identificare una sindrome coronarica acuta e nel leggere ed interpretare l'ECG. Ciò comporta la necessità di focalizzarsi su segni semplici e facilmente identificabili nella fase extraospedaliera, con un approccio vieppiù sofisticato quando figure sempre più specializzate (medico dell'emergenza, cardiologo clinico, interventista) sono coinvolte nel processo decisionale.

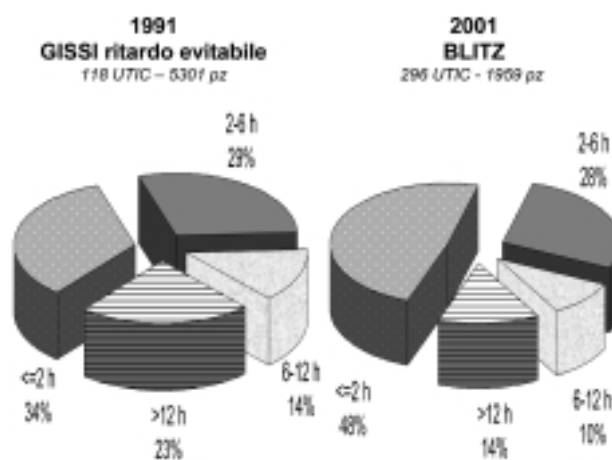
**Fase preospedaliera e ritardo evitabile.** È noto che tanto più è breve il tempo di occlusione tanto maggiore è la quota di tessuto del miocardio salvata e quindi tanto migliore è la prognosi<sup>14</sup>. Il ritardo temporale che precede il trattamento ripercussivo è formato dal tempo-paziente, cioè il tempo necessario a che il paziente decida di ricorrere ai soccorsi e dal tempo di ritardo intraospedaliero ("door-to-needle" oppure "door-to-balloon time", nel caso sia prevista una ripercussione di tipo farmacologico invece che meccanico). Gli studi sul ritardo evitabile nei pazienti con STEMI hanno documentato che i malati che giungono in ritardo all'osservazione cardiologica sono una percentuale consistente nel nostro paese. Negli anni '90, solo il 40% dei malati giungeva in ospedale entro le 6 ore dalla comparsa dei sintomi, e di questi solo circa un terzo arrivava entro la prima ora<sup>15</sup>. Nella realtà italiana molta parte del ritardo dipendeva dal cosiddetto "tempo decisionale" del paziente. Più recentemente lo studio MISTRAL (presentato al Congresso ANMCO, maggio 2000), che ha arruolato pazienti con STEMI nel biennio 1998-1999, ha documentato che il 22% degli infartuati, ancora oggi, raggiunge l'ospedale dopo le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. Nel survey denominato BLITZ e condotto nel 2001 (presentato al Congresso ANMCO, maggio 2002) appare evidente un certo miglioramento rispetto ai dati del GISSI-ritardo

evitabile (di 10 anni fa); infatti la quota di pazienti che arriva dopo 6 ore si è ridotta del 24% (Fig. 1). È peraltro evidente che molto lavoro deve ancora essere fatto per ottenere tempi di arrivo dei malati ottimali.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene perciò che si debba procedere all'individuazione e all'attuazione di strategie combinate atte a ridurre il tempo decisionale, sia con campagne informative mediatiche, supportate dagli organismi determinanti la politica sanitaria del paese (inclusione di queste campagne nei piani sanitari), che con interventi educazionali più intensi nei gruppi di popolazione a rischio elevato di cardiopatia ischemica o con coronaropatia nota.

Per abbreviare la seconda componente temporale "door-to-needle or balloon" del ritardo evitabile, è necessario porre una corretta diagnosi dell'origine ischemica del dolore toracico. Usualmente ci si basa su una storia di intenso dolore toracico della durata di 15 min o più, non sensibile alla nitroglicerina. Il dolore, tuttavia, particolarmente negli anziani, può essere sostituito da sintomi "equivalenti" quali la dispnea, l'astenia e la sincope. Poiché non esistono sintomi o segni fisici patognomici di STEMI, il ruolo dell'ECG è fondamentale. Solo la presenza di sopraslivellamento del segmento ST nell'ECG a 12 derivazioni definisce, con elevata certezza uno STEMI evolvente. Pertanto, è doveroso avere a disposizione un ECG a 12 derivazioni il più rapidamente possibile.

Posta la diagnosi corretta è importante delineare la classe emodinamica di appartenenza del paziente. La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna sono parametri molto semplici da rilevare ed utili per descrivere con approssimazione il quadro emodinamico. La classificazione di Killip è uno strumento clinico un po' più raffinato, utile a tale scopo. La classe Killip I è quella



**Figura 1.** Ritardo evitabile nei pazienti con sindrome coronarica acuta e ST elevato persistente. Comparazione tra i dati dello studio GISSI-ritardo evitabile, dell'inizio degli anni '90, ed i recenti dati dello studio BLITZ, anno 2001 (per dettagli vedi testo). UTIC = unità di terapia intensiva coronarica.

di più frequente riscontro, interessa l'85% dei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) e, come da definizione, non si accompagna a segni o sintomi di insufficienza cardiaca. Un'iniziale insufficienza di pompa, testimoniata dalla presenza di rantoli bibasilarali e del terzo tono, caratterizza i pazienti in classe Killip II, che approssimativamente rappresentano il 10% degli STEMI. L'edema polmonare (classe Killip III) e lo shock cardiogeno (classe Killip IV) sono presentazioni più rare, circa il 5% dei pazienti nei trial clinici condotti su larga scala.

**Il panel ritiene che un ECG a 12 derivazioni dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta al fine di differenziare la presentazione STEMI da quella non STEMI, che include l'IMA non-Q e l'angina instabile, che hanno un tasso di mortalità nelle prime ore/giorni più basso rispetto alla presentazione STEMI<sup>16</sup>. Questo inquadramento può essere eseguito da personale medico o infermieristico opportunamente addestrato non appena venga in contatto con il paziente, anche a domicilio e in ambulanza.**

Il BLITZ survey ha dimostrato che l'esecuzione di un ECG prima dell'ammissione in ospedale rappresenta un fattore indipendente per avviare una più rapida strategia ripercussiva, documentando l'importanza di un rapido "triage" del paziente con dolore toracico, quando la presentazione STEMI sia già stata diagnosticata prima dell'ammissione in ospedale. In aggiunta, gli avanzamenti tecnologici, hanno reso possibile il teleconsulto tra il personale addetto all'emergenza ed il cardiologo referente dell'UTIC.

In aggiunta alla sua capacità di differenziare le due forme di presentazione delle sindromi coronariche acute, l'ECG è estremamente utile per definire il profilo di rischio dei pazienti con STEMI evolvente. Con una semplice valutazione qualitativa o semiquantitativa fatta da personale medico con competenze di base, l'ECG preospedaliero o di ammissione può dividere i pazienti in due classi a basso ed alto rischio. Infatti, come documentato da Savonitto et al.<sup>17</sup>, in presenza di sopraslivellamento del segmento ST all'ECG di ammissione, i pazienti che mostrano contemporaneamente sopra e sottoslivellamento del segmento ST hanno una prognosi più sfavorevole a 30 giorni e 6 mesi se paragonati a quelli con il solo sopraslivellamento del segmento ST.

In aggiunta, è stato dimostrato, in un sottostudio del GISSI-1, che tanto più elevato è il numero di derivazioni con sopraslivellamento del segmento ST, tanto peggiore è la prognosi<sup>18</sup>. Inoltre, tale metodo rudimentale definisce l'area di miocardio a rischio, dimostrando di interagire positivamente con la terapia ripercussiva basata sulla somministrazione di streptochinasi; infatti i pazienti con un numero > 4 di derivazioni interessate, hanno mostrato una riduzione di mortalità, se ripercussi, rispetto a quelli trattati con placebo; simile è invece risultata la prognosi nei pazienti con un numero ≤ 3 di derivazioni interessate.

**Il panel ritiene che le informazioni desunte mediante tali semplici metodi di analisi dell'ECG, insieme ad una rapida valutazione clinica del paziente basata sulla classe Killip, potrebbero aiutare il personale, in fase preospedaliera, ad identificare facilmente i pazienti ad alto rischio.**

Questi pazienti rappresentano i candidati ideali da avviare direttamente ad un Centro di III livello (cioè con Laboratorio di Emodinamica immediatamente disponibile) al fine di procedere ad una ripercussione meccanica dell'IRA. In aggiunta, tale semplice valutazione del profilo di rischio del paziente in fase preospedaliera potrebbe essere utilizzata per preavvisare le strutture riceventi, o soppesare i potenziali rischi e benefici di una trombolisi preospedaliera.

Numerosi trial randomizzati hanno valutato i potenziali benefici della trombolisi preospedaliera<sup>19,20</sup>, e, sebbene nessuno, da solo, abbia mostrato una riduzione significativa della mortalità, vi sono dati consistenti a favore di benefici derivanti da un trattamento più precoce. La metanalisi di tutti gli studi disponibili ha dimostrato una riduzione significativa pari al 17% della mortalità<sup>21</sup>.

Vi sono inoltre recenti dimostrazioni che metà dose di fibrinolitico, somministrata prima di un'angioplastica coronarica (PTCA), migliora la percentuale di flusso TIMI 3 e, di conseguenza, i risultati del trattamento meccanico, particolarmente quando associato alla somministrazione di inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa<sup>22</sup>. Questi studi potrebbero confermare la necessità di sviluppare una strategia di valutazione e di intervento preospedaliera che includa una precoce somministrazione di fibrinolitico, almeno per i pazienti senza instabilità emodinamica, ma con una grossa estensione del miocardio a rischio e con sintomi di recente insorgenza (idealmente insorti da meno di 1 ora).

**Il panel suggerisce che la fase preospedaliera, comprendente il riconoscimento, la diagnosi, il processo di precoce stratificazione di rischio e l'inizio di un'appropriata terapia che contempli anche l'esecuzione di una fibrinolisi extraospedaliera, oppure la fibrinolisi con metà dose di fibrinolitico associata ai farmaci inibitori piastrinici ed il trasferimento diretto dei pazienti instabili ad un Centro di III livello, debba rappresentare la sfida e l'obiettivo dei prossimi anni.**

Il personale del 118, addetto all'emergenza, deve essere istruito alla corretta interpretazione dell'ECG ed all'assistenza del paziente con STEMI attraverso specifici corsi e deve essere dotato di ambulanze equipaggiate a tal fine e/o elicotteri in funzione del territorio da servire. Queste unità dovrebbero essere equipaggiate con sistemi di monitoraggio, defibrillatori semiautomatici, ossigeno, tubi endotracheali e sistemi di aspirazione e dovrebbero saper utilizzare adeguatamente i principali farmaci cardiovascolari (inclusi i fibrinolitici). Sistemi di telemedicina che consentano la trasmissione

dell'ECG in ospedale sarebbero auspicabili e sono già disponibili in alcune realtà. L'efficacia di questo sistema preospedaliero dipende dalla competenza del personale paramedico, dalle distanze di trasmissione e dalla disponibilità di personale competente da consultare, come dimostrato da esperienze attuate in altri paesi<sup>23,24</sup>. L'analisi di semplici parametri quali la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica consente un'iniziale classificazione dei pazienti con STEMI in sottogruppi ad alto e basso rischio. I pazienti con segni clinici di shock cardiogeno associati a chiari segni di sopraslivellamento del segmento ST dovrebbero essere trasportati nel più vicino ospedale con Laboratorio di Emodinamica, evitando, possibilmente, anche il transito in Pronto Soccorso ed UTIC, al fine di ridurre i tempi di accesso al trattamento di riperfusione meccanica. Infine, un'ampia diffusione della somministrazione preospedaliera della terapia trombolitica rappresenta il traguardo da raggiungere.

**Fase intraospedaliera. Dipartimento di Emergenza.** Tutti i pazienti con dolore toracico di possibile origine ischemica che si presentano in Pronto Soccorso, dovrebbero essere rapidamente (possibilmente < 10 min) valutati mediante un ECG a 12 derivazioni, al fine di identificare e trattare con adeguato "triage" i pazienti che richiedono rapidamente un trattamento riperfusivo. Il National Heart Attack Program negli Stati Uniti si batte con l'obiettivo di avviare alla trombolisi i pazienti entro 30 min. Infatti, se il tempo pretrombolitico supera i 30 min, è documentato un incremento di mortalità ed una probabilità di sviluppare una frazione di eiezione < 40%<sup>25</sup>.

Per un efficace processo di stratificazione del rischio, si dovrebbe tener conto degli stessi elementi già menzionati per la stratificazione in fase preospedaliera. Ancora una volta l'ECG gioca un ruolo fondamentale insieme alla classificazione clinica proposta da Killip. Infine, i pazienti con una storia suggestiva di IMA ed un ECG iniziale non diagnostico (cioè privo di chiare deviazioni del segmento ST o di inversioni dell'onda T), dovrebbero essere valutati con traccianti seriati al fine di escludere la diagnosi di IMA nel Dipartimento di Emergenza.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel suggerisce che si dovrebbero compiere tutti gli sforzi per raggiungere l'obiettivo di un efficace e rapido "triage" del paziente con sintomi suggestivi di IMA (entro 10 min si dovrebbe eseguire la valutazione ECG, entro 30 min si dovrebbe avviare la fibrinolisi ed entro 60 min la PTCA). In aggiunta, il panel ritiene fondamentale che il flusso di informazioni riguardanti il paziente, ad iniziare da quelle raccolte dallo staff dell'emergenza a domicilio, dovrebbe essere registrato su appositi moduli scritti al fine di stilare una specifica "check list" del dolore toracico ed al fine di abbozzare uno schema il più preciso possibile del

**profilo di rischio del paziente con STEMI durante le varie fasi di valutazione. Ciò dovrebbe assicurare un flusso oggettivo di dati tra i diversi operatori evitando fraintendimenti e/o omissioni di dati, potenzialmente catastrofiche, dovute alla trasmissione orale delle informazioni.**

**Unità di Terapia Intensiva Coronarica.** L'approccio per predire il rischio di morte di ciascun singolo paziente può essere ottenuto in tre modi: 1) utilizzando l'esperienza personale; 2) utilizzando un approccio univariato che privilegi alcuni elementi clinico-strumentali riconosciuti indicativi di una prognosi sfavorevole; 3) utilizzando un approccio multivariato che, integrando numerose variabili cliniche e strumentali, possa aiutare a delineare il profilo di rischio del paziente.

Il primo elemento non richiede alcun commento perché compete all'esperienza personale; può essere di aiuto in specifiche situazioni che rassomiglino ad altre già vissute dal medico, ma essendo un metodo del tutto operatore-dipendente, quand'anche valido, non è applicabile in modo sistematico.

L'utilizzo dell'approccio univariato privilegia l'uso di alcune variabili cliniche che aiutano a suddividere i pazienti con STEMI, in modo dicotomico in alto e basso rischio. La pratica clinica ed i dati desunti dai trial clinici hanno selezionato: età, pressione sistolica, frequenza cardiaca, localizzazione dell'infarto, peso, altezza, sesso, diabete, precedente infarto miocardico, precedente bypass aortocoronarico come elementi predittori di alto rischio. Tuttavia, ciò è limitato dal fatto che ognuno dei suddetti elementi include solo una percentuale, più o meno elevata, dell'intero tasso di rischio del singolo paziente. Una recente analisi derivante dalla coorte di pazienti del GUSTO-I<sup>2</sup>, ha fornito, tramite l'analisi multivariata, utili informazioni sul grado di importanza di un ampio set di caratteristiche clinico-strumentali registrabili all'ammissione nel predire la mortalità a 30 giorni nei pazienti con STEMI entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi trattati con fibrinolisi. In accordo con i risultati prodotti dalla regressione logistica, alcune delle caratteristiche analizzate hanno mostrato un impatto importante, mentre altre un'importanza decisamente inferiore (sebbene statisticamente significativa) nel predire la mortalità. Fra i più importanti vi sono: l'età (2.4% di mortalità nel gruppo dei più giovani vs 20.5% negli ultrasettantacinquenni), la pressione arteriosa sistolica (30% per valori di pressione arteriosa < 100 mmHg vs 7-9% con valori di pressione arteriosa ≥ 100 mmHg), la classe Killip (5% per la I, 13.5% per la III e 58% per la IV), la frequenza cardiaca (7-9% per valori di frequenza cardiaca < 100 b/min vs 17% per valori ≥ 100 b/min), la localizzazione anteriore dell'infarto (9.9 vs 5% per le altre localizzazioni), il diabete (11 vs 6% per i pazienti senza diabete). Nel modello di rischio elaborato, l'età, la pressione sistolica bassa, la classe Killip elevata, la frequenza cardiaca elevata e la localizzazione anteriore

dell'infarto comprendono più del 95% delle informazioni prognostiche. Tuttavia, il modello matematico proposto da cui derivare il profilo di rischio del singolo paziente è troppo complesso per essere applicato nella pratica clinica quotidiana.

Sebbene il quadro emodinamico, quando drammaticamente compromesso nei pazienti con STEMI (come dimostrato dal valore della classe Killip) racchiuda un'ampia parte del carico di rischio per ciascun paziente, la maggior parte (> 85%) dei pazienti con STEMI si presentano senza tale compromissione. Pertanto, il compito complesso della valutazione della quota di miocardio a rischio dovrebbe essere espletato dai cardiologi attraverso metodi più sofisticati di analisi quantitativa dell'ECG.

### **Elettrocardiogramma**

I ricercatori dello studio GUSTO-I hanno proposto una lettura più sofisticata dei dati ECG all'ingresso<sup>26</sup>. All'analisi multivariata, la somma di tutte le alterazioni del segmento ST (cioè la somma del sopra e sottoslivellamento in tutte le 12 derivazioni, misurate a 60 s dal punto J) è risultata un forte predittore di mortalità, insieme con la localizzazione anteriore del sopraslivellamento (odds ratio-OR 2.1, intervallo di confidenza-IC 95% 1.96-2.28;  $p < 0.0001$ ) e l'evidenza di un precedente infarto (generalmente localizzato in sede anteriore o laterale). Tali parametri ECG hanno aggiunto informazioni indipendenti al modello clinico<sup>26</sup>, per cui i ricercatori del GUSTO-I hanno proposto un nomogramma per stimare la mortalità a 30 giorni desunta dalle variabili cliniche ed ECG per i pazienti con STEMI entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Sfortunatamente, tale nomogramma non è stato validato prospetticamente né nei successivi megatrial sulla trombolisi né negli studi di registro.

Infine, la durata del complesso QRS o la distorsione della sua porzione terminale all'ECG di ammissione sono risultati correlati in maniera indipendente con la mortalità, in particolare nei pazienti con STEMI<sup>26</sup>. Nel GUSTO-I una durata del QRS di 100 vs 80 ms era associata con un OR per la mortalità a 30 giorni di 1.55 (IC 95% 1.43-1.68) per STEMI anteriore e dell'1.08 (IC 95% 1.03-1.13) per le altre localizzazioni. Limitatamente all'infarto anteriore, la durata del QRS era un forte predittore indipendente di mortalità anche in combinazione con il modello clinico ed ECG<sup>26</sup>.

**Monitoraggio del segmento ST.** Se l'ECG rappresenta, da un punto di vista clinico, il più semplice, per quanto rudimentale, strumento per cercare di stimare l'area a rischio durante le prime ore di STEMI in evoluzione, la valutazione delle modificazioni del segmento ST legate alle diverse strategie ripercussive può essere utilizzato come indicatore di efficacia della terapia stessa come dimostrato da Maroko et al.<sup>27-29</sup> all'inizio degli anni '70.

