

---

## IL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DELL'INFARTO MIOCARDICO DOPO LA FASE ACUTA

---

Riccobono S., Alberti A. e Mauri F.

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda – MILANO

### Introduzione

La mortalità dell'IMA, che in fase pre-ospedaliera rimane elevata e si attesta, a seconda dei vari metodi epidemiologici di raccolta dei dati, tra il 30 e il 60%, senza grosse variazioni nel corso degli ultimi decenni, dopo l'arrivo in ospedale presenta una curva discendente in funzione dell'introduzione dei vari presidi terapeutici farmacologici o invasivi; benché vi siano le stime tremendamente ottimistiche (inferiore al 5%) di alcuni studi controllati, soprattutto quando la casistica è molto selezionata, dai registri globali si evince che oscilla tra il 6-10%, quella ospedaliera o a trenta giorni, mentre quella totale ad 1 anno, sempre nei pazienti che hanno raggiunto l'ospedale e quindi hanno ottenuto un trattamento specifico, è valutabile mediamente intorno al 10-15%, indicando che dopo la fase acuta ancora un 5% circa dei pazienti infartuati va incontro a complicanze ed eventi fatali.

La prognosi è condizionata da età avanzata, sesso femminile e altri eventi clinici. Caratteristici della storia post-infartuale definiti tradizionalmente come complicanze e qui di seguito elencati:

- alterazioni anatomiche e funzionali delle camere cardiache e degli apparati valvolari,
- insufficienza cardiaca,
- ischemia ricorrente,
- aritmie maligne, potenzialmente fatali.

L'influenza di età e sesso sulla prognosi non è modificabile e il suo peso immodificabile si fa sentire anche in presenza delle complicanze appena descritte; gli altri fattori prognostici invece dipendono da processi almeno in parte correlati fra loro e suscettibili di interventi terapeutici:

- l'evoluzione della placca coronaria,
- la disfunzione di pompa del VS, dovuta ad alterazioni della contrattilità per necrosi/ibernazione/stordimento del miocardio, o alla deformazione della geometria ventricolare o all'evoluzione ci-

catriziale della parete o a disfunzione valvolare secondari,

- l'instabilità elettrica.

Tenendo sempre ben presente la forte interrelazione fra i processi sopra esposti, schematicamente le complicanze post acute dell'IMA possono essere classificate in meccaniche, ischemiche ed aritmiche; queste ultime però non verranno qui considerate in quanto oggetto di una trattazione a parte.

Per tutte le complicanze vale la stessa considerazione generale: la più efficace prevenzione e terapia consiste nel miglior trattamento della fase iniziale dell'IMA, procedendo appena possibile alla più precoce e completa ricanalizzazione coronarica e utilizzando tutti i presidi di protezione del miocardio ischemico.

### Complicanze meccaniche

In questo gruppo di complicanze rientrano le più conosciute e tradizionali: cioè la rottura di setto interventricolare, la rottura della parete libera, lo sviluppo di aneurisma o pseudoaneurisma, la disfunzione della mitrale e la trombosi intraventricolare. Si sviluppano durante la fase di ristrutturazione della regione in evoluzione necrotica e perciò entro i primi 15 giorni, massimo 30, dall'esordio della malattia. La patogenesi è comune ed è legata alla ristrutturazione del tessuto colpito dall'ischemia prolungata, con la prevalenza dei fenomeni distruttivi rispetto a quelli ricostruttivi, non per nulla sono più frequenti negli infarti più estesi e nei soggetti più anziani. Il loro peso prognostico negativo è rilevante; fortunatamente la loro incidenza, soprattutto per le più gravi, sembra in riduzione, insieme col crescere dell'efficacia degli interventi di ricanalizzazione, sia farmacologici che invasivi (angioplastica coronarica acuta o rivascolarizzazione chirurgica).

Il rimodellamento ventricolare rappresenta invece un evento caratteristico e pressoché costante nel decorso post IMA e può sfociare nei quadri estremi di cardiomiopatia dilatativa post-ischemica: la sua collocazione fra le

complicanze “meccaniche” è sicuramente troppo semplicistica e grossolana e sarà quindi oggetto di una trattazione separata.

