

Test da sforzo nel postinfarto: senza terapia?

Giovanni Gregorio

Unità Operativa UTIC-Cardiologia, Dipartimento di Cardiologia, ASL SA 3, Ospedale San Luca, Vallo della Lucania (SA)

Key words:
ECG exercise test;
Myocardial infarction.

In this article we analyze the role of ECG exercise test in the clinical evaluation and prognostic stratification of patients after acute myocardial infarction. Moreover, we analyze if test results may be influenced by drugs. In clinical practice, most of the cardiologists working in hospital perform pre-discharge tests while patients are on medical therapy; after the acute event, exercise test is performed after pharmacological wash-out. In the thrombolytic age exercise test has a well-defined role in the evaluation and prognostic stratification of postinfarction patients, but some aspects regarding the way of performance and the opportunity of a pharmacological wash-out need further investigation.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (12): 1337-1341)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 23 ottobre 2001; accettato il 29 ottobre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Gregorio

Unità Operativa
UTIC-Cardiologia
Ospedale San Luca
Via Cammarota, 1
84078 Vallo della
Lucania (SA)
E-mail: cardiologiavallo@libero.it

Lo scenario

L'emergere, nelle società moderne, di un quadro epidemiologico dominato dalla patologia degenerativa, cardiovascolare e neoplastica, ha contribuito in medicina al tramonto delle teorie deterministiche (in base alle quali ogni fatto morboso è sempre dovuto ad una causa precisa, individuabile e direttamente produttiva degli effetti patologici) e all'affermarsi della concezione probabilistica e multifattoriale (in base alla quale più fattori, in diversa e variabile combinazione, concorrono a determinare un evento morboso)¹⁻⁹.

La possibilità di prevedere un evento ha di fatto costituito una delle problematiche più rilevanti e dibattute della medicina moderna. La rivoluzione tecnologica che ha investito la cardiologia ha radicalmente cambiato l'approccio all'infarto miocardico acuto ponendo in primo piano il problema della stratificazione prognostica e della valutazione funzionale del paziente sopravvissuto all'evento acuto.

Al progressivo declino della mortalità, cardiovascolare e coronarica, ha fatto riscontro una rilevante riduzione dei tempi di degenza ospedaliera con accentuazione delle problematiche connesse all'esecuzione di esami diagnostici e di valutazione che contribuiscono alla definizione del percorso del paziente¹⁰⁻¹⁸.

L'epoca della trombolisi e della riperfusione ha di fatto determinato una cospicua popolazione di pazienti sopravvissuti ad un evento coronarico sia per i progressi della farmacologia, sia per l'avvento di una strategia interventistica sempre più aggressiva,

sia per i notevoli passi avanti compiuti dalla cardiocirurgia¹².

La prova da sforzo nel postinfarto

Nell'ambito degli esami strumentali a disposizione del cardiologo per la stratificazione dei pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, il test ergometrico continua ad occupare un posto di rilievo.

I tempi (in predimissione o postdimissione), i modi (test massimale, submassimale, limitato dai sintomi, in terapia, senza terapia) e la sede (post-unità intensiva coronarica, ricovero ordinario, ricovero in day-hospital, ambulatorio) dell'esecuzione del test ergometrico dopo un infarto miocardico variano in ragione del mutato quadro assistenziale, della riduzione della degenza ospedaliera, dei nuovi percorsi terapeutici.

Sia le linee guida internazionali che quelle italiane dedicano al test ergometrico un posto di rilievo nell'ambito dei test per la stratificazione prognostica del paziente sopravvissuto ad infarto miocardico¹⁹⁻²².

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association¹⁹ pongono in classe 1 "l'elettrocardiogramma da sforzo

- prima della dimissione per la stratificazione prognostica o per la valutazione della capacità funzionale (sottomassimale in quarta-sesta giornata o limitato dai sintomi in decima-quattordicesima giornata);
- subito dopo la dimissione sia per la stratificazione prognostica che per la valutazione funzionale (quattordicesima-ventunesima giornata);

• a distanza dalla dimissione (terza-sesta settimana) sia per la prognosi che per la valutazione funzionale, se la prova da sforzo iniziale è stata sottomassimale”.