La risoluzione del sopraslivellamento del segmento ST è stata valutata in numerosi studi per determinare la sua accuratezza nel predire la pervietà dell'IRA<sup>30-34</sup>, tuttavia non è stato raggiunto un definitivo consenso circa l'utilizzo di tale parametro. Infatti, numerosi studi indicano che la risoluzione del segmento ST è un forte ed accurato predittore di pervietà dell'IRA (valore predittivo positivo  $\geq 90\%$ ) mentre non lo è per quel che concerne l'occlusione (valore predittivo negativo 50%)<sup>33-37</sup>. Perciò l'angiografia coronarica resta il gold standard per identificare l'efficacia dei trattamenti ripercussivi negli studi di fase III.

Recentemente, numerose osservazioni hanno portato a rivalutare l'analisi delle modificazioni del segmento ST nello STEMI, dimostrando la sua capacità di predire accuratamente il rischio di morte ed insufficienza cardiaca in pazienti fibrinolizzati<sup>38,39</sup>. Studi successivi hanno confermato questo dato<sup>40</sup>. In aggiunta, Ito et al.<sup>41,42</sup> hanno dimostrato che il ripristino di un normale flusso epicardico non è sufficiente ad assicurare un'adeguata ripercussione del tessuto miocardico che, per essere vitale, richiede anche il ripristino del flusso a livello del microcircolo e dei miociti.

**Risoluzione del segmento ST e prognosi.** Studi recenti hanno dimostrato che una risoluzione che si manifesti 3-4 ore dopo la trombolisi si associa ad un miglioramento della sopravvivenza. Nel sottostudio del GISSI-1, i pazienti con risoluzione del sopraslivellamento del segmento ST > 50% hanno dimostrato un tasso di mortalità a 30 giorni del 3.5 vs 7.4%<sup>18</sup>. Schroder et al.<sup>38,39,43</sup> hanno identificato tre modi per definire la risoluzione del segmento ST dopo la fibrinolisi: completa ( $\geq 70\%$ ), parziale (30-70%), assente ( $< 30\%$ ).

Più recentemente, è stato dimostrato che un ripristino dei normali livelli del segmento ST a 60 e 90 min è un eccellente sistema per identificare il rischio di morte e insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno<sup>44-46</sup>. Inoltre, sembra che i pazienti che vanno incontro ad una risoluzione completa del sopraslivellamento del segmento ST in 60 min sono a minor rischio di morte di quelli che richiedono invece 90 min<sup>46</sup>. La capacità prognostica delle modificazioni del segmento ST va anche oltre; infatti, è dimostrato che i pazienti con IRA pervio a 90 min dopo trombolisi, ma con risoluzione del segmento ST < 70% dimostrano un incremento del tasso di mortalità 10 volte superiore rispetto ai pazienti con ripercussione completa, ovvero IRA pervio e risoluzione del segmento ST > 70%<sup>46</sup>. Presi insieme, questi studi supportano l'ipotesi che la risoluzione del segmento ST, più della semplice pervietà dell'IRA, rappresenta un surrogato del grado di ripercussione tissutale.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene che la presenza di una completa (> 70%) risoluzione del sopraslivellamento del segmento ST a 60-90 min dalla trombolisi sia indicativa di avvenuta ripercu-



sione efficace, indicando una prognosi eccellente a breve termine. Un sopraslivellamento persistente del segmento ST, invece, può sottendere ad un'occlusione persistente o meno dell'IRA, ma è comunque indicatore di un inadeguato livello di perfusione del microcircolo e quindi di inadeguato flusso sanguigno a livello tissutale.

**Identificazione dei candidati all'angioplastica coronarica di salvataggio.** I pazienti nei quali non viene ripristinato un flusso TIMI 3 nell'IRA sono ad alto rischio di eventi avversi, quali morte ed insufficienza cardiaca<sup>11,47</sup>. Malgrado i pochi dati disponibili, il peso dell'evidenza è a favore dell'utilizzo della PTCA di salvataggio nei pazienti a rischio moderato ed alto con IRA occluso dopo terapia fibrinolitica<sup>48</sup>. I vantaggi dell'era interventistica moderna, legati all'introduzione degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, alle procedure di "stenting" coronarico ed al miglioramento delle tecniche di accesso vascolare, potrebbe probabilmente incrementare i benefici apportati dalla PTCA di salvataggio. Per identificare i candidati idonei a tale procedura, sono, perciò, necessari strumenti di rapido, semplice e pronto utilizzo al letto del paziente. I pazienti con risoluzione completa del sopraslivellamento del segmento ST a 90 min hanno il 90% in più di probabilità di avere l'IRA pervio ed il 70-80% di probabilità di avere un flusso TIMI 3<sup>49,50</sup>. Tuttavia, l'assenza di risoluzione del segmento ST non identifica con sicurezza un IRA occluso, infatti fino al 50% dei pazienti senza (< 30%) tale risoluzione potrebbero avere l'IRA pervio<sup>49,50</sup>. Ciò può dipendere dalla presenza di un idoneo circolo collaterale o, più spesso, riflettere una perfusione inadeguata a livello dei miociti, il cosiddetto fenomeno del "no-reflow"<sup>42</sup>. In aggiunta, esistono importanti differenze tra STEMI anteriore e inferiore per quel che concerne la risoluzione del segmento ST<sup>50-52</sup>. I pazienti con STEMI anteriore vanno incontro ad una risoluzione del segmento ST più ridotta rispetto a quelli con STEMI inferiore e ciò suggerisce che tale dato sia un predittore di riperfusione epicardica meno accurato nel primo caso che nel secondo. Ciò potrebbe dipendere da fattori tecnici, quali la presenza di un punto J elevato nelle derivazioni anteriori, che renderebbe ragione del più ridotto livello di risoluzione del sopraslivellamento del segmento ST. Di conseguenza, dovrebbero essere utilizzati diversi livelli soglia in presenza di STEMI anteriore ed inferiore<sup>50,51</sup>; una risoluzione > 70% potrebbe essere considerata ottimale per i pazienti con infarto miocardico inferiore, mentre per quelli con infarto miocardico anteriore il valore ottimale dovrebbe essere ritenuto quello > 50%<sup>50</sup>. Tale differenza di soglia, tuttavia, perde di importanza laddove si debba predire la mortalità<sup>38,39</sup>.

La combinazione di più dati di tipo non invasivo è un'altra possibilità da valutarsi per migliorare la capacità di predire una riperfusione inefficace. Numerosi

studi hanno integrato i dati dei marcatori di danno cardiaco e di altri elementi clinici con quelli della risoluzione del segmento ST per migliorare le possibilità di identificare in maniera non invasiva i candidati alla PTCA di salvataggio<sup>36,37</sup>. De Lemos et al.<sup>53</sup> hanno identificato, in modo prospettico, tre criteri indicativi di riperfusione inefficace:

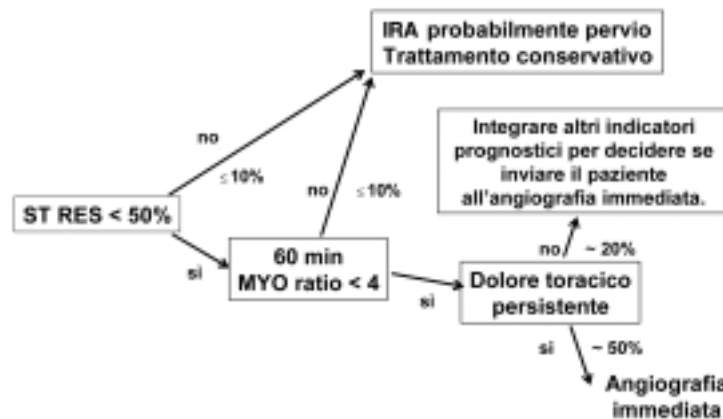
- risoluzione del segmento ST < 50% a 90 min;
- dolore toracico persistente a 90 min;
- rapporto fra livello sierico di mioglobina a 60 min e di base < 4.

Il 12% dei pazienti che rispondono a tutti e tre i criteri hanno più del 76% di probabilità di avere l'IRA occluso (flusso TIMI 0).

In conclusione, i criteri non invasivi identificativi di riperfusione inefficace (ovvero assenza di flusso TIMI 3) sono limitati da un numero elevato di falsi positivi anche quando usati in combinazione.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel suggerisce che il criterio ECG di risoluzione (< 70% per STEMI a sede inferiore < 50% per STEMI a sede anteriore) del sopraslivellamento del segmento ST al termine (60-90 min) della terapia fibrinolitica sia sufficiente ad indicare la mancata ricanalizzazione dell'IRA e ad avviare il ricorso ad una procedura di PTCA di salvataggio. Il panel suggerisce, inoltre, che l'algoritmo proposto da de Lemos e Braunwald<sup>54</sup>, che integra diversi marcatori (Fig. 2), per l'identificazione dei pazienti da avviare alla PTCA di salvataggio possa essere utilizzato nella pratica clinica quotidiana e che registri prospettici debbano validarne l'applicazione e l'impatto nel mondo reale.

**Monitoraggio statico e monitoraggio continuo del segmento ST.** In passato, i dati accumulati si erano concentrati sull'utilizzo di un monitoraggio del segmento ST di tipo statico, cioè sul confronto fra gli ECG raccolti fra i 60 ed i 180 min. Tuttavia, tale metodologia ha importanti limitazioni rappresentate dal fatto che essa non sempre riesce a valutare il picco di deviazione del segmento ST con conseguente sottostima del grado di risoluzione<sup>55</sup>, non sempre riesce a valutare le modificazioni transitorie del flusso epicardico riflesse dalle oscillazioni cicliche del segmento ST ed, infine, non sempre riesce a valutare la riocclusione che si manifesta di frequente, ed anche in forma asintomatica, dopo un'efficace fibrinolisi e si accompagna ad un aumento del rischio di eventi avversi<sup>56,57</sup>. Il monitoraggio continuo può superare alcune di queste limitazioni ed incrementa la probabilità di rilevare il picco di deviazione del segmento ST ed i segni precoci di riocclusione. Sfortunatamente esso non è diffusamente disponibile, richiede un addestramento per l'utilizzo e può essere di più complessa applicazione nel paziente acuto. Infine, a tutt'oggi, è stato utilizzato per una valutazione della pervietà dell'IRA più che della prognosi.



**Figura 2.** Proposta di algoritmo di riconoscimento della mancata riperfusione del vaso correlato all'infarto (IRA). Le percentuali riportate nella figura indicano le percentuali attese di pazienti che hanno un IRA occluso. MYO = mioglobina; ST res = risoluzione del soprasslivellamento del segmento ST.

## Ecocardiogramma

Esiste un ampio consenso sul ruolo diagnostico e prognosticamente stratificativo dell'imaging ecocardiografico nel paziente con IMA<sup>58</sup>. L'ecocardiogramma può agevolmente evidenziare la presenza di anomalie della cinetica segmentaria secondarie ad IMA, valutare il grado di associata disfunzione meccanica globale, documentare variazioni seriate della funzione ventricolare sinistra e l'eventuale presenza di complicanze meccaniche<sup>59</sup>.

Ecocardiogramma nel paziente con dolore toracico. L'utilizzo dell'ecocardiografia appare importante sin dall'esordio della sintomatologia dolorosa precordiale, specie quando il quadro clinico e l'ECG risultano dubbi. Tale importanza è confermata dall'inclusione della metodica nell'armamentario diagnostico del paziente con dolore toracico sia nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia che in quelle dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>60,61</sup>, anche se la tecnica non consente l'identificazione di infarti di piccole dimensioni o il distinguo da preesistenti, croniche alterazioni della cinetica segmentaria<sup>62</sup>. L'assenza di anomalie della cinetica regionale esclude, infatti, con ragionevole sicurezza, la presenza di una necrosi transmurale e costituisce un parametro dotato di elevato valore (> 90%) predittivo negativo. Viceversa, il rilevare anomalie della cinetica segmentaria estese a larga parte del ventricolo sinistro chiaramente colloca il paziente in una fascia di rischio elevato, a prescindere dal tempo e modalità di insorgenza delle stesse.

Ecocardiogramma nel paziente con infarto miocardico acuto. La relazione lineare esistente tra flusso e funzione miocardica<sup>63</sup> giustifica l'utilizzo del mancato ispessimento sistolico come parametro fondamentale per la diagnosi di IMA secondario ad occlusione coronarica. L'altra relazione lineare, quella tra som-

matoria dei segmenti disfunzionanti e volume ventricolare<sup>64</sup>, avvalorata il forte peso prognostico della metodica. Se infatti il volume telesistolico ventricolare sinistro, valutato a 90-180 min dall'inizio della terapia trombolitica, appare significativamente correlato con la mortalità a 30 giorni-1 anno ed alla comparsa, nella fase intraospedaliera, di scompenso cardiaco, shock e reinfarto<sup>65</sup>, appare giustificato includere l'ecocardiogramma come metodica cardine, intraospedaliera, nella stratificazione prognostica del paziente con STEMI. Va però sottolineato come la non linearità della relazione tra percentuale di transmuralità della necrosi e grado di disfunzione meccanica regionale costituisca un limite metodologico che solo tecniche ultrasonografiche di più recente introduzione, quali il tissue Doppler, sembrerebbero in grado di superare<sup>66,67</sup>. Tale limite preclude alla metodica ecocardiografica tradizionale la possibilità di una stima accurata della massa infartuale, giacché la sommatoria dell'estensione delle aree ventricolari disfunzionanti sovrastima sistematicamente l'estensione dell'area a rischio<sup>68</sup>. È possibile che l'introduzione nell'uso corrente di agenti di contrasto ecografico somministrati per via endovenosa possa ovviare a questo limite, consentendo, in un futuro non lontano, una definizione della massa non perfusa in modo rapido e sufficientemente preciso, tale da contribuire alla scelta della strategia riperfusiva più appropriata, oltreché consentire un monitoraggio della malattia microcircolatoria, a parità di modalità riperfusiva adottata<sup>69,70</sup>.

In conclusione, l'ecocardiografia non consente, in corso di STEMI, di attribuire i pazienti a categorie a basso ed alto rischio molto precocemente.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel suggerisce che un adeguato utilizzo dell'ecocardiografia, nel contesto della malattia infartuale, debba comprendere un esame completo eseguito quanto prima, in Pronto Soccorso o in UTIC.

## Marcatori biochimici

Negli ultimi anni, i marcatori biochimici di danno cardiaco o di disfunzione ventricolare sinistra, quali il peptide natriuretico atriale di tipo B (BNP), si sono aggiunti all'armamentario di strumenti disponibili per una precoce stratificazione di rischio.

I marcatori di danno cardiaco, sia quelli "storici" come la creatininchinasi-isoenzima MB (CK-MB), sia quelli "nuovi" come la troponina T ed I hanno dimostrato di aggiungere informazioni prognostiche indipendenti nei pazienti con STEMI. Nel trial GUSTO-IIa, il tasso di mortalità rilevato a 30 giorni è stato del 10.5% nei pazienti con livelli all'ingresso di CK-MB > 7.0 µg/l e del 5.8% in quelli con valori di CK-MB < 7.0 µg/l. Il rischio più elevato dei pazienti con livelli anormali di CK-MB all'ingresso potrebbe essere correlato con l'arrivo più tardivo in ospedale; un'altra possibilità interpretativa è rappresentata dal fatto che questi pazienti abbiano brevi sintomi anginosi, tipo "minaccia di infarto" precedenti l'evento indice, il quale, pertanto, potrebbe essere interpretato come reinfarto, la cui la mortalità, come noto, è più elevata di quella associata ad un primo infarto<sup>57</sup>; tale spiegazione è applicabile anche alla troponina T, quando elevata all'ingresso. I valori di troponina T, misurati all'ingresso, si sono dimostrati marcatori indipendenti di prognosi sfavorevole, una volta corretti per i consueti indicatori di prognosi clinici ed ECG e per la presenza di CK-MB elevato<sup>71</sup>. A rafforzare il valore dei dati del trial GUSTO-IIa<sup>71</sup>, i risultati del sottostudio del GUSTO-III<sup>72</sup> hanno documentato che l'8.9% dei 12 666 pazienti avviabili al trattamento fibrinolitico sono risultati positivi, al momento della randomizzazione, al test per la troponina; in questi pazienti si è dimostrata una stretta correlazione fra la durata dei sintomi prima del test e la percentuale di positività ad esso. In generale, i pazienti positivi hanno mostrato una mortalità significativamente più elevata (15.5%) di quelli negativi (6.4%,  $p = 0.001$ ). Tuttavia, anche fra i 312 pazienti risultati positivi e ricoverati entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi, la mortalità a 30 giorni è stata pari al 14.4%, con un tasso equivalente a quello registrato nell'intero set di pazienti troponina positivi e significativamente superiore ( $p = 0.01$ ) al 6% di quello dei pazienti negativi. Infine, per mezzo di una metanalisi dei dati disponibili, Ottani et al.<sup>73</sup> hanno dimostrato che, fra i 1310 pazienti con STEMI positivi al dosaggio della troponina, 235 (17.9%) sono morti o hanno avuto un nuovo infarto non fatale al follow-up a 30 giorni, contro i 1095 (9.1%) degli 11 916 risultati negativi (OR 2.86;  $p < 0.0001$ ); un valore di rischio simile è stato ottenuto per la morte, come endpoint singolo. Recentemente tale dato prognostico negativo è stato confermato anche per la troponina I, quando rilevata all'ammissione<sup>74</sup>.

Il BNP è un peptide natriuretico sintetizzato principalmente nel miocardio ventricolare, rilasciato in cir-

colo in risposta a fenomeni di dilatazione ventricolare o sovraccarico pressorio. In un recente studio coinvolgente pazienti rappresentativi dell'intero spettro delle sindromi coronariche acute (dall'infarto transmurale all'angina instabile) de Lemos et al.<sup>75</sup> hanno dimostrato che il dosaggio del BNP nelle prime ore successive all'insorgenza di ischemia è in grado di fornire importanti indicazioni prognostiche. Infatti i pazienti che presentano valori plasmatici > 80 pg/ml hanno un rischio di morte a 30 giorni più che doppio rispetto ai pazienti con livelli inferiori alla soglia sopraindicata; ciò è vero anche per l'endpoint re-IMA ed insufficienza cardiaca. L'associazione tra valori elevati di BNP e prognosi avversa si mantiene anche nel sottogruppo di pazienti con STEMI, suffragando l'ipotesi che lo stato di attivazione neuroormonale cardiaco rappresenti un elemento unificatore identificativo dei pazienti ad alto rischio di morte nell'ambito dell'intero spettro dei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dalla presentazione ECG.