#### **Rottura del setto interventricolare**

La rottura del setto interventricolare mostra una prevalenza variabile fra 0,5 e 2%; avviene per lo più nella prima settimana dell'IMA ma talora anche verso la 10-15<sup>o</sup> giornata; ha una frequenza simile negli IMA a sede anteriore e inferiore, che si estendono o direttamente sul setto o nelle zone di confine dello stesso; interessa assai spesso la parte muscolare inferiore del setto al passaggio con la parete libera. La prognosi è severa, con una mortalità a 2 mesi direttamente proporzionale alle dimensioni del foro, e nei pazienti trattati conservativamente può raggiungere il 67-82%. La terapia medica mira a ridurre l'entità dello shunt sinistro-destro con l'utilizzo di vasodilatatori arteriosi (idralazina, nitroprussiato o altri), che riducono le resistenze vascolari sistemiche; tuttavia l'efficacia di tali farmaci è spesso modesta o nulla per concomitante azione sulle resistenze polmonari; sono controindicati invece i farmaci come la NTG per la loro prevalente azione di vasodilatazione venosa e conseguente riduzione del precarico. La terapia più efficace è rappresentata dalla correzione chirurgica del difetto eventualmente associata a rivascularizzazione coronaria (1): la mortalità operatoria è < 25% nei pazienti emodinamicamente stabilizzati e la sopravvivenza a distanza è nettamente superiore rispetto al trattamento medico.

Negli anni più recenti, in funzione dell'anatomia, della posizione e della dimensione della rottura, è stata utilizzata anche la riparazione mediante protesi di diversa foggia, inserite per via per cutanea (2,3,4). Ovviamente il tipo di intervento è decisamente meno traumatico e meglio sopportato anche dai soggetti più compromessi. L'inserimento viene eseguito con ausilio di strumenti radiologici, ma l'efficacia della correzione viene verificata mediante ecocardiografia intragratata (5). Non mancano difficoltà tecniche e complicanze intraprocedurali anche se risolvibili, come la fibrillazione ventricolare (4).

#### **Rottura della parete libera**

Ha una prevalenza del 3% circa (prevalentemente nelle prime giornate con un secondo

picco verso la 14<sup>o</sup> giornata); coinvolge quasi sempre il ventricolo sinistro nella zona marginale dell'infarto, al passaggio fra area necrotica e non, dove maggiore è lo stress parietale e la possibilità di lacerazione del muscolo danneggiato; è più frequente in pazienti anziani, di sesso femminile, ipertesi e al primo episodio ischemico: Rappresenta quasi sempre un evento acuto e drammatico, a causa della formazione di emopericardio, che produce tamponamento cardiaco ed exitus per dissociazione EM, e su cui non hanno ovviamente effetto le usuali manovre rianimatorie; in una minoranza di casi (circa 25%) la rottura è “subacuta” con esordio e sviluppo del quadro clinico più graduale: tale situazione si verifica quando il pertugio ha un andamento serpiginoso nella parete già assottigliata. L'unica terapia, quando possibile, è rappresentata dall'intervento cardiocirchirurgico di riparazione (6), preceduta quando necessario dalla pericardiocentesi. In rari casi l'andamento lento della rottura si accompagna a formazione di briglie aderenziali che portano alla produzione del quadro anatomico proprio della successiva complicanza.

#### **Pseudoaneurisma**

E' secondario ad una rottura relativamente lenta e talora serpiginosa della parete libera del VS con formazione di un ematoma nel pericardio che tende a contenerne l'espansione pur mettendo in comunicazione il recesso pericardico con la cavità ventricolare attraverso un colletto ristretto; la sua dimensione può stabilizzarsi o progressivamente incrementare; può essere anche pauciasintomatico, il riscontro è spesso casuale e definito da un ecocardiogramma di routine. Dato che in circa un terzo dei casi si può avere improvvisa rottura dello pseudoaneurisma con rapido exitus, è raccomandato il trattamento chirurgico. Tuttavia, lo pseudoaneurisma della parete inferiore, che presenta una prognosi più favorevole e contemporaneamente un approccio chirurgico più difficoltoso, può essere trattato con terapia medica, qualora la situazione si mantenga stabile ed il paziente sia asintomatico (7).