Le linee guida ANMCO-SIC²² d'altro canto indicano che “una prova da sforzo con registrazione dell'ECG eseguita immediatamente prima della dimissione, anche in terapia dovrebbe costituire il test standard da usare in pazienti con ECG normale (interpretabile) che non prendono digitalici” (evidenza di tipo C).

Il test ergometrico quale mezzo di valutazione del paziente infartuato presenta una serie di vantaggi, sintetizzati nella tabella I, che ne fanno un esame sicuro ed eseguibile in qualsiasi realtà. In particolare, il paziente che ha appena superato un infarto miocardico acuto chiede al test ergometrico informazioni sul tipo di vita che lo attende, sull'ulteriore percorso diagnostico-terapeutico e le implicazioni prognostiche su quali e quanti eventi possono verificarsi in futuro.

Tabella I. Vantaggi del test ergometrico nel postinfarto.

Si tratta di un test non invasivo
È un esame che utilizza uno stimolo fisiologico, lo stress fisico
È un esame sicuro, ampiamente diffuso
È una metodica ben standardizzata nella sua esecuzione e nella sua interpretazione
È un test di semplice esecuzione
È un test poco operatore-dipendente
È un test economico

Il paziente che dopo un infarto ha eseguito una procedura di rivascolarizzazione, meccanica o chirurgica che sia, pone oltre alle domande sulle implicazioni prognostiche generali e sulla qualità della vita che lo attende, anche interrogativi sull'efficacia e sulla durata degli effetti della procedura eseguita nonché domande sul tipo e sulla durata della terapia da effettuare.

Di tenore sostanzialmente diverso è il quadro di riferimento di un paziente che ha superato un evento acuto e che deve essere ammesso ad un programma di riabilitazione: egli chiede di sapere quale sia il percorso riabilitativo più adatto alla sua condizione.

Come il paziente anche il cardiologo chiede al test ergometrico la risoluzione di una serie di problemi che possono essere riassunti nei seguenti punti: a) valutare la capacità funzionale e la possibilità di eseguire le normali attività quotidiane della vita domestica e lavorativa; b) verificare l'efficacia della terapia; c) stratificare il rischio in termini di probabilità di un nuovo evento cardiovascolare.

Farmaci e test ergometrico nel postinfarto

Eccezion fatta per il caso in cui si voglia valutare la risposta alla terapia, un problema centrale nell'esecuzione e nella valutazione di un test ergometrico

nel postinfarto rimane la questione se esso debba essere eseguito in terapia oppure previa sospensione dei farmaci.

Nello studio SMISS²³ una prova da sforzo senza terapia è stata eseguita in 1031 pazienti con infarto miocardico recente. Di questi il 64.6% ha avuto una risposta normale al test, il 22.7% ha presentato un test positivo per ischemia silente, il 9.5% ha avuto un test positivo per angina, il 3% ha avuto al test una risposta caratterizzata dalla caduta della pressione arteriosa.

Gli eventi, la ricorrenza di angina, l'infarto miocardico e l'exitus sono stati maggiori nei pazienti con risposta al test caratterizzata da caduta della pressione e da ischemia sintomatica mentre sono stati minori nei soggetti con ischemia silente al test e con prova da sforzo normale.

L'analisi delle procedure di rivascolarizzazione meccanica e chirurgica eseguite dimostra che esse sono sostanzialmente dipendenti dal tipo di risposta al test: il ricorso alla rivascolarizzazione è stato maggiore nei soggetti che hanno presentato una caduta della pressione arteriosa durante il test e nei soggetti con ischemia sintomatica rispetto ai soggetti con ischemia silente e con test normale.

In sintesi, lo studio SMISS ha messo in evidenza che sono predittivi di eventi cardiovascolari ad 1 anno la cattiva tolleranza allo sforzo, una frequenza cardiaca al test < 85%, una soglia anginosa bassa, la comparsa di sottoslivellamento del tratto ST, la caduta della pressione arteriosa allo sforzo.