**Raccomandazioni del panel. Il panel ritiene che i dati disponibili siano sufficientemente ampi per le troponine da consigliarne la loro applicazione clinica, a supporto dei consueti indicatori prognostici, per definire ulteriormente il profilo di rischio del singolo paziente. È auspicabile che ulteriori studi, tanto sui singoli marcatori quanto sulla loro integrazione reciproca che, infine, sull'integrazione con gli indicatori prognostici classici, siano condotti nei prossimi anni per definire esattamente il ruolo dei marcatori biochimici nella pratica clinica quotidiana.**

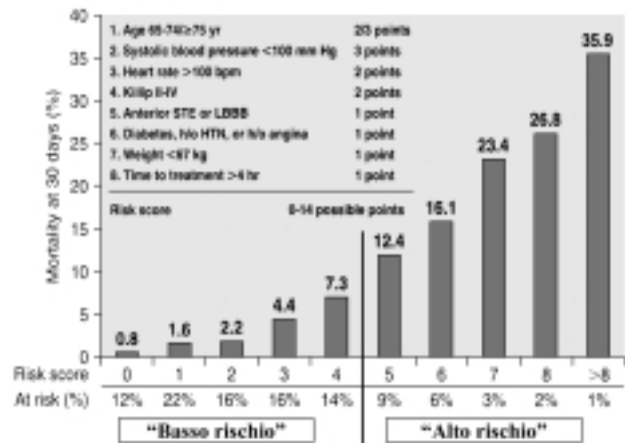
## Score di rischio

Il processo di stratificazione di rischio è strettamente legato alla gestione dei pazienti ed applicato, da ciascun medico, sulla base della personale esperienza. Tuttavia, come precedentemente descritto, negli ultimi anni sono stati fatti numerosi sforzi per andare oltre l'esperienza personale ed obiettiva al fine di disporre di un sistema di stratificazione di rischio comune e condiviso che possa essere facilmente utilizzato da ciascun medico. Tale sforzo, qualora dovesse andare a buon fine, aiuterebbe l'attività del medico con un utile strumento in grado di permettere il raggiungimento dei seguenti traguardi:

- un effettivo "triage" del paziente ischemico;
- una corretta distribuzione delle risorse e dei pazienti in funzione del tipo di trattamento necessario stabilito sulla base del livello di rischio rilevato;
- una corretta informazione del paziente e dei suoi familiari circa le sue condizioni di salute e la sua prognosi a breve termine;
- una maggiore uniformità dei protocolli di trattamento nelle diverse strutture sulla base di un comune sistema di stratificazione.

Modelli sofisticati basati su analisi di regressione logistica multipla per la previsione della morte o morte e reinfarto dopo STEMI hanno permesso di identificare una serie di predittori indipendenti e di quantificarne la loro relativa importanza nella previsione del rischio<sup>2</sup>. Tuttavia, tali modelli statistici, pur essendo fondamentali nel fornire dati riguardo all'interazione tra i dati clinici e la prognosi, per la loro complessità matematica, non sono facilmente applicabili alla pratica clinica quotidiana. Ecco quindi l'importanza ed il ruolo emergente degli score clinici. Essi infatti rappresentano un "compromesso" efficace tra la complessità matematica dei modelli multivariati basati sull'equazioni di regressione logistica e la necessità di un calcolo semplice eseguibile al letto del malato<sup>76</sup>. L'efficacia del compromesso rappresentato dagli score nasce dal fatto che gli elementi che vanno a costituirli (ad esempio età, sesso, presentazione ECG, classe emodinamica, ecc.) vengano selezionati in base ad una valutazione statistica sofisticata basata proprio sulla sopramenzionata analisi di regressione logistica, al fine di scartare gli indicatori che non forniscono informazioni indipendenti e quindi addizionali per formare il profilo di rischio del singolo paziente. A tali indicatori, poi, viene attribuito un punteggio, tanto più elevato quanto più forte è la loro relazione statistica con la variabile dipendente scelta come endpoint; il profilo di rischio del paziente nasce dalla somma dei punti attribuiti. È evidente come, oltre ad un'adeguata metodologia statistica che garantisca l'efficacia dei risultati ottenuti, sia critico tanto definire gli endpoint da predire la morte nel caso dei pazienti STEMI, quanto il "timing" di applicazione dello score, poiché il processo di stratificazione di rischio è di tipo dinamico e modificabile nel caso di introduzione di nuove variabili nelle ore successive di valutazione del paziente, ed, infine, scegliere adeguatamente le variabili da includere, cercando di utilizzare quelle facilmente misurabili all'ingresso. In termini più semplici, un numero ridotto di variabili, di solito, raccoglie più del 95% del rischio globale del singolo paziente; l'aggiunta di altre variabili, sebbene statisticamente indipendenti, ma con debole interazione con l'endpoint prescelto non modifica in modo sensibile la percezione del rischio fornita dallo score<sup>2,77</sup>.

La creazione degli score clinici di rischio ha raggiunto la sua popolarità di recente e la loro diffusione è più avanzata nell'ambito dei pazienti con angina instabile ed IMA non Q che nei pazienti con STEMI<sup>76,78,79</sup>. Tuttavia, di recente, il gruppo TIMI ha proposto un semplice score di rischio (Fig. 3) ricavato dall'analisi dei dati clinici ed ECG della coorte di pazienti con STEMI insorto da < 6 ore arruolati nel trial clinico In-TIME 2. I ricercatori hanno validato retrospettivamente la capacità prognostica di tale score nella coorte di pazienti dello studio TIMI 9B<sup>77</sup>. Il limite principale della proposta del gruppo TIMI risiede, allo stato attuale delle cose, proprio nel fatto che lo score non sia stato validato prospetticamente. Inoltre, è probabile che la sua derivazione da uno studio clinico farmacologico, con rigorosi criteri di



**Figura 3.** TIMI risk score. Il pannello in alto riporta le variabili incluse nello score (che raccolgono il 97% del peso prognostico di tutte le variabili risultate indipendentemente correlate al rischio di morte nell'ambito della coorte dei pazienti con STEMI dello studio In-TIME 2) ed il punto da attribuire loro. Il grafico mostra invece la percentuale di eventi avversi a 30 giorni di follow-up nelle diverse classi di rischio e le percentuali riportate sotto l'asse delle ascisse indicano la percentuale di pazienti classificati in quella specifica classe. La distinzione tra alto e basso rischio, collocata al punteggio soglia di 4, è stata arbitrariamente scelta dal panel e necessita di essere validata in studi di registro. HTN = ipertensione; LBBB = blocco di branca sinistra; STE = soprallivellamento del segmento ST.

selezione, possa limitarne l'applicazione ad una popolazione generale come quella che accede quotidianamente alle UTIC. È quindi auspicabile un suo miglioramento futuro con l'integrazione di dati derivanti da registri, oltre che da trial clinici randomizzati.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene che sia necessaria un'introduzione del sistema di score per la stratificazione dei pazienti con STEMI. I vantaggi di avere uno strumento comune per definire il rischio potrebbe portare un'omogeneizzazione dei comportamenti terapeutici. Tuttavia, allo stato attuale, il metodo appare ancora piuttosto "primitivo" e quindi se ne auspica un'introduzione graduale con creazione di adeguati registri che includono le caratteristiche dei pazienti arruolati e la capacità prognostica dello score, in modo da apportare adeguate modifiche per rendere lo strumento più sensibile ed efficace. L'introduzione "tout-court" dello score così come proposto dal gruppo TIMI non è auspicabile, in ultima analisi, senza adeguata validazione ed affinamento del metodo.

## Conclusioni

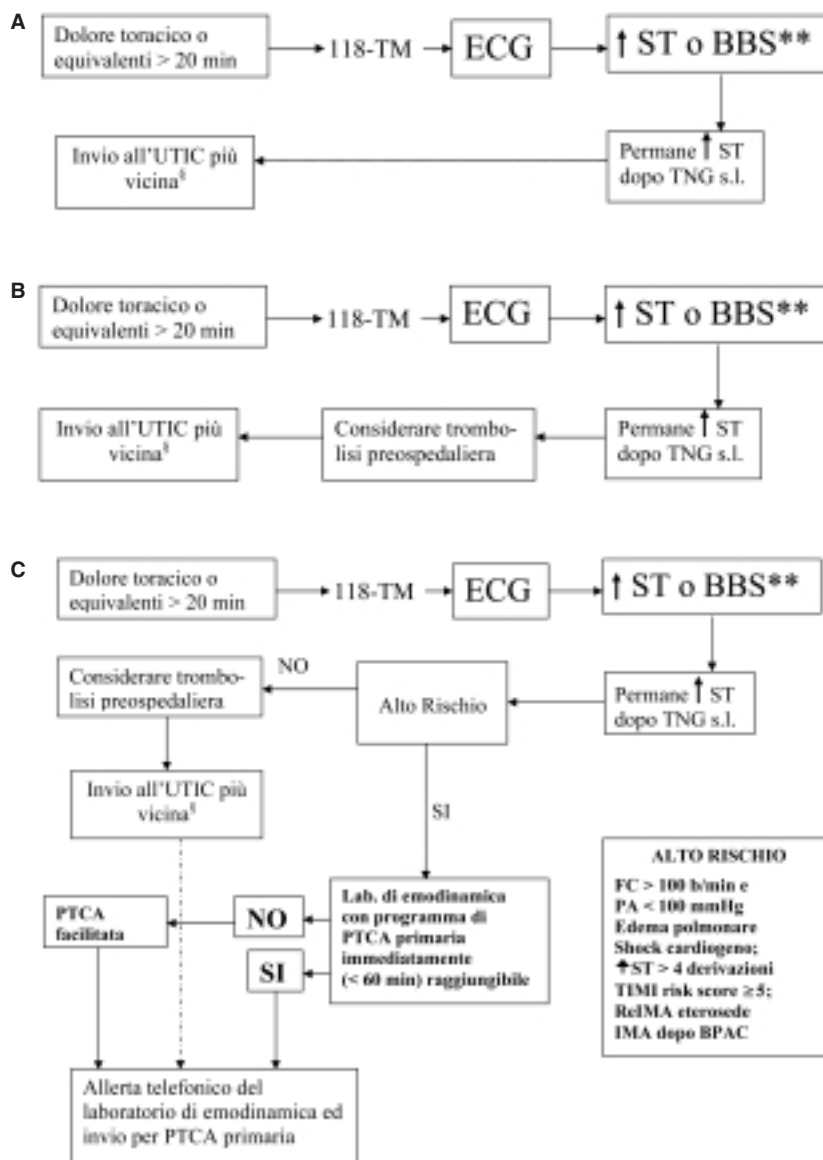
Risulta evidente dai dati presentati che la stratificazione di rischio è alla base di un'efficace strategia terapeutica per il trattamento dei pazienti con STEMI; tuttavia, sebbene i primi tentativi di razionalizzare l'approccio diagnostico-prognostico-terapeutico a tali pazienti risalgano a più di 30 anni fa<sup>1,80</sup>, il percorso compiuto fino ad oggi è stato lacunoso ed accidentato. Al



momento attuale, tale processo rimane per lo più inattuato, sia a livello di studi clinici che a livello di pratica clinica quotidiana, tanto in ambiente strettamente cardiologico (UTIC) che in ambiente extracardiologico (Dipartimento di Emergenza e 118). È pur vero che solo in tempi recenti è iniziata un'opera di riorganizzazione sistematica delle nozioni concernenti il processo di stratificazione prognostica in modo da fornire agli operatori sanitari mezzi efficaci e condivisi su cui basare le proprie scelte terapeutiche, rivalutando anche ap-

procci terapeutici caduti troppo presto in disuso, come la trombolisi extraospedaliera.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene che sia compito urgente delle società scientifiche rappresentative dei diversi soggetti medici e non, proprio iniziando dai medici del 118, di provvedere a colmare, attraverso adeguati programmi formativi e l'organizzazione di comuni protocolli di intesa, il vuoto organizzativo attualmente presente.



**Figura 4.** Modello di stratificazione prognostica nei pazienti con sindrome coronaria acuta e ST elevato persistente (fase preospedaliera) in funzione della rivascularizzazione coronarica. A: presentazione clinica dopo 12 ore dall'inizio dei sintomi\*; B: presentazione clinica compresa tra 6 e 12 ore dall'inizio dei sintomi; C: presentazione clinica entro 6 ore dall'inizio dei sintomi. BBS = blocco di branca sinistra; BPAC = bypass aortocoronarico; ECG = elettrocardiogramma; FC = frequenza cardiaca; IMA = infarto miocardico acuto; PA = pressione arteriosa; PTCA = angioplastica coronarica; TM = teleconsulto con trasmissione del tracciato ECG; TNG = nitroglicerina; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica. \* = in malati con persistenza di angor infartuale o soprasslivellamento del segmento ST al momento della presentazione clinica, procedure di rivascularizzazione possono produrre rilevante beneficio clinico anche se il dolore infartuale è insorto da oltre 12 ore. In particolare si sottolinea che la presenza di shock cardiogeno ed edema polmonare acuto inducono alla scelta della PTCA anche dopo 12 ore dall'inizio dei sintomi; \*\* = si intende BBS di nuova insorgenza o con caratteristiche della fase di ripolarizzazione di significato probabilmente ischemico; † = subito dopo l'arrivo in UTIC è raccomandata l'esecuzione di un ecocardiogramma M-mode, bidimensionale e Doppler in tutti i malati con infarto acuto: sede ed estensione delle alterazioni di cinesi, oltre a numerose altre informazioni morfologiche e funzionali, possono essere di guida sia nel ricollocare i malati nella corretta categoria di rischio sia nella scelta della strategia terapeutica più opportuna.

Il panel, infine, sul solco già tracciato dalle recenti linee guida, concorda sui seguenti parametri indicativi di grave ed esteso STEMI, la cui presenza caratterizza malati ad alto rischio in terapia medica che dovrebbero, quando possibile ed in particolare entro le prime 6 ore dall'esordio dei sintomi, essere avviati direttamente alla PTCA primaria piuttosto che alla trombolisi sistemica:

- frequenza cardiaca > 100 b/min e pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg;
- edema polmonare;
- shock cardiogeno;
- soprasslivellamento del segmento ST in più di 4 derivazioni ECG, oppure blocco di branca sinistra di nuova insorgenza.

Il TIMI risk score è caldamente consigliato dal panel per un uso sistematico, ancorché "sperimentale", ovvero associato ad una raccolta dati da far confluire in un registro, in modo da validarne l'efficacia e da promuoverne un miglioramento.

Il panel, ad esempio, si rende ben conto dell'elevato peso attribuibile alla sola variabile "età" (vengono attribuiti 3 punti al di sopra di 75 anni) all'interno del TIMI risk score; tuttavia, inviare preferibilmente i malati anziani alla PTCA piuttosto che alla trombolisi è sempre più consigliato dagli esperti. Il riflesso di queste considerazioni sul piano operativo rinforzerebbe piuttosto che indebolire, la scelta di riferirsi al TIMI risk score per inviare i malati alla PTCA primaria.

Il panel ritiene inoltre che il monitoraggio ECG del segmento ST rappresenti una metodica valida e supportata da un'adeguata messe di dati per riconoscere i pazienti con STEMI da avviare alla PTCA di salvataggio dopo fallimento della riperfusione farmacologica. Il panel quindi consiglia ed auspica un'applicazione estesa di tale monitoraggio, sia attraverso il metodo statico della registrazione di ECG a punti definiti nel tempo (base 60-90 min) sia, meglio, attraverso il metodo di monitoraggio continuo.

Il panel considera di enorme e prioritaria importanza provvedere a che nei malati con dolore toracico o sospetti disturbi acuti di genesi cardiaca si diffonda l'esecuzione e la refertazione dell'ECG e la sua refertazione sul luogo del primo soccorso e, laddove possibile, l'esecuzione di una valutazione ecocardiografica, anche tramite apparecchi portatili. Ottenuta l'informazione ECG e posta la diagnosi di STEMI, si deve procedere ad una prima, rapida stratificazione prognostica, basata su criteri clinici semplici e sull'ECG, sempre sul luogo del primo soccorso (Fig. 4). In questa fase il malato con sospetto infarto deve essere assistito da personale sanitario esperto nel "basic and advanced life support" e nell'uso dei defibrillatori semiautomatici, nonché a conoscenza dei percorsi clinici e dei programmi di terapia in uso nella fase acuta di STEMI presso i centri cardiologici locali di riferimento.

Il panel concorda sui seguenti parametri clinici di riferimento per l'inizio della terapia trombolitica in sede preospedaliera: dolore toracico tipico da più di 20 min e da meno di 6 ore, in presenza di soprasslivellamento del segmento ST in più di 4 derivazioni ECG o di blocco di branca sinistra (se di nuova insorgenza, come derivato da comparazione con documentazione ECG pregressa); orientamento temporo-spaziale conservato e accettabile cooperazione del malato; assenza di controindicazioni assolute alla trombolisi.

## Bibliografia

1. Norris RM, Brandt PWT, Coughley DE, Lee AJ, Scott PJ. A new coronary prognostic index. *Lancet* 1969; 8: 274-8.
2. Lee K, Woodlief L, Topol E, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
3. Davies M. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
4. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
5. Alderman E, Corley S, Fischer 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: 669-708.
7. Topol E, Yadav J. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
8. Reimer K, Vender Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol* 1996; 72: 13G-21G.
9. Lee J, Ideker R, Reimer K. Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man. *Circulation* 1981; 64: 526-34.
10. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 91: 291-7.
11. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
12. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1101-9.
13. Tiefenbrunn A, Sobel B. Timing of coronary recanalization. Paradigms, paradoxes and pertinence. *Circulation* 1992; 85: 2311-5.
14. Boersma E, Maas A, Deckers J, Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
15. Vecchio C. Il ritardo: cause e rimedi. In: Vecchio C, ed. *La terapia trombolitica nell'infarto del miocardio*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1998: 107-18.
16. Kleiman NS, Granger CB, White HD, et al. Death and non-fatal reinfarction within the first 24 hours after presentation with an acute coronary syndrome: experience from GUSTO-

- Iib. Global Utilization of Strategies for Total Occlusion. *Am Heart J* 1999; 137: 12-23.
17. Savonitto S, Ardissino A, Granger C, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
  18. Mauri F, Maggioni A, Franzosi M, et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent: a Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) Derived Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-7.
  19. The European Myocardial Infarction Project Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.
  20. Weaver W, Eisenberg M, Martin J, et al. Myocardial Infarction Triage and Intervention Project-phase I: patient characteristics and feasibility of prehospital initiation of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 925-31.
  21. Morrison L, Verbeek P, McDonald A, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
  22. de Lemos J, Gibson C, Antman A, et al. Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observations from the TIMI-14 trial. *Am Heart J* 2001; 141: 592-8.
  23. National Heart Attack Alert Program: 9-1-1: Rapid identification and treatment of acute myocardial infarction. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Institutes of Health. Bethesda, MD: National, Heart, Lung and Blood Institute, 1994: 1-6.
  24. Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. The Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) study. *JAMA* 1994; 271: 678-83.
  25. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. *Am Heart J* 1998; 135 (Part 1): 786-96.
  26. Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA* 1998; 279: 387-91.
  27. Maroko P, Kjekshus J, Sobel B, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43: 67-82.
  28. Maroko P, Libby P, Covell J, Sobel B, Ross J Jr, Braunwald E. Precordial ST segment elevation mapping: an atraumatic method for assessing alterations in the extent of myocardial ischemic injury. The effects of pharmacologic and hemodynamic interventions. *Am J Cardiol* 1972; 29: 223-30.
  29. Maroko P, Libby P, Ginks W, et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest* 1972; 51: 2710-6.
  30. Clemmensen P, Ohmann E, Sevilla D, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1407-11.
  31. Barbash G, Roth A, Hod H, et al. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): results of the Israeli Study of Early Intervention in Myocardial Infarction. *Br Heart J* 1990; 64: 241-7.
  32. Shah P, Cercek B, Lew A, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 55-61.
  33. Califf R, O'Neil W, Stack R, et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 658-62.
  34. Kircher B, Topol E, O'Neil W, Pitt B. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 513-5.
  35. 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.
  36. Hohnloser S, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction using the combined analysis of three non-invasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-9.
  37. Ophuis A, Bar F, Vermeer F, et al. Angiographic assessment of prospectively determined non-invasive reperfusion indices in acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 84: 164-70.
  38. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-91.
  39. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1657-64.
  40. Anderson RD, White HD, Ohman EM, et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO-III trial. Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries. *Am Heart J* 2002; 144: 81-8.
  41. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-8.
  42. 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.
  43. Schroder R, Zeymer U, Wegscheider K, Neuhaus K. Comparison of predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction: a substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1563-71.
  44. Carlsson J, Kamp U, Hartel D, et al. Resolution of ST segment elevation in acute myocardial infarction-early prognostic significance after thrombolytic therapy: results from the COBALT trial. *Herz* 1999; 20: 440-7.
  45. de Lemos J, Antman E, Giugliano R, et al. Very early risk stratification after thrombolytic therapy with a bedside myoglobin assay and the 12-lead electrocardiogram. *Am Heart J* 2000; 140: 373-8.
  46. de Lemos J, Antman E, Giugliano R, et al. Comparison of a 60 versus 90 minute determination of ST segment resolution after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1235-7.
  47. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel K, Neuhaus K. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1391-5.
  48. Ellis S, da Silva E, Spaulding C, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley J. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic



