

Linee guida

Revisione ed aggiornamento delle linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta.

Infarto miocardico acuto

Commissione *ad hoc*:
Rita Mariotti, Francesco Mauri

Coordinatori delle Commissioni per le Linee Guida ANMCO-SIC:
Antonio Barsotti, Gianfranco Mazzotta

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 510-552)

Ricevuto il 14 febbraio 2001; processo di revisione completato nel giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Mauri

Divisione di Cardiologia
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano

INTRODUZIONE

Premessa

Le conoscenze sull'eziologia, patogenesi e fisiopatologia della cardiopatia ischemica ed in modo particolare delle sue manifestazioni cliniche più acute, quali sono l'angina instabile e l'infarto miocardico, hanno avuto uno sviluppo impressionante negli ultimi 30 anni e procedono tuttora a velocità sostenuta. Dalle stesse sono state generate e sperimentate, soprattutto per quanto concerne l'infarto miocardico acuto (IMA), una serie di proposte terapeutiche che si sono giovate dell'introduzione di nuovi farmaci, sempre più efficaci, e dell'uso crescente di tecniche di rivascolarizzazione interventistiche. Tali progressi hanno costituito da una parte le premesse per il miglioramento dei risultati di sopravvivenza, ma hanno anche posto il cardiologo di fronte a scelte strategiche non sempre facili.

La comunità scientifica e gli operatori sanitari interessati sentono l'esigenza di definire linee operative, che, basandosi sulla descrizione di un corretto rapporto del profilo rischio/beneficio delle procedure più innovative, permettano di evitare di sperperare risorse umane ed economiche sempre più limitate. Proprio per questa esigenza si sono moltiplicate negli ultimi anni le revisioni critiche e le raccomandazioni riguardanti i passaggi più critici nell'evoluzione della malattia: l'occlusione coronarica e la rivascolarizzazione, il rimodellamento e il

suo controllo, l'ischemia residua e la sua terapia, l'arresto cardiocircolatorio o, più generalmente, il rischio aritmico e le strategie per la sua prevenzione e cura.

L'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) fin dal 1980 hanno incaricato una "Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures" che nel 1990 ha licenziato le "ACC/AHA Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction". Pur con tutti i limiti legati al trascorrere degli anni e al conseguente miglioramento delle conoscenze, il documento costituisce la base di riferimento per tutti i lavori analoghi successivi e quindi anche per il presente testo. La stessa Commissione ha avvertito però come si stesse tentando di "colpire un obiettivo in movimento" per cui il documento non doveva essere considerato come estremamente rigido, ma semplicemente come guida di riferimento modificabile sulla base dei propri giudizi clinici, delle necessità individuali dei pazienti e sottinteso delle nuove acquisizioni culturali¹. Infatti, già nel 1996 veniva pubblicata un'aggiornatissima e preziosa edizione delle stesse².

L'American College of Chest Physicians, a conclusione della sua quarta Consensus Conference sulla terapia antitrombotica pubblicata nel 1995, riportava una serie di raccomandazioni generali sulla terapia dell'IMA, il cui significato ricalca quello delle linee guida³.

L'European Society of Cardiology fin dal 1994 aveva deciso di fornire un documento più aggiornato, che tenesse conto delle importanti informazioni derivate dai trial clinici più recenti. Il documento appena elaborato è stato pubblicato nel gennaio 1996⁴.

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Società Italiana di Cardiologia (SIC) hanno pubblicato nel 1998 una prima edizione delle linee guida cliniche su diverse patologie, ma la cardiopatia ischemica vi occupa una parte preponderante⁵.

La Task Force congiunta dell'ACC e dell'AHA nell'agosto del 1999 ha diffuso una revisione delle precedenti linee guida del 1996⁶.

L'afflusso di sempre nuove informazioni, derivate per lo più da un numero non indifferente di trial clinici di grandi dimensioni, sia su terapie mediche che su terapie interventistiche, induce ad una riedizione del già prezioso lavoro eseguito nel 1998.

Peculiarità e organizzazione delle linee guida

Rispetto ai documenti appena citati, con il presente lavoro si è voluto porre particolare attenzione ai seguenti punti nodali:

- la necessità di garantire sin dalle fasi più precoci della malattia, quindi anche prima del ricovero in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC), un'assistenza globale tesa a prevenire le complicanze mortali che ne caratterizzano l'esordio e ad accelerare i tempi di ricovero;
- la necessità di conseguire una veloce ricanalizzazione della coronaria ostruita responsabile della necrosi in corso di realizzazione, come momento essenziale per la conservazione dell'integrità contrattile della miocellula e per una migliore sopravvivenza;
- la necessità di un corretto e precoce inquadramento prognostico della malattia nelle sue differenti espressioni, per poter modulare l'intervento terapeutico nel modo più appropriato.

A questi punti saranno dedicati i primi capitoli delle linee guida. Un ampio capitolo sarà dedicato all'inquadramento e alla terapia delle principali complicanze. Gli ultimi capitoli saranno dedicati invece alla stratificazione prognostica, alla mobilitazione e alla terapia predimissione.

I paragrafi in grassetto delineano il percorso diagnostico e terapeutico essenziale.

Informazioni a disposizione e loro classificazione

Il numero degli studi clinici in tema di IMA pubblicati sulle riviste internazionali di maggior prestigio negli ultimi 30 anni è enorme e ha messo a disposizione una quantità di informazioni elevata per quanto concerne la patogenesi, la fisiopatologia, il decorso clinico, l'inquadramento prognostico e il risultato delle diffe-

renti terapie adottate. Il valore scientifico delle singole pubblicazioni è strettamente dipendente dalle dimensioni delle casistiche studiate e dai metodi adottati nella raccolta delle informazioni. La Commissione ha ritenuto opportuno nel presente lavoro qualificare i diversi livelli di evidenza scientifica, almeno per quanto concerne le differenti terapie proposte, nel modo che segue:

- **evidenza di tipo A:** la raccomandazione è basata sui risultati di grandi studi clinici randomizzati;
- **evidenza di tipo B:** la raccomandazione è basata su risultati di metanalisi, di studi clinici randomizzati ma con un numero di casi non elevato o non randomizzati;
- **evidenza di tipo C:** la raccomandazione è basata su un consenso raggiunto dagli autori delle presenti linee guida.

Storia naturale dell'infarto miocardico acuto

Sebbene la raccolta di dati quantitativi attendibili sulla naturale evoluzione di un processo necrotico miocardico, a partire dall'esordio, presenti difficoltà metodologiche scarsamente superabili (esistenza di infarti clinicamente silenti, morte improvvisa prima del ricovero in ospedale, diverse modalità di definizione della diagnosi), esistono studi di comunità che dimostrano in modo abbastanza inequivocabile che la mortalità dopo il primo mese di un infarto miocardico si aggirava su cifre estremamente elevate (circa il 50%), di cui circa la metà si verificava entro le prime 2-3 ore. I dati epidemiologici dell'Area Brianza del Progetto MONICA-OMS avvalorano questi rilievi (mortalità a 28 giorni dall'episodio infartuale oscillante tra il 35% nel sesso maschile e il 58% nel sesso femminile), confermando che la mortalità complessiva per IMA, compresi i decessi che si verificano precocemente al di fuori dell'ospedale, è notevolmente più elevata di quella osservata nelle UTIC, soprattutto in era fibrinolitica^{7,8}. Tutti gli studi epidemiologici o clinici finora pubblicati sottolineano come vi sia stata una consistente riduzione della mortalità ospedaliera per IMA, mentre per la mortalità preospedaliera vi sarebbe solo una modesta riduzione.

In sostanza purtroppo ancora oggi circa il 20-30% dei pazienti colpiti da IMA muore a breve distanza dall'esordio dei sintomi, prima ancora di giungere all'osservazione di un medico. Nonostante da tali dati di elevata mortalità preospedaliera emerga chiaramente la necessità di intervenire in modo precoce e tempestivo, anche al di fuori delle UTIC, ancora troppi pazienti giungono al primo soccorso con un ritardo che preclude loro gran parte dei benefici ottenibili con le terapie disponibili, come chiaramente dimostrato dallo studio sull'epidemiologia del ritardo evitabile nella terapia dell'IMA in Italia⁹.

La popolazione di infartuati che giunge al ricovero in UTIC è pertanto selezionata e sopravvissuta alle tempestose prime fasi dell'IMA. Pertanto può essere interpretata come a rischio ridotto rispetto alla globalità

dei soggetti colpiti da IMA e i recenti avanzamenti terapeutici ne hanno ulteriormente abbattuto in modo drastico la mortalità, che nell'ultimo studio GISSI oscilla intorno a valori dell'8%. Le principali determinanti della prognosi a breve termine in questa popolazione risultano legate:

- a) all'estensione della necrosi, e quindi alla compromissione più o meno marcata della funzione di pompa;
- b) all'instabilità della lesione coronarica che si manifesta con la persistenza o con la precoce ripresa dei segni di ischemia miocardica;
- c) all'instabilità elettrica, a sua volta condizionata anche dalla compromissione di pompa;
- d) a fattori quali l'età avanzata o il sesso femminile, non modificabili, e caratterizzanti sottopopolazioni a rischio particolarmente elevato.

In sintesi, quindi, dagli studi epidemiologici e dai grandi trial clinici di intervento emergono due aspetti:

- da un lato la morte improvvisa, per lo più dovuta a instabilità elettrica acuta, è concentrata nelle prime ore dall'esordio dell'infarto, durante l'evoluzione iniziale del processo di ischemia-necrosi;
- dall'altro lato, dopo il ricovero in ospedale, il destino dell'infartuato è condizionato dalla gravità del danno miocardico e dalla sua evoluzione, oltre che dall'imprevedibile evoluzione a breve termine della patologia della placca aterosclerotica coronarica.

Dalla prima osservazione emerge la necessità che personale qualificato e dotato di mezzi idonei prenda in carico il più celermente possibile il soggetto colpito da IMA, poiché ancora oggi è elevata la mortalità prima del ricovero in UTIC. A proposito del secondo punto invece nuovi metodi di lavoro e soprattutto di collaborazione tra i diversi centri hanno portato a risultati pregevoli.

I risultati conseguiti in Unità di Terapia Intensiva Coronarica

A partire dagli anni '80 i responsabili delle UTIC, spinti dalla necessità di individuare gli interventi farmacologici più efficienti da utilizzare in un periodo di tempestosa evoluzione della malattia, hanno adottato come metodo formidabile quello della realizzazione di studi controllati multicentrici. Solo in questa maniera è stato possibile sperimentare, saggiare e giudicare l'efficacia dei possibili interventi terapeutici con una rapidità e affidabilità senza precedenti. Tale metodo di lavoro si è rivelato positivo non solo ai fini del raggiungimento di risultati affidabili, ma anche perché ha permesso di diffondere in breve periodo strategie di terapia medica o interventistica, che altrimenti avrebbero potuto diventare operative in un lasso di tempo più lungo.

Vale la pena di citare le più importanti innovazioni terapeutiche insieme ai vantaggi prodotti.

L'introduzione dei betabloccanti come pratica di routine ha seguito la pubblicazione degli studi MIAMI

e ISIS-1^{10,11} che hanno vinto le diffidenze suscitate da un trattamento ritenuto responsabile in prima istanza di una possibile ulteriore caduta della contrattilità cardiaca, in un momento già impegnativo per il cuore, documentando la riduzione dell'estensione dell'infarto, delle aritmie ventricolari maligne e della mortalità globale ed in particolare della rottura di cuore.

L'introduzione del trattamento fibrinolitico ha modificato sostanzialmente il primo approccio al soggetto con IMA, consacrando definitivamente l'importanza di rimuovere il trombo occlusivo, intervenendo direttamente sui processi emocoagulativi locali. Nello stesso senso va la dimostrazione dell'efficacia dell'aspirina^{12,13}.

L'introduzione del trattamento con ACE-inibitori, a partire dal raggiungimento di un'accettabile stabilizzazione clinica, ha permesso di modificare l'evoluzione della geometria del ventricolo sinistro, riducendo l'espansione della regione dell'infarto e la dilatazione globale della camera e prevenendo sul piano clinico la frequenza degli episodi di insufficienza cardiaca e della mortalità ad essa connessa^{14,15}.

In questo modo si è potuto assistere ad una riduzione progressiva della morbilità e della mortalità per IMA. Prima dell'apertura delle UTIC, negli anni '60, la mortalità ospedaliera era del 25-30%¹⁶. A partire dal 1960 la prognosi a breve termine è progressivamente migliorata, sino a giungere ad una media del 16%, prima dell'uso diffuso della fibrinolisi¹⁷⁻²¹. Gli studi GISSI hanno permesso di descrivere l'evoluzione della prognosi dei soggetti colpiti da IMA e ricoverati presso le UTIC italiane²². Nonostante l'incremento della popolazione a maggior rischio (pazienti di età più avanzata e di sesso femminile) la mortalità ospedaliera si è ulteriormente ridotta sia nella popolazione generale che, soprattutto, nei soggetti che, arruolati nei diversi studi clinici, sono stati sottoposti ai trattamenti raccomandati (per esempio dal GISSI-3 emerge che la mortalità è del 6% circa nei soggetti trattati con ACE-inibitori)¹⁴.

L'ulteriore miglioramento dell'efficacia fibrinolitica dei farmaci e delle terapie antitrombotiche è l'oggetto di numerosi studi appena completati o ancora in corso. Ad essi si vanno aggiungendo gli studi multicentrici tendenti a documentare l'efficacia di un intervento meccanico come l'angioplastica coronarica (PTCA), appannaggio sinora di centri di élite, dotati di strumenti di elevata tecnologia e di un'efficienza organizzativa tale da garantire le prestazioni del laboratorio di emodinamica in tempi utili per una significativa riduzione del danno ischemico. Dagli studi in corso sembrerebbe che la mortalità ospedaliera nei soggetti trattati possa essere ulteriormente migliorata e portata al di sotto del 5%²³.

L'attuale struttura e organizzazione delle unità operative di cardiologia

Recentemente l'ANMCO e la SIC in una proposta congiunta per la "Struttura e Organizzazione Funziona-

le della Cardiologia" hanno delineato i diversi livelli di intervento e strutture in funzione della popolazione e del territorio servito. Accettando il profilo generale delineato nella proposta, si può constatare che le unità individuate presentano possibilità operative estremamente diverse:

- di tipo diagnostico negli ambulatori fuori ospedale e nei servizi di cardiologia senza letti;
- di tipo diagnostico e terapeutico semplicemente medico nei servizi o divisioni di cardiologia con UTIC;
- di tipo diagnostico e terapeutico medico o interventistico nelle divisioni di cardiologia dotate di laboratorio di emodinamica;
- di tipo diagnostico e terapeutico medico, interventistico e chirurgico negli ospedali dotati di divisione cardiologica e cardiocirurgica.

Tenendo presente la multiforme realtà nazionale, composta da unità operative di cardiologia a dotazione di personale e di strumentazioni sostanzialmente differenti, ben si comprende come le indicazioni diagnostiche e terapeutiche suggerite possano spesso essere condizionate dalle reali disponibilità. Ne può conseguire per gran parte delle strutture sopradescritte l'impossibilità di fornire al paziente con IMA l'intervento terapeutico più appropriato in funzione del suo quadro clinico nel luogo di primo ricovero. Da ciò nasce la necessità di definire a completamento delle presenti linee guida protocolli per l'inquadramento precoce del paziente e per una stretta collaborazione tra le unità operative di diverso livello e dotazione.

DIAGNOSI, ASSISTENZA E CURA ALL'ESORDIO (FASE PRE-UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA CORONARICA)

La tempestività dell'intervento terapeutico volto a ristabilire la ricanalizzazione coronarica costituisce elemento rilevante per la prognosi del soggetto colpito da IMA. La stessa dipende però da due fattori principali:

- il riconoscimento della malattia da parte del paziente anzitutto o dei parenti o dei testimoni dell'evento o del medico che ha il primo contatto;
- le modalità di invio al reparto di UTIC.

Modi di presentazione clinica

Il dolore toracico perdurante oltre 20 min, non sensibile alla somministrazione della trinitrina, rappresenta il sintomo principale e più frequente dell'esordio della malattia. Il suo valore diagnostico viene fortemente accresciuto dalla presenza di fattori di rischio coronarico maggiori (familiarità, fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa), da storia di cardiopatia ischemica, da irregolarità del ritmo cardiaco (arresto cardiaco, tachicardia o bradicardia importanti, battiti prematuri) ed infine da fenomeni neurovegetativi di accompagnamento (sudorazione fredda). Poiché la quota maggiore di ri-

tardo tra l'esordio dei sintomi e il primo intervento terapeutico è dovuta alla lentezza con cui il paziente o i testimoni dell'evento (familiari, compagni di lavoro o estranei) decidono di cercare soccorso, dovrebbero essere promosse periodiche campagne di informazioni che diffondano pochi e semplici messaggi basati sul corredo sintomatico e anamnestico sopra riportato.

Purtroppo in un'elevata percentuale di casi, la sintomatologia di esordio della malattia non è per nulla tipica, perché caratterizzata, soprattutto negli anziani, da sintomi generici, se non addirittura fuorvianti, come dispnea, astenia, sincope o deficit neurologici.

Inoltre in un quinto dei casi anche la registrazione di un elettrocardiogramma (ECG) può non fornire informazioni sufficienti per definire la diagnosi soprattutto nelle fasi più precoci della malattia. Di fronte ad una sintomatologia sospetta il paziente dovrà essere tenuto in osservazione stretta con controlli ravvicinati dell'ECG.

Il ricovero accelerato e protetto

Modi di afflusso all'ospedale. Il paziente colpito da IMA può giungere in ospedale seguendo percorsi estremamente diversi e impiegando tempi variabili. I più comuni sono rappresentati da:

- chiamata del medico di famiglia e successiva prescrizione di ricovero da parte dello stesso;
- arrivo diretto del paziente in Pronto Soccorso con mezzi propri o trasportato da familiari o da testimoni dell'evento;
- chiamata del servizio sanitario di emergenza-urgenza (SSEU-118).

Il primo modo di afflusso, che è largamente sfruttato, richiede mediamente tempi molto lunghi prima che il paziente giunga in UTIC. Pertanto, soprattutto di fronte a sintomatologia tipica, esso non dovrebbe essere utilizzato.

Il secondo modo di afflusso all'ospedale è quello che garantisce i tempi più celeri, ma ovviamente presenta una quota di rischio non indifferente per i soggetti più gravi, proprio perché durante il percorso non viene garantita alcuna assistenza specifica; purtroppo di fronte ad un arresto cardiaco il tempo necessario per il percorso sia pur breve (10 min o poco più) può essere fatale per il recupero del paziente. Questo modo di afflusso è raccomandabile per i soggetti con sintomi lievi, soprattutto se non ben qualificabili. Deve inoltre essere adottato ovunque non sia disponibile il SSEU-118.

Il ricorso al SSEU-118, dove disponibile, è sempre raccomandabile di fronte ad una sintomatologia di esordio estremamente tipica e/o di elevata gravità clinica (perdita di coscienza, dispnea grave, polsi arteriosi non percepibili). Periodiche campagne pubblicitarie dovrebbero richiamare la sua disponibilità e le sue funzioni.

L'assegnazione dell'incarico di pronto intervento anche per patologie cardiache al SSEU-118 sem-

bra la scelta più razionale per ragioni di costo e numero di interventi.

Si sottolinea pertanto come le autoambulanze destinate al SSEU-118 debbano essere dotate di strumenti idonei per l'esecuzione e la monitoraggio dell'ECG, oltre che per la rianimazione e la defibrillazione. Inoltre il servizio dovrebbe offrire la disponibilità di personale in grado di garantire un'assistenza appropriata, non solo in caso di traumi, ma anche di arresto cardiocircolatorio e di altre manifestazioni patologiche più specificamente cardiache, che richiedono tempestività.

Il personale qualificato del SSEU-118 dovrebbe essere in grado poi di eseguire un primo screening diagnostico e prognostico sulla base di segni clinici estremamente semplici, che dovrebbero permettere di indirizzare immediatamente il paziente al centro cardiologico in grado di offrire la prestazione più idonea alla qualità e alla gravità della sua malattia.

Le informazioni per riconoscere un arresto cardiocircolatorio e per praticare i provvedimenti essenziali per una rianimazione utile a mantenere in vita il paziente sul posto dell'evento o durante il trasporto in ospedale dovrebbero essere oggetto di un'educazione sanitaria scolastica o, quanto meno, impartita al maggior numero di associazioni di volontari del soccorso²⁴⁻²⁶.

La necessità di garantire un intervento pronto e altamente qualificato, in quanto in grado di offrire immediatamente cure specifiche per la malattia (fibrinolisi), ha fatto ipotizzare e sperimentare il ricorso a una rete di unità di cura coronarica mobili. Le esperienze sinora accumulate in tal senso però hanno documentato come assai spesso l'intervento sia richiesto per patologie non strettamente cardiache e, soprattutto, come sia piuttosto elevato il costo di gestione.

Allo stato attuale, sembra prematuro ipotizzare la somministrazione del fibrinolitico al domicilio del paziente o durante il trasporto in ospedale (vedi capitolo dedicato alla terapia pre-UTIC).

Per il soggetto che giunge in Pronto Soccorso con dolore toracico in atto deve essere garantita una via preferenziale di diagnosi e, una volta definita la stessa, il veloce trasferimento in UTIC.

La terapia. In presenza di soggetto con angor persistente, senza ipotensione o segni di collasso, è sempre opportuno eseguire la somministrazione di un nitrato per via s.l. (trinitrina o carvasin) che permette una riduzione del dolore soprattutto se vi è in atto ipertensione.

Un intervento di sedazione generica con ansiolitici per via orale a dosaggio medio basso può essere praticato fin dal primo approccio con il paziente.

La somministrazione di oppioidi, certamente più efficace sotto il profilo analgesico, deve essere effettuata con attenzione a causa degli effetti collaterali: depressione del respiro, nausea e vomito, ipotensione.

La somministrazione di aspirina alle dosi comprese tra 300 e 800 mg, a seconda del prodotto disponibile, è raccomandabile, anche in assenza di una diagnosi perfettamente definita, purché vengano salvaguardate le principali controindicazioni: storia di allergia specifica, ulcera o sanguinamento gastrointestinale soprattutto se recente.

La somministrazione di farmaci antiaritmici in maniera sistematica non è giustificata, perché non esiste prova di una reale efficacia preventiva delle aritmie maligne, mentre sono state indotte aritmie ipocinetiche, e, comunque, perché non è stata documentata la capacità di migliorare la sopravvivenza nei soggetti trattati.

La somministrazione del trombolitico al di fuori dell'ambiente assistenziale e organizzativo dell'UTIC in fase preospedaliera, all'interno di ben progettati contesti organizzativi, permette una riduzione del ritardo terapeutico di circa 1 ora, che in soggetti trattati entro le prime 6 ore dall'inizio dei sintomi consegue un ulteriore miglioramento della sopravvivenza, quotabile intorno al 17%, come emerge dagli studi controllati dedicati al problema²⁷.

Da ciò si evince che in presenza di tempi di ricovero allungati da eccessive distanze dall'ospedale di riferimento e in un contesto organizzativo e assistenziale adeguato si può pensare di somministrare il trattamento fibrinolitico anche prima o durante il trasporto in UTIC.

Possono indurre a studiare e praticare percorsi alternativi a quello suggerito:

- l'esistenza di unità di cura coronarica mobili in territori ad alta densità di popolazione;
- l'eccessiva distanza dall'ospedale di riferimento dotato di UTIC;
- l'arrivo del paziente in Pronto Soccorso di ospedale non dotato di UTIC;
- la qualifica e l'addestramento dell'equipaggio delle autoambulanze.

A questo proposito, tenuto conto della situazione italiana attuale, in cui, in assenza del SSEU-118, gran parte delle attività di emergenza viene sostenuta da volontari, è doveroso insistere che vengano eseguiti corsi di qualificazione semplici, ma efficaci, che permettano di imparare anzitutto le manovre di rianimazione e successivamente, laddove sia stato raggiunto questo primo essenziale obiettivo, è raccomandabile proseguire nell'addestramento del personale (soprattutto se composto da infermieri professionali), che deve essere posto nelle condizioni di erogare prestazioni di diagnosi e cura più avanzate almeno nelle situazioni geografiche che comportano tempi di percorso piuttosto lungo per raggiungere la più vicina UTIC (oltre i 20 min).

TERAPIA DELLA FASE ACUTA (FASE DI UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA CORONARICA)

Gli obiettivi terapeutici fondamentali della fase precoce dell'infarto miocardico sono costituiti da:

- controllo e sedazione del dolore;
- ricostituzione e mantenimento della canalizzazione coronarica;
- protezione del miocardio ischemico;
- prevenzione e cura delle aritmie ventricolari maggiori.

Misure generali, controllo e sedazione del dolore

Il soggetto ricoverato in UTIC con dolore toracico persistente e sospetto per attacco ischemico acuto deve essere posto a riposo assoluto con inserito un accesso venoso, preferibilmente centrale.

La sedazione del dolore e il controllo dei fenomeni neurovegetativi costituiva un obiettivo di primaria importanza fino ad un po' di anni fa, quando non si disponeva di una terapia patogenetica di buona efficacia, per cui il sintomo poteva protrarsi per diverse ore, spesso fino al completamento della necrosi. La ricanalizzazione coronarica invece, comunque conseguita, permette un'importante riduzione se non la soppressione del dolore in tempi brevissimi.

Il ricorso a piccole dosi di oppiacei o assimilabili (morfina 0.05 mg/kg e.v.) è opportuno soprattutto nelle primissime ore dall'esordio dei sintomi quando la sintomatologia anginosa è spesso molto intensa, in attesa che sia praticata e ottenga effetto la terapia fibrinolitica, o in presenza di manifestazioni di grave insufficienza del ventricolo sinistro.

Nei soggetti con dolore poco intenso e nelle fasi più tardive è sufficiente la somministrazione di dosi non elevate di benzodiazepine (diazepam o equivalenti: 2 mg e.v. ripetibili o 5-10 mg *per os*) per togliere al paziente lo stato d'ansia e di irrequietezza che si accompagna all'esordio della malattia, lasciando la possibilità di valutare sul comportamento dell'intensità del dolore l'efficacia del trattamento di ricanalizzazione adottato, fibrinolisi o PTCA. La promazina (10-30 mg e.v. o *per os*) e l'aloiperidolo (1-2 mg e.v. o *per os*) possono essere valide alternative nei soggetti anziani, ipossici o con glaucoma ad angolo chiuso).

I farmaci analgesici e i dosaggi consigliabili sono:

- morfina solfato: 0.05 mg/kg e.v. ripetibili;
- meperidina: 0.5 mg/kg e.v. ripetibili, nei soggetti con spiccato ipertono vagale;
- pentazocina: 0.2 mg/kg e.v., ripetibili dopo 30 min;
- buprenorfina: 0.10-0.20 mg e.v. ripetibili.