L'altro grande studio che ha utilizzato quale mezzo di valutazione il test ergometrico con sospensione della terapia è il GISSI-2²⁴⁻²⁸. Tale studio ha arruolato 10 219 pazienti con un follow-up di 6 mesi. Dei pazienti arruolati il 62% ha eseguito un test ergometrico ed il 38% non è risultato eleggibile alla prova da sforzo. Dei 3923 pazienti che non hanno eseguito il test ergometrico, il 26% aveva controindicazioni cardiache ed il 74% presentava controindicazioni non cardiache. Dei 6296 pazienti che hanno eseguito il test da sforzo entro i 28 giorni dall'infarto miocardico acuto il 38% ha presentato una risposta di tipo massimale negativo, il 26% ha presentato una risposta di tipo sottomassimale negativo, il 14% ha presentato una risposta di tipo sottomassimale positivo, e il 12% ha presentato una risposta di tipo massimale positivo. Per quanto riguarda il tipo di risposta ischemica allo sforzo il 17% ha presentato un'ischemia silente e l'8.6% un'ischemia con angina.

Il follow-up del GISSI-2 ha dimostrato che la mortalità a 6 mesi è influenzata dalla non eleggibilità al test e dal tipo di risposta ad esso nei pazienti che hanno eseguito un test da sforzo. In particolare:

- i pazienti non eleggibili al test ergometrico hanno presentato i più alti tassi di mortalità a 6 mesi (9.8%);
- l'ischemia sintomatica per angina è associata ad una mortalità doppia rispetto all'ischemia silente e ad una più elevata incidenza di reinfarto;

- la ridotta capacità lavorativa o l'ipotensione da sforzo o lo scarso incremento della pressione arteriosa sono marcatori di una prognosi peggiore;
- l'elevato valore predittivo negativo del test massimale permette di individuare i pazienti a rischio più basso;
- il valore predittivo positivo è tuttavia modesto per il basso tasso di eventi nella popolazione studiata.

Sia lo studio SMISS che il GISSI-2 hanno evidenziato che la risposta al test ergometrico eseguito in sospensione della terapia è in grado di stratificare la popolazione sopravvissuta ad un infarto miocardico.

Il valore predittivo del test da sforzo nella popolazione dello studio GISSI-2 e SMISS sarebbe stato lo stesso se i pazienti avessero eseguito la prova in terapia? Del resto è noto che il paziente sopravvissuto ad un infarto miocardico, anche in rapporto alla presenza di patologie associate, spesso è in trattamento con svariati farmaci (Tab. II), ciascuno dei quali può interferire con il risultato della prova da sforzo (Tab. III), influenzando una o più variabili.

È indubbio che qualsiasi farmaco può interferire con la risposta alla prova da sforzo ed il problema centrale risiede nel fatto se questa influenza può condizionare il valore predittivo del test. L'interferenza dei farmaci con il test ergometrico incomincia già con i farmaci somministrati nelle prime ore dell'infarto. Ed il problema di se e come la stessa trombolisi influenzi i test valutativi nel postinfarto si estende quindi a tutte le possibili interferenze dei farmaci assunti dal paziente²⁹⁻³⁸.

Tabella II. Farmaci utilizzati nel paziente con infarto miocardico.

Trombolitici
Antiaggreganti
Anticoagulanti
Inotropi
Betabloccanti
ACE-inibitori
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II
Nitroderivati
Calcioantagonisti
Antiarritmici
Diuretici
Antimetabolici
Psicotropi
Gastroprotettori
Broncodilatatori
Vari

Tabella III. Variabili del test da sforzo influenzabili dalla terapia.

Pressione arteriosa
Frequenza cardiaca
Tempo di lavoro
Ischemia (tempo di comparsa, entità, durata)
Funzione ventricolare sinistra
Ritmo cardiaco
Bilancio neurovegetativo
Morfologia dell'ECG

Shaw et al.³⁸ in un'ampia metanalisi hanno sostanzialmente confermato che: i soggetti trombolisati sono un gruppo a basso rischio; hanno un tasso di eventi molto basso; il test da sforzo in tali pazienti ha un basso valore predittivo positivo ma un elevato valore predittivo negativo; la trombolisi ha ridotto l'incidenza di ischemia da sforzo.

Una questione assai dibattuta è l'influenza dei betabloccanti sul test da sforzo e l'opportunità della loro sospensione per l'esecuzione del test. Nel lavoro di Murray et al.³⁵ è stato dimostrato che il test da sforzo eseguito senza terapia ha una sensibilità maggiore ed un valore predittivo negativo maggiore rispetto al test eseguito in terapia con betabloccanti anche se non si hanno sostanziali differenze per quel che concerne il valore predittivo positivo.