- ic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-53.
49. Zeymer U, Schroder R, Neuhaus K. Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction: results of the angiographic substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 769-75.
  50. de Lemos J, Antman E, McCabe C, et al. ST segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
  51. Buszman P, Szafeanek A, Kalarus Z, Gasior M. Use of changes in ST segment elevation for prediction of infarct artery recanalization in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 1207-14.
  52. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P, et al. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1326-30.
  53. de Lemos J, Morrow D, Gibson C, et al. Early non-invasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 353-8.
  54. de Lemos J, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1283-94.
  55. Veldkamp R, Green C, Wilkins M, et al. Comparison of continuous ST-segment recovery analysis with methods using static electrocardiograms for noninvasive patency assessment during acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 7 Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1994; 73: 1069-74.
  56. Verheugt F, Meyijer A, Lagrand W, Vaneenige M. Reocclusion: the flip side of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 766-73.
  57. Ohman E, Kaliff R, Topol E, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-91.
  58. Tavazzi L, Volpi A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Trials. *Circulation* 1997; 95: 1341-5.
  59. Chaitlin MD, Alpert JS, Armstrong WH, et al, for the ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744.
  60. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: prehospital and hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
  61. Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 28: 1328-48.
  62. Villanueva F, Sabia P, Afrookteh A, Pollock S, Hwang L, Kaul S. Value and limitations of current methods of evaluating patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms for determining long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 746-50.
  63. Gallagher K, Matsuzaki M, Koziol J, Kemper W, Ross J Jr. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984; 247: 727-38.
  64. Marino P, Zanolla L, Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1149-56.
  65. Migrino R, Young G, Ellis S, et al. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. *Circulation* 1997; 96: 116-21.
  66. Lieberman A, Weiss G, Jugdutt B, et al. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981; 63: 739-46.
  67. Derumeaux G, Loufoua J, Pontier G, Gribier A, Ovize M. Tissue Doppler imaging differentiates transmural from non-transmural acute myocardial infarction after reperfusion therapy. *Circulation* 2001; 103: 589-96.
  68. Weiss G, Bulkley B, Hutchins G, Mason S. Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in men: comparison with postmortem studies. *Circulation* 1981; 63: 401-8.
  69. Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2368-74.
  70. Kamp O, Lepper W, Vanoverschelde J, et al. Serial evaluation of perfusion defects in patients with a first acute myocardial infarction referred for primary PTCA intravenous myocardial contrast echocardiography. *Eur Heart J* 2001; 22: 1485-95.
  71. Ohman E, Armstrong P, Christenson R, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO-IIa Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
  72. Ohman E, Armstrong P, White H, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTO-III Investigators. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1281-6.
  73. Ottani F, Galvani M, Nicolini F, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27.
  74. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, et al. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1611-6.
  75. de Lemos J, Morrow D, Bentley J, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
  76. Antman E, Cohen M, Bernick P, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
  77. Morrow D, Antman E, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
  78. Sabatine M, Morrow D, de Lemos J, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-63.
  79. Morrow D, Antman E, Snapinn S, McCabe C, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23: 223-9.
  80. Norris RM, Brandt PWT, Lee AJ. Mortality in a coronary-care unit analysed by a new coronary prognostic index. *Lancet* 1969; 8: 278-81.



### CAPITOLO 3 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

In questa sezione verranno prese in considerazione le appropriate strategie farmacologiche per i pazienti con sindrome coronarica acuta e ST elevato persistente (STEMI) per le quali non è programmata un'angioplastica coronarica.

#### Farmaci fibrinolitici, antitrombotici ed antiaggreganti piastrinici

**Farmaci fibrinolitici.** La terapia fibrinolitica riduce la mortalità dei pazienti con infarto miocardico acuto e STEMI o con blocco di branca sinistro di nuova insorgenza, con un beneficio che si protrae fino ad almeno 10 anni di distanza (studio GISSI-1), soprattutto nei pazienti trattati più precocemente<sup>1</sup>. Un'ampia metanalisi degli studi sulla terapia fibrinolitica di Boersma et al.<sup>2</sup> ha confermato un'efficacia clinica proporzionale alla precocità del trattamento rispetto all'insorgenza della sintomatologia: 65 vite salvate/1000 pazienti quando il trattamento viene iniziato entro 1 ora dall'inizio dei sintomi; 37 vite salvate/1000 pazienti quando il trattamento è iniziato fra 1 e 2 ore; 26 vite salvate/1000 pazienti quando il trattamento è iniziato fra 2 e 3 ore; 29 vite salvate/1000 pazienti quando il trattamento è iniziato fra 3 e 6 ore ( $p = 0.03$ ).

Dopo l'iniziale dimostrazione dei vantaggi della terapia fibrinolitica con la streptochinasi (SK), lo studio GUSTO-I ha dimostrato che il flusso TIMI 3 (flusso anterogrado normale nelle coronarie epicardiche) è associato ad una riduzione di mortalità e che l'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA), rispetto alla SK, aumenta di circa il 40% il conseguimento del flusso TIMI 3<sup>3</sup> e riduce la mortalità dell'1% in termini assoluti<sup>4</sup>. Tuttavia l'rtPA è anche associato ad un aumento significativo dell'incidenza di emorragia intracranica; inoltre, una sottoanalisi prespecificata non ha mostrato alcun vantaggio sulla mortalità in pazienti di età > 75 anni, i quali sono anche a maggiore rischio di emorragia intracranica<sup>4</sup>.

Sono stati in seguito sviluppati diversi nuovi farmaci fibrinolitici, due dei quali (di terza generazione) sono attualmente disponibili per l'uso clinico e somministrabili in bolo endovenoso:

- il reteplase (rPA) si associa ad un incremento significativo del flusso TIMI 3 rispetto all'rtPA (studi RAPID-1 e RAPID-2), ma la mortalità a 30 giorni è risultata simile (7.4 vs 7.24%) nello studio GUSTO III<sup>5</sup>;
- il tenecteplase (TNK-tPA) è un'evoluzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) ed è caratterizzato da tre mutazioni aminoacidiche che consentono un'emivita protratta, un'aumentata specificità per la fibrina e una maggiore resistenza all'inibizione da parte dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1. Gli studi TIMI 10A, TIMI 10B e ASSENT-1 hanno con-

sentito di identificare il dosaggio più efficace e sicuro di TNK-tPA: il dosaggio di 0.5 mg/kg è associato ad un flusso TIMI 3 in circa il 60% dei casi e ad un'incidenza di emorragie intracraniche sovrapponibile a quella osservata dopo rtPA. Nello studio ASSENT-2<sup>6</sup> il TNK-tPA ha dimostrato un'eguale efficacia rispetto all'rtPA (mortalità a 30 giorni 6.17 vs 6.15%), con un vantaggio per il TNK, statisticamente significativo, nei pazienti trattati dopo 4 ore dall'inizio dei sintomi (probabilmente dovuto alla maggiore fibrino-specificità del TNK); l'incidenza di emorragia intracranica è stata sovrapponibile (0.93 vs 0.94%).

Recentemente, il gruppo di Yusuf<sup>7</sup> ha operato una metanalisi per valutare il rischio di emorragia intracranica con la terapia fibrinolitica somministrata in bolo versus infusione, evidenziando un incremento del rischio di emorragia intracranica con la fibrinolisi in bolo, quando confrontata sia con l'infusione dello stesso farmaco (odds ratio-OR 1.75, intervallo di confidenza-IC 95% 1.32-2.33), sia con la terapia fibrinolitica standard (OR 1.25, IC 95% 1.03-1.50). Questa metanalisi, tuttavia, è stata criticata da altri autori, soprattutto per l'estrema eterogeneità degli studi inclusi<sup>8,9</sup>. Probabilmente il rischio emorragico dipende da una complessa interazione fra intensità dell'anticoagulazione ed effetto protrombotico del fibrinolitico che, a sua volta, è diverso per i diversi farmaci ed è influenzato dalla modalità di somministrazione.

Negli ultimi anni l'interesse dei ricercatori e dei clinici, oltre che sullo sviluppo di nuovi farmaci fibrinolitici, si è incentrato sul rapporto rischio/beneficio della combinazione di farmaci fibrinolitici, antitrombotici e antiaggreganti piastrinici, efficaci sulle tre componenti principali del trombo coronarico: fibrina, trombina e piastrine.

**Raccomandazioni del panel.** È importante sottoporre a terapia fibrinolitica tutti i pazienti con STEMI che non abbiano controindicazioni, e nei quali non si opti per un trattamento interventistico, iniziandola il più precocemente possibile entro 12 ore dall'inizio dei sintomi o, al massimo, entro 24 ore in pazienti con dolore e/o marcato sopraslivellamento persistenti. Prima di iniziare la somministrazione di farmaci fibrinolitici è essenziale valutare attentamente le controindicazioni, in particolare, nei pazienti di età > 75 anni. In mancanza di un chiaro vantaggio di un fibrinolitico rispetto agli altri, è ragionevole che ogni Centro adotti il fibrinolitico che ritiene più opportuno. Infine, la terapia fibrinolitica deve essere monitorata, utilizzando parametri clinici, ECG e biomolecolari, per verificare il conseguimento della ripercussione miocardica. La gestione dei pazienti in cui non si ottiene ripercussione miocardica, in assenza di indicazioni basate sull'evidenza, deve essere valutata caso per caso. È infine auspicabile che la comunità scientifica riconsideri l'opportunità di verificare in grandi trial randomizzati i possibili vantaggi della

### **somministrazione preospedaliera dei farmaci fibrinolitici, soprattutto quelli somministrabili in bolo.**

Eparina non frazionata. L'eparina non frazionata (UFH) è utilizzata da tempo in associazione ai fibrinolitici selettivi, nel tentativo di ridurre il rischio di riocclusione dell'arteria responsabile dell'infarto. Tuttavia, i dati sul rischio di emorragia cerebrale negli studi più recenti hanno indotto l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) a raccomandare, nelle loro ultime linee guida<sup>10</sup>, una dose ridotta di eparina (60 U/kg, massimo 4000 U, in bolo e un'infusione iniziale di 12 U/kg/ora, massimo 1000 U/ora).

Raccomandazioni del panel. È indicata in tutti i pazienti che vanno incontro ad interventi coronarici percutanei primari. È inoltre fortemente raccomandata in tutti i pazienti trattati con fibrinolitici selettivi alla dose suggerita dalle ultime linee guida dell'ACC/AHA<sup>10</sup> [60 U/kg, massimo 4000 U in bolo seguita da un'infusione iniziale di 12 U/kg/ora, massimo 1000 U/ora da continuare per 48 ore, mantenendo il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) fra 50 e 70 s]. La somministrazione dovrebbe essere continuata oltre le 48 ore in pazienti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (infarto anteriore esteso, fibrillazione atriale, embolie pregresse, trombo intraventricolare). L'UFH non è raccomandata in pazienti che ricevono fibrinolitici non selettivi a meno che non siano ad alto rischio di complicanze tromboemboliche.

Inibitori diretti della trombina. Gli inibitori diretti della trombina, il cui prototipo è l'irudina, si legano direttamente alla trombina in rapporto 1:1 e ne determinano un'inibizione sostanzialmente irreversibile: rispetto all'eparina, gli inibitori diretti della trombina hanno il vantaggio di agire sulla trombina presente nel coagulo, di non essere inibiti dalle piastrine attivate e di non avere necessità di un cofattore. La desirudina è stata studiata nel TIMI 5 e nel TIMI 9b e più estesamente nel GUSTO IIB<sup>11</sup>, dove si è osservata una riduzione dei reinfarti (5.4 vs 6.3% con l'UFH), ma solo un trend verso una riduzione dell'endpoint primario di morte/reinfarto a 30 giorni (8.9 vs 9.8%,  $p = 0.06$ ), con una migliore efficacia dell'irudina con la SK che con l'rtPA. Da notare che, nello studio HIT-4, la lepirudina in associazione alla SK non ha evidenziato un vantaggio rispetto all'UFH in termini di mortalità, reinfarto o ictus emorragico. Infine, lo studio HERO-2 ha evidenziato una riduzione dei reinfarti con la bivalirudina, a fronte di un incremento delle emorragie lievi-moderate.

Raccomandazioni del panel. **I dati disponibili sul possibile vantaggio di questi farmaci rispetto all'UFH sono ancora contraddittori. Non è pertanto raccomandabile il loro uso routinario in pazienti con STEMI.**

Eparine a basso peso molecolare. Le eparine a basso peso molecolare, rispetto all'UFH, sono caratterizzate da maggiore azione anti-fattore X attivato, minore rischio di trombocitopenia e maggiore stabilità dell'effetto antitrombotico (che elimina la necessità di monitoraggio dell'aPTT). Nello studio HART II, in pazienti con STEMI trattati con rtPA, l'enoaparina ha dimostrato, rispetto all'UFH, un trend verso una maggiore pervietà del vaso coronarico correlato all'infarto (IRA) (TIMI 2 o 3 a 90 min, 80.1 vs 76.1%) e una minore incidenza di riocclusione (5.9 vs 9.8%)<sup>12</sup>.

Raccomandazioni del panel. **Alcuni grandi trial randomizzati indicano che l'enoaparina, associata al fibrinolitico, rispetto all'UFH riduce il rischio di reinfarto. Tuttavia, questi studi sono viziati dal fatto che il protocollo di somministrazione prevedeva l'utilizzazione dell'enoaparina fino a 7 giorni, mentre l'uso dell'UFH era limitato a 2 giorni. L'enoaparina è inoltre più costosa dell'UFH. Sarebbe pertanto auspicabile disporre di ulteriori informazioni sulla sua efficacia, prima di raccomandarne il suo uso routinario. La facilità di somministrazione dell'enoaparina potrebbe rendere la sua utilizzazione estremamente attraente in una strategia di trattamento preospedaliero dei pazienti con STEMI.**

Aspirina. L'aspirina (acido acetilsalicilico), capostipite dei farmaci antiaggreganti piastrinici, agisce inibendo in modo irreversibile l'enzima ciclossigenasi, con riduzione della produzione di trombano  $A_2$ , uno dei principali mediatori dell'aggregazione piastrinica. Lo studio ISIS-2<sup>13</sup> ha per primo dimostrato un vantaggio significativo della terapia con aspirina, rispetto al placebo, nel ridurre la mortalità nei pazienti con STEMI. La successiva metanalisi della Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>14</sup> ha confermato che l'aspirina nei pazienti con STEMI riduce non solo la mortalità, ma tutti gli eventi vascolari gravi, morte vascolare, reinfarto non fatale, ictus non fatale (38 eventi evitati/1000 pazienti trattati per 1 mese), suggerendo una dose di carico > 150 mg e una di mantenimento di 75-150 mg/die. Recentemente, è stato dimostrato un evidente vantaggio con la somministrazione precoce dell'aspirina: la somministrazione prima dell'inizio della terapia fibrinolitica, rispetto a dopo, consente di ottenere un importante miglioramento della sopravvivenza (mortalità a 30 giorni OR 0.39, IC 95% 0.17-0.82)<sup>15</sup>. Questi dati sono confermati dall'incremento del flusso TIMI 2-3 nell'IRA (31 vs 20%) osservato con la somministrazione preospedaliera di aspirina e UFH, rispetto a quella ospedaliera<sup>16</sup>.

Non abbiamo indicazioni chiare su come sostituire l'aspirina nei pazienti intolleranti a quest'ultima; il clopidogrel ha dimostrato un vantaggio (riduzione del 20% dell'endpoint primario), nei confronti dell'aspirina, nei pazienti con sindromi coronariche acute senza

sopraslivellamento persistente del tratto ST<sup>17</sup>, ma non vi sono dati nei pazienti con STEMI.

***Raccomandazione del panel. È fortemente raccomandato, che in pazienti con sospetto clinico di STEMI, l'aspirina, a una dose iniziale di 160-300 mg, sia somministrata più precocemente possibile, anche prima della conferma ECG dell'infarto e, comunque, prima della somministrazione del fibrinolitico o di interventi coronarici percutanei primari. Non esistono informazioni basate sull'evidenza circa la strategia da adottare in pazienti che non tollerino l'aspirina. La somministrazione di clopidogrel potrebbe essere un'alternativa attraente.***

***Inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa.*** Gli inibitori della glicoproteina (GP) piastrinica IIb/IIIa hanno dimostrato una notevole efficacia nel ridurre il rischio di eventi cardiaci gravi, in pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST sottoposti a rivascularizzazione coronarica percutanea<sup>18</sup>. Nei pazienti con STEMI, sono stati condotti studi iniziali a dosi piene di farmaco fibrinolitico associate a un inibitore della GP IIb/IIIa, che hanno dimostrato una maggiore efficacia nella ri-perfusione (valutata utilizzando parametri angiografici o ECG), ma anche un incremento del rischio emorragico<sup>19</sup>. Gli studi successivi sono stati condotti con dosi ridotte di fibrinolitici associate all'abciximab e sia il TIMI 14 (tPA e abciximab) sia lo SPEED (rPA e abciximab) hanno dimostrato un incremento significativo della pervietà dell'IRA a 60 e 90 min: ad esempio, nel TIMI 14 la percentuale di pazienti con flusso TIMI 3 era del 72% a 60 min e del 77% a 90 min<sup>20</sup>. Inoltre, l'associazione di fibrinolitico e abciximab migliora la perfusione miocardica rispetto al fibrinolitico da solo, probabilmente in quanto limita il fenomeno del "no-reflow"; infatti, sempre nello studio TIMI 14, nei pazienti con flusso coronarico epicardico TIMI 3 venne osservata una riduzione > 70% del sopraslivellamento del tratto ST a 90 min nel 59 vs 37% dei casi ( $p < 0.001$ )<sup>21</sup>. Risultati favorevoli, in termini di qualità e velocità della ri-perfusione, sono stati ottenuti anche nello studio INTRO-AMI, con 50 mg rPA e doppio bolo di eptifibatide<sup>22</sup>.

I risultati incoraggianti negli studi sopramenzionati ottenuti con enoxaparina e con abciximab in pazienti con STEMI hanno condotto all'ideazione e alla realizzazione di due grandi studi di fase III sulla terapia farmacologica combinata dello STEMI.