Gli effetti collaterali del trattamento con oppiacei sono rappresentati da nausea, vomito, ipotensione con bradicardia e depressione del respiro. Nei soggetti con infarto inferiore e segni evidenti di vagotonia è preferibile la somministrazione di pentazocina o l'associazione agli oppiacei della metoclopramide (5 mg e.v.). Bassi dosaggi devono essere utilizzati nei soggetti con grave insufficienza respiratoria di qualsiasi origine. L'ipotensione e la bradicardia regrediscono prontamente con l'atropina a piccole dosi (0.25-0.5 mg e.v.), mentre l'in-

sufficienza respiratoria risponde prontamente alla somministrazione di naloxone 0.1-0.2 mg e.v. in bolo.

La somministrazione di ossigeno deve essere effettuata nei soggetti con classe Killip > I o rilevazione di desaturazione arteriosa severa (< 90%).

Nei soggetti con grave ipossia (< 50 mmHg) a causa di severa insufficienza cardiaca, edema polmonare acuto, complicanze meccaniche o insufficienza respiratoria per patologie polmonari concomitanti deve essere iniziata prontamente la ventilazione assistita con la tecnica ritenuta più opportuna dall'anestesista.

Nei pazienti senza queste caratteristiche la somministrazione di ossigeno può essere effettuata nelle prime ore, sulla base di alcune osservazioni che avevano permesso di dimostrare una limitazione del danno miocardico²⁸ e l'esistenza di modesta desaturazione in un'elevata percentuale di soggetti con infarto miocardico non complicato²⁹.

La ricanalizzazione coronarica

Il ruolo eziopatogenetico dell'occlusione coronarica e il miglior esito prognostico della ricanalizzazione coronarica precoce sono stati ampiamente dimostrati e confermati da numerose ricerche. La ricanalizzazione coronarica può essere conseguita farmacologicamente o meccanicamente mediante PTCA o bypass aortocoronario.

Fibrinolisi. Il trattamento fibrinolitico deve essere erogato nel tempo più breve possibile a tutti i soggetti che presentino (evidenza di tipo A):

- **angor prolungato (> 20 min) e resistente alla somministrazione di nitroderivati;**
- **modificazioni ECG rappresentate da sopraslivellamento del tratto ST o sottoslivellamento di ST circoscritto a V₁-V₄ (indicativo di infarto a sede posteriore) o blocco di branca sinistra;**
- **assenza di controindicazioni specifiche alla fibrinolisi.**

Il trattamento trombolitico, valutato su oltre 100 000 pazienti inseriti in studi controllati, è in grado di conseguire una riduzione della mortalità che è strettamente dipendente dalla tempestività con cui viene somministrato e dall'estensione e gravità clinica dell'infarto³⁰, almeno fino a 12 ore dall'inizio della sintomatologia. Al di là di tale lasso di tempo (12-24 ore) è probabile che il fibrinolitico esprima un beneficio ancora significativo nei soggetti con persistenti segni di occlusione coronarica (angina, sopraslivellamento del tratto ST) (evidenza di tipo C), mentre negli altri casi il potenziale beneficio della ricanalizzazione potrebbe essere soverchiato dai potenziali danni della fibrinolisi, soprattutto le emorragie intracraniche. I farmaci disponibili al momento attuale e i modi di somministrazione sono numerosi (Tab. I).

Tabella I. Dose dei trombolitici e dell'eparina nell'infarto miocardico acuto.

Farmaco	Dose	Eparina
Streptochinasi	1.5 milioni UI in 100 ml (5% glucosio o fisiologica) in 30-60 min	No o 12 500 UI × 2 /die s.c.
Anistreplase (APSAC)	30 UI in 3-5 min e.v.	
Alteplase (rt-PA)	15 mg bolo e.v. + 0.75 mg/kg e.v. in 30 min + 0.5 mg/kg e.v. in 60 min fino a 100 mg massimo	e.v. per 48-72 ore
Urochinasi	2 milioni UI nel più breve tempo possibile	e.v. per 48-72 ore
Reteplase	10 MU in 2 boli a distanza di 30 min	e.v. fino a 48-72 ore
Tenecteplase	da 30 a 50 mg in bolo, con incrementi di 5 mg/10 kg di peso corporeo > 60 kg	e.v. per 48-72 ore

Vanno considerate controindicazioni assolute alla trombolisi: ictus, trauma (soprattutto se cranico) o intervento chirurgico risalenti a non più di 3 settimane, emorragie gastrointestinali nell'ultimo mese, malattie del sistema di coagulazione note.

Costituiscono invece controindicazioni relative: attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti, gravidanza in atto, rianimazione prolungata e traumatica, ipertensione (pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg o pressione arteriosa diastolica > 110 mmHg) refrattaria al trattamento, puntura di vasi, soprattutto se arteriosi, non comprimibili^{13,14}.

Il trattamento si accompagna ad un eccesso di ictus, fino a 4 per 1000 soggetti trattati, di cui 2 mortali e 2 non fatali ma responsabili di esiti disabilitanti. Il rischio di emorragia cerebrale è assai più basso nei soggetti con età < 55 anni. Vi è inoltre un rischio aggiuntivo di altre emorragie maggiori, che sono minacciose per la vita o richiedono trasfusione di sangue, valutabile in 7 su 1000 pazienti trattati. La puntura di un vaso arterioso si accompagna ad un incremento significativo delle emorragie locali.

*L'uso di differenti farmaci o di differenti modi di somministrazione del fibrinolitico si accompagna a piccole differenze in termini di miglior sopravvivenza, di rischio emorragico e di altri effetti collaterali*³¹⁻³⁵:

- il trattamento con streptochinasi è associato ad una maggior frequenza di fenomeni ipotensivi, che possono essere ben controllati con la posizione di Trendelenburg, rallentando la velocità di infusione e sospendendo temporaneamente l'eventuale associazione di nitrati per e.v.;
- il trattamento con streptochinasi si associa assai raramente a manifestazioni allergiche severe, che possono essere controllate con la somministrazione di cortisone (non giustificata però a titolo preventivo sistematico);
- il trattamento con streptochinasi si accompagna sempre ad una risposta anticorpale che si protrae anche fino a 7 anni dopo la sua somministrazione, per cui non si ritiene più opportuna una risomministrazione per eventuali recidive³⁶;
- il trattamento con attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA) effettuato secondo le modalità suggerite dal

GUSTO comporta un'ulteriore riduzione della mortalità ospedaliera di 10 su 1000 soggetti trattati: ne beneficiano prevalentemente i soggetti con età < 70 anni e con infarto esteso;

- il trattamento con rt-PA, seguito da somministrazione di eparina, o con APSAC si accompagna ad un leggero aumento degli ictus emorragici valutabile intorno a 3 casi in più su 1000 soggetti trattati, rispetto alla streptochinasi;
- il trattamento con reteplase a doppio bolo di 10 MU dimostra efficacia simile all'alteplase in termini di sopravvivenza a 30 giorni e di eventi combinati (morte o ictus non fatale, ma disabilitante)³⁷;
- il tenecteplase presenta un effetto equivalente all'alteplase, somministrato secondo il metodo accelerato, per quel che riguarda la sopravvivenza a 30 giorni³⁸;
- in fase preospedaliera o prima del trasferimento presso i centri di riferimento è opportuno utilizzare farmaci somministrabili in bolo unico o ripetuto (reteplase o TNK) che, come si è detto, hanno dimostrato pari efficacia alla somministrazione di rt-PA accelerato;
- si ricorda come al momento attuale il costo dei farmaci trombolitici sia estremamente diverso, ragion per cui a parità di beneficio sia opportuno ricorrere al trattamento meno costoso o quanto meno rispettare regole di costo/efficacia nell'utilizzo dei vari farmaci.

Angioplastica. In centri con notevole esperienza di PTCA (oltre 200 procedure all'anno) e con la possibilità di poterla attuare velocemente (in meno di 90 min dall'arrivo del paziente in ospedale) perché vi è uno staff addestrato disponibile 24 ore su 24, la procedura, come prima scelta, sembra offrire vantaggi non trascurabili soprattutto in particolari situazioni: controindicazioni alla fibrinolisi, infarto miocardico con segni di insufficienza del ventricolo sinistro o esteso (evidenza di tipo B). Il ricorso all'impianto di stent intracoronarico sembra rendere più stabile il risultato conseguito con l'angioplastica semplice (evidenza di tipo B).

La PTCA nell'IMA è stata valutata in studi controllati e osservazionali di piccole o medie dimensioni in almeno quattro differenti situazioni^{23,29}:

- angioplastica primaria, in alternativa al trattamento fibrinolitico;
- angioplastica sistematica dopo fibrinolisi;
- angioplastica di soccorso, dopo fallimento della fibrinolisi;
- angioplastica in caso di shock cardiogeno da IMA.

La PTCA primaria consegue una percentuale di successi, in termini di ricanalizzazioni e di miglior flusso coronarico (TIMI 3), superiore alla fibrinolisi e in tempi probabilmente più brevi di circa 30 min: sul piano clinico questi fatti hanno comportato, in una serie di piccoli studi analizzati secondo la tecnica della metanalisi, una riduzione significativa della mortalità a breve termine (ospedaliera) e delle recidive di episodi ischemici, oltre che un accorciamento dei tempi di ricovero; la riduzione della mortalità sembra attenuarsi a medio termine (6-12 mesi). Il vantaggio sembra concernere fondamentalmente i soggetti con territorio minacciato più esteso. La PTCA primaria è inoltre sostanzialmente l'unico metodo di ricanalizzazione nei pazienti con controindicazioni alla fibrinolisi e non comporta aumento del rischio emorragico, se si eccettuano sanguinamenti locali in sede di puntura arteriosa. I risultati del confronto randomizzato fra PTCA primaria e trombolisi (con rt-PA accelerato), eseguito nel substudio *ad hoc* del GUSTO IIb, non sembrano confermare una forte superiorità della PTCA in contesti operativi di qualità "media"^{40,41}. Vengono ritenuti pertanto requisiti indispensabili per l'esecuzione di PTCA primaria nell'IMA: un volume di interventi > 200 procedure/anno; un'esperienza personale di almeno 75 procedure/anno.

La PTCA sistematica dopo fibrinolisi, più o meno precoce o differita, sperimentata estensivamente in studi controllati di maggiori dimensioni, non sembra offrire significativi vantaggi sotto il profilo della riduzione della mortalità ospedaliera, mentre si accompagna alle consuete complicanze della fibrinolisi, con accentuazione dei fenomeni emorragici in sede di puntura arteriosa. L'applicazione di tale tipo di strategia appare pertanto sconsigliabile e, di fatto, è stata abbandonata.

La PTCA di soccorso, cioè effettuata nei casi in cui non si sono avuti i segni clinici e strumentali di riperfusione coronarica o vi è stata ripresa precoce della sintomatologia clinica è stata sperimentata in studi controllati di piccole dimensioni. I risultati osservati sembrano offrire una riduzione della mortalità e dei segni di insufficienza ventricolare sinistra soprattutto negli infarti più estesi e una riduzione delle recidive di ischemia.

La PTCA nei soggetti colpiti da shock cardiogeno è stata studiata e promossa nel passato sulla base di studi osservazionali, che sembravano documentare una mortalità ospedaliera decisamente più bassa rispetto alle rilevazioni precedentemente pubblicate in letteratura e concernenti casistiche trattate al meglio con terapia medica. Recentemente invece lo studio SHOCK ha documentato che la rivascolarizzazione coronarica in fase acuta di infarto miocardico non garantisce un migliora-

mento della prognosi a 30 giorni, mentre a 6 mesi la mortalità è significativamente inferiore per i soggetti trattati con rivascolarizzazione⁴².

Gli studi sinora pubblicati sembrano portare alle seguenti conclusioni:

- la PTCA offre vantaggi soprattutto negli infarti più estesi o complicati;
- il contesto organizzativo entro cui può essere realizzata è decisamente impegnativo per la necessità di mezzi e personale addestrato;
- non è dimostrato se possa essere applicata con vantaggi ai soggetti ricoverati presso centri periferici e trasferibili a centri dotati di idonea strumentazione diagnostica ed organizzazione.

Lo stent intracoronarico impiantato in corso di IMA è stato ed è oggetto di numerosi studi in corso di attuazione. La sua efficacia è stata confrontata con la terapia medica convenzionale o con la PTCA semplice^{43,44}. I risultati di questi studi di troppo limitate dimensioni per esprimere valutazioni consistenti sulla mortalità permettono di constatare però una minor incidenza di recidive di episodi ischemici (angina o reinfarto) e ovviamente di riocclusioni coronariche. Tuttavia si sottolinea ancora una volta come siano stati prodotti da centri ad elevati volumi di applicazione delle metodiche invasive e fortemente motivati.

Intervento chirurgico di rivascolarizzazione. L'intervento chirurgico di rivascolarizzazione coronarica deve essere praticato in presenza di complicanze cliniche minacciose per la vita del paziente (shock cardiogeno, severa disfunzione della valvola mitrale, rottura di setto interventricolare, persistenza o recidiva di angina, nonostante appropriata terapia medica).

L'estensione della terapia di rivascolarizzazione coronarica chirurgica ad altre categorie di pazienti non è per il momento proponibile sia per l'esiguità e il tipo di casistiche sinora studiate, che per il numero limitato di centri di cardiocirurgia attivi in Italia. L'impegno di persone e mezzi richiesto è elevato e non dovrebbe essere sottratto all'effettuazione di indicazioni più consolidate (*evidenza di tipo C*).

Secondo studi di tipo osservazionale o con distribuzione della casistica ai differenti trattamenti (medico o chirurgico) secondo criteri non rispondenti a quelli di randomizzazione comunemente usati, eseguiti in alcuni centri, vi sarebbe una riduzione significativa della mortalità dopo intervento chirurgico di rivascolarizzazione. I vantaggi dovrebbero derivare da una miglior protezione del miocardio durante il periodo di ischemia conseguibile con la somministrazione della cardioplegia e da una rivascolarizzazione più completa. A fronte di tali vantaggi teorici stanno però una serie di problemi organizzativi inclusi i tempi non brevi necessari per portare il paziente sul tavolo operatorio in tempo utile per salvare miocardio, soprattutto se proveniente da altro centro.

Terapia antitrombinica e antiaggregante. Nell'intento di migliorare la percentuale di ricanalizzazioni coronariche ottenibile con trattamento fibrinolitico, ma soprattutto di prevenire la riuclusione che costituisce un problema rilevante (5-30% dei casi nelle varie serie) sono stati proposti e valutati alcuni trattamenti con farmaci.

Il trattamento con eparina e.v. (60 UI/kg in bolo e circa 1000 UI/ora per mantenere il tempo di protrombina-PTT tra 1.5-2.5 volte i valori basali per 48-72 ore dopo l'inizio della trombolisi) in associazione con rt-PA è stato di fatto consacrato dallo studio GUSTO (evidenza di tipo A)³⁴. Successivamente è stato associato anche alla somministrazione di reteplase e tenecteplase^{37,38}.

Esso non sembra offrire vantaggi significativi invece in associazione alla streptochinasi, con la quale si può impiegare l'eparina calcica s.c. (12 500 UI 2 volte in 24 ore, per alcuni giorni) nei pazienti ad elevato rischio di formazione di tromboembolie a causa di infarto miocardico anteriore o esteso, fibrillazione atriale e scompenso congestizio o segni di bassa portata (*evidenza di tipo B*)³¹.

In tutti gli altri casi almeno fino all'inizio della mobilizzazione è consigliabile la somministrazione di eparina calcica s.c. (7500 UI 2 volte/die) per la prevenzione della trombosi venosa profonda.

Le proprietà antitrombiniche dell'eparina sodica sono saldamente provate. Più dibattuto invece è il problema che la somministrazione della stessa possa costituire una valida integrazione del trattamento trombolitico, migliorandone o conservandone gli effetti, senza incrementare il rischio di emorragie severe. La strategia di associazione con rt-PA comunque proposta dal GUSTO si è rivelata efficace e sicura, indipendentemente da quali siano le ragioni biologiche che possono spiegare il risultato e pertanto deve essere accettata come tale. Vi è dibattito se il suo effetto favorevole sia legato ad un incremento del numero delle ripercussioni coronariche, provato da alcuni piccoli trial e smentito da altri, o al mantenimento delle ricanalizzazioni coronariche nelle prime 72 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. La dose di mantenimento dell'eparina e.v. deve essere definita in base al valore di ratio del PTT che deve essere ripetuto almeno ogni 6 ore. Sono stati definiti e provati alcuni algoritmi di riaggiustamento della dose in base al valore riscontrato. Cadute del PTT al di sotto dei valori terapeutici indicati possono comportare un incremento

del rischio di ritrombosi come documentato in alcuni studi osservazionali. Non appare opportuna invece, sempre in base ai risultati del GUSTO, l'associazione di eparina e.v. a dosi anticoagulanti e streptochinasi³⁴. Il trattamento con calciparina s.c. è stato sperimentato in due trial controllati di vaste dimensioni ed ha sortito un effetto di riduzione della mortalità molto contenuto al limite con la significatività statistica. Ha dimostrato invece la capacità di prevenire la formazione di trombi intraventricolari negli infarti estesi, soprattutto se anteriori. Infine rimane sempre provata la sua capacità di prevenire la trombosi venosa profonda, con tutti i rischi ad essa connessi, in caso di allattamento prolungato.

Allo stato attuale delle conoscenze non esistono informazioni circa la possibilità di sostituire l'eparina con le eparine a basso peso molecolare nel decorso dell'IMA con soprasslivellamento del tratto ST, benché queste abbiano dimostrato almeno pari efficacia nel trattamento delle sindromi ischemiche acute senza soprasslivellamento del tratto ST, con o senza movimento enzimatico, per quel che riguarda la mortalità e la capacità di ridurre invece il numero cumulativo dei decessi e degli eventi ischemici maggiori.

Le eparine a basso peso molecolare presenterebbero rispetto all'eparina i vantaggi di una maggiore biodisponibilità, minimo legame con le proteine, buona affinità per i fattori procoagulanti oggetto dell'azione delle molecole eparino-simili (antitrombina III, fattore IIa e fattore Xa). Per queste ragioni l'effetto anticoagulante è più prevedibile e non necessita di un monitoraggio stretto del PTT. Viene sottolineato però come le stesse non siano tutte equivalenti.

Al momento attuale sono state utilizzate in estese sperimentazioni cliniche la fraxiparina⁴⁵, la dalteparina⁴⁶ e l'enoaparina⁴⁷ ai dosaggi riportati nella tabella II.

Di recente sono stati effettuati alcuni trial clinici di piccole dimensioni per valutare l'effetto di altri farmaci con proprietà antitrombiniche dopo IMA, tra questi l'irudina è certamente la più studiata. Mentre è stata posta in evidenza una buona capacità di prevenire eventi maggiori dopo sindromi coronariche acute e dopo procedure interventistiche sulle coronarie, i primi risultati conseguiti nei soggetti con IMA trattati anche con trombolitici sono contraddittori, o comunque mostrano un effetto positivo limitato al periodo di somministrazione.

Tabella II. Dosaggio delle eparine a basso peso molecolare.

Farmaco	Dose di carico	Dose di mantenimento
Dalteparina	120 UI/kg s.c. ogni 12 ore per 5 giorni	5000 UI s.c. × 2/die: F < 80 kg e M < 70 kg 7500 UI s.c. × 2/die: F > 80 kg e M > 70 kg
Enoxaparina	30 mg/kg bolo e.v.	1 mg/kg s.c. ogni 12 ore
Fraxiparina	86 UI/kg bolo e.v.	86 UI/kg/die in 2 somministrazioni s.c.

L'aspirina, dopo la dose iniziale (300-800 mg), deve essere somministrata 1 volta al giorno alla dose di 80-324 mg a tutti i pazienti che non abbiano controindicazioni specifiche o abbiano presentato effetti collaterali severi (emorragie maggiori) (evidenza di tipo A).

Il trattamento con aspirina in un trial di grandi dimensioni ha dimostrato la capacità di ridurre la mortalità dei soggetti con IMA da sola o in aggiunta al trattamento fibrinolitico. Benché non sia chiaramente definito il meccanismo d'azione favorevole della sola aspirina, la prevenzione della recidiva di infarto fa ritenere che la sua proprietà antiaggregante abbia un ruolo fondamentale nella prevenzione della ritrombosi e nella stabilizzazione della placca. Deve essere posta attenzione all'eventuale insorgenza di disturbi e sanguinamenti gastrointestinali e di piastrinopenia^{13,48,49}.

I soggetti con storia di allergia o con spiccata intolleranza gastrointestinale all'aspirina possono essere trattati con ticlopidina alla dose di 250 mg per 2 volte al giorno. L'effetto della ticlopidina compare dopo 3 giorni di trattamento, pertanto è difficile attendersi un'azione benefica simile a quella dell'aspirina nella fase più acuta. Un trial di medie dimensioni ha dimostrato che è in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e l'infarto miocardico non fatale in capo a 6 mesi nei soggetti con angina instabile. Poiché l'effetto antiaggregante compare dopo 3 giorni di trattamento nei soggetti allergici o con intolleranza nota all'aspirina, la ticlopidina deve essere utilizzata fin dalle fasi più precoci e in sovrapposizione all'eparina e.v. Tra gli effetti collaterali si ricordano diarrea, dolore addominale, nausea, vomito e neutropenia.

Di recente è stata ben documentata l'efficacia degli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa nelle sindromi coronariche acute e sono stati effettuati studi preliminari sull'associazione di tali farmaci con minori dosi di fibrinolitici (rt-PA e streptochinasi). Benché vi siano dei risultati incoraggianti si dovrà attendere la conclusione di trial clinici più consistenti prima di poter proporre il loro uso sistematico.

Protezione del miocardio

Se la ricanalizzazione coronarica interviene direttamente sulla patogenesi dell'IMA, da anni però si sa come sia importante ridurre il lavoro del miocardio per rallentare o per contenere la progressione della necrosi o, in base alle più recenti acquisizioni, per modificare un'evoluzione sfavorevole del rimodellamento sia della zona necrotica che di quella vitale del ventricolo sinistro, che, sotto elevate sollecitazioni del pre e postcarico, può subire importante dilatazione del volume o alterazioni della sua geometria e del suo profilo. Nel novero dei farmaci in grado di produrre quella che globalmente può essere definita "la protezione del miocardio" rientrano i farmaci appartenenti alle classi dei be-

tabloccanti, dei nitrati, dei calcioantagonisti e degli ACE-inibitori.

Betabloccanti. Il trattamento con betabloccanti per via venosa è raccomandabile in tutti i pazienti che non presentino specifiche controindicazioni (evidenza di tipo A).

Essi agirebbero prevalentemente riducendo l'incidenza di aritmie fatali, limitando le dimensioni della necrosi e prevenendo la rottura di cuore. La somministrazione deve avvenire al più presto possibile, anche in contemporanea con la fibrinolisi. Il trattamento permette spesso un immediato controllo della tachicardia sinusale, dell'ipertensione arteriosa e dell'angor. Non sembra rilevante il tipo di farmaco. Nei soggetti con manifestazioni iniziali di insufficienza ventricolare sinistra, o a rischio di ipotensione, o con bradicardia, o con storia di broncopneumopatia è opportuno ricorrere a farmaci beta-selettivi a breve durata d'azione come il propranololo o il metoprololo a basso dosaggio (2.5 mg per volta in più riprese fino al dosaggio massimo previsto di 15 mg), o a brevissima durata d'azione come l'esmololo (2-5 mg), ancora non disponibile in Italia, piuttosto che rinunciare alla somministrazione.

L'atenololo deve essere somministrato lentamente alla dose di 5 + 5 mg e.v. seguito dopo 1-2 ore dalla somministrazione *per os* di 50-100 mg/die almeno fino alla dimissione. Il metoprololo deve essere somministrato lentamente alla dose di 5 mg e.v. da ripetere ogni 5-10 min fino alla dose complessiva di 15 mg, seguito a distanza di 1-2 ore dalla somministrazione di 25-50 mg *per os* ogni 6-12 ore. Il propranololo deve essere somministrato alla dose di 0.5-1 mg e.v., seguito a distanza di 1-2 ore dalla somministrazione di 40-80 mg *per os*, da ripetere ogni 6-8 ore. L'esmololo deve essere somministrato alla dose di 0.5 mg/kg lentamente (2-5 min) seguito dalla somministrazione di 0.05 mg/kg incrementabile nella stessa misura ogni 15 min fino a un dosaggio massimo di 0.20 mg/kg/min.

Possono essere tranquillamente associati al trattamento fibrinolitico, con possibili vantaggi cumulativi (osservazioni dedotte da studi non randomizzati per il betabloccante): in particolare non accentuano gli effetti ipotensivi a volte associati alla somministrazione della streptochinasi.

La dimostrazione dell'efficacia clinica dei betabloccanti poggia su trial clinici ben condotti, che hanno osservato la loro capacità di ridurre il dolore, l'estensione dell'infarto miocardico, le aritmie ventricolari ipercinetiche, la recidiva di infarto e la mortalità a breve e lungo termine, in particolare quella dovuta a rottura di cuore e ad aritmie ipercinetiche ventricolari^{10,11,50,51}.

Nitrati. Nei soggetti con persistenza di angina, con ipertensione arteriosa e con segni di insufficienza ventricolare sinistra è raccomandabile la somministrazione di nitrati.

Il metodo più razionale di somministrazione dei nitrati nella fase acuta è quello per via endovenosa a dosi crescenti, partendo da 5-10 µg/min, fino a conseguire una riduzione del 10-30% dei valori di pressione arteriosa sistolica, che deve comunque rimanere > 100 mmHg. Il trattamento induce "tolerance" ai dosaggi più alti anche dopo solo 24 ore, pertanto deve presto essere associato ad altri farmaci che conseguano azioni analoghe o complementari (altri vasodilatatori e diuretici). Il mantenimento può essere effettuato o con somministrazione per via transdermica con preparati che garantiscano una liberazione di almeno 10 mg nelle 24 ore o con monosomministrazione per os di preparati ritardo alla dose di 20-50 mg/die.

Il loro uso, collaudato da anni di esperienza nell'attacco ischemico, si fonda sulla base della capacità di ridurre o far scomparire il dolore anginoso. L'azione emodinamica di significativa riduzione del precarico fin dai dosaggi più bassi e del postcarico ai dosaggi più alti, conseguente alla vasodilatazione venosa e arteriosa, aiuta inoltre a controllare velocemente anche le manifestazioni più gravi di insufficienza cardiaca, come l'edema polmonare acuto e la bassa portata.