Ades et al.³⁹ hanno evidenziato che al test da sforzo submassimale eseguito precocemente i pazienti in terapia con betabloccante, oltre a mostrare valori di pressione e di frequenza minori sia a riposo che dopo sforzo rispetto ai pazienti che hanno eseguito la prova da sforzo previa sospensione della terapia, hanno presentato minori episodi di ischemia e di angina.

Test ergometrico e pratica clinica nel postinfarto

Se queste sono le argomentazioni desunte dagli studi clinici qual è il comportamento pratico dei cardiologi nell'esecuzione del test da sforzo nel postinfarto?

Una prima informazione ci viene fornita dallo studio EARISA⁴⁰, che ha evidenziato come l'esecuzione di un test ergometrico nel postinfarto sia influenzata dalla collocazione geografica dell'ospedale (più frequente al nord rispetto al centro e al sud Italia), dalla tipologia della struttura (le strutture con emodinamica e cardiocirurgia eseguono in maggiore prevalenza il test rispetto alle altre), dall'età del paziente (gli anziani vengono sottoposti con minore frequenza al test predimissione).

Un'ulteriore informazione sul comportamento pratico dei cardiologi ospedalieri deriva dall'esame dei dati (tratti dal Censimento dell'ANMCO Campania) riferiti al percorso di 4928 pazienti con infarto acuto del miocardio ricoverati nel 2000 nella regione Campania. Di questi, 3092 pazienti (62.7%) hanno eseguito una o più prove da sforzo entro 1 mese dall'infarto, 1496 pazienti (48.3%) hanno eseguito un test predimissione, 1596 pazienti (51.7%) hanno eseguito un test entro le 4 settimane dall'evento acuto, 382 pazienti (12%) che avevano eseguito un test predimissione in terapia hanno ripetuto un secondo test a distanza di 4 settimane. In particolare:

- il test predimissione in terapia è stato eseguito nel 98% dei casi in terapia e soltanto nel 2% dei pazienti in assenza di terapia. In 382 soggetti dei 1496 che hanno eseguito un test predimissione in terapia, è stato praticato un secondo test nei successivi 30 giorni in assenza di terapia;

• il test postdimissione, nei pazienti che non avevano eseguito un primo test in predimissione, è stato eseguito nell'89% dei casi senza terapia e nell'11% dei casi in terapia.

In 556 soggetti ricoverati presso strutture di Riabilitazione Cardiovascolare il test da sforzo è stato eseguito nell'85.3% dei casi in terapia e nel 14.7% senza terapia. In particolare:

- nei pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica la prova da sforzo è stata eseguita per il 92.5% dei casi in terapia e nel 7.5% dei casi senza terapia;
- per i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione meccanica il test è stato eseguito nel 31.6% in terapia e nel 68.4% senza terapia;
- nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica il test è stato eseguito nel 50% dei casi in terapia e nel 50% dei casi senza terapia.

Presso il Dipartimento di Cardiologia del nostro ospedale sono state eseguite, nell'anno 2000, 1119 prove da sforzo, 313 (28%) delle quali a soggetti con infarto del miocardio. Tra queste, 186 (59.4%) sono state eseguite in terapia e 127 (39.4%) in assenza di terapia. Più in particolare:

- 50 pazienti (16%) hanno eseguito il test in predimissione, 38 dei quali (76%) non hanno sospeso la terapia mentre 12 (24%) hanno eseguito la prova in assenza di terapia;
- 152 pazienti (48.6%) hanno eseguito il test ergometrico in regime di ricovero ordinario in cardiologia, 76 dei quali (50%) hanno eseguito la prova in terapia ed altrettanti in assenza di terapia;
- 50 pazienti (16%) hanno eseguito il test in regime di day-hospital, 35 dei quali (70%) lo hanno praticato in terapia e 15 (30%) in assenza di terapia;
- 61 pazienti (19.4%) hanno eseguito il test in regime ambulatoriale, 37 dei quali (60.6%) hanno praticato il test in terapia e 24 (39.4%) in assenza di terapia.