Lo studio GUSTO V<sup>23</sup> ha confrontato una dose standard di rPA e UFH con una dose dimezzata di rPA, abciximab e UFH a dose ridotta. Lo studio non è riuscito a dimostrare la superiorità (ma ha dimostrato la non inferiorità) dell'associazione di rPA e abciximab verso l'endpoint primario della mortalità a 30 giorni, evidenziando peraltro un vantaggio statisticamente significativo della terapia combinata in termini di reinfarto,

ischemia ricorrente e necessità di rivascularizzazione urgente. Inoltre, l'incidenza globale di complicanze infartuali è stata del 31.7 (rPA) vs 28.6% (rPA e abciximab) ( $p < 0.0001$ ). Tuttavia, la terapia combinata è risultata associata a una maggiore incidenza di complicanze emorragiche diverse dall'emorragia intracranica (24.6 vs 13.7%,  $p < 0.0001$ ) e ad una maggiore incidenza di emorragia intracranica nei pazienti > 75 anni, che non ha però raggiunto la significatività statistica (2.1 vs 1.1%,  $p = 0.069$ ).

Lo studio ASSENT-3<sup>24</sup> ha confrontato tre tipi di trattamento farmacologico: TNK-tPA ed enoxaparina (bolo e.v. iniziale di 30 mg seguito dalla somministrazione sottocutanea); dose dimezzata di TNK-tPA, abciximab e UFH a bassissima dose; TNK-tPA e UFH a bassa dose (linee guida ACC/AHA).

L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia (morte a 30 giorni, reinfarto o ischemia refrattaria intraospedaliera) è stata, rispettivamente, 11.4, 11.1 e 15.4%; l'incidenza dell'endpoint primario di efficacia e sicurezza (includendo, quindi, emorragia intracranica ed emorragie maggiori intraospedaliere) è stata, rispettivamente, 13.8, 14.2 e 17.0%. L'incidenza di emorragia intracranica è risultata sovrapponibile nei tre gruppi, anche se nel gruppo randomizzato a TNK-tPA e abciximab si è osservata una maggiore incidenza di emorragie maggiori, trombocitopenia e trasfusioni.

Più recentemente, lo studio ENTIRE-TIMI 23<sup>25</sup> ha confermato i risultati favorevoli dell'enoxaparina. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a: TNK-tPA a dose piena e UFH; TNK-tPA a dose piena ed enoxaparina; dose dimezzata di TNK-tPA, abciximab e UFH; dose dimezzata di TNK-tPA, abciximab e enoxaparina.

L'incidenza più bassa dell'endpoint primario di morte/reinfarto a 30 giorni (4.4%) e l'incidenza più bassa di emorragie maggiori (1.9%) si è osservata nei pazienti randomizzati a TNK-tPA ed enoxaparina; i pazienti randomizzati a TNK-tPA e UFH hanno mostrato i risultati clinici meno favorevoli (morte/reinfarto a 30 giorni 15.9%), mentre i pazienti randomizzati a TNK-tPA, abciximab ed enoxaparina l'incidenza più elevata di emorragie maggiori (8.5%).

La maggiore fibrino-specificità del TNK-tPA e la capacità dell'enoxaparina di inibire l'attivazione della cascata coagulativa che avviene in corso di terapia fibrinolitica sono probabilmente alla base dei risultati incoraggianti ottenuti con il loro uso combinato. È necessario sottolineare che sia il TNK-tPA che l'enoxaparina sono utilizzabili in bolo e possono pertanto essere agevolmente somministrati ai pazienti con STEMI prima del ricovero in ospedale, consentendo di ridurre sensibilmente il critico intervallo di tempo che intercorre fra insorgenza del dolore e somministrazione del farmaco. Da notare che già in una metanalisi di sei studi randomizzati in cui sono stati utilizzati fibrinolitici non ancora di terza generazione, la somministrazione preospedaliera, rispetto a quella intraospedaliera, è

stata trovata associata a una riduzione significativa della mortalità del 17%<sup>26</sup>.

***Raccomandazioni del panel.*** Alcuni grandi trial indicano che la somministrazione di abciximab associata al fibrinolitico riduce il rischio di reinfarto. Tuttavia, ciò si ottiene al costo di un aumento di emorragie non intracraniche e di un possibile aumento di emorragie intracraniche in pazienti con età > 75 anni. Pertanto, la sua somministrazione routinaria in pazienti con STEMI non sembra al momento indicata. È auspicabile che la comunità scientifica consideri l'opportunità di verificare in grandi trial randomizzati i possibili vantaggi dell'associazione di abciximab e fibrinolitico in pazienti in cui sia programmato un intervento coronarico percutaneo. Infine, trial randomizzati e studi fisiopatologici indicano che la somministrazione dell'abciximab è raccomandabile in pazienti con STEMI ad alto rischio sottoposti ad interventi coronarici percutanei primari.

### Terapia farmacologica associata

Nel corso degli ultimi 50 anni numerose componenti fisiopatologiche e manifestazioni cliniche dello STEMI sono diventati altrettanti obiettivi terapeutici; ciò non è sorprendente in una malattia caratterizzata da complesse alterazioni anatomiche e funzionali sia locali che sistemiche. Nel corso degli anni sono state efficacemente combattute le aritmie maggiori, spesso letali, con l'introduzione del defibrillatore e dell'elettrostimolazione; si è cercato di limitare la necrosi del tessuto ischemico con farmaci che riducono il consumo miocardico di ossigeno; si è cercato di attenuare le conseguenze dell'insufficienza cardiaca con i vasodilatatori. Pertanto anche se la tempestosa e complessa successione di modificazioni anatomiche e funzionali indotte dall'insulto ischemico soffre di una comprensione ancora limitata, la possibilità di intervenire mediante farmaci su alcuni importanti componenti fisiopatologici e manifestazioni cliniche ha permesso di ottenere successi lusinghieri. L'evidenza dei risultati positivi conseguiti è l'inoppugnabile progressiva riduzione della mortalità e morbilità dello STEMI.

Il gran numero di trial condotti ha, tuttavia, determinato una sovrapposizione di informazioni non sempre facilmente interpretabili, sia per quanto concerne le caratteristiche dei soggetti più idonei a fruire dei vantaggi dei vari trattamenti, sia per quanto riguarda la sequenza temporale più opportuna con cui somministrare i trattamenti, sia, infine, per quanto concerne le reali sinergie o le ridondanti se non inutili sovrapposizioni di terapie con obiettivi simili. Una certa confusione esiste anche sotto il profilo semantico, perché lo stesso tipo di trattamento farmacologico è stato definito ora miocardioprotettore, ora antischemico, ora agente emodina-

mico, ora fattore di prevenzione del rimodellamento ora, infine, inibitore neuroormonale. È molto probabile che ogni singolo farmaco sia effettivamente dotato di azioni farmacologiche molteplici e che, solo per "moda", in tempi diversi sia stata sottolineata l'una piuttosto che l'altra.

Negli ultimi anni è stata data particolare attenzione agli effetti negativi, sistemici e locali, delle modificazioni neuroormonali, influenzate dall'entità del danno miocardico, dalla sede dell'infarto e, probabilmente, dal genotipo.

La ricerca clinica sinora ha consacrato definitivamente l'efficacia di due classi di farmaci: i betabloccanti e gli ACE-inibitori.

***Betabloccanti.*** I betabloccanti sono efficaci in quanto proteggono il miocardio dagli effetti negativi dell'elevato tono adrenergico associato alle fasi iniziali dell'infarto.

Dalle osservazioni cliniche derivate dai numerosi trial, che hanno arruolato oltre 25 000 pazienti, sono derivate osservazioni consistenti che hanno documentato:

- una riduzione significativa della mortalità intraospedaliera di circa il 14%, concentrata nei primi giorni di trattamento, dovuta ad una riduzione dell'incidenza di rottura di cuore e di arresto cardiaco causato da fibrillazione ventricolare<sup>27-29</sup>;
- una riduzione significativa delle aritmie ventricolari maggiori<sup>30</sup>;
- una riduzione significativa delle recidive di episodi ischemici non letali<sup>31</sup>.

Tali vantaggi sono maggiori con la somministrazione precoce rispetto a quella tardiva. Questo dato è derivabile in maniera indiretta<sup>32</sup> ed è stato confermato dallo studio TIMI II-B che ha paragonato l'effetto di una somministrazione precoce o tardiva del trattamento con betabloccanti (inizio della terapia entro le 2 ore o dal sesto giorno dopo il ricovero). Questo studio ha documentato una riduzione della mortalità con la somministrazione precoce, che non raggiunge la significatività statistica probabilmente a causa della bassa numerosità del campione e, inoltre, una riduzione significativa dell'incidenza di reinfarto nella prima settimana<sup>33</sup>.

Un limite all'utilizzazione dei betabloccanti è connesso al fatto che la loro somministrazione non ha mai superato il 30% dei pazienti arruolati nei trial. L'uso tuttora limitato non sembra semplicemente attribuibile alla presenza di controindicazioni assolute al trattamento, ma è probabilmente anche influenzato dall'instabilità, soprattutto iniziale, del quadro clinico dello STEMI e da una certa, anche se ingiustificata, resistenza dei medici alla loro utilizzazione negli anziani.

***Raccomandazioni del panel.*** I betabloccanti devono essere somministrati entro le prime ore dall'inizio dei sintomi, anche prima del trattamento riperfusi-



vo, a tutti i pazienti con STEMI che non abbiano controindicazioni assolute alla loro utilizzazione. Dovrebbero essere usati i farmaci testati con successo nei trial randomizzati di grandi dimensioni: l'atenololo (5 mg e.v., ripetendo la stessa dose dopo 15 min, seguita dalla somministrazione orale di 50-100 mg/die) o metoprololo (5 mg e.v., ripetendo la stessa dose dopo 5 e 10 min, seguita dalla somministrazione di 25-50 mg ogni 12 ore).

**ACE-inibitori.** Gli ACE-inibitori sono stati inizialmente utilizzati come farmaci antipertensivi, in quanto in grado di interferire con l'attivazione del sistema renina-angiotensina mediante inibizione dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II, così riducendo il postcarico e, in minor misura, il precarico. Successivamente è stato dimostrato che gli ACE-inibitori rallentano l'evoluzione del rimodellamento del ventricolo sinistro, oltre ad avere azioni di tipo locale, diverse per i diversi organi-bersaglio.

I risultati dei vari studi (CONSENSUS II<sup>34</sup>, GISSI-3<sup>35</sup>, ISIS-4<sup>36</sup>, CCS-1<sup>37</sup>) sono stati riesaminati nella metanalisi dell'ACE-Inhibitor MI Collaborative Group<sup>38</sup>, che ha incluso i risultati ottenuti in 98 486 pazienti. Da questa metanalisi è emerso che il trattamento dei soggetti colpiti da STEMI è praticabile sin dalle prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi e presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole, con 5 vite salvate/1000 pazienti trattati. Dalle sottoanalisi dei gruppi con differenti caratteristiche cliniche risulta che il beneficio in termini di vite salvate riguarda soprattutto i pazienti a maggior rischio in base ad età, sesso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, sede dell'infarto e classe Killip; i soggetti a basso rischio presentano una riduzione di 3.8 decessi/1000 pazienti trattati, mentre i soggetti a maggior rischio fruiscono di una riduzione di 13.6 decessi/1000 pazienti trattati. Nel gruppo dei pazienti trattati si verifica ovviamente un maggior numero di episodi ipotensivi e di insufficienza renale, reversibili con l'interruzione del trattamento; la maggior parte degli effetti negativi si osserva nei soggetti più anziani, cioè con età > 75 anni.

Gran parte del beneficio (200 su 239 vite salvate nel GISSI-3<sup>35</sup>) sembra concentrarsi nella prima settimana di trattamento. Ciò farebbe supporre che l'effetto favorevole non sia semplicemente collegato al rallentamento del rimodellamento del ventricolo sinistro, che richiede tempi più lunghi, ma anche ad altri fattori, tra cui appunto la riduzione dell'attivazione neuroormonale è certamente in prima linea. Gli ACE-inibitori inoltre presentano effetti locali quali vasodilatazione coronarica, miglioramento della funzione endoteliale, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, proprietà antiossidanti, inibizione dell'attivazione delle piastrine, potenziamento della fibrinolisi endogena<sup>39,40</sup>. È difficile, comunque, definire il contributo relativo di questi numerosi effetti benefici nel determinare l'effetto benefico globale del farmaco.

**Raccomandazioni del panel.** Gli ACE-inibitori devono essere somministrati a tutti i pazienti con STEMI che non abbiano controindicazioni assolute alla loro utilizzazione, in cui sia stata conseguita una buona stabilizzazione clinica ed emodinamica. Dovrebbero essere usati i farmaci testati con successo in trial randomizzati di grandi dimensioni, quali enalapril, captopril e lisinopril. Si deve avere l'accortezza di partire sempre con i dosaggi più bassi, da incrementare gradualmente e con somministrazioni mono o pluriquotidiane, e in funzione della farmacocinetica della singola molecola.

**Bloccanti del recettore dell'angiotensina II.** L'efficacia degli ACE-inibitori nelle fasi precoci dello STEMI ha portato a ipotizzare che i bloccanti selettivi del recettore A<sub>1</sub> dell'angiotensina II (ARB) potrebbero dare un vantaggio aggiuntivo, probabilmente determinato:

- dall'iperstimolazione del recettore A<sub>2</sub>, in grado di determinare una risposta tissutale favorevole;
- dalla mancata iperproduzione di bradichinina, responsabile di alcuni degli effetti collaterali indotti dagli ACE-inibitori.

Numerosi dati indicano, tuttavia, che la bradichinina influenza favorevolmente la risposta endoteliale, suggerendo un possibile effetto benefico additivo dell'associazione di ACE-inibitore e ARB.

Gli ARB, rispetto agli ACE-inibitori, potrebbero essere associati a una ridotta incidenza di episodi di ipotensione sostenuta e di insufficienza renale, anche se questo non è stato confermato in trial clinici<sup>41</sup>.

Non esistono ancora studi clinici sugli ARB in pazienti con STEMI: è attualmente in corso lo studio VALIANT, coordinato da Pfeffer et al.<sup>42,43</sup>. Questo studio si propone di paragonare l'effetto a lungo termine del trattamento con valsartan, captopril o della loro combinazione in pazienti con STEMI; il trattamento potrà essere iniziato a partire dalla dodicesima ora dopo l'insorgenza dei sintomi e terminato non oltre la decima giornata.

**Raccomandazioni del panel.** L'uso di ARB in pazienti con STEMI non è al momento raccomandato, in quanto non esistono informazioni sul loro effetto benefico in questa popolazione di pazienti.

**Nitroderivati.** L'azione antianginosa della trinitrina è riconosciuta da oltre un secolo. Ad essa sono stati affiancati altri nitroderivati con proprietà farmacodinamiche analoghe e piccole diversità farmacocinetiche, connesse alle caratteristiche delle diverse molecole, alla via di somministrazione e al metabolismo epatico.

Gli effetti benefici dei nitroderivati non si limitano alla dilatazione dei vasi coronarici epicardici, ma sono caratterizzati da vasodilatazione periferica, che è inizialmente limitata al sistema di capacitanza venoso e, a dosi maggiori, interessa anche il distretto arterioso. Ne consegue un'importante riduzione del precarico e del postcarico e quindi del lavoro cardiaco<sup>44</sup>, con attenua-

zione immediata del dolore toracico, oltre che dei segni di insufficienza ventricolare sinistra, se presenti<sup>45</sup>. Nonostante questi effetti benefici dei nitrati sui sintomi, i recenti grandi trial randomizzati (GISSI-3<sup>35</sup> e ISIS-4<sup>36</sup>) non hanno confermato un loro vantaggio prognostico nei pazienti con STEMI: infatti, è stata osservata solo una riduzione non significativa della mortalità a 4-6 settimane. Però il protocollo dei due trial permetteva la somministrazione dei nitrati a tutti i soggetti, compresi quelli del gruppo controllo, quando sintomatici per angina o insufficienza ventricolare sinistra. Di fatto oltre il 50% di questi ha beneficiato di un trattamento con nitrati almeno nella fase più acuta della malattia (prime 48 ore): ne deriva un'assai probabile mascheramento della loro efficacia, proprio nel momento di maggior necessità. Pertanto, l'effetto benefico dei nitrati, sostenuto da Judgutt e Warnica<sup>45</sup>, non è stato definitivamente confutato dai grandi trial controllati successivamente seguiti.

**Raccomandazioni del panel.** I nitroderivati dovrebbero essere somministrati per almeno 24-48 ore nei soggetti con angina postinfartuale, con crisi ipertensive non ben controllate dalla terapia con betabloccanti e con segni di insufficienza ventricolare sinistra. La somministrazione deve essere effettuata per via endovenosa e con stretta sorveglianza della pressione arteriosa, in modo da non indurre fenomeni di ipotensione, non infrequenti soprattutto in presenza di infarto inferiore o con coinvolgimento del ventricolo destro. È consigliabile iniziare con un dosaggio di 5-10 µg/min, seguito da incrementi progressivi, fino ad ottenere una riduzione della pressione arteriosa sistolica del 10-30% e comunque non inferiore a 100 mm/Hg.

**Farmaci antiaritmici.** Per quanto riguarda i farmaci da utilizzare nel trattamento delle aritmie che complicano lo STEMI, si rinvia a quanto consigliato nelle linee guida statunitensi<sup>10</sup>, europee<sup>46</sup> ed italiane<sup>47</sup>.

### Nuovi trattamenti farmacologici

Nel corso degli ultimi 50 anni sono state proposte e sperimentate decine di molecole, nel tentativo di preservare l'integrità miocardica in corso di infarto, di migliorarne la capacità contrattile, di stabilizzare la sua attività elettrica, di controllare l'azione lesiva delle cellule infiammatorie richiamate dal danno ischemico. Sembra opportuno soffermarsi su due strategie terapeutiche proposte recentemente.

**Prevenzione e trattamento del fenomeno del "no-reflow".** Il fenomeno del "no-reflow" vanifica la ricanalizzazione del ramo coronarico responsabile dell'infarto in circa il 25-50% dei casi ed è associato ad una prognosi peggiore, rispetto a quella di pazienti che hanno riperfusione miocardica. Le cause del "no-reflow"

sono numerose, ma riconducibili a compressione, vaso-costrizione ed ostruzione (soprattutto da parte di aggregati piastrinici e neutrofilici) del microcircolo coronarico. È ancora ignoto perché a parità di estensione dell'infarto, di ricanalizzazione coronarica epicardica e del tempo intercorrente fra insorgenza del dolore e ricanalizzazione alcuni pazienti ma non altri presentano "no-reflow".

Fra i vari trattamenti proposti a questo scopo solo gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa<sup>21</sup> e l'adenosina<sup>48</sup> sembrano migliorare nell'uomo la perfusione, una volta ottenuto un flusso coronarico epicardico TIMI 3. Tuttavia, mancano ancora informazioni definitive derivanti da studi prospettici randomizzati in grandi popolazioni. Lo studio AMISTAD 2, non ancora pubblicato, in cui è stato valutato l'effetto prognostico dell'adenosina somministrata precocemente in associazione al trombolitico, sembra suggerire un vantaggio prognostico in alcuni sottogruppi di pazienti con STEMI.

**Raccomandazioni del panel.** È auspicabile che la comunità scientifica consideri l'opportunità di verificare in grandi trial randomizzati il modo più efficace per contrastare il fenomeno del "no-reflow", soprattutto in pazienti sottoposti ad interventi coronarici percutanei primari, in cui è probabilmente più facile prevenirlo, intervenendo farmacologicamente prima della ricanalizzazione epicardica.