Studi controllati di limitate dimensioni avevano fatto supporre che il trattamento con nitrati potesse ridurre in maniera significativa l'estensione dell'infarto miocardico e la mortalità a breve termine⁵². Recenti trial di grandi dimensioni non hanno confermato un effetto benefico di pari entità in termini di riduzione della mortalità, anzi la modesta differenza a favore dei nitrati non raggiunge la significatività statistica^{14,15,53}. Tuttavia, poiché il protocollo permetteva il loro utilizzo in presenza di insufficienza cardiaca e/o angina, di fatto i nitrati sono stati somministrati a più del 50% dei soggetti assegnati al gruppo di controllo, cosa inevitabile ma che certamente ha "diluìto" l'eventuale vantaggio. Pertanto, se da una parte non esiste prova certa che il trattamento sia di beneficio nell'infarto non complicato, dall'altra l'assenza di un eccesso di rischio e la possibile sinergia con gli ACE-inibitori lascia spazio per il loro uso almeno in fase acuta (prime 24-48 ore dall'inizio dei sintomi), soprattutto nei soggetti con segni di insufficienza ventricolare sinistra, ischemia ricorrente e ipertensione arteriosa.

ACE-inibitori. Dopo la somministrazione del trattamento fibrinolitico, di aspirina e di betabloccante, non appena è stata conseguita la stabilizzazione clinica (scomparsa dell'angina e di eventuali segni di insufficienza cardiaca severa, soprattutto se con ipotensione) nei soggetti senza controindicazioni è raccomandabile il trattamento per os con ACE-inibitori (evidenza di tipo A). La raccomandazione vale tanto più nei soggetti con età > 70 anni, di sesso femminile, con infarto esteso soprattutto se vi sono controindicazioni alla fibrinolisi, con segni di insufficienza del ventricolo sinistro.

Le principali controindicazioni sono costituite da ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg) e insufficienza renale (creatininemia > 2.0 mg/l). L'insorgenza di uno dei due fenomeni dopo la somministrazione delle prime dosi costituisce criterio di interruzione dello stesso trattamento: il recupero sia della pressione arteriosa che di una buona funzionalità renale è generalmente rapido; solo raramente si deve ricorrere a somministrazione di catecolamine (dopamina o dobutamina) a basse dosi. Il dosaggio di partenza è basso: 25 mg 3 volte/die di captopril o 5 mg/die di lisinopril o dosaggi equipotenti degli altri ACE-inibitori in caso di pressione sistolica > 120 mmHg; 12.5 mg 3 volte/die di captopril o 2.5 mg/die di lisinopril o dosaggi equipotenti di altri ACE-inibitori in caso di pressione sistolica tra 100 e 120 mmHg. Il dosaggio deve essere progressivamente incrementato fino a raggiungere quello standard di 50 mg 3 volte/die di captopril o 20 mg/die di lisinopril o dosi equivalenti degli altri ACE-inibitori, pressione arteriosa sistolica e funzione renale permettendo. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 6 settimane in tutti i pazienti, in seguito può essere riservato ai soggetti che presentano indicazione specifica per ipertensione, funzione ventricolare sinistra compromessa in presenza o meno di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Recenti trial di grandi dimensioni^{14,15} hanno documentato come il trattamento con ACE-inibitori permetta un'ulteriore riduzione della mortalità a breve termine (circa 35 giorni) dei soggetti con IMA (6 vite salvate ogni 1000 soggetti trattati) senza fenomeni collaterali di rilievo. Il beneficio sembra più consistente nei soggetti a rischio maggiore (età > 70 anni, sesso femminile, infarto esteso con o senza segni di insufficienza del ventricolo sinistro). Tuttavia, poiché il trattamento presenta il maggior beneficio nei primi 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi, spesso prima che possa essere conseguito un completo inquadramento prognostico o comunque prima che si siano confermate le condizioni di grave compromissione della clinica del paziente o di funzione contrattile del ventricolo sinistro, è opportuno che il trattamento venga somministrato non appena raggiunta la stabilità clinica e possibilmente entro la prima giornata identificata sui criteri precedentemente accennati. L'effetto positivo è dovuto a differenti meccanismi, ma sembra mediato per le fasi più tardive da una favorevole azione sul rimodellamento ventricolare, che vede ridotta la spontanea evoluzione verso un aumento dei volumi sistolico e diastolico⁵⁴⁻⁵⁶.

Calcioantagonisti. A dispetto delle possibili azioni positive di vasodilatazione periferica e coronarica, del possibile ridotto consumo di ossigeno miocardico non vi è dimostrazione che tale classe di farmaci produca un effetto positivo sulla riduzione della mortalità per IMA nel periodo di ospedalizzazione. Anzi esistono documentazioni significative che il gruppo delle diidropiridine sia responsabile di un incremento del rischio di

morte. Inoltre è stato osservato un incremento del rischio di morte (tendenziale) per il verapamil e (statisticamente significativo) per il diltiazem nei soggetti con segni di insufficienza ventricolare sinistra. Pertanto il loro uso deve essere evitato, soprattutto in associazione ai betabloccanti (*evidenza di tipo A*). Deve essere evitato l'uso di diltiazem e verapamil anche nei soggetti con alterazioni della conduzione atrioventricolare.

In alcuni casi particolari (elevata probabilità di una componente di coronarospasmo a causa di precedenti episodi documentati, controindicazioni ai betabloccanti, aritmie sopraventricolari come il fibrillo-flutter atriale e la tachicardia parossistica sopraventricolare) possono essere utilizzati il diltiazem e il verapamil^{57,58}. Il diltiazem e il verapamil devono essere utilizzati alla dose di carico di 0.1 mg/kg e il mantenimento viene effettuato con 1-5 mg/kg/min per e.v. nelle prime 24-48 ore e successivamente alla dose di 60-120 mg ogni 6-8 ore.

Non si hanno esperienze specifiche sulle nuove diidropiridine (amlodipina e felodipina) e su un eventuale

effetto positivo nei soggetti ipertesi; tuttavia i dati sinora disponibili non giustificano affatto il loro utilizzo.

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO PRECOCE

Introduzione

La precoce identificazione di pazienti a rischio di elevata mortalità e morbilità rappresenta un obiettivo di fondamentale importanza clinica nella gestione dei soggetti con IMA, soprattutto per una tempestiva messa in atto delle necessarie misure terapeutiche (Fig. 1).

La stratificazione prognostica si articola in due momenti fondamentali:

a) la stratificazione prognostica della **fase precoce** riguarda i primi 3-4 giorni ed è finalizzata a identificare i pazienti a più elevato rischio di mortalità e complicanze ospedaliere; possono per tale ragione giovare di misure terapeutiche aggressive immediate. Nell'ambito di questa finestra temporale un'attenzione particolare

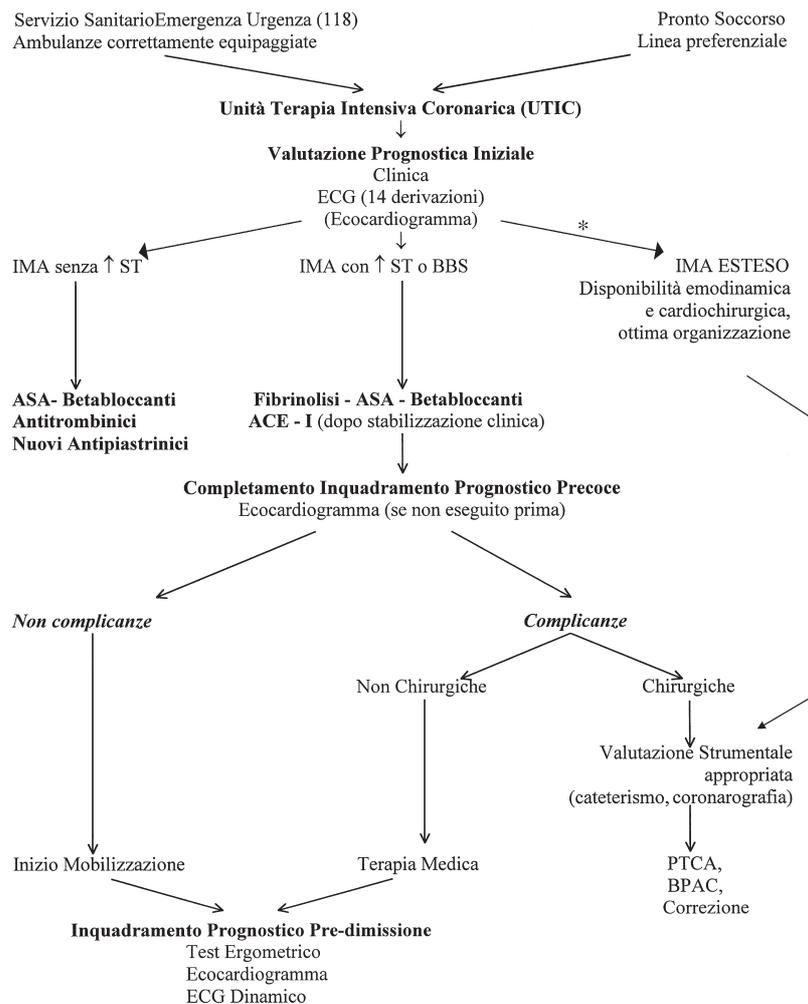


Figura 1. Percorso diagnostico e terapeutico del soggetto con infarto miocardico acuto (IMA) da meno di 12 ore. ACE-I = ACE-inibitori; ASA = aspirina; BBS = blocco di branca sinistra; BPAC = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica; UTIC = Unità di Terapia Intensiva Coronarica. * questo percorso merita di essere intrapreso solo presso centri adeguatamente attrezzati ed organizzati.

deve essere riservata alle prime ore dall'esordio dei sintomi, durante le quali si possono identificare alcune condizioni (ischemia acuta persistente e resistente al trattamento farmacologico, inefficacia del trattamento fibrinolitico, segni di deficit di pompa in infarto esteso) che si possono giovare di un comportamento più aggressivo di ricanalizzazione meccanica d'urgenza (sarà trattata in questo capitolo);

b) la stratificazione prognostica della **fase predimissione** ha la finalità di distinguere tra i pazienti non complicati quelli a basso rischio da quelli a rischio più elevato di eventi cardiaci tardivi. In questi ultimi possono essere necessari il cateterismo cardiaco e la coronarografia in vista di una rivascolarizzazione miocardica o altro intervento chirurgico correttivo (sarà trattata nel capitolo dedicato all'inquadramento prognostico predimissione).

Inquadramento clinico precoce

Da anni si sa che sin dalle prime ore dall'evento acuto è possibile identificare mediante alcuni parametri clinici a significato prognostico sfavorevole i pazienti ad alto rischio: pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg; frequenza cardiaca > 110 b/min; angor persistente o recidivante precocemente; segni clinici di insufficienza cardiaca (classe Killip III-IV); aritmie ventricolari complesse e/o disturbi della conduzione atrio-ventricolare e intraventricolare.

È stata inoltre sottolineata una notevole influenza prognostica delle variabili anagrafiche e di preesistenti patologie: età > 70 anni; sesso femminile; pregresso infarto; diabete mellito; ipertensione arteriosa sistemica.

Per praticità tuttavia è indispensabile che le informazioni contenute in ogni variabile vengano riassunte in un unico indice globale, correlabile nella maniera più precisa possibile con la prognosi.

I cosiddetti "indici strutturati", riuniti da vari autori in tabelle valutative più o meno complesse^{59,60} che hanno trovato vasta applicazione clinica soprattutto alcuni anni fa, si basano su punteggi assegnati in base all'esistenza di patologie preesistenti e di dati clinici e anagrafici, secondo graduazioni spesso arbitrarie.

Di recente Lee et al.⁶¹ hanno proposto un algoritmo piuttosto complesso derivato dalla stratificazione prognostica effettuata sugli oltre 40 000 soggetti arruolati nello studio GUSTO. Anche in questo indice il peso prognostico maggiore deriva dall'età del soggetto colpito da IMA, dalla pressione sistolica, dalla classe Killip e dalla frequenza cardiaca. La correlazione con la prognosi di questo indice è molto elevata, ma la sua applicazione richiede la disponibilità di un computer per il calcolo della formula.

Inquadramento strumentale nella fase precoce

Ulteriori criteri prognostici, per il breve termine ma utilizzabili anche per la prognosi a distanza, vengono

forniti in fase precoce da alcune indagini strumentali in grado di definire: la sede e l'estensione dell'infarto; l'avvenuta o mancata riperfusione; la funzione del ventricolo sinistro; la presenza di aritmie; la presenza di ischemia residua; la presenza di complicanze meccaniche.

Elettrocardiogramma e monitoraggio del tratto ST

L'ECG standard era e rimane l'esame strumentale più importante, alla portata di tutti, per l'inquadramento diagnostico e prognostico degli attacchi ischemici acuti che evolvono o no verso la necrosi miocardica. Fornisce informazioni su:

- sede ed estensione dell'infarto, integrabili eventualmente con quelle più precise fornite da metodiche di imaging;
- efficacia della trombolisi (riduzione del sopraslivellamento del tratto ST, aritmie da riperfusione);
- eventuali aritmie iper o ipocinetiche o turbe della conduzione intraventricolare;
- recidive di ischemia.

È sempre raccomandabile un monitoraggio ECG e, laddove possibile, del tratto ST per tutta la durata del ricovero in UTIC.

Per conseguire una maggior sensibilità diagnostica ed una migliore valutazione della sede e dell'estensione dell'IMA è raccomandata la registrazione delle 12 derivazioni standard e delle precordiali destre (V₃R e V₄R).

In base alle più recenti conoscenze si tende a dividere i soggetti colpiti da IMA a seconda della presenza o meno di sopraslivellamento del tratto ST, poiché la strategia terapeutica più appropriata sembra essere differente. In realtà nelle fasi più precoci dell'attacco ischemico le manifestazioni cliniche soggettive ed obiettive possono essere piuttosto simili. In realtà la presenza o meno di un sopraslivellamento del tratto ST da sempre costituisce un elemento indispensabile per l'identificazione di categorie di soggetti a differente patogenesi, fisiopatologia, clinica e prognosi. Di recente poi si è affermata la tendenza di assegnare un diverso trattamento ai soggetti con o senza sopraslivellamento del tratto ST: distinzione alla base di numerosi trial di grosse dimensioni.

Il numero delle derivazioni con sopra o sottoslivellamento del tratto ST costituisce un buon indice prognostico^{62,63}.

L'esame ECG completo deve essere eseguito all'ingresso del paziente in ospedale, ogni 24 ore per tutta la durata della degenza in UTIC al fine di osservare l'evoluzione nel tempo dei segni ECG di infarto ed in occasione di eventi clinici ritenuti rilevanti ai fini del decorso acuto. Nei pazienti sottoposti a trattamento fibrinolitico, la ripetizione dell'esame al termine della somministrazione del farmaco e dopo 4 ore fornisce impor-

tanti informazioni sull'efficacia del trattamento (la riduzione del sopraslivellamento del tratto ST > 50% entro 4 ore dall'inizio della trombolisi rappresenta un indice affidabile di ricanalizzazione coronarica). Tuttavia il monitoraggio continuo dell'ECG è più accurato e tempestivo per la diagnosi di ripercussione (o di mancata ripercussione). L'osservazione di un rapido ritorno all'isoelettrica del tratto ST o almeno di una riduzione > 50% del sopraslivellamento entro 4 ore dalla somministrazione del fibrinolitico è stata messa in rapporto con una ricanalizzazione angiograficamente documentata⁶⁴, e si correla con una prognosi favorevole e con una minore estensione dell'infarto⁶⁵. Da rilevare, tuttavia, che l'associazione tra rapidità di recupero del tratto ST e prognosi favorevole è meno pronunciata negli infarti inferiori rispetto agli anteriori⁶⁶.

Il monitoraggio del tratto ST può, inoltre, fornire informazioni sulle modificazioni dinamiche riconducibili a occlusioni coronariche intermittenti, responsabili di eventuale estensione dell'infarto che comporta prognosi più sfavorevole⁶⁷.

Quando il paziente viene dimesso dall'UTIC, il monitoraggio del ritmo può essere continuato, laddove indicato (per esempio in caso di aritmie minacciose rilevate nella fase acuta con persistenza di un elevato rischio aritmogeno), mediante telemetria che consente anche di sorvegliare in tempo reale il ritmo cardiaco durante l'iniziale mobilizzazione del paziente.

Enzimi

L'importanza diagnostica del riscontro di valori anormali nel plasma di enzimi o molecole contenute nella miocellula è ben nota⁶⁸. La valutazione in modo seriato (ogni 3 ore, o anche più di frequente, durante le prime 24 ore e ogni 6-8 ore poi fino a 48-72 ore) con costruzione di una curva concentrazione/tempo può fornire indicazioni circa la ricanalizzazione coronarica in corso di trattamento fibrinolitico⁶⁹ e informazioni indirette sull'estensione della necrosi⁷⁰.

Viene considerato diagnostico per IMA un valore ematico almeno doppio rispetto al range di valori normali di creatinfosfochinasi (CPK) e latticodeidrogenasi, ma soprattutto di CPK-MB (enzima ritenuto più specifico per individuare la necrosi di cellule miocardiche).

La ripetizione seriata (ogni 3 ore durante le prime 24 ore, ogni 6-8 ore fino a 48-72 ore) consente di tracciare la curva enzimatica e di stimare il valore e il tempo di picco. La dimensione dell'area sottesa alla curva concentrazione/tempo consente di valutare, pur se in maniera indiretta, l'estensione della necrosi e, quindi, di formulare un giudizio prognostico. La velocità del raggiungimento del massimo valore e la velocità di wash-out sono considerate un altro attendibile indice di avvenuta ricanalizzazione (picco enzimatico entro le prime 12-15 ore dall'esordio dei sintomi).

Questi tempi tuttavia sono troppo lunghi perché il riconoscimento della mancata ripercussione, con le sue implicazioni prognostiche sfavorevoli, possa permettere il ricorso tempestivo a trattamenti "di salvataggio" (essenzialmente la PTCA). Altri marker sierici di identificazione più o meno recente (le isoforme degli isoenzimi della CPK, la mioglobina) permetterebbero il riconoscimento precoce dell'avvenuta o mancata ricanalizzazione da trombolisi: è stata valorizzata soprattutto la velocità di ascesa delle concentrazioni sieriche.

Gli anticorpi che rilevano e quotano i livelli di troponina I e troponina T sono dotati di assai elevata specificità per le molecole di origine muscolare cardiaca. Livelli anormali delle stesse macromolecole riflettono, secondo alcuni autori, un significato prognostico simile se non superiore a quello delle variabili anagrafiche o delle alterazioni ECG⁷¹. Infine sarebbero un buon indice dell'efficacia della terapia a base di inibitori della GP IIb/IIIa⁷².

La radiografia del torace

Questo esame, pur con tutte le limitazioni tecniche e interpretative, riveste notevole importanza ai fini diagnostico-prognostici. Deve essere eseguito nelle prime ore di ricovero.

Ogni UTIC deve essere dotata di apparecchiatura mobile per l'esecuzione di esami radiologici al letto del paziente, necessari anche per verificare il corretto posizionamento di elettrocateri stimolatori o di cateteri flottanti per il monitoraggio emodinamico.

La radiografia del torace a letto, pur con tutte le limitazioni tecniche e interpretative, appare di utilità prognostica in quanto può fornire informazioni:

- sulla volumetria cardiaca;
- sulla presenza di alterata vascolarizzazione a livello dei campi polmonari; si deve sottolineare che i segni radiologici di alterata distribuzione del flusso polmonare e di edema, interstiziale o alveolare, appaiono ben correlati con i livelli di pressione capillare polmonare (PCP) incuneata e, quindi, con le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro;
- sulle dimensioni dell'aorta.

Ecocardiografia

L'esame ecocardiografico è di fondamentale importanza fin dalle fasi più precoci in UTIC: fornisce insostituibili informazioni sulla sede e sull'estensione della necrosi miocardica e consente di ottenere una valutazione attendibile di importanti determinanti della prognosi (parametri di funzione globale, di contrattilità regionale, di volumetria del ventricolo sinistro). Esso permette inoltre di riconoscere eventuali complicanze (aneurismi, trombi intracavitari, rotture di setto interventricolare o di muscolo

papillare, versamenti pericardici) non direttamente identificabili in altro modo.

La ripetizione dell'ecocardiografia (all'ingresso in UTIC, alla dimissione dall'UTIC e alla dimissione dall'ospedale) consente di valutare le modificazioni della cinesia regionale sia in senso migliorativo (risoluzione dello stunning miocardico) o peggiorativo (estensione della necrosi e rimodellamento ventricolare): informazioni decisive ai fini della definizione della prognosi e della terapia⁷³.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'impiego dell'ecocardiografia, sin dall'ingresso in UTIC del paziente, permette un'accurata stratificazione prognostica fin dalla fase acuta⁷⁴. La metodica riveste importanza fondamentale a fini diagnostici e prognostici in pazienti con blocco di branca sinistra, infarto non Q, ritmo da pacemaker. Tuttavia, va sottolineato che nel caso di piccoli infarti non Q, che interessano < 20% dello spessore parietale, possono non essere messe in evidenza alterazioni contrattili.

Monitorizzazione dell'emogasanalisi

La determinazione dei parametri emogasanalitici (tensione parziale di ossigeno-pO₂, saturazione arteriosa di ossigeno e pH) è indispensabile per seguire l'evoluzione dei soggetti con severa insufficienza del ventricolo sinistro e per definire la necessità di ventilazione assistita meccanica.

Il prelievo deve essere effettuato con ago di ridotto calibro in un'arteria facilmente comprimibile (preferibile, laddove possibile, l'arteria radiale).

La riduzione della pO₂ è espressione di un aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistro, con conseguente alterato rapporto ventilazione/perfusione polmonare ed aumento dell'effetto di shunt o di commistione venosa e, in minima parte, anche con turbe della diffusione gassosa, e rappresenta una manifestazione indiretta dell'alterata funzione contrattile ventricolare sinistra. Riduzioni della pO₂ sotto i 60 mmHg, nonostante somministrazione di ossigeno con maschera, devono indurre ad un'attenta monitorizzazione e al ricorso all'assistenza respiratoria in ambiente adeguato.

Monitorizzazione emodinamica

La monitorizzazione emodinamica, ottenuta mediante posizionamento di catetere di Swan-Ganz in arteria polmonare, in considerazione della sua invasività e dei possibili rischi connessi non deve essere praticata in tutti i pazienti ricoverati in UTIC; trova principale indicazione in pazienti con condizione emodinamica instabile (segni/sintomi clinici di severa riduzione della gittata cardiaca, ipotensione progressiva, shock cardiogeno, edema polmonare) e con complicanze gravi (rottura di setto o insufficienza

mitralica), per un corretto inquadramento fisiopatologico e per definire e guidare la terapia.

La metodica appare agevole, anche se non priva di rischi (infezioni, emorragie o infarti polmonari) e inconvenienti (possibili sanguinamenti nel luogo di incannulamento della vena, ecc.), tanto che è raccomandato il mantenimento del monitoraggio al massimo per 48-72 ore. È necessario disporre di sistemi di monitoraggio che consentano la visualizzazione e la stampa delle registrazioni pressorie, nonché un attendibile e ben tarato sistema di misurazione della portata cardiaca.

Sulla base delle alterazioni emodinamiche rilevabili in corso di IMA sono stati individuati quattro sottogruppi con prognosi nettamente diversa (classificazione di Forrester)⁷⁵:

- nel **primo sottogruppo** (indice cardiaco-IC > 2.2 l/min/m², PCP < 18 mmHg) sono assenti segni di ipoperfusione o congestione polmonare;
- nel **secondo sottogruppo** (IC > 2.2 l/min/m², PCP > 18 mmHg) sono presenti segni clinici di congestione polmonare in assenza di ipoperfusione;
- nel **terzo sottogruppo** (IC < 2.2 l/min/m², PCP < 18 mmHg) non si rileva congestione polmonare, mentre si osservano segni di ipoperfusione;
- nel **quarto sottogruppo** (IC < 2.2 l/min/m², PCP > 18 mmHg) si hanno segni clinici di congestione polmonare e di ipoperfusione.

Naturalmente la prognosi è peggiore nelle classi più elevate.

Il monitoraggio emodinamico non è necessario nei pazienti che non mostrano segni di ipoperfusione o di congestione polmonare, né nei pazienti in cui si osserva una rapida regressione della congestione polmonare. Nei pazienti con congestione polmonare persistente o segni di ipoperfusione la definizione del quadro emodinamico facilita la scelta e la modulazione dell'approccio terapeutico.

La categoria di pazienti in cui il monitoraggio emodinamico consente la massima efficacia terapeutica è quella in cui la bassa gittata e l'ipotensione si accompagnano a basse pressioni di riempimento ventricolare sinistro e, quindi, in cui è indicata una somministrazione di liquidi. Al contrario, nei soggetti con elevate pressioni di riempimento ventricolare il margine terapeutico è minore e più sfavorevole è la prognosi, anche a breve termine.

La monitorizzazione con catetere di Swan-Ganz dovrebbe essere integrata con il monitoraggio della pressione intrarteriosa, attuabile con sottili cateteri posizionabili in arteria radiale.

TIPI PARTICOLARI DI INFARTO

Infarto non Q

In questa definizione vengono fatti confluire tutti gli attacchi ischemici, che presentano dimissione di enzi-

mi o macromolecole intracellulari, ma che all'ECG predimissione non presentano in alcuna derivazione l'aspetto patognomonico di necrosi, cioè una Q di durata > 30 ms. In questa categoria rientrano perciò soggetti che all'esordio della sintomatologia possono presentare o no sopraslivellamento del tratto ST. Molti trial controllati degli ultimi anni hanno dimostrato che a seconda della presentazione ECG iniziale l'anatomia coronarica e il decorso clinico sono diversi; ne consegue che la terapia e la prognosi pure sono differenti (*evidenza di tipo B*)³⁰.

Infarto non Q ad esordio con sopraslivellamento del tratto ST. Gli studi anatomico-patologici hanno permesso di documentare che l'IMA non Q con questa presentazione ECG evolve come un infarto "incompleto" rispetto al territorio miocardico a rischio. L'estensione e il tipo di lesioni coronariche critiche sono simili a quelli dell'infarto Q.

A causa della minore massa di tessuto infartuato, il rischio di insufficienza cardiaca, di aritmie maggiori e di morte ospedaliera è più basso che nell'infarto Q. Tuttavia nei 6-12 mesi successivi il tasso di mortalità raggiunge quello dei pazienti con infarto Q, a causa di un'incidenza più elevata di recidive.

D'altra parte una più alta incidenza di ischemia residua (50-90% più dell'infarto Q) è una caratteristica costante di questi pazienti.

Il trattamento in UTIC è basato sugli stessi principi generali seguiti per l'infarto Q: aspirina, trombolitici, betabloccanti e ACE-inibitori devono essere usati sistematicamente (ossia se non vi sono controindicazioni); nitrati e calcioantagonisti secondo indicazione clinica. Anche la stratificazione prognostica dovrebbe seguire lo stesso iter decisionale dell'infarto Q.