Conclusioni

Il paziente infartuato assume nella maggior parte dei casi un gran numero di farmaci, alcuni dei quali sebbene utilizzati per affezioni extracardiache possono influenzare in vario modo l'apparato cardiovascolare. Un test pensato per la valutazione funzionale e la stratificazione prognostica dovrebbe per definizione essere eseguito lontano da qualsiasi tipo di interferenza, ambientale e farmacologica, in grado di falsarne il risultato.

Nondimeno la sempre maggiore precocità dell'epoca di esecuzione della prova da sforzo impone una riflessione sull'opportunità o meno della sospensione della terapia.

Mentre non sussistono incertezze sulla necessità della sospensione degli altri farmaci un discorso a parte meritano i betabloccanti. Dall'analisi dei comportamenti pratici dei cardiologi, la maggioranza esegue il

test da sforzo in predimissione in costanza di terapia betabloccante.

Altro discorso è quello riguardante la prova da sforzo praticata in postdimissione, eseguita dalla maggioranza dei cardiologi, secondo il costume GISSI, previa sospensione della terapia.

In conclusione, se è vero che il test da sforzo conserva un ruolo ben definito nella valutazione e nella stratificazione prognostica del paziente nel postinfarto, è altrettanto noto che alcuni aspetti riguardanti la modalità di esecuzione, e segnatamente l'opportunità della sospensione della terapia, necessitano di ulteriori approfondimenti e verifiche.

Riassunto

Nel presente articolo viene analizzato il ruolo della prova da sforzo nella valutazione e nella stratificazione prognostica nel postinfarto e dell'influenza dei farmaci sui risultati. Dall'analisi dei comportamenti pratici dei cardiologi ospedalieri emerge che la maggioranza esegue il test da sforzo predimissione in terapia mentre a distanza dall'evento acuto la prova da sforzo è eseguita previa sospensione dei farmaci. Se è vero che, anche in epoca trombolitica, il test da sforzo conserva un ruolo ben definito nella valutazione e nella stratificazione prognostica del paziente nel postinfarto è altrettanto evidente che alcuni aspetti riguardanti la modalità di esecuzione, e segnatamente l'opportunità della sospensione della terapia, necessitano di ulteriori approfondimenti e verifiche.

Parole chiave: Infarto miocardico; Test da sforzo.

Bibliografia

1. Gregorio G. Ambiente, società, individuo e malattie cardiovascolari. In: Atti del Convegno Prevenzione Cardiovascolare Oggi. Praiano, 1999: 9-14.
2. Kelly DT. Paul Dudley White International Lecture. Our future society. A global challenge. *Circulation* 1997; 95: 2459-64.
3. Gregorio G. Pazienti, medici e cardiologi tra sviluppo, umanità e tecnologia: come eravamo, come siamo, come saremo. In: Atti del Convegno Il Cuore, Oggi e Domani. Paestum, 2000: 108-12.
4. Mapelli V. Il Sistema sanitario italiano. Bologna: Il Mulino, 1999.
5. OMS 1999. Santé 21. La politique cadre de la Santé pour la région européenne de l'OMS. OMS Bureau Régional de l'Europe. Copenaghen, 1999.
6. PROMETEO 2000 Atlante della Sanità Italiana. Roma: Ital-promo Esis Publishing, 2000.
7. ISTAT. Conoscere l'Italia 1996. Roma: ISTAT, 1996: 111-2.
8. Gregorio G. Il problema delle malattie cardiovascolari. Dall'epidemiologia all'ospedale. In: Atti VII Congresso di Cardiologia ANMCO Campania. Napoli, 1998: 17-23.
9. Vineis P. Modelli di rischio. Epidemiologia e causalità. Torino: Einaudi Editore, 1990.