**Controllo aggressivo della glicemia.** In un trial randomizzato di medie dimensioni (DIGAMI 2)<sup>49</sup>, il controllo aggressivo della glicemia con insulina in pazienti diabetici o con glicemia > 11 mmol/l, ricoverati entro le 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, è stato trovato associato a una riduzione della mortalità intraospedaliera del 18% (anche se non significativa) e della mortalità ad 1 anno del 29% (p < 0.03).

**Raccomandazioni del panel.** Considerata l'alta prevalenza di diabete fra i pazienti con cardiopatia ischemica e l'effetto devastante del diabete sulla prognosi a breve e lungo termine, è auspicabile che la comunità scientifica consideri l'opportunità di verificare in grandi trial randomizzati l'efficacia terapeutica del controllo aggressivo della glicemia con insulina in pazienti con STEMI.

### Bibliografia

1. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 Study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2659-65.
2. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.

3. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
4. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
5. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
6. 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.
7. Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 356: 449-54.
8. Armstrong PW, Granger C, Van de Werf F. Intracranial haemorrhage with bolus thrombolytic agents. *Lancet* 2000; 356: 1848-50.
9. Andreotti F. Intracranial haemorrhage with bolus thrombolytic agents. *Lancet* 2000; 356: 1848-50.
10. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, 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* 1999; 34: 890-911.
11. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
12. 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.
13. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 77: 142-50.
14. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
15. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 381-5.
16. Zijlstra F, Ernst N, De Boer M-J, et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1733-7.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
18. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcome of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829-35.
19. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonists Dose Investigation and reperfusion Gain in Myocardial infarction (PARADIGM) trial. The PARADIGM Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2003-10.
20. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance: rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395-402.
21. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
22. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, et al. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO-AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 377-86.
23. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combined reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. GUSTO V Investigators. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
24. 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.
25. 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. ENTIRE-TIMI 23 Investigators. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
26. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky EV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
27. Sleight P. Beta blockade early in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 6A-12A.
28. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
29. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 1: 921-3.
30. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
31. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
32. Mafrici A, Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro L, De Vita C, for Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Atenolol iv in the acute phase of acute myocardial infarct: the indications, contraindications and interactions with thrombolytic drugs in the GISSI-2 study. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 353-64.
33. 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) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
34. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. 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.
35. 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.
  36. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
  37. 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.
  38. ACE-Inhibitor MI Collaborative Group. Indications for ACE-inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
  39. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
  40. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of issue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756-67.
  41. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In the Elderly Study-ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
  42. Pfeffer MA. Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers. *Am Heart J* 2000; 139 (Part 2): S23-S28.
  43. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-34.
  44. Verma SP, Silke B, Reynolds GW, et al. Nitrate therapy for left ventricular failure complicating acute myocardial infarction: a haemodynamic comparison of intravenous, buccal, and transdermal delivery systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 756-62.
  45. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19.
  46. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
  47. Mariotti R, Mauri F, Barsotti A, Mazzotta G. Revisione ed aggiornamento delle linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta. Infarto miocardico acuto. *Ital Heart J* 2001; 2: 510-22.
  48. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-9.
  49. 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.

## CAPITOLO 4 TRATTAMENTO INTERVENTISTICO

### L'angioplastica coronarica primaria nel "mondo reale"

L'efficacia della terapia fibrinolitica nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) non è strettamente dipendente dai modelli logistici, ed i risultati del trattamento vengono interpretati senza difficoltà su vasta scala e risultano simili negli ospedali di I livello e nei Centri di III livello. Al contrario, l'efficacia di un intervento primario di tipo meccanico nell'IMA è abbastanza incostante e dipendente da molte variabili che sono in relazione con il modello logistico usato per l'applicazione del programma dell'angioplastica coronarica (PTCA) primaria. Molti studi randomizzati, confrontando la PTCA primaria con la fibrinolisi, hanno dimostrato che un approccio primario di tipo meccanico fornisce un migliore risultato, e ciò può essere facilmente spiegato soprattutto dal raggiungimento della ricanalizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto e dal ripristino di un flusso adeguato in una larga maggioranza di pazienti e dal conseguente miglior recupero funzionale del miocardio.

D'altronde, lo studio GUSTO IIB e studi condotti negli Stati Uniti ed in Francia basati su migliaia di pazienti, non hanno dimostrato differenze in termini di mortalità tra le due modalità di trattamento<sup>1-6</sup>. Quando la strategia della PTCA primaria è adottata nella pratica quotidiana, l'efficacia dell'intervento percutaneo è più bassa che in quella raggiunta negli studi randomizzati (grandi Centri ad elevato numero di procedure). In uno studio prospettico osservazionale del National Registry of Myocardial Infarction l'analisi dei risultati di una coorte di 27 080 pazienti consecutivi con IMA che erano stati trattati con PTCA primaria in 661 ospedali di I e di III livello negli Stati Uniti, ha dimostrato una forte correlazione tra l'incremento della mortalità e l'allungamento del tempo intercorrente tra l'ingresso del paziente in ospedale e l'inizio della procedura interventistica ("door-to-balloon time") > 2 ore<sup>3,4</sup>. L'odds corretto della mortalità intraospedaliera non incrementava significativamente con il progredire del ritardo tra l'insorgenza dei sintomi dell'IMA ed il primo gonfiaggio del palloncino da PTCA, mentre invece l'odds corretto della mortalità era significativamente aumentato dal 41 al 62% per i pazienti con un "door-to-balloon time" più lungo di 2 ore. Dunque, il "door-to-balloon time" può essere considerato un valido indicatore della qualità del trattamento, e dovrebbe essere ridotto quanto più è possibile al fine di ottenere ottimi risultati clinici. In effetti, dovrebbero essere presi in considerazione differenti "mondi reali".

Recenti studi osservazionali condotti in Germania ed in Danimarca hanno dimostrato che anche nel "mondo reale" possono essere raggiunti elevati livelli di qua-



lità del trattamento. In due registri tedeschi, MITRA e MIR<sup>7</sup> (Fig. 1), basati sull'analisi dei risultati di 9906 pazienti con IMA eleggibili al trattamento litico, il tempo medio dall'ammissione in ospedale al trattamento risultava di 30 min per la terapia fibrinolitica, e di 70 min per la PTCA, circa la metà del tempo dei precedenti studi randomizzati ed osservazionali. Il tasso di mortalità intraospedaliera in 1327 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione meccanica primaria era del 6.4%, mentre quello dei pazienti che avevano ricevuto terapia fibrinolitica era dell'11.3% (odds ratio 0.54, intervallo di confidenza-IC 95% 0.43-0.67,  $p < 0.001$ ). Lo studio DANAMI-2 ha messo a confronto rivascolarizzazione meccanica primaria e trombolisi in 1572 pazienti con IMA. Lo studio è stato condotto in Danimarca in 5 Centri di III livello ed in 22 Centri di riferimento. La distanza media per il trasporto dei pazienti dai Centri di riferimento ai Centri attrezzati con Sala di Emodinamica era di 35 km, ed i pazienti randomizzati al braccio interventistico venivano trasferiti entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto i primi risultati avevano già dimostrato la chiara superiorità di un intervento meccanico primario: l'endpoint primario rappresentato da morte, reinfarto o ictus invalidante sopravveniva nell'8% dei pazienti afferenti al gruppo deputato alla rivascolarizzazione meccanica primaria e nel 13.7% dei pazienti appartenenti al gruppo della terapia fibrinolitica. Inoltre è stato riportato che l'intervento di tipo meccanico comportava una riduzione del 40% del rischio relativo. I risultati dello studio DANAMI-2 sono stati annunciati da Andersen nel corso della sessione del 2002 dell'American College of Cardiology ad Atlanta. L'importanza del "door-to-balloon time" è stata stabilita anche dagli investigatori dello studio GUSTO-IIb, che hanno dimostrato che i pazienti trattati entro 1 ora dal loro arrivo in ospedale avevano un tasso di mortalità pari all'1%, mentre quando tale ritardo

incrementava da 61 a 75 min, da 76 a 90 min, e a più di 91 min, si osservava un tasso di mortalità rispettivamente del 3.7, 4.0 e 6.4% ( $p = 0.001$ )<sup>8</sup>.

Inoltre, anche la quantità istituzionale dei casi di PTCA primaria sembrava influenzare indipendentemente la mortalità, con un numero più elevato di procedure associato a migliori risultati, in linea con le osservazioni scaturite in altri studi sulle angioplastiche effettuate in elezione<sup>6,9</sup>. Questi dati dimostrano che esiste una forte correlazione tra la qualità delle procedure e la sopravvivenza, e che il potenziale per il grande beneficio della rivascolarizzazione meccanica può essere inficiato dalla scarsa qualità assistenziale.

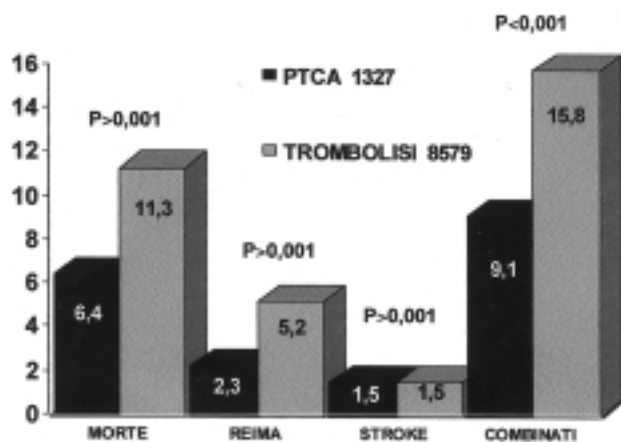
**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene che il numero di procedure stabilito dalle linee guida dettate dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) per un totale di 400 procedure interventistiche per anno non garantisca l'affidabilità del Centro. I risultati degli studi osservazionali suggeriscono un numero minimo di 60 interventi di PTCA primaria per anno. Questo significa che il 10-20% del totale delle procedure di un Centro con un programma di PTCA primaria dovrà essere effettuato in pazienti con IMA.

#### Raccomandazioni delle linee guida

Le linee guida pronunciate dall'ACC/AHA e dalla Società Europea di Cardiologia forniscono raccomandazioni circa l'uso appropriato di un programma di PTCA primaria, e scoraggiano fermamente i piani che prevedono uno scarso numero di procedure<sup>10-12</sup>.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel ritiene che l'impatto di queste specifiche linee guida nella pratica clinica è più basso di quanto desiderato. In particolare, è necessario tener presente i seguenti punti:

- i programmi di intervento primario nei Centri a scarso numero di procedure o negli ospedali che non posseggono una sala di cardiocirurgia sono scoraggiati dal momento che l'efficacia del trattamento ripercussivo non è stabilito;
- "ci si deve rendere conto che la PTCA nella fase precoce di un IMA può essere difficoltosa e richiede persino più abilità ed esperienza di una PTCA di routine in un paziente stabile. Se questi pazienti complessi fossero trattati da cardiologi interventisti con limitata esperienza in un piccolo Centro, allora il vantaggio di un intervento precoce potrebbe essere perso a causa dell'aumento delle complicanze. In tali circostanze, il trasferimento del paziente ad un Centro che routinariamente effettua PTCA complesse risulterà spesso un più efficace ed efficiente percorso d'azione"<sup>12</sup>;
- un piano di garanzia di qualità è obbligatorio per le istituzioni con un programma di PTCA primaria<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Confronto tra angioplastica coronarica (PTCA) e trombolisi nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (IMA). Risulta evidente la significativa superiorità della metodica interventistica nel ridurre l'evento morte, reinfarto, stroke, ed eventi combinati. Da Zahn et al.<sup>7</sup>, modificata.

## Modelli logistici e scenari organizzativi possibili

Lo scenario organizzativo ideale prevede un sistema di unità mobili di terapia intensiva coronarica che permettano la diagnosi di IMA a casa del paziente e che contemporaneamente allertano lo staff di cardiologia interventistica. I pazienti dovrebbero essere ammessi direttamente alla Sala di Emodinamica bypassando la sala di Pronto Soccorso o l'Unità di Terapia Intensiva Coronarica, configurando così un "door-to-balloon time" minimo. In questo scenario ideale tutti i pazienti con IMA possono essere trattati con una procedura meccanica primaria. D'altronde, al di là dello scenario ideale, tutti i possibili modelli logistici dovrebbero considerare la necessità di un network funzionale tra ospedali di I livello e Centri di III livello a cui trasferire i pazienti, al fine di minimizzare il ritardo del trattamento ripercussivo e di ottimizzare la terapia. Le comunità dovrebbero identificare un Centro qualificato e con buona esperienza, dove potrebbe essere effettuato un intervento per IMA. Il fatto che in Italia, specialmente nelle aree metropolitane, la maggior parte dei pazienti con IMA raggiunga l'ospedale con i propri mezzi dovrebbe favorire un ridotto lasso di tempo dall'ammissione in ospedale all'inizio del trattamento.

Paradossalmente, nel "mondo reale", il tempo eccessivo passato nelle sale di Pronto Soccorso sembra essere la prima ragione dell'anormale ritardo per il trattamento, e questa constatazione evidenzia la necessità di ottimizzare le procedure diagnostiche intraospedaliere.

In accordo con le possibilità organizzative e le caratteristiche geografiche, una strategia di tipo invasivo potrebbe essere considerata per tutti i pazienti con IMA o per un sottogruppo di pazienti a rischio più elevato o con controindicazioni alla terapia trombolitica. La definizione di rischio elevato dovrà essere basata, innanzitutto, sulle manifestazioni cliniche della disfunzione ischemica acuta del ventricolo sinistro (classe Killip, pressione arteriosa, frequenza cardiaca) ed in secondo luogo sulla risposta al trattamento trombolitico. Un rapido trasferimento ad un Centro di III livello dovrà comunque essere considerato nelle seguenti circostanze: shock cardiogeno, controindicazioni alla terapia fibrinolitica, fibrinolisi inefficace.

**Shock cardiogeno.** Una strategia di rivascolarizzazione meccanica precoce è generalmente raccomandata nei pazienti con età < 75 anni che presentano IMA complicato da shock cardiogeno dovuto ad un prevalente scompenso del ventricolo sinistro<sup>12</sup>. L'unico studio randomizzato concluso, lo studio SHOCK, mettendo a confronto una strategia di rivascolarizzazione precoce (PTCA o intervento cardiocirurgico) con un'iniziale strategia di tipo conservativo inclusa la fibrinolisi e l'uso del pallone per contropulsazione intraortica, ha dimostrato il beneficio di una precoce strategia invasiva solo per i soggetti maschi con età < 75 anni<sup>13</sup>. Il beneficio effettivo di una strategia invasiva precoce, in que-

sto studio, risultava più basso di quanto atteso, a cominciare dall'endpoint primario dello studio, infatti, la riduzione del 20% di mortalità ad 1 mese non veniva raggiunta. La riduzione della mortalità a 30 giorni risultava < 20% (46.7 vs 56.0%; differenza tra i due gruppi -9.3%; per la differenza di IC 95% da -20.5 a 1.9;  $p = 0.11$ ). Il tasso di mortalità ad 1 mese era del 45.3% per i pazienti che venivano sottoposti a PTCA, e del 42.1% per quelli che venivano sottoposti ad intervento cardiocirurgico. Una correlazione positiva tra strategia di rivascolarizzazione precoce e mortalità ad 1 mese fu trovata nei pazienti maschi con età < 75 anni, tempo intercorrente tra inizio dell'IMA e randomizzazione < 6 ore, storia di pregresso IMA. Una correlazione negativa tra strategia di ripercussione precoce e mortalità ad 1 mese, invece, fu riscontrata nelle donne, ed in pazienti con età > 75 anni. A 6 mesi, la mortalità totale per tutte le cause era più bassa nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione precoce che nel gruppo che aveva ricevuto terapia medica per la stabilizzazione (50.3 vs 63.1%,  $p = 0.027$ ). Una corretta interpretazione dei dati di questo studio risulta difficile. L'endpoint primario dello studio, la riduzione della mortalità del 20% nel braccio interventistico, non veniva raggiunta perché la mortalità era più alta del valore atteso nel braccio interventistico, e più bassa nel braccio che prevedeva un'iniziale stabilizzazione medica.

Le ragioni di un tasso di mortalità molto alto nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione precoce, significativamente più alto del tasso del 25-30% riportato dai singoli Centri di riferimento, e del tasso del 35% riportato dagli investigatori dello studio GUSTO<sup>14-22</sup>, può avere diverse spiegazioni.

Per cominciare, il tasso di successo della PTCA rimase molto basso fino agli ultimi 2 anni dell'arruolamento dei pazienti, infatti solo il 58% dei pazienti raggiungeva un flusso di grado TIMI 3 dopo la procedura. Questi risultati alquanto deludenti possono essere spiegati, almeno in parte, dal limitato uso degli stent nei primi 4 anni di arruolamento: 0% nel 1993-1994, 14% nel 1995-1996. Nel 1997-1998 la percentuale di impiego degli stent è salita al 76% dei casi trattati con un flusso di grado TIMI 3 nell'arteria correlata all'infarto nel 68% dei pazienti.

Come ci si aspettava, una PTCA di successo determinava una riduzione della mortalità (38%) se confrontata con il tasso di mortalità dei pazienti con procedura insoddisfacente (79%).

In secondo luogo, il ritardo tra lo shock cardiogeno ed il trattamento risultava eccessivamente lungo: il tempo medio tra l'inizio dell'IMA e la diagnosi di shock era di 5 ore, e il tempo medio tra l'inizio dell'IMA e la randomizzazione era di ben 11 ore; il ritardo tra la randomizzazione e il trattamento risultava di 0.9 ore per la PTCA e di 2.7 ore per l'intervento cardiocirurgico. Perciò, i pazienti che venivano sottoposti a PTCA ricevevano un trattamento dopo un tempo medio di 12 ore dall'inizio dell'IMA, e di 7 ore dopo la diagnosi di

shock. Questo ritardo del trattamento può in parte spiegare i risultati relativamente scarsi nei pazienti arruolati nello studio SHOCK. Dei pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione urgente, solo il 25% veniva randomizzato in un tempo < 6 ore, e l'analisi di tale sottogruppo dimostrava una correlazione positiva tra la rivascolarizzazione e la mortalità a 30 giorni di questi pazienti. Questo aspetto è compatibile con i risultati di studi precedenti che hanno dimostrato che il beneficio della ri-perfusione nei pazienti in stato di shock è strettamente dipendente dal tempo<sup>21,22</sup>. Dunque, si potrebbe dedurre che un più elevato tasso di successo della PTCA con l'impiego di stent, potrebbe essere associato ad un risultato tanto più favorevole quanto più si riduce il tempo intercorrente dalla diagnosi di shock al trattamento. È importante sottolineare che nello studio GUSTO I, così come in tutti gli studi riguardanti la fibrinolisi, solo lo 0.8% dei pazienti presentava uno stato di shock all'ammissione, sebbene la maggioranza dei pazienti che sviluppavano uno shock venivano inizialmente classificati nella classe Killip I.

Questo dato suggerisce l'opportunità di considerare un intervento di rivascolarizzazione meccanica primaria per tutti i pazienti ad alto rischio di shock, così come per i pazienti con IMA esteso, infarto ricorrente, pregresso intervento di bypass aortocoronarico, età avanzata.