Nei pazienti con infarto non Q esordito con notevole estensione del sopraslivellamento del tratto ST (più di 5 derivazioni) è opportuno, se possibile, eseguire coronarografia predimissione a prescindere dall'andamento clinico e dall'esito dei test non invasivi, in considerazione della relativamente alta incidenza di reinfarto e dell'estensione del territorio miocardico minacciato. In presenza di aspetti angiografici "ad alto rischio" (ad esempio in presenza di stenosi complessa nella porzione prossimale della discendente anteriore) si dovrebbe procedere a rivascolarizzazione miocardica.

Infarto non Q ad esordio senza sopraslivellamento del tratto ST. In questo gruppo rientrano soggetti che durante l'attacco ischemico acuto possono presentare o meno modificazioni del tratto ST: quando presenti si tratta di sottoslivellamento esteso a un numero variabile di derivazioni. Anche in questo caso il numero delle derivazioni coinvolte dalla modificazione costituisce buon criterio prognostico⁶². I soggetti con maggior estensione del sottoslivellamento del tratto ST in gene-

re sono più anziani, hanno funzione ventricolare sinistra più compromessa e più frequentemente malattia coronarica multivascolare; questi pazienti costituiscono un gruppo a rischio nettamente più alto. Nella casistica del GISSI 1, su 451 pazienti con sottoslivellamento del tratto ST la mortalità ospedaliera era del 18.4% contro l'11.8% delle restanti sedi di infarto. La mortalità a 1 anno era del 34.2% rispetto al 20.5%. Maggiore anche l'incidenza di insufficienza cardiaca durante la degenza e di ischemia residua.

I dati del GISSI, dell'ISIS-2 e recentemente del TIMI IIIB non hanno evidenziato in questi pazienti diminuzioni di mortalità con l'uso dei trombolitici (*evidenza di tipo A*)³⁰, che pertanto non sono consigliati.

I più recenti trial dedicati alle sindromi ischemiche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, che hanno arruolato anche questo tipo di pazienti, hanno documentato invece una buona efficacia, in aggiunta all'aspirina e almeno durante il periodo di somministrazione, della somministrazione in associazione di farmaci antitrombinici^{45,46,76} e antiplastrinici, soprattutto degli inibitori della GP IIb/IIIa⁴⁷.

Il ricorso agli altri trattamenti (betabloccanti, nitrati e ACE-inibitori) può essere effettuato, soprattutto in funzione della correzione del quadro sintomatico ed emodinamico.

Vi è molta discussione e soprattutto vi sono risultati contrastanti circa l'opportunità di assumere in questo tipo di soggetti un atteggiamento aggressivo dal punto di vista diagnostico e terapeutico soprattutto per quel che concerne l'effettuazione durante la fase acuta di procedure di rivascolarizzazione^{77,78}.

Tuttavia quando vi è diffuso sottoslivellamento del tratto ST, data la prognosi scadente, si può proporre una strategia più aggressiva (specialmente nei pazienti a maggior rischio, cioè con disfunzione del ventricolo sinistro, con pregresso infarto, con depressione ST persistente) che comprende:

- la coronarografia subito dopo la fase acuta, specie nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa, tenendo conto ovviamente delle condizioni generali, talvolta proibitive, del paziente, dell'età, e di eventuali patologie vascolari e metaboliche associate, che ne possono sconsigliare l'esecuzione (*evidenza di tipo B*);
- la rivascolarizzazione coronarica secondo la metodica ritenuta più appropriata.

Infarto del ventricolo destro

L'infarto del ventricolo destro è più frequente nei pazienti con segni ECG di infarto inferiore o infero-posteriore: in essi può raggiungere il 40%. L'infarto isolato del ventricolo destro è raro.

La diagnosi clinica si basa su:

- presenza all'ECG di sopraslivellamento del tratto ST > 1 mm in V₁, V₂ e in V_{4R} e V_{5R}, contemporaneamente

te alla presenza di sopraslivellamento del tratto ST in II, III e aVF⁷⁹;

• presenza di segni suggestivi di insufficienza ventricolare destra (giugulari turgide, epatomegalia dolente) e di ipotensione in assenza di insufficienza ventricolare sinistra manifesta⁸⁰.

La sensibilità dei segni ECG per la diagnosi di infarto ventricolare destro è molto alta quando l'ECG è eseguito nelle prime 24 ore dall'inizio dei sintomi; la specificità è minore. La diagnosi può essere confermata dalla valutazione della frazione di eiezione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro e delle anomalie della motilità della parete per mezzo della ventricolografia con radioisotopi o dell'ecocardiografia.

Le anomalie emodinamiche associate all'infarto ventricolare destro possono essere molto simili a quelle della pericardite costrittiva⁸¹, con innalzamento della pressione in atrio destro fino alla parificazione con la PCP.

Strategia terapeutica. La terapia ripercussiva tempestiva, sia con agenti trombolitici che con angioplastica, ha la possibilità di preservare o migliorare la funzionalità sistolica del ventricolo destro e correggere il quadro da bassa portata (evidenza di tipo B)⁸².

Se la necrosi si è completata, per ovviare al decremento di portata che ne può conseguire, bisogna garantire un corretto precarico del ventricolo sinistro, che può essere ottenuto con infusione di liquidi, o con il ricorso alle catecolamine, che aumentano la contrattilità del ventricolo destro (evidenza di tipo B)⁸³.

Si deve infondere una prima quota di 200 ml di soluzione salina abbastanza rapidamente (10 min). Si può quindi somministrare 1-2 litri di soluzione nelle prime ore e quindi 200 ml/ora.

Si dovrebbero comunque monitorare durante l'infusione i parametri emodinamici.

Se interviene fibrillazione atriale, si dovrebbe ripristinare al più presto il ritmo sinusale, data l'importanza emodinamica del contributo atriale al riempimento ventricolare (evidenza di tipo B).

Se si sviluppa blocco atrioventricolare (BAV) (15-20%) o bradicardia sinusale spiccata, è utile la stimolazione temporanea, possibilmente bicamerale nel primo caso.

DIAGNOSI E TERAPIA DELLE COMPLICANZE

Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno può essere causato da:

• grave depressione della funzione del ventricolo sinistro ad instaurazione precoce, se il danno miocardico ischemico è molto esteso fin dall'inizio, o differita se vi è estensione progressiva o per recidive della necrosi;

• comparsa di complicanze meccaniche: rigurgito mitralico severo, rottura di setto interventricolare o rottura subacuta di parete libera.

L'ipoperfusione propria della sindrome può causare deficit funzionale di molti organi, con la comparsa delle relative manifestazioni cliniche: cute fredda e umida, aumentata sudorazione (segni di attivazione adrenergica); ottundimento mentale e sonnolenza; congestione polmonare; insufficienza renale con contrazione delle diuresi (< 20 ml/ora); acidosi metabolica.

Il quadro emodinamico è caratterizzato da tachicardia, da marcata riduzione dell'IC (< 2.2 l/min/m²) e da aumento della pressione di incuneamento polmonare (> 18 mmHg). La frazione di eiezione è di solito < 30%.

Studi autoptici dimostrano un coinvolgimento di almeno il 35-40% della massa totale del ventricolo sinistro; il più delle volte esiste una grave malattia aterosclerotica ostruttiva delle coronarie, estesa e multivasale, con un'alta prevalenza di coinvolgimento della coronaria discendente anteriore.

La prognosi dei pazienti con "sindrome da shock" all'inizio dell'IMA o entro poche ore dall'esordio è pessima: la mortalità è tra il 70 e il 100%; il 50% dei pazienti decede entro le prime 10 ore dall'inizio dello shock, evidenziando che è una condizione rapidamente letale. La terapia di supporto con farmaci inotropi e vasopressori non ne ha migliorato la prognosi.

Strategia terapeutica.

- Somministrare ossigeno.
- Correggere l'acidosi (preferibilmente con bicarbonato).
- Valutare i parametri emodinamici con un catetere di Swan-Ganz.
- Considerare l'uso di dobutamina alla dose 5-15 μ /kg/min.
- Per migliorare la funzione renale, utilizzare basse dosi di dopamina 2.5-5 μ /kg/min.
- Se nonostante l'uso di catecolamine dovesse persistere frequenza cardiaca inadeguata, considerare l'opportunità di eseguire una stimolazione elettrica, possibilmente bicamerale.
- Inserire un contropulsatore come "bridge" alla rivascolarizzazione in base alle disponibilità ambientali.
- Eseguire rivascolarizzazione miocardica (PTCA o bypass) e correzione chirurgica delle complicanze meccaniche (evidenza di tipo B)⁸⁴.
- Nei soggetti con età < 65 anni, in ottime condizioni generali, si può prendere in considerazione l'opportunità di assistenza ventricolare come "bridge" all'eventuale trapianto.

L'infarto del ventricolo destro può dare origine ad un quadro peculiare di shock cardiogeno che richiede trattamento *ad hoc* (vedi paragrafo su infarto del ventricolo destro).

Studi non controllati sull'efficacia dei vasodilatatori non hanno dato risultati confortanti. La contropulsazione con pallone intraaortico sebbene rappresenti un

trattamento molto utile per migliorare transitoriamente il quadro emodinamico, non sembra migliorare la prognosi dei pazienti in shock cardiogeno: la mortalità complessiva riportata è dell'87-100%⁸⁵. Solo una significativa riduzione dell'estensione dell'area di miocardio ischemico ottenuta con la riperfusione può migliorare la prognosi, ma in questi pazienti la trombolisi non si dimostra efficace; la ricanalizzazione meccanica tempestiva è in grado di apportare un beneficio, se non immediato, almeno a lungo termine. Numerosi studi non controllati hanno mostrato che la ricanalizzazione con angioplastica dell'arteria responsabile dell'infarto o con bypass aortocoronarico può ridurre sensibilmente la mortalità intraospedaliera (40-60%) se effettuata precocemente (entro le 24 ore dall'esordio)^{86,87}. I dati del registro SHOCK suggerirebbero che, in alcuni pazienti, il bypass aortocoronarico d'emergenza sarebbe associato ad una mortalità più bassa (19%) rispetto alla PTCA d'emergenza (60%)⁸⁴. Più recentemente lo studio controllato SHOCK ha permesso di documentare che i soggetti sottoposti a rivascolarizzazione meccanica d'urgenza non presentano una riduzione della mortalità a 30 giorni, ma un significativo miglioramento della sopravvivenza a 6 mesi⁴².

Edema polmonare acuto

Il quadro clinico dell'edema polmonare acuto è caratterizzato da dispnea grave, a volte accompagnata da escreato rosato e schiumoso, cute fredda e umida e sudorazione. Nella maggior parte dei pazienti vi sono tachipnea, tachicardia e cianosi periferica; si apprezzano rantoli estesi bilateralmente (con o senza sibili) sui campi polmonari.

Sono sempre presenti i segni radiologici dell'edema polmonare bilaterale conclamato. È frequente un'ipossiemia di grado moderato-severo, con variabile comportamento della pCO_2 .

Solitamente la PCP di incuneamento è > 25 mmHg, ma la pressione dell'atrio destro può essere normale o solo lievemente aumentata. Nella maggior parte dei pazienti la portata cardiaca è solo modestamente ridotta; frequentemente si osserva aumento moderato o intenso delle resistenze vascolari sistemiche ed aumento della pressione arteriosa.

Una marcata compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro è solitamente alla base delle profonde alterazioni del quadro emodinamico, soprattutto quando si abbia una disfunzione anche diastolica e/o un rigurgito mitralico significativo. L'edema polmonare acuto che complica l'infarto miocardico si associa a una mortalità che va dal 30 al 50%.

Strategia terapeutica.

• **La terapia immediata si basa sull'ossigenoterapia (dal 60 al 100%) con maschera, morfina per via endovenosa, e nitroglicerina in infusione continua.**

• **I pazienti in edema polmonare acuto devono essere valutati con emogasanalisi arteriosa. Quelli che non riescono a mantenere una pO_2 arteriosa di almeno 60 mmHg mediante ventilazione con maschera e quelli che mostrano un progressivo aumento della pCO_2 con riduzione del pH arterioso, devono essere sottoposti a ventilazione meccanica assistita.**

• **Occorre iniziare la somministrazione di nitroglicerina per via endovenosa alla dose di 5-10 g/min da aumentare progressivamente se necessario.**

• **Se il paziente rimane iperteso, nonostante la somministrazione di dosi elevate di nitroglicerina (fino alla dose massima di 500 g/min), si può ricorrere al nitroprussiato di sodio alla dose iniziale di 5-10 g/min; la velocità di infusione può essere aumentata lentamente di 5-10 μ g/min ogni 10-15 min, in relazione alla risposta.**

• **La somministrazione di diuretici è utile per ridurre il precarico (furosemide 25-50 mg e.v.).**

In alcuni pazienti, anche piccole dosi di nitroglicerina o di nitroprussiato possono provocare una spiccata ipotensione che richiede l'interruzione della loro somministrazione.

Se il quadro di edema polmonare acuto si sviluppa contemporaneamente al quadro di infarto miocardico o comunque non oltre 12 ore dall'inizio dei sintomi e vi è refrattarietà al trattamento medico, è opportuno procedere a cateterismo cardiaco, coronarografia e rivascolarizzazione. Anche quando è stato possibile conseguire la stabilizzazione clinica, la coronarografia precoce deve essere presa in considerazione data la cattiva prognosi dei pazienti che esordiscono con segni di insufficienza ventricolare sinistra (mortalità a 1 anno del 30-40%).

Trial multicentrici randomizzati hanno dimostrato che nei pazienti con edema polmonare conclamato (classe III di Killip) la terapia trombolitica endovenosa non ottiene particolari benefici. Tuttavia, se non vi è la possibilità di eseguire cateterismo cardiaco immediato e un intervento di rivascolarizzazione, in presenza di angina con sopraslivellamento del tratto ST e di blocco di branca sinistra, è opportuno somministrare farmaci trombolitici per via endovenosa, fatte salve le consuete controindicazioni. In questi pazienti, il monitoraggio emodinamico (sia dopo trombolisi che dopo eventuale rivascolarizzazione) deve essere mantenuto per guidare la terapia vasodilatatrice. In questi pazienti non dovrebbero essere utilizzati la digitale o altri farmaci inotropi, a meno che non vi siano indicazioni specifiche.

Disfunzione della mitrale

Il rigurgito mitralico di intensità da lieve a moderato è una complicanza comune nei pazienti con IMA. È di solito il risultato della disfunzione di un muscolo papillare. Il muscolo papillare antero-laterale irrorato dal ramo interventricolare anteriore e dalla circonflessa è meno facilmente soggetto a disfunzione, che comunque è

raramente grave. Il muscolo papillare postero-mediale irrorato solo dal ramo interventricolare posteriore è più frequentemente coinvolto nell'infarto postero-inferiore e presenta gradi di disfunzione più grave, fino alla rottura.

In circa il 50% dei pazienti con rottura del muscolo papillare, l'area di infarto è relativamente piccola. L'estensione della malattia coronarica è variabile: in circa il 50% dei pazienti è colpito un solo vaso. Di solito la rottura del muscolo papillare si verifica da 2 a 7 giorni dopo l'esordio dell'IMA, ma il 20% delle rotture avviene entro 24 ore dall'inizio dei sintomi dell'IMA.

La sintomatologia è caratterizzata da un'improvvisa grave dispnea, fino all'edema polmonare acuto, con quadro di bassa portata cardiaca fino allo shock. Si evidenzia un soffio olosistolico intenso all'apice che si irradia verso l'ascella e la base e può essere in "crescendo-decrescendo". In alcuni pazienti il soffio può essere precoce e di breve durata, o addirittura assente (rigurgito mitralico silente). Un fremito palpabile è insolito, a differenza dei pazienti con rottura del setto interventricolare. Tuttavia la distinzione tra insufficienza mitralica da rottura di papillare e pervietà interventricolare da rottura di setto è spesso difficile su basi solamente cliniche.

L'eco-Doppler è lo strumento diagnostico più efficace per la sua individuazione. L'ecocardiogramma mostra il lembo della mitrale mobile con prollasso sistolico in atrio sinistro e il Doppler pulsato evidenzia il rigurgito e la sua entità. Alla valutazione emodinamica si evidenziano onde V giganti nel tracciato della pressione di cuneo polmonare.

La prognosi dei pazienti con rottura del muscolo papillare in terapia conservativa è infausta: la mortalità è di circa il 50% nelle prime 24 ore e del 94% entro 8 settimane.

Il 60-70% dei pazienti può essere salvato con la correzione chirurgica del rigurgito. La mortalità intraoperatoria è intorno al 35%. La prognosi chirurgica dipende dalla funzione ventricolare sinistra. Recentemente in alcuni pazienti con rigurgito severo e shock è stata proposta ed eseguita con successo l'angioplastica dell'arteria responsabile dell'infarto.

Si configurano dunque due quadri anatomico-clinici sostanzialmente diversi:

- quello della disfunzione del muscolo papillare con rigurgito mitralico lieve o moderato, quasi sempre controllabile con il semplice trattamento medico;
- quello della rottura del muscolo papillare, che comporta invece un rigurgito mitralico grave, la comparsa di edema polmonare, e si associa quasi sempre a decesso intraospedaliero in assenza di correzione chirurgica. La sua incidenza è dell'1% ed è responsabile del 5% dei decessi secondari a infarto.

Strategia terapeutica. Gli obiettivi immediati del trattamento del rigurgito mitralico secondario a IMA sono quelli di migliorare le condizioni emodinamiche e stabilizzare il paziente in modo che si possa eseguire rapidamente un intervento correttivo. Il trattamento

generale dell'edema polmonare acuto è quello descritto precedentemente. La terapia con vasodilatatori è particolarmente utile per stabilizzare i pazienti con rigurgito mitralico severo. Il nitroprussiato di sodio per via endovenosa riduce il volume di rigurgito e aumenta prontamente la gittata sistolica e la portata cardiaca, mentre la nitroglicerina, sebbene riduca il volume di rigurgito e la pressione di cuneo, può non provocare aumento di gittata sistolica e di portata.

In presenza dei quadri clinici di maggior impegno la terapia medica deve essere guidata con l'ausilio della monitoraggio emodinamica con catetere di Swan-Ganz.

Nei pazienti con severa ipotensione, i farmaci vasodilatatori non possono essere utilizzati, se non in associazione alle catecolamine, onde evitare il rischio di peggiorare ulteriormente l'ipotensione.

Se il trattamento medico non è in grado di migliorare lo stato di scompenso del paziente, è allora indicata la contropulsazione con pallone intraortico, in associazione a farmaci inotropi e vasodilatatori, in attesa di espletare gli accertamenti diagnostici invasivi.

La rottura del muscolo papillare, tuttavia, deve essere sempre trattata chirurgicamente al più presto con sostituzione o ricostruzione della valvola mitrale; per tale ragione si può rinunciare alla coronarografia se si deve intervenire in emergenza. Se non vi è rottura di un papillare, la coronarografia è ovviamente necessaria perché il trattamento chirurgico (più o meno in urgenza, ma comunque da non rinviare a lungo anche nei casi in cui si consegue un'accettabile stabilità emodinamica) è incentrato proprio sulla rivascolarizzazione^{88,89}.

Rottura di setto interventricolare

La rottura di setto interventricolare avviene nello 0,5-2% dei pazienti ed è responsabile dell'1-5% di tutti i decessi secondari a IMA. Si verifica con uguale frequenza nell'IMA anteriore, inferiore o posteriore.

Più frequentemente si verifica in pazienti al primo infarto e di solito la rottura interessa la parte muscolare inferiore del setto. Nel 40% dei pazienti possono essere identificate perforazioni multiple. Nel 30-40% dei pazienti è stata osservata l'occlusione di un solo vaso coronarico, e in genere la malattia coronarica è meno severa che nei pazienti senza questa complicanza. Può avvenire entro 24 ore o, al più tardi, 2 settimane dopo l'esordio; tuttavia la frequenza maggiore è tra la terza e la settima giornata successiva all'infarto.

Deve essere sospettata ogni volta che insorge improvvisamente un soffio pansistolico, soprattutto in pazienti con repentina disfunzione ventricolare sinistra (o biventricolare) o con deterioramento progressivo non dovuto ad altre cause evidenti. Il soffio sistolico è per lo più localizzato sull'area inferiore del bordo parasterna-

le sinistro, si irradia verso la base e l'apice, ed è nel 50% dei casi accompagnato da un fremito.

Possono essere presenti ritmo di galoppo ventricolare destro e sinistro e segni di rigurgito tricuspideale.

Può intervenire un quadro di edema polmonare e bassa portata fino al franco shock. La radiografia del torace nel 25% dei casi è inizialmente normale, e comunque il quadro di edema polmonare acuto è abitualmente meno accentuato che nel quadro della rottura del muscolo papillare.

L'eco-Doppler è l'indagine di scelta per porre diagnosi: diretta visualizzazione del difetto; dimostrazione di un effetto di contrasto negativo nel ventricolo destro durante infusione salina; riconoscimento di una turbolenza sistolica nella regione della rottura.

Mediante monitoraggio emodinamico si può evidenziare l'aumento di saturazione di ossigeno nel ventricolo destro e nell'arteria polmonare.

La mortalità dei pazienti con rottura di setto trattati con terapia medica conservativa è del 24% circa entro le 24 ore, del 46% a 1 settimana e del 67-82% a 2 mesi. L'obiettivo terapeutico è quello di ridurre lo shunt sinistro-destro, aumentare il flusso sistemico e migliorare la funzione ventricolare destra e sinistra. Sebbene i vasodilatatori possono diminuire lo shunt sinistro-destro e aumentare il flusso sistemico riducendo le resistenze vascolari periferiche, una riduzione maggiore e concordante della resistenza vascolare polmonare può di fatto aumentare lo shunt sinistro-destro.

Strategia terapeutica. I vasodilatatori quali il nitroprussiato di sodio o la nitroglicerina, che possono indurre una riduzione significativa delle resistenze vascolari polmonari, non dovrebbero essere impiegati. L'idralazina e altri vasodilatatori ad effetto prevalente sulle arterie riducono in misura minore le resistenze vascolari polmonari e possono essere più utili (evidenza di tipo B).

La contropulsazione con pallone intraortico dovrebbe essere presa in considerazione il più presto possibile per stabilizzare i pazienti con rottura di setto. È indicata comunque una correzione chirurgica precoce, anche nel paziente che si riesce a stabilizzare, e la rivascolarizzazione coronarica, se necessaria (evidenza di tipo B)⁹⁰.

In presenza di diagnosi certa il paziente andrebbe in ogni caso trasferito, in attesa dell'intervento, in reparto di cardiocirurgia (evidenza di tipo B)⁹¹.

La correzione chirurgica si accompagna ad una mortalità < 25% nei pazienti emodinamicamente stabili e comunque permette una sopravvivenza che oscilla mediamente tra 48-75%.

Rottura della parete ventricolare

La rottura cardiaca, che si verifica in circa il 3% dei pazienti con IMA, è responsabile del 10-20% dei deces-

si dovuti a infarto. La maggioranza delle rotture (> 90%) coinvolge il ventricolo sinistro e si verifica al margine laterale di un infarto transmurale, dove è maggiore lo stress di scollamento tra il miocardio normale e quello danneggiato.

Circa un terzo delle rotture della parete libera si verificano entro 24 ore dall'inizio dell'infarto e circa l'85% entro la prima settimana. In era trombolitica si verificano più rotture nelle prime 24 ore e meno successivamente.

I fattori di rischio per la rottura della parete libera sembrano essere: età avanzata, sesso femminile, ipertensione che precede o persiste dopo l'IMA, e primo infarto senza precedente storia di malattia coronarica.

In alcuni pazienti è preceduta da un dolore toracico persistente e ricorrente, ma non specifico, oppure in relazione temporale con uno stress fisico come tossire o fare uno sforzo.

Nella rottura acuta il rapido inizio del tamponamento causato dall'emopericardio, che provoca ipotensione e dissociazione elettromeccanica, conduce rapidamente all'exitus, e la realizzazione della diagnosi strumentale è quasi sempre impossibile.

Una rottura subacuta (25% dei pazienti) può essere suggerita dall'aumento della pressione venosa, dal polso paradossale, dai toni cardiaci attenuati e sfregamenti pericardici. Può comparire soffio sistolico, diastolico o "a va e vieni". L'ECG può mostrare un'onda Q infartuale o solo i cambiamenti ischemici del tratto ST-T.

L'improvviso rallentamento della frequenza sinusale, seguito da ritmo giunzionale o idioventricolare con diminuzione dell'ampiezza del QRS, può suggerire una rottura acuta o subacuta. Un'improvvisa comparsa di onde T precordiali giganti in un paziente che precedentemente aveva un'onda T invertita o un sottoslivellamento ST è un segno che può indicare emopericardio.

L'ecocardiografia può mostrare i segni di tamponamento. Il monitoraggio emodinamico può dimostrare valori uguali della pressione atriale destra e di quella capillare polmonare.

Strategia terapeutica. Pochi pazienti con rottura acuta possono essere salvati, tramite immediata pericardiocentesi con catetere a permanenza e intervento d'emergenza. Nei pazienti con rottura subacuta bisognerebbe effettuare urgentemente la riparazione chirurgica (evidenza di tipo B)⁹².

Pseudoaneurisma

Questa patologia è il risultato di una rottura relativamente lenta, solitamente della parete libera del ventricolo sinistro. Le pareti esterne di questi aneurismi sono costituite dal pericardio e dal trombo murale. Lo pseudoaneurisma comunica con il ventricolo sinistro attraverso uno stretto colletto il cui diametro è < 50% del diametro del fondo. Lo pseudoaneurisma può rima-

nere piccolo o progressivamente ingrandirsi. Può rimanere clinicamente silente ed essere scoperto durante controlli di routine. Raramente si verificano insufficienza cardiaca congestizia e aritmie cardiache. Si può anche riscontrare cardiomegalia con un anormale rigonfiamento al bordo cardiaco e un segmento ST elevato. Soffi sistolici, diastolici e di "va e vieni" possono essere anche presenti in pochi pazienti, causati forse dal flusso del sangue attraverso il colletto durante la diastole e la sistole del ventricolo sinistro. La diagnosi può essere fatta con l'ecocardiografia bidimensionale, con la ventricolografia con radioisotopi, con la risonanza magnetica nucleare, con la tomografia computerizzata o con l'angiografia del ventricolo sinistro.

Strategia terapeutica. In un terzo dei pazienti si ha la rottura spontanea senza prodromi per cui la resezione chirurgica è fortemente indicata sia nei pazienti sintomatici che asintomatici, indipendentemente dalle dimensioni dello pseudoaneurisma, per prevenire il sicuro exitus causato dalla rottura. Gli pseudoaneurismi della parete inferiore hanno generalmente una prognosi più favorevole da un verso e un approccio chirurgico più difficoltoso dall'altro. Per cui in assenza di sintomi (dolore, sincope o insufficienza cardiaca) possono essere trattati medicamente.