10. 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.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-4.
12. Franzosi MG, Santoro E, DeVita C, et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2656-65.
13. Bogaty P, Dumont S, O'Hara GE, et al. Randomized trial of a non invasive strategy to reduce hospital stay for patients with low-risk myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1289-96.
14. Hamm LF, Stull GA, Crow RS. Exercise testing early after myocardial infarction: historic perspective and current uses. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 24: 463-76.
15. Falcone C, Aguadro C, Specchia G. Indicazioni cliniche al test da sforzo. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 1994; 3: 173-82.
16. Claudon O, Angioi M, Marie PY, et al. Evaluation du pronostic après infarctus du myocarde avec onde Q. *Arch Mal Coeur* 1999; 92: 1419-27.
17. Seranathe MP, Smith G, Gulamhusein SS. Feasibility and safety of early exercise testing using the Bruce protocol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1212-20.
18. Falcone C, Nespoli L, Tavazzi L. Come va fatta oggi la lettura strumentale e clinica del test ergometrico in un infartuato? In: *Atti Conoscere e Curare il Cuore*. Firenze: Essebiemme Ed, 2001: 53-73.
19. 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 recommendations. 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.
20. ANMCO-SIC-ANCE-GICR-SIEC. Linee guida per l'uso appropriato delle metodiche diagnostiche non invasive. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 811-29.
21. ANMCO-SIC-GIVFRC. Linee guida ANMCO-SIC-GIVFRC sulla riabilitazione cardiologica. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1057-91.
22. ANMCO-SIC. Cardiopatia ischemica: linee guida cliniche. Padova, Roma: Piccin, CEPI, 1998.
23. Vona M, Ignone G, Douard H, Scardi S, Comazzi F. Prognostic evaluation of silent ischemia during exercise in patients with recent infarction. Italian multicenter study. SMISS Group. *Arch Mal Coeur* 2000; 93: 121-30.
24. Cavalli A, Pizzetti F, Aletto C, et al. Ruolo prognostico della prova da sforzo nei pazienti dimessi vivi dopo infarto miocardico acuto. Dagli studi pretrombolitici al GISSI-2. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 217-23.
25. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. *Circulation* 1993; 88: 416-29.
26. Vilella M, Giordano A, Maggioni AP, et al, on behalf of GISSI-2 Investigators. Prognostic significance of maximal symptom-limited exercise stress testing after acute myocardial infarction in 10 219 patients treated with thrombolytic agents. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1994; Special Issue: 197A.
27. Maggioni AP, Vilella A, Giordano A, et al, on behalf of GISSI-2 Investigators. Prognostic significance of silent or symptomatic myocardial ischemia detected by maximal symptom-limited exercise stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1994; Special Issue: 197A.
28. Vitella A, Maggioni AP, Vitella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction with thrombolytic agents: the GISSI-2 data base. *Lancet* 1995; 346: 523-9.
29. Scardi S, Mazzone C. Il test ergometrico dopo infarto del miocardio trattato con trombolisi: ha ancora un significato. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1325-33.
30. Mazzotta G, Falcidieno M, Vecchio C. Significato del test ergometrico precoce dopo infarto miocardico nei pazienti trombolisati e trattati con betabloccanti. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 25-32.
31. Lim R, Kreidieh I, Dyle L, et al. Exercise testing without interruption of medication for refining the selection of mildly symptomatic patients for prognostic coronary angiography. *Br Heart J* 1994; 71: 334-40.
32. Millane T, Ward D. Drugs and exercise testing. (editorial) *BMJ* 1992; 305: 1043.
33. Muir KW, Rodger JC, DeBono JS, McDonald H, Irving JB. Drugs and exercise test. *BMJ* 1992; 305: 808-9.
34. Lim R, Dymond DS. Should antianginal medication be stopped for exercise testing? *Lancet* 1992; 340: 161-2.
35. Murray DP, Ton LP, Salih M, et al. Does beta adrenergic blockade influence the prognostic implications of post myocardial infarction exercise testing? *Br Heart J* 1988; 60: 474-9.
36. Scardi S, Mazzotta G, Vecchio C, Salustri GA. I test provocativi di ischemia sono da eseguire con o senza terapia nel paziente ischemico noto? In: *Controversie in Cardiologia*. 30° Convegno Internazionale di Cardiologia. Milano: Edizioni Medico Scientifiche, 1997: 102-15.
37. Griffo R, Lattanti F, Di Pasquale G, Biancoli S. Nel paziente ischemico i test di ischemia vanno eseguiti con o senza terapia? In: *Controversie in Cardiologia*. 32° Convegno Internazionale di Cardiologia. Milano: Signum Edizioni, 1999: 85-100.
38. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A meta-analysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1327-37.
39. Ades PA, Thomas JD, Hanson JJ, Shapiro SM, Lamountaun J. Effect of metoprolol on the submaximal stress test performed early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 963-6.
40. EARISA. Studio sull'epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso e aritmia. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 8-16.