In conclusione, l'analisi dei dati degli studi osservazionali dei singoli Centri, l'analisi retrospettiva dei pazienti con shock cardiogeno trattati con PTCA dello studio GUSTO I, così come i risultati dello SHOCK registry<sup>23</sup> hanno dimostrato benefici comparabili sia negli uomini che nelle donne dalla PTCA primaria.

***Raccomandazioni del panel.*** Il panel ritiene che vi sia un alto livello di evidenza a favore del grande beneficio della rivascolarizzazione precoce nello shock cardiogeno e raccomanda una precoce strategia di tipo invasivo in tutti i pazienti con IMA complicato dal sopravvento di uno shock cardiogeno, senza alcuna restrizione basata sull'età o sul sesso, ad eccezione di quei casi in cui l'intervallo di tempo intercorrente tra l'inizio dello shock ed il trattamento sia così lungo da impedire l'efficacia della terapia ri-perfusiva (shock cardiogeno irreversibile dovuto a disfunzione del microcircolo).

***Controindicazioni alla terapia fibrinolitica.*** La rivascolarizzazione meccanica rappresenta l'unica opzione terapeutica per i pazienti con controindicazioni alla fibrinolisi. Dovrebbe essere sottolineato che molti pazienti con IMA ammessi correntemente agli ospedali di I livello non ricevono alcun trattamento ri-perfusivo d'emergenza perché giungono fuori tempo limite per la terapia fibrinolitica (più di 6 ore dall'inizio dei sintomi), o perché presentano controindicazioni a causa dell'elevato rischio emorragico o di ictus. L'età avanzata è frequentemente associata ad elevata comorbidità che con-

troindica la terapia fibrinolitica, e molti pazienti anziani vengono comunemente esclusi dal trattamento trombolitico. Tale sottogruppo di pazienti ad alto rischio può trarre un rilevante beneficio da un intervento primario di rivascolarizzazione meccanica, dal momento che il potenziale beneficio della fibrinolisi può risultare blando o del tutto assente a causa della ridotta efficacia della ri-perfusione e dell'elevato rischio di stroke. Il problema della scelta ri-perfusiva nelle persone più anziane deve essere considerato un problema di primaria importanza, considerato che con l'invecchiamento della popolazione delle regioni occidentali, i pazienti anziani rappresentano circa un terzo di tutti i pazienti ricoverati con una diagnosi di IMA con elevazione del segmento ST.

***Raccomandazioni del panel.*** Tutti i pazienti che presentano controindicazioni alla terapia fibrinolitica dovrebbero essere presi in considerazione per un rapido trasferimento ad un Centro di III livello per effettuare una rivascolarizzazione meccanica primaria, dal momento che la rivascolarizzazione meccanica è tecnicamente possibile ed efficace nella maggior parte di questi pazienti ad alto rischio.

***Fibrinolisi inefficace.*** Le linee guida ACC/AHA consigliano di effettuare la PTCA dopo trombolisi solo in caso di pazienti con infarto od ischemia ricorrenti (classe I), o nei pazienti con shock cardiogeno o instabilità emodinamica (classe IIa)<sup>12</sup>.

***Raccomandazioni del panel.*** Il panel ritiene che le raccomandazioni espresse dall'ACC/AHA per la PTCA di salvataggio dovrebbero essere aggiornate. Un accertamento precoce non invasivo dell'efficacia della terapia trombolitica permette la rapida diagnosi di trombolisi inefficace ed il conseguente trasferimento del paziente per l'intervento di rivascolarizzazione meccanica. L'elevato pericolo di un intervento di tipo meccanico rilevato in vecchi studi con PTCA convenzionali necessita di una rivalutazione dal momento che, con l'uso degli stent e degli inibitori del recettore piastrinico della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, il tasso di successo ed il tasso di complicazioni sono comparabili con un intervento primario di rivascolarizzazione meccanica eseguito senza fibrinolisi<sup>24,25</sup>.

La decisione del trasferimento di un paziente dovrebbe essere presa senza alcun indugio alla fine di una terapia fibrinolitica giudicata inefficace. Questa potrebbe essere la strategia più efficace per la prevenzione dello shock cardiogeno nei pazienti con trombolisi inefficace.

### **Ruolo del supporto cardiocirurgico**

Il ruolo della cardiocirurgia nei pazienti con IMA ricoverati presso un Centro che possiede un programma

di PTCA primaria è stato studiato dagli investigatori dello studio PAMI<sup>26</sup>. In un'analisi retrospettiva di 1100 pazienti arruolati nello studio PAMI-II<sup>27</sup>, la chirurgia cardiaca veniva effettuata prima della dimissione dall'ospedale in una sostanziale minoranza dei pazienti (10.9%). Un intervento cardiocirurgico era effettuato in condizioni elettive nel 42.6% dei casi, ed in condizioni d'urgenza o di emergenza nel 57.4% dei casi. Come atteso, i pazienti che erano stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico erano più anziani e presentavano un'elevata incidenza di coronaropatia multivasale e di diabete rispetto a quelli indirizzati verso un intervento percutaneo o a terapia medica.

Gli autori concludono che un'indicazione appropriata alla chirurgia coronarica di elezione o in emergenza dovrebbe essere considerata come parte integrante dell'approccio della PTCA primaria, al fine di curare pazienti ad alto rischio e scarsamente suscettibili a ricevere una rivascolarizzazione completa attraverso un approccio percutaneo. Il trattamento cardiocirurgico di emergenza potrebbe essere di grande valore per i pazienti affetti da shock cardiogeno dovuto ad una predominante disfunzione del ventricolo sinistro, e ovviamente, per i pazienti con shock cardiogeno dovuto a complicazioni di tipo meccanico.

**Raccomandazioni del panel. Il panel considera questi dati a sostegno di un modello logistico che includa un supporto di tipo cardiocirurgico nei Centri con un programma di PTCA primaria, o in alternativa, gli ospedali a scarsa operatività dovrebbero provvedere a solleciti trasferimenti verso i Centri di IV livello più vicini ove necessario.**

### Moderne tecniche di angioplastica coronarica nell'infarto miocardico acuto

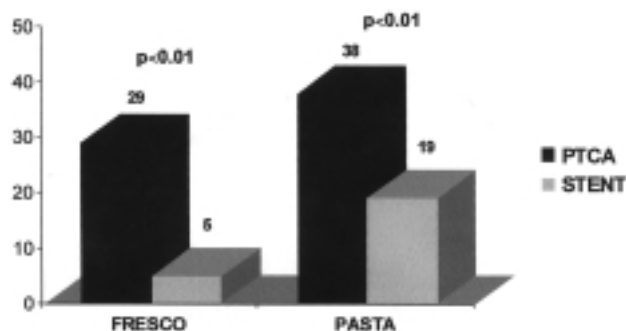
**Stenting dell'arteria responsabile dell'infarto.** I meccanismi postulati per spiegare i benefici dell'impianto dello stent nell'IMA, sono il raggiungimento di un risultato angiografico iniziale ottimale e la correzione di ogni dissezione residua da parte dello stent, al fine di ridurre l'incidenza di ischemia ricorrente e gli eventi clinici correlati, come per esempio un reinfarto fatale o non fatale e l'angina.

È importante sottolineare, infatti, che la maggior parte dei pazienti con ischemia ricorrente dovuta a rivascolarizzazione inefficace sono colti solo da angina o da reinfarto non fatale, mentre la morte come conseguenza di ischemia ricorrente pesa solo per una minoranza delle morti (10% nella coorte dello studio PAMI<sup>27</sup>), dal momento che la larga maggioranza delle morti dopo una PTCA di successo sono dovute a shock cardiogeno refrattario malgrado sia stata ripristinata la pervietà della coronaria responsabile dell'infarto. Di conseguenza, il beneficio atteso dello stent in termini di riduzione della mortalità è limitato solo ai pazienti con una gran-

de area di miocardio a rischio o con severa disfunzione ventricolare sinistra; in questi pazienti, la riocclusione dell'arteria responsabile dell'infarto può determinare un reinfarto fatale. Per i pazienti "non ad alto rischio" il beneficio dello stent può risultare solo in una significativa riduzione dell'incidenza di reinfarto non fatale, e soprattutto di una nuova rivascolarizzazione del vaso malato (Fig. 2)<sup>28,29</sup>. Ovviamente, la rivascolarizzazione del vaso responsabile rappresenta un endpoint minore se paragonato all'evento morte. Tuttavia, questo endpoint minore prevede delle implicazioni cliniche ed economiche molto importanti se si considerano i costi aggiuntivi di una nuova procedura di rivascolarizzazione, una degenza più lunga, e la qualità di vita dei pazienti.

Sei studi randomizzati conclusi comparavano la PTCA associata all'impianto di stent con la sola PTCA o PTCA e "provisional stenting" nell'IMA<sup>30-35</sup>. Tutti gli studi mostravano un beneficio dello stenting primario in termini di riduzione dell'incidenza della necessità di nuova rivascolarizzazione precoce e tardiva, mentre, come ci si aspettava, nessun beneficio dello stenting in termini di riduzione della mortalità poteva essere dimostrato. Ad una prima analisi i risultati di questi trial sembrano molto simili. Comunque, le differenze più importanti nell'ambito del disegno di questi studi dovrebbero essere enfatizzate per apporre i dati in una loro prospettiva. I due studi più grandi, quello di Zwolle<sup>32</sup> e lo studio Stent-PAMI<sup>33</sup>, con un totale di 1127 pazienti, adottavano criteri di inclusione che risultavano escludere dalla randomizzazione un'elevata percentuale di pazienti ad alto rischio, alimentando così l'importante questione dell'applicabilità dei risultati alla maggioranza dei pazienti con IMA, e non solo alla categoria di pazienti a basso rischio. Inoltre, in tutti gli studi effettuati tranne che in uno<sup>31</sup>, i pazienti venivano randomizzati prima della PTCA.

L'aspetto caratteristico del disegno di questo studio prevedeva un confronto tra lo stenting programmato e la PTCA ottimale e non ottimale, e prevedeva altresì il passaggio di una sostanziale percentuale di pazienti dal braccio della sola PTCA al braccio con stent. D'altronde



**Figura 2.** Confronto tra angioplastica coronarica (PTCA) e PTCA con stent nell'infarto miocardico acuto. Incidenza di nuova rivascolarizzazione a 6 mesi del vaso inizialmente trattato. Da FRESKO Study<sup>28</sup> e PASTA Study<sup>29</sup>, modificata.



de i risultati scaturiti dagli studi non hanno dimostrato un'evidenza sufficiente per dare una risposta al quesito fondamentale, cioè se gli stent debbano essere usati come trattamento primario in tutti i casi, o se il loro utilizzo deve limitarsi ad una terapia adiuvante ("provisional stenting") in caso di risultati subottimali o di scarsi risultati angiografici dopo la semplice PTCA con palloncino.

Studi prospettici osservazionali in pazienti non selezionati con IMA potrebbero aiutare a superare le limitazioni della maggior parte dei progetti degli studi randomizzati, che prevedono un'innaturale selezione dei pazienti con IMA ed un arruolamento nella maggior parte dei casi di pazienti a basso rischio. Gli investigatori di Firenze hanno dimostrato in due gruppi di rispettivamente 190 e 201 pazienti consecutivi con IMA che la strategia dell'impianto routinario dello stent, nell'arteria responsabile dell'infarto, è facilmente realizzabile e può attualmente migliorare i risultati dei pazienti con IMA<sup>36,37</sup>. Questi gruppi di pazienti rispecchiano la "situazione effettiva" dell'IMA ed includono, inoltre, molti pazienti che di solito vengono scarsamente rappresentati o addirittura esclusi dagli studi randomizzati, così come i pazienti con età avanzata o i pazienti con shock cardiogeno o severa disfunzione ventricolare sinistra. Nel primo gruppo l'incidenza dei pazienti con età > 75 anni risultava del 22% e dei pazienti con shock cardiogeno del 10%. Nel secondo gruppo, invece, l'incidenza dei pazienti più anziani (> 75 anni) era del 16% e di quelli con shock cardiogeno del 9%. Lo stenting primario dell'arteria responsabile dell'infarto veniva effettuato nella maggior parte dei pazienti (85% nel primo gruppo e 88% nel secondo), e solo una minoranza dei pazienti, giusto quelli con diametro dell'arteria incriminata < 2.5 mm non avevano usufruito del tentativo di stenting. Il tasso di mortalità a 6 mesi risultava rispettivamente del 5 e del 9%, mentre il tasso di rivascolarizzazione a 6 mesi del vaso in questione era rispettivamente del 12 e del 14%.

***Raccomandazioni del panel.* Il panel ritiene che sussista una forte evidenza per l'uso routinario dello stent nei pazienti che vanno incontro ad un intervento primario di rivascolarizzazione meccanica.**

***Inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa.*** Il beneficio addizionale derivante dall'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa in termini di riduzione della restenosi o della riocclusione dell'arteria responsabile dell'infarto dopo impianto di stent è suggerito dai dati derivanti dagli studi RAPPORT<sup>38</sup> e RESTORE<sup>39</sup>. In questi studi l'uso dello stent veniva fortemente scoraggiato, e solo una piccola coorte di pazienti ricevevano uno stent "di salvataggio" ("provisional stent"). Pur tuttavia, tra i pazienti con "provisional stent", un trend verso la riduzione dell'incidenza di eventi avversi veniva rilevato in pazienti trattati con farmaci inibitori della GP IIb/IIIa. I trial randomizzati conclusi che mettevano in relazione

lo stent da solo con lo stent associato all'uso dell'abciximab hanno riportato risultati contrastanti<sup>40-42</sup>.

Nello studio ADMIRAL 149 pazienti con IMA venivano randomizzati nel gruppo abciximab associato a stent, e 151 nel gruppo del solo stent (Tab. I)<sup>40</sup>. Il tasso di mortalità ad 1 mese era del 3.3% nel gruppo con abciximab, e del 7.3% nel gruppo con lo stent da solo. Questa differenza però non raggiungeva la significatività ( $p = 0.33$ ), e ciò era dovuto soprattutto al piccolo numero di pazienti oggetto di studio e al relativo basso profilo di rischio dei pazienti arruolati. Circa il 90% dei pazienti era infatti in classe Killip I, la maggior parte di essi avevano un infarto miocardico non anteriore ed il piano dello studio escludeva pazienti con shock cardiogeno.

Nello studio ISAR-2, uno studio randomizzato basato su un campione di 401 pazienti consecutivi con IMA e che metteva a confronto abciximab + stent con il solo stent, i pazienti ad alto rischio venivano inclusi (il 2.5% dei pazienti era in classe Killip III e l'8% in classe Killip IV)<sup>41</sup>. Ad 1 mese, l'incidenza dell'endpoint cumulativo di morte, reinfarto e rivascolarizzazione del vaso incriminato era più bassa nel gruppo dell'abciximab rispetto al gruppo che prevedeva il solo stent (5 vs 10.5%,  $p = 0.038$ ). Durante il follow-up ad 1 anno persisteva tale riduzione in senso assoluto (5.7%), ma essa non era statisticamente significativa a più lungo termine.

Nello studio randomizzato CADILLAC<sup>42</sup> (Tab. II) venivano messe a confronto quattro diverse strategie di trattamento: PTCA con "provisional stenting" da sola, PTCA con "provisional stenting" associata all'abciximab, stent da solo, stent + abciximab. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'incidenza cumulativa di morte, infarto miocardico, stroke invalidante e rivascolarizzazione a 6 mesi dalla procedura del vaso ischemico. Complessivamente, 2082 pazienti, parte di 2665 pazienti con IMA (78%) venivano assegnati ad uno dei quattro bracci. L'incidenza dell'endpoint primario dello studio era del 20.0% nel braccio della PTCA, 16.5% nel braccio PTCA + abciximab, 11.5% nel braccio del solo stent, e 10.2% nel braccio stent + abciximab. Questo studio conferma definitivamente che l'impianto dello stent dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica di rivascolarizzazione

**Tabella I.** Studio ADMIRAL: eventi clinici a 6 mesi.

Risultato	Abciximab (n = 149)	Placebo (n = 151)	p
Morte (%)	3.4	7.3	0.13
Reinfarto (%)	2.0	4.0	0.32
Morte o reinfarto (%)	5.4	9.9	0.15
Rivascolarizzazione urgente (%)	2.0	6.6	0.049
Endpoint primari (%)	7.4	15.9	0.02

Da Montalescot et al.<sup>40</sup>, modificata.

**Tabella II.** Studio CADILLAC: angioplastica coronarica (PTCA) e stenting coronarico con e senza abciximab nella PTCA primaria.

Risultato	PTCA (%)	PTCA + abciximab (%)	Stenting (%)	Stenting + abciximab (%)	p
Rivascolarizzazione del vaso trattato	15.7	13.8	8.3*	5.2**	< 0.001
Endpoint composito	20.0	16.5	11.5§	10.2§§	< 0.001
Rivascolarizzazione del vaso trattato per qualsiasi causa	16.9	14.8	8.9§	5.7**	< 0.001

\* =  $p < 0.001$  per il confronto con PTCA,  $p < 0.006$  per il confronto con PTCA + abciximab; \*\* =  $p < 0.001$  per il confronto con PTCA e PTCA + abciximab; § =  $p < 0.001$  per il confronto con PTCA,  $p = 0.03$  per il confronto con PTCA + abciximab; §§ =  $p < 0.001$  per il confronto con PTCA,  $p = 0.004$  per il confronto con PTCA + abciximab.

meccanica nei pazienti con IMA. In questo trial non venivano riscontrati maggiori benefici a lungo termine dell'abciximab nei pazienti che ricevevano impianto routinario di stent, mentre invece un effetto benefico dell'abciximab veniva rilevato solamente in pazienti che venivano sottoposti alla sola PTCA senza impianto di stent (mortalità a 6 mesi 2.3 vs 4.3%,  $p = 0.043$ ). In questo trial non veniva considerata una soglia di età più elevata. Infatti l'età media della popolazione totale era molto bassa (59 anni). Per di più il disegno dello studio escludeva i pazienti con shock cardiogeno e quelli con anatomia coronarica complessa, derivandone quindi, l'arruolamento di una popolazione a basso rischio. È considerato estremamente difficile, se non addirittura impossibile, dimostrare l'effetto sui risultati clinici della terapia con abciximab in una popolazione a rischio molto basso. La problematica dell'applicabilità dei risultati dello studio CADILLAC alla pratica clinica è confermata dal tasso di mortalità più elevato e più realistico dei pazienti non randomizzati che vanno incontro a rivascolarizzazione in emergenza (6.5% nel sottogruppo PTCA e 9% nel sottogruppo affidato alla chirurgia coronarica).

Contro i risultati non conclusivi dei trial empirici randomizzati terminati, due piccoli trial meccanicistici<sup>43,44</sup> incoraggiano fortemente l'uso dell'abciximab nei pazienti a cui viene impiantato lo stent, e suggeriscono l'ipotesi che l'abciximab possa avere un beneficio sui risultati clinici che non sarebbe solamente correlato alla riduzione degli eventi avversi legati all'insufficienza coronarica, ma anche ad un effetto protettivo che si esplicherebbe nella prevenzione e nella riduzione del danno da ripercussione tramite l'inibizione dei recettori  $\alpha M\beta_2$  attivati e come conseguenza dell'attivazione neutrofila<sup>45,46</sup>.