Trombosi murale

L'incidenza totale di trombosi murale è di circa il 20% nell'infarto acuto; negli infarti anteriori di grandi dimensioni l'incidenza può arrivare fino al 60%. La presenza di aneurisma o di discinesia apicale nell'infarto anteriore favorisce la formazione di trombi murali. I trombi murali possono essere diagnosticati con ventricolografia con contrasto o con radioisotopi, tecniche di immagine con piastrine marcate con isotopi, e tomografia. Tuttavia, l'ecocardiografia bidimensionale è l'indagine di scelta.

Recentemente il gruppo di studio GISSI ha esaminato l'incidenza dei trombi murali in pazienti trattati con rt-PA e streptochinasi ed eparina per via sottocutanea. L'incidenza dei trombi murali (28%) è risultata non differente tra i quattro gruppi di trattamento. Di particolare interesse era tuttavia il fatto che si fosse verificato un solo episodio di embolia durante l'ospedalizzazione, con un'incidenza quindi dello 0.5%.

L'incidenza totale di embolia sistemica riscontrabile clinicamente è del 2%; nell'infarto miocardico anteriore varia tra il 4 e il 6%. Tra gli aspetti ecocardiografici che identificano un incremento del rischio embolico vi è la protrusione e la mobilità dei trombi intracavitari.

Strategia terapeutica. Nei pazienti con una vasta area di infarto antero-apicale, la terapia con epari-

na deve essere iniziata immediatamente con una dose elevata per via sottocutanea o endovenosa e continuata almeno per 4 giorni, aggiustando la dose in modo tale che il PTT sia 1.5-2 volte i valori di controllo (*evidenza di tipo B*)^{93,94}.

Nei pazienti con trombo murale ventricolare o con ampia area acinetica diagnosticati con l'ecocardiografia si dovrebbe passare alla terapia con anticoagulanti orali, che dovrebbe essere continuata per almeno 3 mesi. Nei pazienti con un aneurisma cronico del ventricolo sinistro, il rischio di embolia sistemica è molto basso oltre i 3 mesi; pertanto la terapia con anticoagulanti orali in questi pazienti può essere interrotta. Tuttavia, nei pazienti con grave disfunzione cronica del ventricolo sinistro e dilatazione ventricolare (miocardiopatia ischemica), la terapia con anticoagulanti dovrebbe essere continuata indefinitamente.

La dose di warfarin deve essere personalizzata in modo da prolungare il PTT a valori di INR da 2.0 a 3.0 (*evidenza di tipo B*)⁹⁵.

Studi prospettici su un grande numero di pazienti deceduti dopo IMA hanno riportato che l'incidenza di trombo murale del ventricolo sinistro al riscontro autoptico era del 40-50% in quelli non trattati con terapia anticoagulante, contro il 22-24% in quelli trattati con anticoagulanti.

Alte dosi di calciparina (12 500 U ogni 12 ore) riducono l'incidenza di embolia sistemica e di trombi murali del ventricolo sinistro. Pazienti trattati con eparina e, successivamente, per 1 mese con terapia orale con anticoagulanti presentavano una riduzione dell'incidenza di embolia cerebrale da circa il 3% (senza eparina) all'1%.

Prevenzione della trombosi venosa profonda. È stato dimostrato che la profilassi con eparina sottocute riduce l'incidenza della trombosi delle vene profonde così come il rischio di embolia polmonare clinicamente significativa nei soggetti costretti a rimanere a letto per lunghi periodi.

Pertanto, l'eparina per via sottocutanea dovrebbe essere usata come profilassi nei pazienti con IMA che per varie ragioni devono rimanere a letto per più di 48-72 ore, a meno che sussistano controindicazioni (*evidenza di tipo B*)⁹⁶. In alternativa all'eparina per via sottocutanea possono essere utilizzate le eparine a basso peso molecolare alle dosi indicate per la profilassi delle tromboembolie.

Recidive ischemiche

È frequente osservare nei primi giorni di decorso dell'IMA il ripetersi di dolori toracici che possono essere dovuti a recidive di ischemia o a pericardite episteno-cardica. Benché caratteristiche del dolore, dei sintomi di accompagnamento e modificazioni dell'ECG

possano permettere nella stragrande maggioranza dei casi una corretta diagnosi differenziale, non infrequentemente viene fatta confusione tra le due situazioni cliniche: questa confusione è stata responsabile di valutazioni diverse della loro incidenza.

Angina postinfartuale precoce. Si definisce generalmente angina postinfartuale precoce l'angina tipica, a riposo o da minimo sforzo, che si manifesta dopo 24 ore dall'esordio dell'infarto.

L'incidenza riportata in letteratura varia da meno del 10% a quasi il 50%, in relazione alle caratteristiche differenti dei pazienti arruolati nei diversi studi.

A differenza di quanto si poteva prevedere, nei pazienti sottoposti a trattamento trombolitico non emerge dai grandi trial clinici una maggiore incidenza di angina postinfartuale: è per lo più < 20%. Al contrario in studi più selettivi tale differenza viene segnalata come significativa, soprattutto se valutata cumulativamente con la recidiva di infarto.

A parziale giustificazione delle valutazioni meno precise deve essere detto che, tanto negli studi condotti in epoca pretrombolisi che negli studi più recenti, solo in una metà circa dei pazienti con angina postinfartuale precoce la sintomatologia stenocardica si accompagna a transitori segni ECG di ischemia.

Nella stragrande maggioranza dei casi, specie nei pazienti sottoposti a trombolisi, l'ischemia recidivante è perinfartuale. In questi casi il fattore principale favorente la recidiva ischemica è la persistente instabilità del vaso responsabile dell'infarto che spesso nei pazienti con angina postinfartuale presenta stenosi critiche complesse o trombi intracoronarici.

L'angina postinfartuale è più frequente nei pazienti con precedenti ischemici, soprattutto angina. Inoltre in molti studi tale complicanza sembra associata in misura statisticamente significativa all'età avanzata, al sesso femminile e all'IMA non Q. Anche se i dati della letteratura riguardo all'estensione della malattia coronarica nei pazienti con angina postinfartuale sono discordanti, da uno studio condotto in era pretrombolitica⁹⁷, nel quale questo tema è stato bene analizzato, è risultato che i pazienti con angina postinfartuale si differenziano dai pazienti senza angina per una maggiore estensione e severità della malattia coronarica e per un circolo collaterale meno sviluppato, e che, nell'ambito dei pazienti con angina, le alterazioni angiografiche sono molto più rilevanti nei pazienti con segni ECG di ischemia rispetto a quelle dei pazienti in cui l'angina non si accompagna ad alterazioni del tratto ST-T.

I pazienti con angina postinfartuale precoce vanno incontro ad una maggiore incidenza di eventi ischemici maggiori (reinfarto e, secondo la maggior parte degli studi, anche morte) nel periodo intraospedaliero. La prognosi però risulterebbe particolarmente sfavorevole nei pazienti in cui l'angina si accompagna a segni ECG di ischemia o a compromissione emodinamica, mentre nei pazienti con angina senza alterazioni transitorie del

tratto ST-T e senza segni di deterioramento emodinamico l'incidenza di eventi ischemici è pressoché sovrapponibile a quella che si riscontra nei pazienti senza angina.

Va rilevato che oltre il 50% dei pazienti con angina ed alterazioni transitorie del tratto ST-T va incontro a stabilizzazione clinica dopo il primo episodio anginoso: ciò prova che questo gruppo di pazienti è molto eterogeneo dal punto di vista prognostico. Purtroppo però, secondo quanto finora emerso dagli studi portati a termine, non sono riconoscibili variabili anamnestiche, cliniche o strumentali che consentano di identificare, nell'ambito dei pazienti con angina e alterazioni transitorie dell'ECG, quelli che andranno incontro rapidamente a stabilizzazione clinica per i quali si può adottare una strategia conservativa e quelli a più alto rischio di eventi intraospedalieri per i quali si rende necessaria e con urgenza una strategia più aggressiva.

Nel recente studio GISSI-3 APPI⁹⁸ condotto su 2364 pazienti è emerso, inoltre, che nonostante i pazienti con angina postinfartuale precoce ed alterazioni transitorie dell'ECG vengano sottoposti molto più frequentemente a procedure di rivascolarizzazione miocardica, permane anche nel follow-up a 6 mesi un'associazione statisticamente significativa tra angina precoce ed eventi ischemici maggiori. L'associazione tra angina postinfartuale precoce e maggiore incidenza di reinfarto non fatale a distanza (follow-up 12 mesi) era stata dimostrata anche in un precedente studio⁹⁹.

Strategia terapeutica. Nei pazienti con angina postinfartuale precoce va prontamente intensificato/ottimizzato il trattamento farmacologico antischemico ed antitrombotico (vedi linee guida sull'angina instabile: trattamento intensivo) (evidenza di tipo B). Si sottolinea come in queste particolari situazioni cliniche sia opportuno ricorrere all'eparina a basso peso molecolare in alternativa all'eparina non frazionata e agli inibitori della GP IIb/IIIa in attesa di espletare la valutazione coronarografica, se necessaria.

Nei pazienti con IMA non Q e funzione ventricolare sinistra non compromessa, invece dei betabloccanti possono essere impiegati calcioantagonisti non diidropiridinici (evidenza di tipo B).

Nei pazienti con angina postinfartuale precoce, con associate modificazioni transitorie del tratto ST-T e/o complicata da insufficienza ventricolare sinistra o da aritmie "minacciose", a prescindere dalla risposta alla terapia medica, è in linea di massima indicato eseguire in tempi brevi una coronarografia, per valutare l'opportunità di un intervento di rivascolarizzazione miocardica.

Nei restanti pazienti con angina postinfartuale precoce, la condotta terapeutica sarà dettata dalla risposta al trattamento medico ottimale: quelli con angina ricorrente, in corso di trattamento medico ottimale, verranno avviati con urgenza ad indagine

coronarografica nella prospettiva di un intervento di rivascularizzazione miocardica (evidenza di tipo B). In quelli con buona risposta al trattamento medico verrà adottato lo stesso protocollo diagnostico-valorativo dei pazienti con IMA non complicato (evidenza di tipo C)¹⁰⁰.

Recidiva di infarto precoce. È riportata un'incidenza variabile a seconda dei criteri impiegati per la diagnosi e delle caratteristiche delle popolazioni esaminate. Pre-dispongono al reinfarto quelle circostanze (IMA non Q, riperfusione precoce), in cui una consistente area miocardica, nel territorio del primo infarto, è stata "salvata" ma rimane a rischio di eventi ischemici ricorrenti: infatti il reinfarto precoce interessa quasi sempre il territorio tributario del vaso responsabile del primo infarto.

Il reinfarto che, come detto prima, si verifica più frequentemente nei pazienti con angina postinfartuale precoce, si associa ad un notevole aumento della mortalità.

Strategia terapeutica. La recidiva di angina che si protrae oltre 30 min, resistente alla somministrazione di nitrati, deve essere considerata con alta probabilità recidiva di IMA. Va trattata come il primo infarto. In particolare si deve riutilizzare il fibrinolitico. Ovviamente va utilizzato rt-PA se in occasione del precedente infarto è stata somministrata la streptochinasi. Nei centri in cui è disponibile, la PTCA urgente deve essere il trattamento preferito per le recidive precoci di infarto. La terapia antitrombotica, se interrotta, va continuata, altrimenti deve essere ripresa. Così pure deve essere ripresa la terapia di protezione del miocardio e di prevenzione del rimodellamento del ventricolo sinistro.

Pericardite

L'incidenza di pericardite clinicamente riconoscibile varia nelle diverse casistiche dal 6 al 25%. Essa pone problemi diagnostici potendo essere confusa con una ripresa di stenocardia.

È più frequente negli IMA transmurali. Nella maggior parte dei casi non vi è apprezzabile versamento.

Sono stati descritti rari casi di tamponamento cardiaco da versamento pericardico emorragico in pazienti con pericardite trattati con dicumarolici. Invece sia l'eparina che i trombolitici non sembrano promuovere lo sviluppo di emopericardio, per cui un loro eventuale impiego in presenza di evidenza clinica di pericardite non è controindicato.

Strategia terapeutica. Va sottolineato che alte dosi di altri antinfiammatori non steroidei e/o di cortisonici sono da evitare, in quanto possono ostacolare il processo di cicatrizzazione, come evidenziato in studi sperimentali.

Aritmie ipocinetiche

I meccanismi responsabili dei disturbi nella formazione e/o nella conduzione dell'impulso elettrico riscontrabili in corso di IMA sono:

- il danno, reversibile o irreversibile, che si produce in conseguenza dell'ischemia a vari livelli del sistema di eccitoconduzione;
- l'ipertono vagale mediato dalla stimolazione delle terminazioni vagali della porzione postero-inferiore del setto interatriale – tra l'ostio coronarico ed il margine postero-inferiore del nodo atrioventricolare – e della parete postero-inferiore del ventricolo sinistro: è pertanto più frequente in corso di infarto miocardico postero-inferiore. La stimolazione delle terminazioni vagali può essere provocata sia dall'ischemia che dalla riperfusione, e la risposta vagale può essere esaltata dal dolore o da farmaci somministrati in questa fase, per esempio la morfina.

Le aritmie ipocinetiche comprendono le disfunzioni del nodo del seno e i disturbi della conduzione atrioventricolare, che talora si manifestano contemporaneamente.

Disfunzioni del nodo del seno. Le aritmie ipocinetiche da disfunzione sinusale si possono manifestare come: bradicardia sinusale; blocco seno-atriale; arresto sinusale.

Bradycardia sinusale. Un intervento terapeutico si rende necessario solo nei casi di bradicardia sinusale marcata (< 40 b/min) o che, associata ad ipotensione, comporti ipoperfusione periferica, o che favorisca aritmie ipercinetiche ventricolari.

La terapia di prima scelta è l'atropina e.v. (evidenza di tipo B). L'atropina va somministrata in bolli venosi di 0.5-0.6 mg, ripetibili, se il quadro emodinamico non viene corretto, ogni 5-10 min, fino ad una dose totale non eccedente i 2 mg (evidenza di tipo B).

Va sottolineato che dosi singole > 0.6 mg danno piuttosto frequentemente tachicardia sinusale non desiderata in questa fase clinica, così come dosi < 0.5 mg possono comportare un effetto paradossale di accentuazione della bradicardia, pare per stimolazione dei nuclei vagali midollari o per effetto diretto sul nodo del seno.

Nei rari casi in cui l'atropina risulta inefficace, si dovrà ricorrere alla stimolazione elettrica temporanea.

Nei pazienti con evidente depressione della funzione ventricolare, che potrebbero risentire della mancanza del carico atriale, è indicata la stimolazione atriale o – in presenza di associati disturbi della conduzione atrioventricolare – la stimolazione sequenziale atrioventricolare.

Blocco seno-atriale, pause sinusali, arresto sinusale. In molti casi i blocchi seno-atriali e le pause sinusali

li che si manifestano nel corso di un IMA si risolvono spontaneamente, per cui non necessitano di alcun trattamento.

Come nella bradicardia sinusale un intervento terapeutico si rende necessario in presenza di bradicardia spiccata o sintomatica o favorente frequenti battiti ectopici ventricolari (BEV). La condotta terapeutica sarà analoga a quella raccomandata nella bradicardia sinusale sintomatica.

Nei casi in cui si configuri un arresto sinusale, secondario a blocco seno-atriale di III grado o a prolungato difetto di formazione dell'impulso sinusale, senza intervento di pacemaker sussidiari, la condotta terapeutica deve prevedere in sequenza:

- “chest-thump”, che spesso risulta in grado di ripristinare l'attività del nodo del seno o di pacemaker sussidiari;
- in caso di insuccesso del “chest-thump”, atropina 0.5-1 mg e.v. ripetibile ogni 5 min, se l'asistolia persiste, fino ad una dose complessiva di 2.5 mg;
- elettrostimolazione temporanea mediante catetere intracardiaco o con stimolatore transtoracico, se anche l'atropina è inefficace.

Per sostenere l'attività cardiaca durante le manovre per inserire l'elettrostimolatore, si può ricorrere alla somministrazione di adrenalina (0.1 mg e.v. fino a 1 mg), seguita eventualmente da infusione rapida di isoproterenolo (2-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ e.v.)

L'acidosi, eventualmente instauratasi, dovrà essere corretta con ventilazione con ossigeno puro dopo intubazione e, se non sufficiente, con bicarbonato 8.4%, 50 ml e.v.

Lo stimolatore esterno, attualmente utilizzato, è costituito da due elettrodi: uno con una superficie di 75 cm da applicare anteriormente in corrispondenza della derivazione V_3 dell'ECG di superficie, l'altro con una superficie di 115 cm da applicare sotto la scapola sinistra, collegati ad un generatore che eroga uno stimolo a corrente costante (da 0 a 140 mA) della durata compresa tra 20 e 40 ms. Questi stimolatori esterni, rispetto ai primi sperimentati circa 40 anni fa, presentano una più ampia superficie di contatto degli elettrodi, per cui la stimolazione si può realizzare ad una soglia più bassa e la contrazione dei muscoli pettorali risulta meno dolorosa¹⁰¹.

Blocco atrioventricolare. Blocco atrioventricolare di I grado. Il BAV di I grado che si manifesta nell'ambito di un IMA postero-inferiore raramente e transitoriamente evolve in gradi più avanzati di blocco, per cui non richiede alcuna misura preventiva.

La stessa condotta viene seguita nei pazienti con IMA anteriore, anche se in questo caso il BAV è espressione di un vasto infarto e più spesso evolve in gradi maggiori di blocco. Se però, al BAV di I grado si associa un blocco intraventricolare, si rende op-

portuno a scopo profilattico l'impianto di un elettrocattetero stimolatore endocardico o di uno stimolatore transtoracico.

Blocco atrioventricolare di II grado tipo 1. Analogamente a quanto detto per le disfunzioni sinusali, un intervento terapeutico si rende opportuno solo in presenza di bradicardia spiccata o se compaiono manifestazioni cliniche di bassa portata cardiaca o frequenti BEV. Anche in questa circostanza clinica, verrà in prima istanza somministrata l'atropina, che, oltre ad incrementare la frequenza sinusale, è potenzialmente in grado, specie se vi è ipertono vagale, di migliorare la conduzione atrioventricolare. In caso di insuccesso si ricorrerà alla stimolazione temporanea attraverso elettrocattetero intracavitario o per via esterna.

Se il BAV di II grado tipo 1 si associa ad IMA anteriore, anche in assenza di sintomi, è opportuno a scopo preventivo applicare uno stimolatore.

Blocco atrioventricolare di II grado tipo 2. L'incidenza di questo tipo di BAV nell'IMA è bassa.

Lo si riscontra più spesso nell'IMA anteriore, e in tali casi si rende necessario, anche in assenza di sintomi, il pronto impianto di uno stimolatore a scopo preventivo, data la frequente progressione a BAV totale.

Non è opportuno in questa circostanza somministrare atropina al fine di aumentare la frequenza ventricolare: infatti l'atropina, dato che il blocco è sottotondale, non è in grado di migliorare la conduzione atrioventricolare, e, incrementando la frequenza sinusale, può in definitiva far peggiorare la conduzione atrioventricolare.

Se si instaura in un paziente con IMA inferiore, la condotta terapeutica sarà analoga a quella raccomandata per il BAV di II grado tipo 1.

Blocco atrioventricolare di III grado. La condotta terapeutica da tenere deve essere analoga a quella suggerita per il BAV di II grado.

Blocchi intraventricolari. Una condizione strettamente connessa ai BAV è rappresentata dalle turbe di conduzione intraventricolare ed in particolare dei tre fascicoli in cui si suddivide il fascio di His: la branca destra ed i fascicoli anteriore e posteriore della branca sinistra.

I disturbi di conduzione intraventricolare si riscontrano quasi tutti nei pazienti con IMA anteriore. Tuttavia alcuni pazienti con IMA inferiore sviluppano un blocco di branca destra completo in quanto spesso la coronaria destra irrorava la parte prossimale della branca destra.

La presenza di un disturbo di conduzione isolato del fascicolo sinistro anteriore o posteriore influenza poco

la prognosi, mentre i pazienti con blocco completo della branca destra o della branca sinistra in corso di IMA anteriore hanno una mortalità più alta di quella osservata nei pazienti senza blocco. La prognosi non è differente se il blocco di branca è temporaneo o permanente. Nei pazienti con IMA anteriore, in cui compaia un blocco bifascicolare hanno un rischio particolarmente alto di sviluppare un BAV totale. Tuttavia anche in questi pazienti l'elevata mortalità registrata riflette l'estensione del danno infartuale ed il conseguente deficit della funzione ventricolare sinistra.

Nei pazienti con IMA anteriore in cui si sviluppi un blocco bifascicolare o un blocco di branca sinistra associato a BAV di I grado o un blocco di branca bilaterale alternante è indicato il posizionamento, a scopo preventivo, di un elettrostimolatore, interno "a demand" o esterno (evidenza di tipo C).

Anche se non vi è dimostrazione che questo presidio terapeutico migliori la prognosi, l'impressione generale è che alcune vite possano essere salvate: per esempio la pronta stimolazione consente di salvare, almeno momentaneamente, da sicura morte un paziente che sia andato incontro improvvisamente a blocco totale o ad asistolia.

Controversa è la decisione nei pazienti in cui si sviluppi un blocco di branca destra con asse del QRS normale sul piano frontale o un blocco di branca sinistra con P-R nella norma (Tab. III).

Tabella III. Indicazioni alla stimolazione elettrica contemporanea in corso di infarto miocardico acuto.

Asistolia

Bradycardia marcata (< 40 b/min) o associata a manifestazioni cliniche di bassa portata cardiaca o a BEV frequenti, resistente alla terapia con atropina

BAV II grado, tipo 1 e 2, e BAV III grado, anche in assenza di sintomi, in infarto anteriore

BBD + ESA o ESP, o di BBS + BAV I grado

BAV = blocco atrioventricolare; BBD = blocco di branca destra; BBS = blocco di branca sinistra; BEV = battiti ectopici ventricolari; ESA = disturbo di conduzione isolato del fascicolo sinistro anteriore; ESP = disturbo di conduzione isolato del fascicolo sinistro posteriore.

Commento. Le altre aritmie ipocinetiche (in particolare anche il BAV II grado e il BAV di III grado negli IMA inferiori, se asintomatici e con frequenza > 40 b/min) non necessitano di stimolazione elettrica, ma richiedono un attento monitoraggio ECG.

In presenza di IMA del ventricolo destro, la stimolazione ventricolare spesso non è in grado di migliorare l'emodinamica, per cui si dovrebbe ricorrere alla stimolazione sequenziale.

Anche nei pazienti con BAV di III grado in IMA anteriore, ed in genere in presenza di disfunzione ventricolare, sarebbe da preferire la stimolazione sequenziale atrioventricolare.

Nell'1-3% dei pazienti con elettrocatterete stimolatore endocardico si sviluppano gravi complicazioni: aritmie richiedenti cardioversione, perforazione del ventricolo destro, infezioni locali.

Gli stimolatori esterni vengono collocati in stand-by e possono essere utilizzati in emergenza nell'attesa che venga introdotto l'elettrocatterete intracardiaco, ma non possono essere impiegati quando è richiesta una stimolazione da continuare a lungo.

Aritmie ipercinetiche ventricolari

I principali fattori che contribuiscono alla genesi delle aritmie ipercinetiche ventricolari sono:

- l'ischemia miocardica acuta che in fase iniziale favorisce fenomeni di "rientro" e successivamente meccanismi di esaltato automatismo;
- la riperfusione miocardica, spontanea o indotta;
- squilibri dell'attività neurovegetativa con prevalenza ora del tono simpatico (specie negli infarti anteriori) ora del tono vagale (specie negli infarti inferiori);
- alterazioni elettrolitiche.

Prevenzione della fibrillazione ventricolare. È riconosciuto che la fibrillazione ventricolare (FV) primaria costituisce la causa principale di morte nella fase iniziale dell'infarto: infatti, poiché si verifica per lo più nelle prime ore dell'infarto, essa sopravviene a volte prima che il paziente riesca a raggiungere un ospedale o comunque una struttura sanitaria adeguatamente attrezzata.

Nell'ambito dei pazienti con IMA che si ricoverano in ospedale, è risultata un'incidenza di FV del 3-10%. Le differenze nell'incidenza di FV riscontrate nei diversi studi dipendono in gran parte dal ritardo con il quale i pazienti arruolati sono arrivati in ospedale, dal momento che l'incidenza della FV si riduce in misura quasi esponenziale dopo le prime ore dell'infarto.

Va distinta la FV primaria che si manifesta in assenza di segni o sintomi di compromissione emodinamica e costituisce l'80% di tutte le FV, e la FV secondaria che è preceduta da manifestazioni di insufficienza ventricolare sinistra o di bassa portata. Si è proposto anche di distinguere le FV in precoci e tardive, a seconda se si manifestano prima o dopo 48 ore dall'esordio dei sintomi. Di fatto la gran parte delle FV primarie sono precoci e la gran parte delle FV secondarie sono tardive.

I pazienti sopravvissuti ad una FV secondaria hanno un'incidenza molto alta di eventi infausti, sia durante la degenza ospedaliera che a medio termine. La prognosi molto sfavorevole in questi pazienti è legata pre-

valentemente all'estensione del danno miocardico e alla conseguente compromissione ventricolare sinistra, ma probabilmente l'evento aritmico costituisce un fattore prognostico negativo aggiuntivo¹⁰².

Meno concordanti sono invece i pareri riguardo alla prognosi dei pazienti sopravvissuti ad una FV primaria.

Era opinione prevalente fino a pochi anni fa che la FV primaria, occorrente in ospedale, se prontamente trattata con shock elettrico, non aveva alcuna influenza negativa sul successivo decorso ospedaliero. Però da uno studio condotto sull'ampia casistica del GISSI¹⁰³, è risultato che la FV primaria costituisce un indicatore prognostico negativo, in quanto i pazienti sopravvissuti a FV primaria hanno una mortalità ospedaliera circa doppia dei pazienti non andati incontro a FV: è stato ipotizzato che l'evento aritmico di per sé, anche se trattato tempestivamente, può provocare un danno miocardico che influenza sfavorevolmente il successivo decorso. Tali dati suggerirebbero l'opportunità di un trattamento antiaritmico, volto a limitare l'incidenza della FV primaria, in tutti i pazienti ricoverati per infarto miocardico, specie nelle prime ore dell'IMA.

Nonostante i limiti degli studi sugli antiaritmici, si può dedurre che la lidocaina, somministrata sistematicamente a tutti i pazienti ricoverati per IMA, non ha prodotto una riduzione significativa degli episodi di FV primaria; in quei pochi studi in cui si è registrata una riduzione degli episodi di FV non vi è stata però una riduzione della mortalità (anzi l'esame di tutti gli studi, in chiave di metanalisi, dimostra una maggiore mortalità nei pazienti trattati con lidocaina)¹⁰⁴.

D'altra parte, alcuni studi hanno dimostrato che i betabloccanti somministrati in fase acuta per via venosa riducono l'incidenza della FV^{105,106}.

Studi recenti tendono a dimostrare l'utilità dell'uso dell'amiodarone per via e.v. alle dosi di 150-300 mg in bolo, seguito da infusione endovenosa di 1000-1500 mg nelle successive 24 ore, nel sopprimere le aritmie maligne ricorrenti anche nell'immediato periodo post-infartuale^{107,108}. Inoltre l'associazione dell'amiodarone con i betabloccanti, quando tollerata, sembra essere più efficace¹⁰⁹.

Il rischio/beneficio di tale tipo di trattamento in fase di profilassi è tuttavia ancora da dimostrare.

Non vi sono evidenze scientifiche che giustifichino la somministrazione sistematica della lidocaina nei pazienti ricoverati per sospetto IMA.

Per la prevenzione della FV vanno privilegiati i betabloccanti, il cui impiego è raccomandato anche per altri scopi (evidenza di tipo A).

Battiti ectopici ventricolari. Nei pazienti che presentano BEV, anche "complessi", nelle prime ore di un IMA, a parte i betabloccanti (vedi "prevenzione della fibrillazione ventricolare"), non è giustificato pra-

ticare altro trattamento antiaritmico (evidenza di tipo C).

Sono riscontrabili nella quasi totalità dei pazienti nelle prime ore di un IMA.

In passato si era ritenuto che il riscontro di BEV con particolari attributi (frequenza > 6 b/min/polimorfismo/ripetitività/fenomeno "R su T") consentisse di identificare i pazienti a più alto rischio di FV e si era ipotizzato che la loro pronta abolizione potesse ostacolare lo sviluppo dell'aritmia potenzialmente letale. Invece studi successivi hanno evidenziato che i pazienti con BEV "complessi" solo in una percentuale bassa di casi vanno incontro a FV e che d'altra parte la FV piuttosto frequentemente (nel 40-83% dei casi secondo varie casistiche) non è preceduta da aritmie "premonitrici".

A riprova della debole relazione esistente tra BEV e FV, la riduzione/soppressione dei BEV in corso di terapia antiaritmica non è un buon indice dell'efficacia del trattamento in termini di prevenzione della FV e d'altra parte la persistenza di attività ectopica ventricolare non esclude che il trattamento possa essere efficace nel prevenire le tachiaritmie maggiori⁷⁵.

Ritmo idioventricolare accelerato. Non si rende necessario alcun trattamento, in quanto questa aritmia non causa deterioramento emodinamico e si manifesta con episodi brevi che si estinguono spontaneamente (evidenza di tipo B).

Si tratta di un ritmo ectopico ventricolare a frequenza < 100 b/min.

Si riscontra frequentemente (in più del 40% degli IMA in epoca pretrombolitica), specie in presenza di bradicardia sinusale, ed è considerato un marker di ri-perfusione (se insorge in corrispondenza della somministrazione di un trombolitico è un segno piuttosto specifico, anche se poco sensibile, di successo del trattamento).

Tachicardia ventricolare. Si definisce tachicardia ventricolare (TV) una successione di almeno 3 BEV a frequenza compresa tra 100 e 250 b/min; se la durata è > 30 s si parla di TV sostenuta.

In base alla morfologia del QRS si distingue la TV "comune" che presenta ritmo regolare e monomorfismo dei complessi ventricolari, dalle TV con aspetti polimorfi ed irregolari, con o senza QT lungo. La TV a "torsade de pointes" rientra tra le TV polimorfe, spesso con QT lungo.

L'incidenza di TV nell'IMA riportata in epoca pretrombolitica varia dal 10 al 40%, probabilmente in relazione alle diverse forme di TV prese in considerazione ed ai tempi ed alle modalità di rilevamento.

Nei grandi trial sui trombolitici l'incidenza è stata attorno al 15%.

Tachicardia ventricolare non sostenuta. Se la TV non sostenuta si manifesta sottoforma di brevi run che ten-

dono ad estinguersi spontaneamente, non è necessario alcun trattamento antiaritmico (vedi quanto detto per i BEV "complessi").

Se però i run di TV sono piuttosto prolungati e ricorrenti o se la TV è del tipo polimorfo, a più alto rischio di evoluzione in FV, è opportuno iniziare un trattamento antiaritmico, impiegando in prima istanza lidocaina o amiodarone per via venosa (*evidenza di tipo C*).

Tachicardia ventricolare sostenuta. È imperativo interrompere il più rapidamente possibile l'aritmia in considerazione sia degli effetti deleteri che l'alta frequenza ventricolare ha sull'irrorazione miocardica e sulla funzione ventricolare, che della possibile evoluzione in FV (*evidenza di tipo B*).

Le manovre cui ricorrere per interrompere l'aritmia sono in sequenza:

1. "chest-thump", ovvero un pugno assestato sul precordio in regione sottomammaria sinistra, in corrispondenza della punta del cuore;
2. se il "chest-thump" non ha successo e l'aritmia è emodinamicamente ben tollerata, si può fare un tentativo di cardioversione farmacologica (preferibilmente amiodarone o lidocaina per via venosa) (Tabb. I e IV);
3. se il "chest-thump" non ha avuto successo e l'aritmia è mal tollerata, si deve ricorrere in prima istanza all'erogazione di shock elettrico sincronizzato di relativa bassa energia (50 J), che risulta efficace nella quasi totalità dei casi. Se la frequenza ventricolare è molto alta e l'aspetto polimorfo, la sincronizzazione è difficile ed è pertanto preferibile ricorrere in prima istanza ad uno shock desincronizzato di 200 J;
4. in caso di frequenti recidive a breve distanza di tempo sarà opportuno ricorrere alla stimolazione atriale o ventricolare mediante elettrocattetero introdotto nelle sezioni destre del cuore. Ovviamente vanno preliminarmente identificati e se possibile corretti eventuali fattori facilitanti l'instabilità elettrica (ipopotassiemia, ipomagnesemia, alterazioni del tono autonomo, ricorrenza di ischemia miocardica acuta, ecc.).

Le TV correlate alla fase di ischemia acuta ed alle transitorie alterazioni locali ioniche e metaboliche ad essa connesse non tendono quasi mai a manifestarsi dopo le prime 24-48 ore. Non vi è prova che esse abbiano significato prognostico sfavorevole sia durante la degenza ospedaliera che nel più lungo periodo, per cui non è indicato un trattamento antiaritmico profilattico a lungo termine. Al più può essere raccomandata, specie nelle TV polimorfe, la somministrazione di lidocaina e.v. per una durata non superiore alle 24 ore.

Le TV più tardive si manifestano quasi sempre in pazienti con infarto miocardico esteso e si associano ad un'alta incidenza di eventi infausti, sia durante la degenza in ospedale che a medio-lungo termine. An-

che se la prognosi sfavorevole è dovuta in larga misura alla coesistente severa disfunzione ventricolare sinistra, in molti studi è stato riconosciuto alla TV un valore predittivo indipendente¹¹⁰. Pertanto in questi pazienti va sempre intrapreso un trattamento antiaritmico profilattico, tema comunque che esula da queste linee guida.

Fibrillazione ventricolare. Il trattamento consiste fondamentalmente nella defibrillazione mediante shock elettrico non sincronizzato, la cui efficacia dipende soprattutto dal tempo trascorso dall'esordio dell'aritmia: quanto più precocemente la defibrillazione viene effettuata tanto maggiori sono le probabilità di successo immediato e a distanza, cioè le probabilità che il paziente sopravviva senza esiti neurologici (*evidenza di tipo B*).

Ovviamente nei casi di arresto cardiocircolatorio prolungato da FV, la defibrillazione non è l'unico provvedimento da adottare, ma ad esso vanno associati altri provvedimenti terapeutici ed organizzativi (rianimazione cardiorespiratoria di base e rianimazione cardiorespiratoria avanzata).

La sequenza degli interventi può essere così schematizzata:

1. shock elettrico di 200 J, che risulta efficace nell'85-90%: l'impiego di più alte energie causa con maggiore probabilità danno miocardico e non vi è prova che aumenti la percentuale dei successi;
2. se l'aritmia non regredisce dovrà essere erogato un secondo shock di 200 J ed, eventualmente, in rapida successione, un terzo shock di 400 J;
3. il persistente insuccesso dei tentativi di defibrillazione può essere dovuto ad ipossia ed acidosi: la soluzione ideale è rappresentata dalla ventilazione con ossigeno puro, dopo intubazione. Il bicarbonato di sodio va eventualmente somministrato successivamente, in quanto, in assenza di un'efficace eliminazione di anidride carbonica, può aggravare l'acidosi intracellulare e incrementare l'edema cerebrale. Quindi dopo aver intubato e ventilato si applica ancora uno shock di 400 J;
4. se anche questo shock non ha successo, prima di procedere ad ulteriori tentativi (sempre con 400 J) verrà somministrato bicarbonato di sodio: 50 ml di una soluzione all'8.4%, e, specie in caso di ampiezza piccola delle onde di fibrillazione, adrenalina (0.1 mg fino a 1 mg);
5. infine in caso di FV ancora refrattaria, si ricorrerà alla lidocaina prima di un altro shock elettrico, o al tosilato di bretilio, di cui è stata provata l'efficacia in alcuni casi di FV, o all'amiodarone, dimostratosi in un recente studio almeno altrettanto efficace del tosilato di bretilio nella soppressione di aritmie altamente maligne^{107,111} (per la posologia dei farmaci, vedi tabella IV).

I farmaci vanno somministrati per via venosa, la più centrale possibile. L'adrenalina e la lidocaina possono essere somministrate per via endotracheale, in dosi doppie.

Tabella IV. Posologia degli antiaritmici più comunemente impiegati.

Farmaco	Dose di carico	Dose di mantenimento
Lidocaina	1 mg/kg e.v. in 2 min	3 boli di 50 mg ad intervalli di 8 min circa; contemporaneamente al primo bolo iniziare infusione e.v. di 1-4 mg/min per 24-48 ore
Flecainide	1-2 mg/kg e.v. in 10 min	200-300 mg/die per os
Propafenone	1-2 mg/kg e.v. in 3-5 min	0.007 mg/kg e.v. per 24 ore; indi 150-300 mg × 3/die per os
Amiodarone	150 mg e.v. in 10 min	1 mg/min e.v. per 6 ore e 0.5 mg/min nelle successive 18 ore (1050 mg/24 ore); 200 mg/die per os
Tosilato di bretilio	5 mg/kg (diluiti in 50-100 ml di soluzione glucosata) in 10-20 min	1.5 mg/min per 24 ore (2510 mg/24 ore) i.v.
Atenololo	5 mg e.v. in 5 min da ripetere dopo 15 min	50-100 mg/die per os
Metoprololo	5 mg e.v. in 2 min × 3 ad intervalli di 10 min	50-100 mg/die per os
Digossina	0.25 mg e.v. ripetibili ogni 6-8 ore fino 0.75 mg in 24 ore	0.125-0.250 mg/die per os
Verapamil	5-10 mg e.v. in 1-2 min, ripetibili dopo 30 min	0.005 mg/kg/min; indi 60-120 mg × 3/die per os
Diltiazem	5-10 mg e.v. in 3-5 min	0.005 mg/kg/min; indi 60-120 mg × 3/die per os

Va sottolineato che, sebbene defibrillazioni ripetute possano produrre danni al miocardio, è possibile che un paziente, che sia stato sottoposto a molti shock elettrici in un breve periodo di tempo, sopravviva a lungo.

Quando è stata ripristinata un'attività elettrica cardiaca sincrona, ma la contrazione miocardica è inefficace, cioè durante dissociazione elettromeccanica, il fattore responsabile può essere l'estensione dell'ischemia o la rottura della parete libera del cuore o del setto interventricolare. Se non vi è rottura, la somministrazione intracardiaca di gluconato di calcio (fino a 15 ml di una soluzione di gluconato di calcio al 10%) o di adrenalina può facilitare la ripresa di un'efficace attività cardiaca (*evidenza di tipo C*).

Prevenzione secondaria della fibrillazione ventricolare. Nei casi di FV primaria non si ritiene opportuno attuare un trattamento profilattico a lungo termine in quanto l'aritmia non tende a recidivare una volta risolto l'evento acuto che l'ha provocata. Eventualmente può essere somministrata lidocaina e.v. per una durata non superiore alle 24 ore (*evidenza di tipo C*).

Nei casi di FV secondaria, in cui il substrato elettrogenetico dell'aritmia è rappresentato da gravi alterazioni della struttura miocardica ed in cui vi è un'alta incidenza di morte improvvisa, è indicato un trattamento profilattico antiaritmico a lungo termine e va considerata l'opportunità di utilizzare un defibrillatore impiantabile (*evidenza di tipo B*).

Aritmie ipercinetiche sopraventricolari

Tachicardia sinusale. Il trattamento è diretto alla correzione del fattore responsabile della tachicardia.

Battiti ectopici sopraventricolari. Non è indicata alcuna terapia in quanto i battiti ectopici sopraventricolari non compromettono l'equilibrio emodinamico né hanno significato prognostico negativo.

Fibrillazione atriale parossistica. I dati della letteratura, relativi a casistiche anche numerose degli anni '70 e della prima metà degli anni '80, riportano un'incidenza di fibrillazione atriale parossistica nell'IMA variabile dal 7 al 20% circa.

Nel GISSI-2 l'incidenza di fibrillazione atriale parossistica è stata dell'8.4%: più del 40% degli episodi si è verificato entro il primo giorno e circa il 90% entro il quarto giorno.

La comparsa di fibrillazione atriale parossistica in corso di IMA è associata ad una maggiore mortalità sia in fase intraospedaliera che a lungo termine. È stato oggetto di controversia se la mortalità più elevata fosse il risultato dell'aritmia stessa o piuttosto espressione della situazione clinica in cui spesso la fibrillazione atriale parossistica si manifesta. A differenza di quanto era risultato negli studi condotti in epoca pretrombolitica, dall'analisi dei dati del GISSI-2 è emerso che la fibrillazione atriale parossistica costituisce una variabile predittiva indipendente di aumentata mortalità intraospedaliera e a 6 mesi, anche se il suo peso prognostico autonomo è modesto rispetto a quello di altri noti indicatori prognostici¹¹².

Numerosi sono i fattori che possono favorire la comparsa di fibrillazione atriale parossistica nei pazienti con IMA: la riduzione del flusso dell'arteria del nodo del seno con conseguente ischemia o necrosi atriale, alterazioni del tono autonomo, la pericardite, squilibri elettrolitici. Ma la causa più frequente sembra essere la disfunzione ventricolare sinistra, quale si riscontra negli infarti estesi, con secondario aumento del-

la pressione atriale. In effetti in tutti gli studi viene documentata una correlazione statisticamente significativa tra incidenza di fibrillazione atriale parossistica e presenza di diversi parametri, clinici e strumentali, di compromissione della funzione ventricolare sinistra, e in studi ove sono stati valutati i valori delle pressioni polmonari e atriali, prima della comparsa dell'evento aritmico, questi sono risultati sensibilmente più elevati che nei pazienti senza.

L'elevata frequenza ventricolare e la perdita del carico atriale possono esacerbare l'ischemia, provocando la caduta della portata cardiaca (sino al 50% del valore iniziale): il quadro clinico risulta tanto più grave quanto maggiore è la compromissione cardiaca di base.

Nel 10-20% dei casi si ha il ripristino spontaneo del ritmo sinusale nell'arco di 1-2 ore. Raramente la fibrillazione atriale parossistica persiste anche dopo tentativi di cardioversione elettrica o farmacologica e raramente tende a recidivare.

Se l'aritmia è ben tollerata e la frequenza ventricolare non è elevata si può optare per una tattica di attesa in quanto in tali circostanze è possibile che si ripristini spontaneamente il ritmo sinusale.

Se la frequenza ventricolare è elevata e vi è severa compromissione emodinamica si rende necessaria una sollecita cardioversione elettrica cominciando con una scarica sincronizzata di 100-200 J e, in caso di insuccesso, incrementando l'energia erogata (100 J per ogni shock successivo) sino al ripristino del ritmo sinusale.

Se vi è un'elevata risposta ventricolare, ma non vi sono segni di severa compromissione emodinamica, è preferibile ricorrere a farmaci che prolungano il periodo refrattario del nodo atrioventricolare (betabloccanti o, se controindicati, diltiazem o verapamil) con l'obiettivo di rallentare la frequenza ventricolare e di conseguenza prevenire le complicanze emodinamiche, in associazione alla digossina e.v., meglio se dopo 48 ore dall'esordio della malattia (per la posologia dei farmaci, vedi tabella IV).

Va ricordato peraltro che è tuttora oggetto di controversia l'impiego della digossina nei pazienti con infarto miocardico recente, per cui in queste circostanze sono da privilegiare per il controllo della frequenza i betabloccanti o in alternativa il diltiazem o il verapamil.

In alternativa si può anche optare per l'impiego "in acuto" per via venosa dell'amiodarone¹¹³, che si è dimostrato efficace nel ripristinare il ritmo sinusale in una buona percentuale di casi e comunque di ridurre la frequenza cardiaca¹¹⁴, o di farmaci antiaritmici della classe IC^{115,116} che si sono dimostrati in grado di ripristinare il ritmo sinusale in una buona percentuale di casi: la scelta sarà subordinata all'esperienza personale e alla valutazione della funzione ventricolare sinistra (Tab. IV).

Se la fibrillazione atriale parossistica si instaura in pazienti con vie accessorie atrioventricolari (sindrome di Wolff-Parkinson-White), indipendente-

mente dal grado di impegno emodinamico sarà opportuno intervenire con estrema urgenza per ripristinare il ritmo sinusale, in considerazione del rischio che la fibrillazione atriale parossistica possa esitare in FV. Andrà privilegiata la cardioversione elettrica secondo le modalità prima riportate. Se per motivi organizzativi si dovesse ricorrere in prima istanza alla cardioversione farmacologica, si opterà per farmaci della classe IC.

Flutter atriale. In corso di infarto è molto meno comune della fibrillazione atriale, ma la fisiopatologia e il significato prognostico delle due aritmie sono analoghi.

La condotta terapeutica da seguire può essere schematizzata nel modo che segue:

1. in presenza di segni di instabilità emodinamica, il trattamento di prima scelta è la cardioversione elettrica, con la quale si ottiene il ripristino del ritmo sinusale in più del 90% dei casi, anche impiegando basse energie (< 50 J)¹¹⁷;

2. se la cardioversione elettrica fallisce o se l'aritmia recidiva a breve distanza di tempo, si ricorre alla stimolazione atriale transesofagea; con questa procedura si può ottenere il ripristino del ritmo sinusale in una percentuale elevata di casi o, quanto meno, si ottiene la trasformazione in fibrillazione atriale, che poi può convertirsi spontaneamente in ritmo sinusale; in ogni caso consente un più agevole controllo della frequenza ventricolare e pertanto è meglio tollerata¹¹⁸. In linea di massima non si ritengono giustificati tentativi, in prima istanza, di cardioversione farmacologica, in quanto in questa condizione aritmica il bilancio benefici/rischi del trattamento farmacologico sembra meno favorevole di quello del trattamento elettrico;

3. nei rari casi in cui con le manovre elettriche non si riesca a ripristinare il ritmo sinusale, si potrà optare per:

a) tentativo di cardioversione farmacologica preferibilmente con amiodarone o in alternativa con antiaritmici della classe IC e.v.;

b) ove le condizioni cliniche lo consentano, betabloccanti o verapamil o diltiazem e.v., allo scopo di limitare la frequenza ventricolare, associando eventualmente la digossina e.v. con l'obiettivo di favorire la desincronizzazione del flutter in fibrillazione.

Tachicardia sopraventricolare. La tachicardia sopraventricolare, sia reciprocante che focale, è molto rara nell'IMA.

La sequenza degli interventi può essere schematizzata come segue:

A. nelle tachicardie sopraventricolari reciprocanti:

1. manovre fisiche di stimolazione vagale (massaggio del seno carotideo, manovra di Valsalva);

2. se le manovre fisiche falliscono, somministrazione endovenosa di verapamil o di diltiazem, in grado di interrompere l'aritmia in oltre il 90% dei casi. In alternativa possono essere somministrati, sempre in bolo veno-

so, la digitale, i betabloccanti o i farmaci della classe IC: ovviamente il contesto clinico indirizzerà la scelta;

3. se anche la terapia farmacologica risulta inefficace si deve ricorrere alla cardioversione elettrica. Prima di tale procedura è comunque opportuno ripetere le manovre di stimolazione vagale, che hanno più elevata probabilità di successo dopo somministrazione di farmaci che ritardano la conduzione a livello del nodo atrioventricolare;

B. nelle tachicardie sopraventricolari focali vanno identificati i fattori responsabili o comunque fortemente favorevoli (ipopotassiemia, coesistente severa broncopneumopatia cronica, severo scompenso cardiocircolatorio, presenza eventuale, anche se improbabile, di intossicazione digitalica) ed intervenire di conseguenza.

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO PREDIMMISSIONE DEL PAZIENTE INFARTUATO

Introduzione

L'attuale tendenza a dimettere i pazienti precocemente dopo l'infarto, giustificata dalla necessità di contenimento delle spese e dai disagi causati al paziente dall'ospedalizzazione, impone la necessità di un'accurata stratificazione prognostica a breve termine prima della dimissione. Infatti, il rischio di eventi coronarici gravi raggiunge il livello più alto immediatamente dopo l'episodio infartuale e diminuisce progressivamente nei successivi 6 mesi quando tende a stabilizzarsi.

Pertanto, è estremamente importante identificare i pazienti ad alto rischio prima della dimissione, così da poter mettere in atto tempestivamente le necessarie misure terapeutiche.

Obiettivi

L'obiettivo è l'identificazione, prima della dimissione, di quei pazienti che pur avendo avuto un infarto non complicato, sono tuttavia ad alto rischio di morte o reinfarto a breve-medio termine. Infatti questi pazienti possono trarre vantaggio da una rivascolarizzazione miocardica urgente. I rimanenti pazienti possono essere dimessi e ristratificati dopo 3-4 settimane.

Determinanti della prognosi

Età. L'età è un importante determinante prognostico immodificabile, indipendente dagli altri predittori (*evidenza di tipo A*). Può costituire inoltre un limite, anche se non vincolante per l'avvio di procedure invasive, il cui rischio aumenta con l'aumentare dell'età: le decisioni in merito devono essere intraprese in base al tipo di procedura che si vuole intraprendere. Studi recenti mostrano infatti come le procedure invasive e l'in-

tervento chirurgico determinino un miglioramento della prognosi anche nei pazienti più anziani.

La mortalità per infarto è in media piuttosto bassa nei pazienti di età < 65 anni ed aumenta poco con il progredire dell'età entro questo ambito. In seguito, aumenta in maniera simil-esponenziale, sia nella fase acuta che dopo la dimissione. L'aumento di mortalità nei pazienti anziani, prevalentemente concentrato nella fase acuta, è soprattutto dovuto ad un maggior rischio di rottura di cuore; le cause di questa maggiore suscettibilità alla rottura di cuore non sono ancora chiare. A 6 mesi, nello studio GISSI-2, la mortalità in pazienti di età < 40 anni era dello 0.8% e risultava dell'11.6% in pazienti con età > 80 anni. Da notare che in ogni fascia di età la mortalità è lievemente maggiore nelle donne che negli uomini¹¹⁹.

Funzione ventricolare sinistra. Il grado di compromissione della funzione ventricolare sinistra è un altro importante predittore indipendente della prognosi (*evidenza di tipo A*).

La mortalità a 6 mesi aumenta di poco con il ridursi della frazione di eiezione fino al 45%; aumenta invece con rapida progressione per valori di frazione di eiezione < 45%¹²⁰.

Per valori di frazione di eiezione < 45% la mortalità è anche influenzata dal volume telesistolico (a parità di frazione di eiezione è maggiore in pazienti con volume telesistolico maggiore)¹²¹ e dalla presenza di segni clinici di scompenso cardiaco (a parità di frazione di eiezione è maggiore in pazienti con segni di scompenso).

Presenza di ischemia inducibile. Nei pazienti che non lamentano angina postinfartuale, una prova da sforzo positiva predice una mortalità maggiore di quella osservata nei pazienti con prova da sforzo negativa, anche se il suo potere predittivo è ridotto per la bassa incidenza di eventi fatali osservata nei più recenti studi. Infatti, nello studio GISSI-2 il rischio di mortalità in pazienti trombolisati con prova da sforzo positiva era 1.6-2.6 volte (a seconda dei criteri di positività considerati) maggiore che nei pazienti con prova da sforzo negativa¹²⁰ (*evidenza di tipo A*).

Le cause responsabili della riduzione del potere predittivo positivo della prova da sforzo nei pazienti trombolisati sono più di una: il marcato miglioramento della prognosi del paziente infartuale riduce, in base al teorema di Bayes, il potere predittivo di un test positivo; la ricanalizzazione precoce ottenuta con la trombolisi e la conseguente riduzione dell'area di necrosi, aumenta la probabilità che una prova da sforzo positiva sia causata dalla presenza di miocardio ischemico perinfartuale piuttosto che da ischemia a distanza dovuta a malattia multivasale e, quindi, con prognosi peggiore. Inoltre, era forse maggiore, in passato, la tendenza ad eseguire prova da sforzo sottomassimale, piuttosto che massimale: è ovvio che il significato prognostico di una prova da sforzo sottomassimale positiva è peggiore di

quella di una prova massimale positiva. Ancora, da qualche tempo la positività del test da sforzo postinfarto comporta quasi sempre la successiva esecuzione di una coronarografia con sistematica rivascolarizzazione miocardica (angioplastica o bypass, in base all'anatomia): ciò riduce proprio il rischio connesso con l'ischemia residua. Infine, è importante notare che la prova da sforzo, come anche tutti gli altri test utilizzati per valutare la gravità dell'aterosclerosi coronarica, fornisce un'informazione abbastanza accurata sull'estensione del territorio ischemico a rischio, ma non fornisce informazioni affidabili sull'evoluitività dell'aterosclerosi coronarica.

Aritmie ventricolari ipercinetiche. La prevalenza di aritmie ventricolari ipercinetiche alla valutazione pre-dimissione dopo infarto è estremamente variabile, anche se, in media, è maggiore in pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta.

La frequenza di extrasistoli ventricolari è un predittore indipendente¹²² di mortalità (soprattutto di morte improvvisa), ma il valore predittivo aggiuntivo rispetto a quello fornito dalla valutazione della funzione ventricolare è molto limitato (evidenza di tipo B).

Nello studio GISSI-2 il rischio di mortalità in pazienti con più di 10 extrasistoli per ora era di solo 1.6 volte maggiore rispetto a pazienti che non presentavano extrasistolia ventricolare¹²⁰.

La presenza di episodi di TV sostenuta (> 30 s) dopo i primi 3 giorni dall'episodio infartuale, è associata ad un'alta mortalità a breve-medio termine; tuttavia, queste aritmie sono tipicamente presenti in pazienti con grave compromissione della funzione ventricolare e, quindi, già noti per essere ad alto rischio (*evidenza di tipo B*).