In uno studio meccanicistico randomizzato condotto dagli investigatori di Monaco, che prendeva in considerazione 200 pazienti con IMA, l'uso dell'abciximab associato allo stent veniva confrontato con lo stent da solo<sup>43</sup>. I pazienti assegnati al braccio abciximab mostravano un miglior recupero sia della funzione microvascolare (valutata con misurazione del flusso tramite Doppler intracoronarico) che della funzione ventricola-

re sinistra (valutata con misurazione angiografica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro). Una più completa ripercussione in acuto, valutata con metodica ecocardiografica con contrasto, ed il conseguente miglior recupero della funzione ventricolare veniva dimostrato anche nello studio APE, un piccolo studio pilota che includeva 60 pazienti<sup>44</sup>. I risultati di questi studi suggeriscono che il beneficio dell'abciximab nei pazienti con IMA che vengono sottoposti routinariamente ad impianto di stent è da mettere in relazione con gli effetti del farmaco sul sistema microvascolare, determinando, così, una più efficace ripercussione e recupero miocardico. Ovviamente non bisogna aspettarsi di ritrovare associato il miglioramento della funzione coronarica microvascolare e della funzione ventricolare con il miglioramento della sopravvivenza a breve termine dei pazienti a basso rischio, mentre invece l'impatto atteso sulla mortalità può essere facilmente dimostrato solo in popolazioni non selezionate che includono una percentuale relativamente alta di pazienti con severa disfunzione ventricolare ed una vasta porzione a rischio.

Dunque, il meccanismo ipotizzato di tale beneficio può spiegare la mancanza dell'effetto dell'abciximab sulla sopravvivenza negli studi randomizzati conclusi che hanno arruolato, per la maggior parte, pazienti a basso rischio, mentre proprio i pazienti che erano stati giudicati non arruolabili potrebbero ricevere il maggior beneficio dal trattamento con abciximab. A sostegno di quest'ipotesi ci sono i risultati degli studi osservazionali in pazienti non selezionati o ad alto rischio<sup>47-51</sup>. Tutti questi studi hanno dimostrato un forte beneficio clinico dell'abciximab come trattamento aggiuntivo all'impianto dello stent, inclusa una drastica riduzione della mortalità.

***Raccomandazioni del panel.*** Nonostante l'assenza di dati conclusivi ed in considerazione delle critiche e dei risultati degli studi randomizzati ed osservazionali, il panel incoraggia l'uso routinario dell'abciximab nei pazienti con IMA che vanno incontro ad impianto routinario di stent.

**Il ruolo degli altri farmaci inibitori della GP IIb/IIIa nell'ottimizzazione della procedura di stent-**

**ing coronarico nell'IMA non è ancora definito. Comunque, può essere ipotizzato un potenziale beneficio delle piccole molecole solo per gli eventi correlati alla procedura percutanea e all'insufficienza coronarica acuta in virtù del selettivo effetto di questi farmaci sulle piastrine.**

### Concetti emergenti ed orientamenti futuri

Gli sforzi dei prossimi anni saranno focalizzati sull'ulteriore affinamento del disegno dello stent e dei suoi materiali costitutivi, al fine di ridurre l'incidenza di restenosi o di riuclusione dell'arteria responsabile dell'infarto, sulla valutazione di agenti farmacologici efficaci nel ripristinare la perfusione miocardica per prevenire la maggiore estensione del danno da riperfusione, e sulla valutazione di dispositivi antiembolici sicuri ed efficaci. Alcune tecniche emergenti hanno già un significativo impatto sull'attuale pratica clinica: lo stenting diretto dell'arteria infartuata, la trombectomia, i dispositivi di protezione antiembolici.

Stenting diretto senza predilatazione. Nello studio Stent-PAMI lo stenting coronarico era associato ad un trend volto ad una più bassa incidenza di flusso di grado TIMI 3 alla fine della procedura e ad un incremento della mortalità se confrontato con la sola PTCA<sup>33</sup>. D'altro canto una riduzione acuta di un normale flusso angiografico dopo PTCA con palloncino può essere osservata dopo gonfiaggio ed espansione dello stent, suggerendo che l'effetto deleterio sul flusso distale può essere la conseguenza dell'incremento dell'embolizzazione nel microcircolo di materiale trombotico ed aterosclerotico. Il tasso di embolizzazione arteriosa del microcircolo dopo interventi di riperfusione coronarica percutanea è inaspettatamente alto<sup>52</sup>. In pazienti con angina, il tasso di embolizzazione arteriosa complicata da IMA indotta dall'uso di tecnica convenzionale di stenting coronarico sembra essere più elevato rispetto a quanto si osserva con la semplice PTCA.

È verosimile che il substrato patologico dell'IMA, inclusa la placca aterosclerotica già fissurata con conseguente trombosì sovrapposta, possa incrementare la quantità di materiale aterosclerotico frammisto a piastrine che determina l'embolizzazione indotta dalla terapia riperfusiva con catetere. C'è da aspettarsi che lo stenting diretto, senza predilatazione, riduca l'embolizzazione dei frammenti di placca e l'incidenza del fenomeno del "no-reflow", determinando così un aumento della perfusione e del recupero di miocardio in pazienti con IMA. È stato ipotizzato che con la tecnica convenzionale di stenting, il singolo o i multipli gonfiaggi del palloncino ad alta pressione dopo il posizionamento dello stent, fossero associati con un effetto di "ingombro" dello stent espanso, potendo così indurre l'embolizzazione di frammenti aterosclerotici e di materiale trombotico espulsi durante l'espansione iniziale

dello stent. Inoltre, in modelli animali è stato dimostrato che il posizionamento e l'espansione dello stent con un singolo gonfiaggio del palloncino è associato ad un minore danneggiamento della parete vascolare<sup>53</sup> e di conseguenza si può presumere che ne derivi un minore insulto sul flusso distale prodotto dal materiale embolico. Infine, l'angiografia coronarica effettuata subito dopo l'impianto dello stent nei pazienti con IMA, ha dimostrato che lo stent esercita un "effetto imprigionamento" sul materiale trombotico (Guagliumi G., comunicazione personale, 2000). I potenziali svantaggi della tecnica dello stenting diretto sono rappresentati dall'embolizzazione provocata durante il tentativo di crossare la lesione bersaglio, la perdita dello stent, e l'incompleta espansione del palloncino e dello stent nelle lesioni calcifiche "dure". I disegni ottimizzati degli stent di ultima generazione ed i sistemi di rilascio, così come le migliorate tecniche di "crimping", sembrano aver superato queste potenziali limitazioni, mentre la possibilità di lesioni non dilatabili nell'ambito dell'IMA deve essere considerata remota. Lo stenting diretto era associato ad una ridotta incidenza del fenomeno del "no-reflow" se confrontato con la tecnica tradizionale di stenting in tre piccoli studi<sup>54-56</sup>.

Inoltre, uno studio randomizzato basato su 206 pazienti con IMA, confrontando lo stenting diretto con la tecnica convenzionale di stenting, ha confermato una migliore riperfusione dopo stenting diretto con una ridotta incidenza del fenomeno del "no-reflow" ed un più elevato tasso di precoce risoluzione delle anomalie del segmento ST<sup>57</sup>. Lo stenting diretto era associato ad un migliore risultato clinico, ma questo miglioramento non raggiungeva comunque la soglia di significatività a causa del piccolo campione della popolazione studiata.

***Raccomandazioni del panel.* In considerazione di un interessante rationale della tecnica, degli incoraggianti dati preliminari, e della riduzione dei costi, il panel ritiene che vi sia un'evidenza sufficiente per raccomandare un uso routinario dello stenting diretto dell'arteria bersaglio senza predilatazione in tutti i pazienti in cui sia possibile la definizione angiografica delle caratteristiche della lesione prima dell'impianto dello stent.**

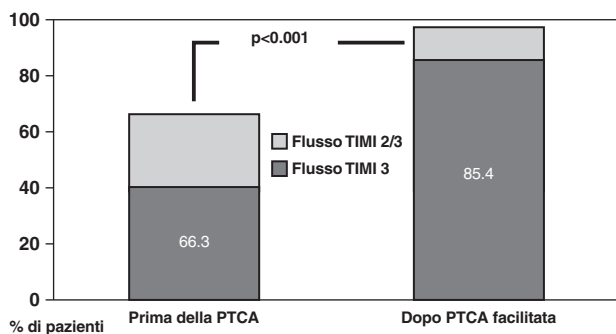
Trombectomia e dispositivi di protezione antiembolici. Sono stati riportati risultati favorevoli di studi pilota condotti su un piccolo numero di pazienti con IMA trattati con atherectomia con estrazione del trombo ("extraction atherectomy") (catetere ad estrazione transluminale, Interventional Technologies, CA, USA; X-SIZER Catheter System, Endicor, CA, USA) o con trombectomia reolitica (Angiojet, Possis Medical, MN, USA) o con dispositivi di protezione distale. Saranno indispensabili studi randomizzati per stabilire la reale utilità clinica di queste tecniche in pazienti che vanno incontro a terapia riperfusiva di tipo meccanico per IMA.

Al momento risulta estremamente difficile predire un impatto significativo dei dispositivi di protezione distale collocati nei vasi coronarici nativi, dal momento che tutti i dispositivi disponibili svolgono un effetto protettivo solo sui vasi maggiori e non sono in grado di prevenire l'embolizzazione nei loro rami collaterali. Al contrario, è possibile presagire un'ulteriore riduzione nelle dimensioni ed il miglioramento della capacità di posizionamento ("trackability") dei sistemi per trombectomia. L'efficacia di tali dispositivi non è stata ancora provata in studi randomizzati di cospicue dimensioni. Comunque, in pazienti con evidenza angiografica di un grosso trombo, il beneficio della ricanalizzazione ottenuto con il semplice approccio della PTCA con stenting può essere annullato da un'estesa embolizzazione.

**Raccomandazioni del panel.** Il panel raccomanda un approccio terapeutico più articolato, consigliando l'uso dei dispositivi disponibili per la trombectomia ed i sistemi di protezione dall'embolizzazione distale.

**Angioplastica coronarica "facilitata".** Lo studio TIMI 14 ha dimostrato che la combinazione di fibrinolitico a dose dimezzata e abciximab rappresenta il trattamento farmacologico più efficace nel restaurare un flusso di grado TIMI 3 a 60 e 90 min (72 e 77%, rispettivamente)<sup>58</sup>. Inoltre, i pazienti che si sottoponevano ad un intervento di rivascolarizzazione meccanica dopo aver effettuato la "combo therapy" (fibrinolitico + abciximab) presentavano un alto tasso di successo della procedura ed un migliore risultato se confrontato con quello dei pazienti che non avevano ricevuto nessun trattamento meccanico aggiuntivo.

Nello studio SPEED, l'intervento di rivascolarizzazione meccanica dopo "combo therapy" era associato ad un tasso di successo della procedura molto alto (Fig. 3)<sup>59</sup>. Dunque, questi due studi hanno dimostrato che la terapia meccanica e farmacologica posseggono il potenziale per un forte sinergismo, favorendo la precoce ricanalizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto prima della cateterizzazione cardiaca, ed un più semplice approccio tecnico per un intervento di tipo meccanico.



**Figura 3.** Studio SPEED: percentuale di pazienti con flusso TIMI 2-3 prima dell'angioplastica coronarica (PTCA) e dopo PTCA facilitata. Da Herrmann et al.<sup>59</sup>, modificata.

**Raccomandazioni del panel.** Se i risultati dello studio DANAMI-2 saranno confermati da altri studi, è facile predire che la "combo therapy" nella prospettiva di un intervento meccanico facilitato diventerà pratica comune. Studi pianificati e già in corso definiranno l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo schema di associazione farmacologica nell'IMA e dei precoci interventi di rivascolarizzazione meccanica dopo il trattamento ripercussivo farmacologico.

## Bibliografia

1. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. N Engl J Med 1997; 336: 1621-8.
2. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, et al. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1253-60.
3. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2). J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1240-5.
4. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA 2000; 283: 2941-7.
5. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. Circulation 1999; 99: 2639-44.
6. Magdid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between primary angioplasty volume and mortality for patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. JAMA 2000; 284: 3131-8.
7. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most of primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1827-35.
8. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-IIb) trial. Circulation 1999; 100: 14-20.
9. Vakilli BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physician and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York State. Circulation 2001; 104: 2171-6.
10. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and hospital management. Eur Heart J 1996; 17: 43-63.



11. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 891-911.
12. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines). Executive summary. *Circulation* 2001; 103: 3019-41.
13. 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.
14. Lee L, Bates ER, Pitt B, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988; 78: 1345-51.
15. Bengtson JR, Kaplan AJ, Pieper KS, et al. Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1482-9.
16. Gacioch GM, Ellis SG, Lee L, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patient management. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 647-53.
17. O'Keefe JH Jr, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1221-30.
18. Hibbard MD, Holmes DR Jr, Bailey KR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 639-46.
19. Moosvi AR, Khaja F, Villanueva L, Gheorghide M, Douthat L, Goldstein S. Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 907-14.
20. Eltchaninoff H, Simpfendorfer C, Franco I, Raymond RE, Casale PN, Whitlow PL. Early and 1-year survival rates in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a retrospective study comparing coronary angioplasty with medical treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 459-64.
21. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Systematic direct angioplasty and stent-supported angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in-hospital and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 294-300.
22. Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 668-74.
23. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1395-401.
24. Miller JM, Smalling R, Ohman EM, et al. Effectiveness of early coronary angioplasty and abciximab for failed thrombolysis (reteplase or alteplase) during acute myocardial infarction (results from the GUSTO-III trial). Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 779-84.
25. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, et al. Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001; 88: 831-6.
26. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1292-6.
27. Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, et al. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1459-67.
28. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A prospective randomized trial of elective stenting in acute myocardial infarction. Preliminary results of the FRESCO study (Florence Randomized Elective Stenting in acute Coronary Occlusion). (abstr) *Circulation* 1997; 1-327.
29. Saito S, Hosokawa G. Primary Palmaz-Schatz stent implantation for acute myocardial infarction: the final results of Japanese PASTA (Primary Angioplasty vs Stent Implantation in AMI in Japan) trial. (abstr) *Circulation* 1997; 1-595.
30. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998; 81: 1286-91.
31. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
32. Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
33. 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.
34. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, Nakamura S. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 48: 262-8.
35. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. A comparison of systematic stenting with conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-36.
36. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Primary coronary infarct artery stenting in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 505-10.
37. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Primary stenting in nonselected patients with acute myocardial infarction: the Multilink Duet in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 273-9.
38. Brener SJ, Barr LA, Burchenal J, 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.
39. The RESTORE Investigators. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban and adverse cardiac events in patients with unstable angina or myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
40. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty

- ty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
41. 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.
  42. Stone GW. CADILLAC: a 4-arms prospective multicenter randomized trial of PTCA vs stenting with and without glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients with acute myocardial infarction. Washington DC: 12<sup>th</sup> Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium, 2000.
  43. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.
  44. Bolognese L, Santoro GM, Carrabba N, et al. Effects of pretreatment with abciximab on coronary artery patency and microcirculation in high risk patients with acute myocardial infarction eligible for primary angioplasty: results of the Abciximab Patency Evaluation (APE) randomized pilot study. *Eur Heart J*, in press.
  45. Neumann FJ, Zohnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1420-6.
  46. Reininger AJ, Agneskirchner J, Bode PA, Spannagl M, Wurzing LJ. c7E3 Fab inhibits low shear flow modulated platelet adhesion to endothelium and surface-absorbed fibrinogen by blocking platelet GP IIb/IIIa as well as endothelial vitronectin receptor: results from patients with acute myocardial infarction and healthy controls. *Thromb Haemost* 2000; 83: 217-23.
  47. Giri S, Mitchel JF, Hirst JA, et al. Synergy between intracoronary stenting and abciximab in improving angiographic and clinical outcomes of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 269-74.
  48. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Abciximab therapy improves 1-month survival rate in unselected patients with acute myocardial infarction undergoing routine infarct artery stent implantation. *Am Heart J* 2002; 90: 353-7.
  49. de Lemos JA, Gibson M, Antman EM, et al. Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observations from the TIMI 14 trial. *Am Heart J* 2001; 141: 592-8.
  50. Beohar N, Davidson CJ, Weigold G, Goodreau L, Benzuly KH, Bonow RO. Predictors of long-term outcomes following direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1103-7.
  51. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 132-6.
  52. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
  53. Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER. Endogenous cell seeding. Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. *Circulation* 1996; 94: 2909-14.
  54. Herz I, Assali A, Solodoky A, et al. Coronary stent deployment without predilation in acute myocardial infarction: a feasible, safe, and effective technique. *Angiology* 1999; 50: 901-8.
  55. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 684-90.
  56. Capozzolo C, Piscione F, De Luca G, et al. Direct coronary stenting: effect on coronary blood flow, immediate and late clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 464-73.
  57. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 15-21.
  58. 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.
  59. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-96.
- ### Appendice
- Di seguito viene riportato l'elenco dei Cardiologi Opinion Leader partecipanti al Consensus Meeting di preparazione a questo Documento che si è svolto a Roma in data 14 e 15 giugno 2002, grazie ad un *Unrestricted Educational Grant* della Lilly.
- Tutti hanno fornito un prezioso contributo partecipando attivamente alla discussione di ogni tema del Documento di Consenso.
- Abruzzo: Sabina Gallina, Leonardo Paloscia, Angelo Vacri, Marco Zimarino
  - Basilicata: Francesco Sisto
  - Calabria: Francesco Boncompagni, Vincenzo Ciconte, Raffaele Maio, Giuseppe Zampaglione
  - Campania: Cesare Baldi, Giulio Bonzani, Oreste de Divitiis, Rosario Farina, Luciano Fattore, Piersandro Giudice, Rosario Sauro
  - Emilia Romagna: Marcello Galvani, Umberto Guiducci, Antonio Manari, Maria Grazia Modena, Giancarlo Piovaccari
  - Friuli Venezia Giulia: Antonio Di Chiara, Gianfranco Sinagra
  - Lazio: Alessandro Boccanelli, Pietro Paolo Campa, Vincenzo Ceci, Igino Genuini, Ezio Giovannini, Antonio Granatelli, Quinto Tozzi, Stefano Tonioni, Salvatore Vajola, Massimo Volpe
  - Liguria: Manrico Balbi, Paolo Bellotti, Lorenzo Borgo, Claudio Brunelli, Roberto Delfino
  - Lombardia: Pietro Barbieri, Colomba Falcone, Federico Lombardi, Antonio Mafri, Aldo P. Maggioni, Carlo Marzeggalli, Luigi Niccoli, Felice Paleari, Antonio Parma, Salvatore Pirelli, Stefano Savonitto, Carlo Schweiger, Antonio Vincenti
  - Marche: Gian Luigi Morgagni, Roberto Piva
  - Molise: Wanda Mazza
  - Piemonte e Valle D'Aosta: Giuliano Brocchi, Giuseppe Carosio, Pantaleo Giannuzzi, Giampaolo Trevi, Eugenio Uslenghi
  - Puglia: Francesco Bovenzi, Italo de Luca, Antonio Montinaro, Maria Vittoria Pitzalis, Donato Quagliara
  - Sardegna: Paolo Bonomo, Antonello Ganau, Enrico Onnis, Gianpaolo Scorcu
  - Sicilia: Giacomo Chiarandà, Aldo Galluzzo, Enrico Geraci, Salvatore Novo
  - Toscana: Anna Sonia Petronio, Silva Severi
  - Trentino Alto Adige: Roberto Accardi, Roberto Bettini, Roberto Bonmassari
  - Umbria: Giuseppe Ambrosio, Claudio Giombolini, Giorgio Maragoni
  - Veneto: Gaetano Thiene