Poiché il rischio di aritmie ventricolari gravi e di morte improvvisa è maggiore in presenza di un aumento relativo dell'attività simpatica, test volti a caratterizzare l'equilibrio simpatico-parasimpatico (variabilità della frequenza cardiaca, ecc.) potrebbero avere un potere predittivo indipendente maggiore di quello ottenibile con le metodiche utilizzate attualmente.

Selezione dei test non invasivi

Valutazione della funzione ventricolare sinistra. La funzione ventricolare sinistra è abitualmente valutata mediante ecocardiografia bidimensionale o mediante ventricolografia radioisotopica. L'ecocardiografia è più economica, la ventricolografia radioisotopica è considerata più accurata da alcuni. Comunque entrambi gli approcci sono validi e la scelta dipende fondamentalmente dalle abitudini e convenienze locali (*evidenza di tipo B*).

In presenza di un'alterazione regionale della cinosi ventricolare sufficientemente estesa da causare

una riduzione importante della frazione di eiezione ventricolare, è necessario stabilire se in quella regione è presente miocardio vitale in quantità rilevante. Infatti, la rivascolarizzazione miocardica sembra migliorare la prognosi, rispetto alla terapia medica, solo nei pazienti con evidenza di miocardio vitale (evidenza di tipo B).

Attualmente esistono diverse tecniche non invasive di imaging per il riconoscimento del miocardio vitale quali la scintigrafia al tallio, la tomografia ad emissione di positroni e l'eco-dobutamina. L'impiego di una tecnica piuttosto che di un'altra è in relazione all'esperienza acquisita in un dato centro.

La maggiore sensibilità della tomografia ad emissione di positroni nell'identificazione del miocardio vitale è controbilanciata dalla scarsa applicabilità su larga scala.

Di fatto, nella pratica clinica l'identificazione del miocardio vitale è semplice in casi estremi. Infatti, se l'ecocardiografia mostra che la regione miocardica disfunzionante è anche estremamente assottigliata, ciò rappresenta un indizio certo di necrosi. All'altro estremo l'evidenza di ischemia spontanea o inducibile nella regione miocardica disfunzionante è un indizio certo di presenza di miocardio vitale. Negli altri casi può essere necessario eseguire esami *ad hoc* più complessi per discriminare fra necrosi o ibernazione. Queste indagini possono essere eseguite utilizzando tecniche ecocardiografiche o scintigrafiche. La valutazione della vitalità miocardica (miocardio ibernato) e la pianificazione degli interventi di rivascolarizzazione mediante test eco-dobutamina è ormai riconosciuta. Il test viene effettuato infondendo dosi scalari di 5 µg/kg/min di dobutamina durante monitoraggio ecocardiografico della cinetica regionale del ventricolo sinistro. La dobutamina evoca su un miocardio ibernato, ma non necrotico, una riserva contrattile che al salire della dose può rivelare ischemia della stessa sede, ad ulteriore conferma della presenza di tessuto ischemico ma ancora vitale.

In alternativa, la presenza di miocardio vitale può essere valutata mediante somministrazione di tallio-201¹²³. Poiché il tallio inizialmente si distribuisce proporzionalmente al flusso la scintigrafia precoce mostra ipocaptazione sia in regioni miocardiche ibernata che necrotiche, in quanto in ambedue i casi il flusso regionale è ridotto; tuttavia, nelle ore successive alla sua somministrazione il tallio si redistribuisce nel tessuto miocardico metabolicamente attivo, come quello ibernato, ma non in quello necrotico. Pertanto una regione inizialmente ipocaptante, che diventa normocaptante nella scintigrafia tardiva è probabilmente ibernata e non necrotica. La predittività delle due tecniche è sovrapponibile: anche in questo caso la scelta dipende fondamentalmente dalle abitudini e convenienze locali.

Valutazione del miocardio a rischio di ischemia. La scelta del test iniziale dovrebbe essere basata su un'attenta valutazione dell'ECG a riposo, sulla ca-

pacità di lavoro del paziente, sull'esperienza degli operatori locali e sulle tecnologie disponibili. In generale, una prova da sforzo con registrazione dell'ECG eseguita immediatamente prima della dimissione, anche in terapia, dovrebbe costituire il test standard da usare nei pazienti con ECG normale che non prendono digitalici (*evidenza di tipo B*).

Pazienti con sottoslivellamento diffuso del tratto ST a riposo (> 1 mm), alterazioni del tratto ST secondarie a digossina, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra o importante ritardo della conduzione intraventricolare, o preeccitazione, dovrebbero generalmente essere studiati usando, per valutare gli effetti dello sforzo, una modalità di imaging (*evidenza di tipo B*).

I pazienti inabili all'esercizio per limitazioni fisiche (per esempio artrite, amputazioni, grave arteriopatia ostruttiva periferica, grave broncopneumopatia cronica ostruttiva) o complessivamente debilitati dovrebbero essere sottoposti a test da stress farmacologico in combinazione con una modalità di imaging (*evidenza di tipo C*).

La scelta tra le differenti modalità di imaging che possono essere usate in combinazione con l'esercizio o lo stress farmacologico dovrebbe essere basata prioritariamente sull'esperienza degli operatori locali nell'effettuare e interpretare lo studio (*evidenza di tipo C*).

I test da sforzo o da stress farmacologico sono basati sull'utilizzazione dell'esercizio o di farmaci in grado di indurre ischemia o disomogeneità della perfusione miocardica in presenza di malattia coronarica. Il test da sforzo consiste nel far eseguire al paziente uno stress fisiologico progressivo (usualmente utilizzando il tappeto rotante o il cicloergometro) fino a raggiungere una frequenza massima pari almeno al 70% della frequenza teorica massima o un carico di almeno 5 METS, utilizzando simultaneamente una metodica in grado di rilevare la presenza di ischemia (ECG, ecocardiogramma, ventricolografia isotopica) o di una disomogeneità della perfusione miocardica (scintigrafia perfusionale con tallio-201 o MIBI marcato con tecnezio-99).

Lo stress farmacologico diventa necessario in pazienti inabili all'esercizio. Il test al dipiridamolo o all'adenosina consiste nella somministrazione endovenosa di vasodilatatori del microcircolo coronarico in grado di diminuire la resistenza vascolare coronarica e quindi di aumentare il flusso. Ove sussista una significativa stenosi di un ramo coronarico epicardico, l'aumento di flusso è limitato ai segmenti miocardici riforniti dalle arterie non ostruite. Questa disomogeneità è usualmente valutata con la scintigrafia perfusionale. Questi agenti oltre che disomogeneità possono produrre vera e propria ischemia (che può essere rilevata mediante ECG, ecocardiogramma o ventricolografia isotopica) causata da un furto ematico transmurale dall'endocardio all'epicardio con diminuzione della perfusione sottoendocardica nel territorio della coronaria

stenotica e/o furto intercoronarico in pazienti con malattia multivasale.

Il test alla dobutamina consiste nella somministrazione endovenosa di questa sostanza (a partire da una dose di 10 µg/kg/min) che determina un aumento del consumo miocardico di ossigeno, similmente a ciò che succede durante test da sforzo, così determinando, in presenza di stenosi coronariche critiche, ischemia miocardica che può essere rilevata mediante ECG, ecocardiogramma, ventricolografia isotopica e disomogeneità di perfusione rilevabile mediante scintigrafia da perfusione.

In sintesi la prova da sforzo con ECG per la sua semplicità di esecuzione e di interpretazione è il test più utile per la stratificazione prognostica dei pazienti con infarto recente. Essa consente di individuare precocemente i pazienti ad alto rischio (prova da sforzo positiva ad una frequenza cardiaca < 120 b/min e/o ad un carico < 6 METS) che necessitano di coronarografia, e soprattutto i pazienti a basso rischio (prova massimale negativa) che possono essere dimessi senza ulteriori indagini.

L'utilizzazione di uno stress farmacologico è necessaria in pazienti inabili all'esercizio; tuttavia, non aggiunge informazioni prognostiche clinicamente rilevanti in pazienti che possono eseguire prova da sforzo. Similmente, le tecniche di imaging sono estremamente utili in pazienti in cui l'ECG non è interpretabile. In questi casi acquistano notevole importanza nella valutazione non solo della presenza di ischemia, ma anche della sua estensione; non vi è accordo invece sul fatto che possano fornire informazioni prognostiche aggiuntive clinicamente rilevanti e a lungo termine, soprattutto nei pazienti in cui l'ECG è interpretabile. Per quanto concerne la scelta della tecnica di imaging non esiste nessuna evidenza che lo studio della funzione ventricolare sinistra durante stress fisico o farmacologico mediante ecocardiografia o tecniche scintigrafiche fornisca informazioni prognostiche diverse da quelle ottenute mediante studio della perfusione miocardica.

Il ruolo dell'ECG dinamico secondo Holter nella valutazione dell'ischemia reversibile e del rischio di eventi cardiaci nel postinfarto è piuttosto discusso e controverso, secondo alcuni aggiungerebbe ulteriori informazioni prognostiche¹²⁴, mentre per altri dati simili potrebbero essere dedotti dal test ergometrico¹²⁵.

Valutazione dell'instabilità elettrica. La metodica più utilizzata per valutare la suscettibilità miocardica ad aritmie è il monitoraggio Holter. Tuttavia, anche se l'extrasistolia ventricolare è un predittore indipendente di mortalità, il potere predittivo positivo è piuttosto basso (*evidenza di tipo B*).

Metodiche più recenti per valutare il rischio aritmico sono: a) l'analisi dei potenziali tardivi; b) l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca; c) la misurazione della risposta vagale allo stimolo barocettivo. L'analisi dei potenziali tardivi è basata sull'averaging e

sull'amplificazione del complesso QRS dell'ECG; la loro presenza indica asincronia della depolarizzazione ventricolare. L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca può essere eseguita nel dominio del tempo e della frequenza ed è basata sull'analisi degli intervalli di tempo che separano i battiti cardiaci; una riduzione della variabilità è indicativa di un diminuito tono vagale e si associa ad una maggior mortalità, inclusa quella da morte improvvisa. Il dato, per quanto significativo, se preso isolatamente ha un valore prognostico modesto¹²⁶. La risposta vagale allo stimolo barocettivo si valuta misurando la riduzione di frequenza cardiaca in risposta all'aumento di pressione arteriosa indotta da un'infusione di fenilefrina. La presenza di potenziali tardivi e la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca sono potenti predittori di mortalità, soprattutto di morte improvvisa. Tuttavia, non è stato stabilito in maniera definitiva se sono predittori di mortalità indipendenti da altri predittori, come la funzione ventricolare sinistra. Un recente studio multicentrico, l'ATRAMI, sembra dimostrare che la riduzione della risposta vagale allo stimolo barocettivo è un potente predittore indipendente di mortalità¹²⁷.

Algoritmo per la stratificazione prognostica (Fig. 2)

Si è già sottolineata l'importanza di una stratificazione prognostica precoce da effettuarsi nei primi 5 giorni dall'insorgenza della malattia per definire la strategia terapeutica più appropriata per le dimensioni dell'infarto, per la risposta ai trattamenti ed infine per la prevenzione e cura delle complicanze più comuni.

Valutazione predimissione. Nei pazienti che non presentano caratteristiche cliniche di rischio alto è oppor-

tuno misurare, prima della dimissione, la frazione di eiezione. Da notare che quest'ultima può essere diversa da quella ottenuta subito dopo l'episodio infartuale, in quanto la funzione ventricolare può risultare peggiorata come conseguenza di rimodellamento o di reinfarto o migliorata per la risoluzione dell'ischemia o dello stunning (*evidenza di tipo C*).

Se la frazione di eiezione è < 45%, la mortalità ad 1 anno è > 10%. Se oltre ad una frazione di eiezione ridotta, è anche presente un marcato aumento del volume telesistolico (> 130 ml) la mortalità a 1 anno è probabilmente > 20%. La mortalità è anche particolarmente elevata se, oltre ad una frazione di eiezione ridotta, è anche presente una marcata riduzione della risposta barocettiva (*evidenza di tipo B*).

I pazienti con bassa frazione di eiezione, in particolare in presenza di ischemia durante prova da sforzo, di miocardio vitale ibernato nelle regioni ipo-acinetiche e/o di una chiara instabilità elettrica, dovrebbero eseguire una coronarografia in vista di un intervento di rivascularizzazione miocardica (*evidenza di tipo B*).

Nei pazienti che hanno una buona frazione di eiezione è opportuno eseguire una prova da sforzo o un test equivalente, come descritto in precedenza. Una prova da sforzo positiva a basso carico è associata ad una mortalità ad 1 anno > 5%¹²⁸. Considerazioni analoghe valgono per i pazienti che necessitano di una tecnica di imaging: la documentazione di aree estese di ipoperfusione reversibile o di riduzione reversibile di contrattilità è associata ad una prognosi similmente sfavorevole. Anche in questo caso è opportuno eseguire la coronarografia in vista di un intervento di rivascularizzazione coronarica (*evidenza di tipo C*).

I pazienti con una prova da sforzo negativa o positiva ad alto carico (≥ 6 METS) e buona funzione ventricolare presentano mortalità ad 1 anno bassa (1-2%);

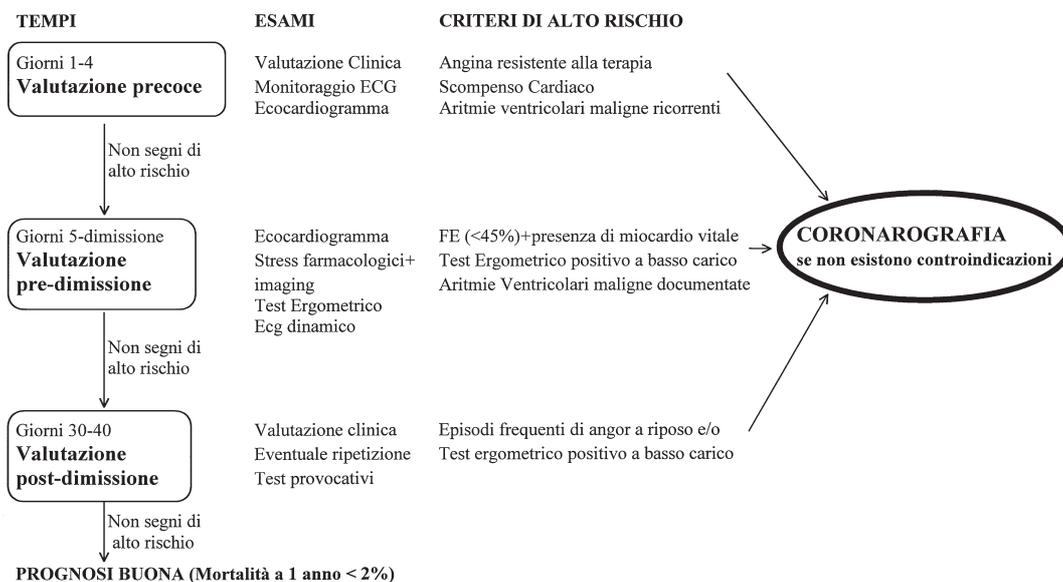


Figura 2. Tempi e criteri per la stratificazione prognostica (dopo 24 ore) del paziente con infarto miocardico acuto. FE = frazione di eiezione.

questa prognosi già buona non può essere ulteriormente migliorata con un intervento di rivascolarizzazione, pertanto la coronarografia è inopportuna (**evidenza di tipo C**). I pazienti che presentano queste caratteristiche possono essere dimessi e rivalutati dopo 3-4 settimane (**evidenza di tipo C**).

Anche se spesso esiste una certa riluttanza ad eseguire una prova da sforzo precoce per il timore di complicazioni, tale timore non è giustificato dai fatti. In uno studio sistematico, eseguito in 570 centri, l'incidenza di complicanze gravi durante prova da sforzo massimale eseguita 1 settimana dopo l'infarto, risultò solo dello 0.19% per un esame massimale e solo dello 0.10% per un esame sottomassimale¹²⁹.

Ristratificazione prognostica dei pazienti dimessi. È opportuno rivalutare i pazienti infartuati 3-4 settimane dopo la dimissione. Se il paziente continua ad essere del tutto asintomatico e la prova da sforzo eseguita prima della dimissione aveva raggiunto almeno il 70% della frequenza teorica massima e/o un carico ≥ 6 METS non è necessario ripetere nessun esame diagnostico.

Se invece il paziente lamenta episodi anginosi tipici ricorrenti e/o prolungati in presenza di terapia ottimale, è opportuno un ricovero immediato per eseguire coronarografia.

Se, infine, il paziente lamenta episodi anginosi tipici, ma infrequenti, non prolungati e prevalentemente da sforzo, è opportuno ripetere una prova da sforzo e sulla base di questa decidere se consigliare un esame coronarografico (se la prova da sforzo è positiva a basso carico) o incrementare la terapia antianginosa. È opportuno ripetere il test anche in quei pazienti con frazione di eiezione $> 45\%$ in cui durante prova da sforzo predimissione non si sviluppava ischemia, ma non era stato raggiunto un carico sufficientemente elevato (≥ 6 METS).

LA MOBILIZZAZIONE E LA RIABILITAZIONE

Introduzione

L'esercizio fisico aumenta l'estensione del danno ischemico miocardico in presenza di riduzione del flusso coronarico. Questa osservazione, confermata da studi in modelli di ischemia e infarto sperimentali, costituisce il presupposto fisiopatologico per il riposo a letto nei pazienti con IMA.

La durata dell'allettamento che per anni è stata di 3-6 settimane, si è progressivamente ridotta negli ultimi 20 anni a seguito di alcuni studi che hanno dimostrato la sicurezza ed i vantaggi psicofisici della mobilizzazione precoce del paziente con IMA. La realtà del nostro paese è tuttavia ancora caratterizzata da tempi medi di degenza per l'IMA eccessivamente lunghi e da una ridotta sensibilità per la mobilizzazione precoce.

La prolungata immobilità a letto produce numerosi effetti negativi quali aumento del rischio di trombosi venosa agli arti inferiori, ipotensione ortostatica, decondizionamento muscolare, riduzione della capacità aerobica con conseguente facilitazione dell'insorgenza di ischemia miocardica per minimi sforzi. La mobilizzazione precoce è in grado di prevenire questi eventi sfavorevoli, come dimostrato da una minore incidenza di complicanze maggiori quali recidiva infartuale, embolia polmonare e mortalità nei pazienti mobilizzati precocemente. Di qui la necessità di programmare la ripresa dell'attività fisica non appena possibile. Contro la ricchezza di dati disponibili per i problemi precedentemente trattati la letteratura fornisce in merito alla mobilizzazione informazioni concernenti pochi punti essenziali e non certamente degli schemi comprovati, per cui qui di seguito verranno date semplici indicazioni basate più sulle consuetudini e sull'esperienza dei singoli circa i tempi e gli schemi per la mobilizzazione, la sede di esecuzione dei primi esercizi ed i controlli clinici da esercitare.

Non sono oggetto della presente trattazione i programmi di riabilitazione postdimissione, peraltro già ben trattati da altre linee guida.

Tempi e gradualità per la mobilizzazione

Attualmente la mobilizzazione del paziente con IMA inizia dopo 24 ore dall'ingresso in UTIC nell'IMA non complicato, oppure 24 ore dopo la risoluzione delle complicanze maggiori, rappresentate da: shock cardiogeno; scompenso cardiaco congestizio grave; persistenza di dolore toracico di tipo ischemico; aritmie ventricolari gravi (TV e FV recidivanti); iperpiressia $> 39^\circ\text{C}$.

La mobilizzazione del paziente con IMA deve essere graduale, correlata con l'andamento clinico e prevede vari stadi. La celerità con cui si passa da uno stadio all'altro è variabile ed è definita secondo differenti programmi di mobilizzazione in base alle caratteristiche del singolo paziente. Vengono suggeriti tre programmi principali in base alla durata dei singoli stadi:

1. programma rapido per i pazienti con IMA non complicato;
2. programma intermedio per i pazienti con IMA esteso senza segni di riperfusione miocardica e/o con severa disfunzione ventricolare sinistra e/o con scompenso subclinico in fase acuta e per i pazienti con recidiva infartuale;
3. programma lento per i pazienti con complicanze maggiori in fase acuta.

A titolo di esempio vengono presentati due programmi di mobilizzazione rapida e media (Tabb. V e VI).

Il primo è adatto, in sostanza, ai soggetti con veloce regressione del dolore, con segni clinici o strumentali di riperfusione miocardica, senza alcuna complicanza.

Tabella V. Programma di mobilizzazione rapida.

Tempo	Esercizi e moto	Attività fisiologiche
0-24 ore Giorni 2-3	Decubito supino Movimenti liberi nel letto Ginnastica respiratoria semi-seduto sul letto Lettura con appoggio	Toilette parziale Mangia da solo
Giorni 3-4	Ginnastica respiratoria (anche arti superiori) Ginnastica attiva semi-seduta Poltrona 15-20 min (2 volte/die)	Possibilità di uso della comoda Toilette al lavabo seduto e trasportato
Giorni 4-5	Poltrona 30-60 min (2 volte/die) Giro intorno al letto Mantenimento posizione eretta	Possibilità di uso della comoda Toilette al lavabo
Giorni 5-6	Poltrona ad libitum Giro in camera	Mangia seduto al tavolo Accesso sorvegliato e accompagnato ai servizi
Giorni 6-7 Giorni 7-8	Libero in camera Libero in reparto	Accesso sorvegliato ai servizi Accesso libero ai servizi

Tabella VI. Programma di mobilizzazione media.

Tempo	Esercizi e moto	Attività fisiologiche
0-48 ore Giorno 3	Decubito supino Movimenti passivi e/o attivi assistiti ai 4 arti Ginnastica respiratoria semi-seduto sul letto	Toilette parziale Mangia da solo
Giorno 4	Ginnastica respiratoria (anche arti superiori) Ginnastica attiva assistita (isotonica) Lettura con appoggio	Toilette parziale Mangia da solo
Giorno 5	Seduto sul bordo del letto 15-20 min (2 volte/die) Blanda ginnastica attiva (isotonica) Ginnastica respiratoria	Possibilità di uso della comoda
Giorno 6	Poltrona 20-30 min (2 volte/die) Mantenimento posizione eretta Ginnastica attiva semi-seduto	Possibilità di uso della comoda
Giorno 7	Poltrona 30-60 min (2 volte/die) Giro intorno al letto	Accesso sorvegliato e accompagnato ai servizi
Giorno 8	Poltrona ad libitum Giri in camera accompagnato	Mangia seduto al tavolo
Giorno 9 Giorno 10	Libero in camera Libero in reparto	Avvisare quando si accede ai servizi Accesso libero ai servizi

Il secondo, invece, prevede stadi più lenti proprio per permettere un miglior riadattamento del cuore allo sforzo connesso con l'esercizio fisico, con la possibilità di coglierne le eventuali reazioni negative.

Il programma lento, invece, prevede l'adattamento della durata dei singoli stadi al comportamento della complicanza che ha caratterizzato il decorso del soggetto colpito da IMA.

Sede

Il programma di mobilizzazione, data la sua precocità, ha inizio in UTIC e prosegue nel reparto di degenza postintensiva fino alla dimissione del paziente.

Il primo approccio al paziente deve essere necessariamente di tipo esplicativo ed è finalizzato all'ottenimento della massima collaborazione possibile; a tale scopo è indispensabile che il medico dell'UTIC infor-

mi dettagliatamente il paziente sulla propria patologia e sul significato e gli obiettivi delle tecniche di mobilizzazione.

Esercizi

Quando ha inizio il programma di mobilizzazione i primi esercizi che vengono fatti eseguire al paziente con IMA sono di tipo respiratorio consistenti in inspirazioni ed espirazioni profonde eseguite con o senza l'ausilio degli arti superiori; questo ha lo scopo di migliorare l'ossigenazione del paziente.

È inoltre opportuno, soprattutto nei pazienti anziani particolarmente sensibili agli effetti negativi dell'immobilità, l'esecuzione di esercizi di ginnastica passiva finalizzata al miglioramento della funzione circolatoria comprendenti: flessione dell'avambraccio sul braccio a 90°; rotazione ed inclinazione laterale del capo; flesso-

estensione del polso; flesso-estensione del ginocchio sull'anca (ad anca fissa) facendo scorrere i piedi sulla superficie del letto; rotazione delle caviglie.

Questi esercizi dovranno essere ripetuti in maniera attiva nei giorni successivi, prima che il paziente affronti lo "sforzo gravitazionale" consistente dapprima nell'assunzione della posizione seduta per periodi di tempo crescenti ed infine della posizione ortostatica con l'esecuzione di alcuni passi nella stanza.

Lo svolgimento di un corretto programma di mobilizzazione oltre a prevenire come già detto il decondizionamento muscolare e i conseguenti effetti negativi, ha un notevole impatto psicologico favorevole sul paziente e permette, specie se completato da un successivo programma di riabilitazione, una più rapida e completa ripresa delle attività quotidiane.

Controlli clinici

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere sempre controllate prima e dopo la seduta di mobilizzazione e, nei primi giorni, è indispensabile il telemonitoraggio ECG continuo in modo da evidenziare eventuali risposte negative quali aritmie e modificazioni ischemiche dell'ECG con e senza dolore.

Il telemonitoraggio ECG sarebbe auspicabile anche successivamente nei pazienti a rischio più elevato identificati in base alle seguenti caratteristiche:

- severa riduzione della frazione di eiezione (< 30%);
- aritmie ventricolari complesse a riposo;
- comparsa o accentuazione di aritmie durante esercizi di mobilizzazione;
- calo pressorio durante mobilizzazione;
- sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso;
- pazienti con infarto miocardico complicato in fase acuta da insufficienza cardiaca, shock cardiogeno e/o aritmie ventricolari minacciose;
- severa coronaropatia e marcata ischemia indotta dagli esercizi di mobilizzazione.

La seduta di mobilizzazione deve essere immediatamente interrotta ogni qual volta si presentino le seguenti situazioni:

- eccessiva variazione della frequenza cardiaca (> 20-30 b/min);
- comparsa di aritmia (durante o subito dopo l'esercizio);
- dispnea, angina o affaticamento;
- pallore, sudorazione, bradicardia o ipotensione posturale.

PREVENZIONE SECONDARIA

Prima della dimissione è opportuno che il paziente riceva dettagliate informazioni sulla sua malattia affinché non vi sia una sottovalutazione dell'evento e per assicurare l'adesione del paziente stesso al programma di

prevenzione secondaria finalizzato al controllo dei fattori di rischio e alla prevenzione farmacologica degli eventi coronarici.

La stratificazione del rischio effettuata alla dimissione fornisce gli elementi necessari per programmare adeguatamente la progressiva ripresa dell'attività, e i tempi in cui sarà possibile riprendere l'attività lavorativa o altri tipi di attività. A tal fine è consigliabile, ove è possibile, che la ripresa di tale attività avvenga nell'ambito di un programma di riabilitazione cardiologica postinfartuale eseguita a livello ambulatoriale.

Raccomandazioni sulle abitudini di vita

In tutti i pazienti dimessi dopo IMA il controllo dei fattori di rischio coronarico costituisce una componente essenziale del programma di prevenzione secondaria.

È stato dimostrato che un approccio riabilitativo accompagnato da una strategia aggressiva riguardo al controllo dei fattori di rischio, è in grado di aumentare la sopravvivenza e di ridurre l'incidenza di reinfarto non fatale.

Le principali raccomandazioni riguardano:

- **abolizione del fumo;**
- **adeguato controllo dell'ipertensione arteriosa (per quanto riguarda i farmaci raccomandati o sconsigliati vedi apposito paragrafo);**
- **adeguato controllo della colesterolemia (< 200 mg/dl) con dieta o statine, che si sono dimostrate in grado di ridurre la mortalità nel postinfarto;**
- **adeguato controllo del peso corporeo;**
- **adeguato controllo, quando necessario, del diabete mellito;**
- **adeguata ripresa di un'attività fisica regolare, continuativa, aerobica.**

Deve essere evitato l'uso sistematico ed eccessivo del caffè (più di una tazza al giorno). Per quanto riguarda l'alcool, una sua moderata assunzione (un bicchiere di vino ai pasti) sembra esprimere un'azione protettiva.

Raccomandazioni sulla terapia farmacologica

Betabloccanti. Una serie di studi e di metanalisi effettuate negli anni '80 hanno documentato che i betabloccanti sono in grado di ridurre la mortalità a 1 anno del 20% circa (in particolare la morte improvvisa) e di ridurre l'incidenza di reinfarto non fatale sia quando iniziati in fase precoce dopo l'IMA¹¹ sia quando iniziati dopo alcune settimane⁵¹.

I risultati ottenuti sono indipendenti da età, sesso, sede dell'infarto, e dall'eventuale trattamento con terapia trombolitica.

I risultati sono stati ottenuti sia con betabloccanti cardioselettivi che con betabloccanti non cardioselettivi; risultati meno incoraggianti sono disponibili con i

betabloccanti provvisti di attività simpaticomimetica intrinseca.

La terapia con betabloccanti dovrebbe essere proseguita per almeno 2 anni e secondo alcuni autori indefinitamente.

I betabloccanti dovrebbero essere somministrati in fase di dimissione a tutti i pazienti senza grave riduzione della funzione ventricolare sinistra. In altre situazioni cliniche, considerate finora come controindicazioni assolute o relative (quali le bradiaritmie, l'asma bronchiale, il diabete mellito insulino-dipendente, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'arteriopatia periferica e il BAV di I grado), data la significativa riduzione della mortalità e del reinfarto osservata, il trattamento deve essere escluso solo dopo effettivo peggioramento del quadro clinico dopo la loro somministrazione e nonostante la messa in atto di adeguate contromisure attualmente disponibili. L'associazione dei betabloccanti a dosi basse e medie con ACE-inibitori è fortemente raccomandata nell'insufficienza cardiaca di grado lieve-moderato, in assenza di quadri di severa ipotensione e/o aggravamento dello stato di compenso¹³⁰.

ACE-inibitori. Gli ACE-inibitori dopo la fase acuta (4-6 settimane) devono essere somministrati elettivamente a pazienti con infarto miocardico esteso, frazione di eiezione < 45%, o segni clinici o radiologici di scompenso cardiaco, oltre che ai soggetti con eventuale ipertensione arteriosa (evidenza di tipo A).

Una serie di trial eseguiti negli ultimi anni ha evidenziato che la terapia con ACE-inibitori determina una riduzione significativa della mortalità soprattutto in pazienti con segni clinici e radiologici di scompenso cardiaco o con frazione di eiezione < 40%¹³¹.

Dovrebbe essere effettuata una titolazione della dose iniziando da dosaggi bassi per arrivare al dosaggio ottimale previsto per il singolo farmaco.

L'effetto è di classe e non sono ipotizzabili al momento delle differenze importanti tra i vari ACE-inibitori disponibili in commercio.

È stata dimostrata un'azione sinergica con i nitrati.

Nitrati. Secondo un'abitudine ormai consolidata i nitrati sono utilizzati largamente nei pazienti con IMA; l'effetto è di classe senza sostanziali differenze tra le varie molecole e le diverse preparazioni. Una metanalisi eseguita negli anni '80 ha dimostrato la capacità dei nitrati di ridurre gli eventi coronarici a medio termine.

Negli unici due studi pubblicati in cui il nitrato è stato somministrato nel postinfarto per breve durata in modo randomizzato^{14,15} e iniziato precocemente non sono stati evidenziati risultati significativi sulla sopravvivenza, fatta eccezione per i pazienti anziani, e per quelli in cui è stato associato l'ACE-inibitore.

Non esistono prove dell'utilità dell'impiego di routine dei nitrati nel postinfarto. Il loro uso deve essere riservato ai soggetti con angina o ischemia si-

lente o con segni clinici di insufficienza cardiaca in associazione ad altri vasodilatatori.

Calcioantagonisti. Studi effettuati negli anni '80 hanno dimostrato che i calcioantagonisti diidropiridinici di prima generazione aumentano la mortalità, pertanto sono controindicati sia nella fase acuta che in fase postdimissione¹³².

Il verapamil, a differenza della nifedipina, riduce il consumo di ossigeno miocardico; tuttavia negli studi clinici randomizzati, non ha determinato variazioni di mortalità rispetto al placebo quando somministrato precocemente¹³³, mentre quando viene iniziato tardivamente riduce in maniera significativa gli eventi coronarici, ma non la mortalità¹³⁴.

Il diltiazem ha determinato una riduzione degli eventi coronarici e della mortalità limitatamente ai pazienti con frazione di eiezione > 40%¹³⁵, ma ha provocato un aumento della mortalità nei pazienti con funzione sistolica globale ridotta. Nei pazienti con infarto miocardico non Q ha determinato una riduzione significativa di reinfarto a 14 giorni ma non significativa della mortalità.

Non sono disponibili dati relativi ai calcioantagonisti di più recente generazione. Relativamente ai pazienti con cardiopatia ischemica associata a scompenso cardiaco, amlodipina e felodipina hanno dato risultati sovrapponibili al placebo per quanto riguarda la sopravvivenza.

Non esistono indicazioni all'impiego di routine dei calcioantagonisti nel postinfarto.

I calcioantagonisti diidropiridinici sono controindicati nei pazienti con infarto miocardico recente (evidenza di tipo A).

I calcioantagonisti in grado di ridurre il consumo di ossigeno miocardico (verapamil e diltiazem) possono essere utilizzati nei pazienti in cui vi siano controindicazioni alla terapia con betabloccanti, se la frazione di eiezione è > 40% (evidenza di tipo B).

Antiaritmici. In assenza di documentazione di aritmie ventricolari maggiori non si devono somministrare antiaritmici in aggiunta al trattamento betabloccante. La documentazione di aritmie ventricolari maggiori (TV sostenute) giustifica l'aggiunta di trattamento con amiodarone ed eventuale impianto di defibrillatore, dopo opportuno studio elettrofisiologico.

In presenza di grave compromissione della funzione del ventricolo sinistro e di elevata frequenza delle aritmie, nei soggetti con età < 65 anni si dovrà procedere a screening per trapianto cardiaco.

I farmaci della classe IC aumentano la mortalità nei pazienti dopo IMA con documentazione di extrasistolia ventricolare frequente¹³⁶ e pertanto sono controindicati in questo contesto clinico.

Per quanto riguarda l'amiodarone alcuni studi di piccole dimensioni ed una metanalisi del 1990¹³⁷ sug-

gerivano un trend favorevole di riduzione della mortalità nel postinfarto.

Due ampi studi in corso di pubblicazione hanno valutato l'efficacia dell'amiodarone nel postinfarto utilizzando due diverse strategie:

- studio EMIAT, con amiodarone vs placebo in pazienti con infarto miocardico recente e frazione di eiezione < 40%¹³⁸;

- studio CAMIAT, con amiodarone vs placebo in pazienti con infarto miocardico recente ed extrasistolia ventricolare frequente (≥ 10 BEV/ora o run < 10 complessi)¹³⁹.

I risultati preliminari dell'EMIAT e del CAMIAT non evidenziano una significativa riduzione della mortalità totale, ma solo del numero di morti per aritmie e degli arresti cardiaci resuscitati. In entrambi gli studi si è registrata un'elevata incidenza di interruzioni della terapia con amiodarone a 2 anni dall'inizio del protocollo.

Un recente studio ha mostrato che il d-sotalolo aumenta la mortalità dopo infarto miocardico¹⁴⁰.

Antiaggreganti piastrinici. L'aspirina (ASA), a dosaggio ≥ 160 mg/die, dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti dopo IMA in assenza di controindicazioni (ulcera peptica in fase attiva, diatesi emorragica, allergia).

Uno studio controllato di vaste dimensioni¹³ ha dimostrato che l'ASA, al dosaggio di 165 mg, riduce del 25% la mortalità a 6 mesi se la sua somministrazione inizia precocemente dopo IMA. Non vi sono dimostrazioni in singoli studi clinici della riduzione della mortalità nei casi in cui l'ASA venga iniziato tardivamente. Tuttavia i risultati di metanalisi eseguite a questo scopo evidenziano una riduzione della mortalità del 15% e di nuovi eventi coronarici del 30%⁴⁹.

Non esistono dati sull'efficacia di altri antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel, indobufene, sulfpirazone) in alternativa all'ASA nel postinfarto. Il loro uso deve essere preso in considerazione quando esistano controindicazioni assolute all'ASA. La supposta maggior efficacia dell'associazione ASA + dipiridamolo non è stata confermata.

Non è noto il dosaggio ottimale dell'ASA, in particolare se dosaggi < 160 mg/die siano altrettanto efficaci, nonostante alcuni risultati suggestivi proposti da trial sull'angina¹⁴¹; né è nota la durata ottimale di tale terapia, che secondo molti autori dovrebbe essere continuata indefinitamente.

Anticoagulanti orali. Tre studi pubblicati negli anni '80-'90¹⁴²⁻¹⁴⁴ hanno dimostrato che la terapia anticoagulante dopo IMA è in grado di ridurre la mortalità (13-43%), il reinfarto (34-58%) e l'ictus (42-55%); tuttavia la mancanza di studi di confronto con l'ASA ha fatto sì che l'uso non selezionato degli anticoagulanti orali sia tuttora poco diffuso.

Attualmente la terapia anticoagulante orale è consigliata in casi selezionati: fibrillazione atriale; trombosi ventricolare sinistra; infarto miocardico anteriore esteso; dilatazione ventricolare sinistra marcata e/o severa riduzione della frazione di eiezione.

Tuttavia criteri più precisi in base ai quali raccomandare la terapia anticoagulante orale sono tuttora assenti e il suo utilizzo è ancora altamente discrezionale.

L'uso combinato della terapia anticoagulante orale a basse dosi fisse o a dosi "tradizionali" in aggiunta all'ASA è in corso di valutazione in diversi studi. I dati preliminari di un vasto studio (CARS¹⁴⁵) non indicano un vantaggio dell'associazione delle basse dosi di warfarin all'ASA rispetto alla sola ASA (160 mg) per quanto riguarda reinfarto, ictus e sopravvivenza.

Ipolipemizzanti. I benefici della terapia ipolipemizzante dopo IMA sono stati definitivamente dimostrati da diversi studi recenti, tanto che i farmaci utili (ed in particolar modo i riduttori dell'HMG-CoA reduttasi) sono diventati elementi fondamentali nella profilassi secondaria della cardiopatia ischemica.

Lo Scandinavian Simvastatin Survival Study¹⁴⁶ ha posto in evidenza che il trattamento con simvastatina riduce la mortalità totale del 30% a 5.4 anni in una popolazione di soggetti con angina e/o esiti di infarto e con livelli di colesterolemia compresi tra 212 e 308 mg/dl (valore medio 261 mg/dl).

Lo studio CARE¹⁴⁷ ha evidenziato che il trattamento con pravastatina 40 mg/die produce un beneficio analogo in soggetti con recente IMA e livelli di colesterolemia media di 209 mg/dl. La riduzione della morte coronarica o della recidiva di IMA non fatale è risultata del 24% a 5 anni. Il beneficio è ancora maggiore nelle donne e negli anziani, mentre non vi è stata evidenza di effetto positivo nei soggetti con colesterolo LDL < 125 mg/dl.

Ancor più recentemente lo studio LIPID¹⁴⁸ su 9000 pazienti trattati o no con 40 mg/die di pravastatina è stato interrotto prematuramente per una significativa riduzione di eventi vascolari maggiori (riduzione del 24% della mortalità cardiaca, del 23% della mortalità totale e del 20% degli ictus).

La terapia ipolipemizzante con statine, alla luce di questi dati, dovrebbe essere prescritta dopo IMA a soggetti che dopo le misure dietetiche hanno valori di colesterolemia > 200 mg/dl oppure < 200 mg/dl ma con colesterolo LDL > 130 mg/dl (evidenza di tipo A). Per ottenere i migliori risultati la dieta e il trattamento ipolipemizzante dovrebbero ridurre il colesterolo LDL sotto i 100 mg/dl e favorire un innalzamento del colesterolo HDL sopra i 35 mg/dl.

Per quanto riguarda il problema di un'elevata trigliceridemia (> 200 mg/dl), che permane anche dopo un periodo di dieta controllata, sembrerebbe opportuno instaurare un trattamento con fibrati (evidenza di tipo B).

Di recente è stato pubblicato lo studio GISSI Prevenzione¹⁴⁹ che documenterebbe una riduzione dell'incidenza combinata di mortalità infarto miocardico e iclus non fatale dal 13.9 al 12.6% con la somministrazione quotidiana di 1 g di acidi grassi polinsaturi n-3 nei soggetti con infarto miocardico risalente a non più di 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio.

Riabilitazione. Tre metanalisi pubblicate negli anni '80¹⁵⁰⁻¹⁵² hanno evidenziato che una strategia riabilitativa basata sul training fisico e un corretto controllo dei fattori di rischio è in grado di ridurre significativamente la mortalità e l'incidenza di nuovi eventi coronarici dopo IMA.

Per quanto riguarda questo aspetto si rimanda alle linee guida prodotte dal Gruppo Italiano per la Valutazione Funzionale e la Riabilitazione del Cardiopatico¹⁵³ e del Working Group on Cardiac Rehabilitation dell'European Society of Cardiology¹⁵⁴.

Bibliografia

1. ACC/AHA. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 664-703.
2. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428.
3. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: Coronary thrombolysis. *Chest* 1995; 108: 401S-423S.
4. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
5. Mauri F, Canonico A, Cirrincione V, et al. Linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta. Infarto miocardico acuto. In: ANMCO, SIC, eds. Linee guida cliniche. Padova, Roma: Piccin, CEPI, 1998: 63-137.
6. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
7. Cecchi F, Monterege A, Dolaro A, Barchioli A. Trend di mortalità per cardiopatia ischemica e altre malattie cardiovascolari in Italia nel periodo 1970-86. *G Ital Cardiol* 1991; 21: 415-21.
8. Gruppo di Ricerca Progetto MONICA Area Brianza. Le urgenze cardiologiche: letalità o trattamento. Analisi di 500 eventi coronarici consecutivi nell'ambito del progetto MONICA Area Brianza. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 733-42.
9. Franzosi MG, Fresco C, Geraci E, et al. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy: a GISSI-generated study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1481-8.
10. Hjalmarson A, Herlitz J, Malek I, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
11. ISIS-1 (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
12. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
13. ISIS-2 (Second International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal nitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
15. ISIS-4 (Fourth International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium in 58 000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
16. Norris RM, Bensley KE, Cauchey DE, Scott PY. Hospital mortality in acute myocardial infarction. *BMJ* 1968; 3: 143-6.
17. Ferreres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in south western France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1202-5.
18. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255: 2774-9.
19. Gomez-Marin O, Folsom AR, Kottke TE, et al. Improvement in long-term survival among patients hospitalized with acute myocardial infarction, 1970 to 1980. The Minnesota Heart Attack Survey. *N Engl J Med* 1987; 316: 1353-9.
20. Klein HH, Hengstenberg C, Peuckert M, Jurgensen R. Comparison of death rates from acute myocardial infarction in a single hospital in two different periods (1977-1978 vs 1988-1989). *Am J Cardiol* 1993; 71: 518-23.
21. Naylor CD, Chen E. Population-wide mortality trends among patients hospitalized for acute myocardial infarction: the Ontario experience. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1431-8.
22. Mauri F, De Vita C, Staszewsky L, et al. Evoluzione della mortalità ospedaliera per infarto miocardico acuto nei primi due studi GISSI. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 1597-604.
23. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.
24. Grijseels EWM, Deckers JW, Hoes AW, et al. Prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 325-32.
25. Basic Life Support Group of the European Resuscitation Council. Guidelines for basic life support. *BMJ* 1993; 306: 1587-9.
26. Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council. Guidelines for advanced life support. *Resuscitation* 1992; 24: 111-21.
27. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.

28. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 1542-50.
29. Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T. Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction: serial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J* 1970; 79: 620-9.
30. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
31. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase vs streptokinase and heparin versus non heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
32. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
33. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3. A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
34. The GUSTO Investigators. An international randomized trial of comparison between four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
35. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 22: 1615-22.
36. van de Werf F. Streptokinase ... never again. (editorial) *Eur Heart J* 1999; 20: 1215.
37. The Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
38. Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
39. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
40. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
41. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, 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.
42. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
43. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the FRESCO trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
44. Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
45. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur J Cardiol* 1999; 20: 1553-62.
46. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
47. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
48. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary occlusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-7.
49. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
50. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al, for the TIMI Investigators. Immediate versus deferred beta blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
51. 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; 17: 335-71.
52. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
53. The European Study on Prevention of Infarction with Molsidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: 91-7.
54. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H, on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of 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.
55. Coats AJS. ACE inhibitors after myocardial infarction: selection and treatment for all. *Br Heart J* 1995; 73: 395-6.
56. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G, for the Meeting Participants. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92: 3132-7.
57. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al, and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 423-9.
58. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the Second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
59. Peel AAF, Semple T, Wang I, Lancaster WM, Dall JLG. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br Heart J* 1962; 24: 745-60.

60. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, Deeming RW, Scott PJ. Coronary prognostic index for predicting survival after recovery from acute myocardial infarction. *Lancet* 1970; 2: 485-7.
61. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
62. Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, et al, for the GUSTO-I Investigators. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1998; 279: 387-91.
63. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1291-5.
64. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1407-11.
65. Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG, 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.
66. Barbash GI, 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.
67. Dellborg M, Riha M, Swedberg K. Dynamic QRS-complex and ST-segment monitoring in acute myocardial infarction during recombinant tissue-type plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 343-9.
68. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9.
69. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1542-50.
70. Horie M, Yasue H, Omote S, et al. A new approach for the enzymatic estimation of infarct size: serum peak creatine kinase and time to peak creatine kinase activity. *Am J Cardiol* 1986; 57: 76-81.
71. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
72. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
73. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744.
74. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, et al. Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1080-7.
75. Forrester JS, Diamond GA, Swan Hyc. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-45.
76. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
77. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: Veterans Affairs non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
78. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
79. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, Salcedo EE. Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. *Am Heart J* 1989; 118: 138-44.
80. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction: clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1974; 33: 209-14.
81. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, et al. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990; 82: 359-68.
82. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994; 330: 1211-7.
83. Lopez-Sandon J, Coma-Canella I, Adanez JV. Volume loading in patients with ischemic right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1981; 2: 329-38.
84. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an international registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995; 91: 873-81.
85. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, et al. Intraaortic counterpulsation in cardiogenic shock: report of a cooperative clinical trial. *N Engl J Med* 1973; 288: 979-84.
86. Lee L, Erbel R, Brown TM, et al. Multicenter registry of angioplasty therapy for cardiogenic shock: initial and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 599-603.
87. Moosvi AR, Khaia F, Villanueva L, et al. Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 907-14.
88. Replogle RL, Campbell CD. Surgery for mitral regurgitation associated with ischemic heart disease: Results and Strategies. *Circulation* 1989; 79 (Suppl 1): I122-I125.
89. Fox AC, Glassman E, Isom OW. Surgically remediable complications of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 21: 461-84.
90. Cohn LH. Surgical management of acute and chronic cardiac mechanical complications due to myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1049-60.
91. Skillington PD, Davies RH, Luff AJ, et al. Surgical treatment for infarct-related ventricular septal defects: improved early results combined with analysis of late functional status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 798-808.
92. Nunez L, de la Llana R, Lopez Sendon J, et al. Diagnosis and treatment of subacute free wall ventricular rupture after infarction. *Ann Thorac Surg* 1983; 35: 525-9.
93. Tarpie AGG, Robinson JG, Doyle DJ, et al. Comparison of high dose with low dose subcutaneous heparin in the prevention of left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 352-7.
94. Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. The SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto) Group. *Lancet* 1989; 2: 182-6.
95. Weintraub WS, Båalbaki HA. Decision analysis concerning

- the application of echocardiography to the diagnosis and treatment of mural thrombi after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 708-16.
96. Chesebro JH, Fuster V. Antithrombotic therapy for acute myocardial infarction: mechanisms and prevention of deep venous, left ventricular, and coronary artery thromboembolism. *Circulation* 1986; 74 (Suppl III): III1-III10.
 97. Bosh X, Theroux P, Pelletier G, et al. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic sign of transient ischemia. *Am J Med* 1991; 91: 493-501.
 98. Galli M, Silva P, Marcassa C, et al. Angina precoce postinfartuale: storia naturale. Risultati dello studio GISSI-3 APPI. (abstr) *G Ital Cardiol* 1995; 25 (Suppl 1): 415.
 99. Bigger JT. Angina pectoris early after myocardial infarction: clinical experience of the multicenter post-infarction program. *Eur Heart J* 1986; 7 (Suppl C): 37C-41C.
 100. Breyer RH, Engelman RM, Rousou JA, Lemeshow S. Postinfarction angina: an expanding subset of patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 532-40.
 101. Zoll PM, Zoll RH, Falk RH, et al. External noninvasive temporary cardiac pacing: clinical trials. *Circulation* 1985; 71: 937-44.
 102. Bigger JT Jr, Dresdale RJ, Heissenbittel RH, Weld FM, Wit AL. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. Mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 255-300.
 103. Volpi A, Maggioni A, Franzosi MG, et al. In-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1987; 317: 257-61.
 104. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2694-8.
 105. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 308: 614-8.
 106. Norris RM, Barnaby PF, Brown MA, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet* 1984; 2: 883-6.
 107. Kowey PR, Marinchack RA, Rials SJ, Barucha DB. Intravenous antiarrhythmic therapy in the acute control of in-hospital destabilizing ventricular tachycardia and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 46R-51R.
 108. Connolly SJ. Metaanalysis of antiarrhythmic drug trials. *Am J Cardiol* 1999; 84: 90R-93R.
 109. Boutie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al, and the EMIAT and CAMIAT Investigators. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT and CAMIAT data base. *Circulation* 1999; 99: 2268-75.
 110. El-Sherif N, Gough WB, Restivo M. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: mechanism by which a long-short-long cardiac sequence facilitates the induction of reentry. *Circulation* 1991; 83: 268-78.
 111. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, et al, for the Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995; 92: 3264-72.
 112. Ledda A, Maggioni AP, Franzosi MG, Barlera S, on behalf of the GISSI-2 Investigators. Incidence and prognostic value of paroxysmal atrial fibrillation in 11 493 patients with confirmed acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1994; Suppl: 313A.
 113. Ehlert FA, Kadish A. Aspetti attuali dell'amiodarone endovena. *Primary Cardiology* 1994; 2: 87-93.
 114. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-34.
 115. Capucci A, Gubelli S, Carini C, et al. Cardioversione farmacologica con propafenone di fibrillazione atriale stabile di recente insorgenza. *G Ital Cardiol* 1987; 17: 975-82.
 116. Hellestrand KJ. Intravenous flecainide acetate for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1988; 62: 16D-21D.
 117. Benson DW, Dunningan A, Benditt DG, et al. Cardioversion and defibrillation - a review. *Am Heart J* 1980; 100: 881-5.
 118. Guarnerio M, Furlanello G, Del Greco M, et al. Transesophageal atrial pacing: a first choice technique in atrial flutter therapy. *Am Heart J* 1989; 117: 1241-52.
 119. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1449-54.
 120. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993; 88: 416-24.
 121. White HD, Norris RM, Brown MA, Barndt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
 122. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The Multicenter Post Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-62.
 123. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. ACC/AHA Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on radionuclide imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-42.
 124. Langer A, Minkowitz J, Dorian P, et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter detected ST segment depression after myocardial infarction: the Tissue Plasminogen Activator Toronto (TPAT Study Group). *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1313-7.
 125. Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V, et al. Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischARGE electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 579-83.
 126. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
 127. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Prognostic value of depressed baroreflex sensitivity. The ATRAMI Study. (abstr) *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-676.
 128. Ross J, Gilpin EA, Madsen EB, et al. A decision scheme for coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 292-303.
 129. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1193-200.
 130. Paker M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl A): 1A-38A.
 131. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-6.

132. Held P, Yusuf S, Furberg C. Effects of calcium antagonists on initial infarction, reinfarction and mortality in acute myocardial infarction and unstable angina. *BMJ* 1989; 299: 1187-92.
133. The Danish Verapamil Infarction Trial I (DAVIT I). Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 516-28.
134. Hansen JF. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
135. Boden WE, Gibson RS, Bough EW, Beller GA, Schechtman KB, Roberts R. Effect of high-dose diltiazem on global and regional left ventricular function during the early course of acute non-Q wave myocardial infarction. *American Journal of Noninvasive Cardiology* 1988; 2: 1-9.
136. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
137. Teo K, Yusuf S, Furberg C. Effect of antiarrhythmic drug therapy on mortality following myocardial infarction. (abstr) *Circulation* 1990; 82: III-197.
138. Schwartz PJ, Camm AJ, Frangin G, et al. Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction? The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Eur Heart J* 1994; 15: 620-4.
139. Ranade W, Wolf ME, Mosnaim AD. Developments in antiarrhythmic drugs: an overview. *Expert Opin Invest Drugs* 1995; 4: 1101-28.
140. Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, et al. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1023-7.
141. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris: the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
142. Sixty-Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
143. Smith P, Arneses H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
144. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
145. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
146. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
147. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
148. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad base of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
149. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
150. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-50.
151. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
152. Bobbio M. Does post myocardial infarction rehabilitation prolong survival? A meta-analytic survey. *G Ital Cardiol* 1989; 19: 1059-67.
153. Commissione ad hoc ANMCO-SIC. Linee guida ANMCO-SIC-GIVFRC sulla riabilitazione cardiologica. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1057-91.
154. Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl C): 1-45.