#### **Disfunzione mitralica post-ischemica**

L'insufficienza mitralica postinfartuale è un'evenienza frequente e di entità variabile, non infrequentemente di scarsa o nulla rilevanza emodinamica. Tuttavia l'interes-

samento ischemico massivo del muscolo papillare e specialmente di quello postero-mediale, che spesso è irrorato o solo dalla coronaria interventricolare posteriore, o solo dalla circonflessa, può esitare in gradi severi di disfunzione dell'apparato sottovalvolare o in rottura di una corda tendinea principale, se non addirittura in rottura del muscolo papillare stesso. Tale complicanza si verifica solitamente entro la prima settimana; in circa il 50% dei casi l'area infartuale non è estesa e la coronaropatia è monovascolare. La terapia varia in funzione del quadro anatomico-funzionale :

- in caso di rottura del muscolo papillare, la prognosi in terapia medica è infausta con mortalità del 50% nelle prime 24 ore e superiore al 90% a 2 mesi; pertanto il trattamento deve essere chirurgico con riparazione o sostituzione valvolare, talora da eseguire in emergenza per repentino deterioramento emodinamico intrattabile ed EPA, rinunciando anche all'accertamento coronarografico (8,9).
- in caso di severa disfunzione ischemica senza rottura, si può tentare la stabilizzazione emodinamica con nitroprussiato o altri vasodilatatori, possibilmente sotto monitoraggio emodinamico con catetere di Swan Ganz, e con Contropulsazione Aortica (CPA) in caso di bassa portata. Stabilizzato anche temporaneamente il quadro clinico del paziente, si può ottenere il recupero funzionale dell'apparato sottovalvolare mediante rivascolarizzazione con PTCA dell'arteria responsabile e successivamente si ricorre all'opzione chirurgica (7) solo se persiste incontinenza valvolare severa.

#### **Trombosi intraventricolare**

Sebbene ridotta dalla rivascolarizzazione, dalla somministrazione precoce di ASA e farmaci antitrombinici e dalla mobilizzazione precoce, la prevalenza di trombosi murale resta tutt'altro che trascurabile, specie in presenza di IMA anteriore, ridotta frazione d'eiezione e segni di scompenso, raggiungendo in certe casistiche anche il 15%; la trombosi intraventricolare è responsabile del 25% delle possibili fonti emboligene cardiache; l'incidenza intraospedaliera di embolia sistemica sembra stimabile intorno allo 0.5%, mentre successivamente l'incidenza di stroke

è di 1.5% per anno. Il trattamento anticoagulante con warfarin per 3 – 6 mesi, mantenendo un INR dell'attività protrombinica di 2-3, è raccomandato in presenza di trombo intraventricolare peduncolato, mobile o pluristratificato (10,11).

#### **Rimodellamento Ventricolare Postinfartuale**

Il rimodellamento del Ventricolo di sinistra, pur in misura e con rilevanza clinica diverse, rappresenta un evento pressochè costante e caratterizzante della fisiopatologia del postinfarto e riguarda non solo la componente miocellulare ma anche la matrice extracellulare e i vasi.

Si può riconoscere una fase di rimodellamento precoce che si verifica già dalle prime ore dall'insorgenza dell'IMA e prosegue nel tempo per un periodo più o meno lungo in proporzione alla dimensione del danno: viene condizionato dalla necrosi miocardica, dalla reazione infiammatoria, dalla proliferazione di miofibroblasti con formazione di tessuto connettivo per la realizzazione della cicatrice (più o meno estesa sia in senso circonferenziale che trasmurale), ed infine, in base a informazioni più recenti, anche dalla rigenerazione almeno parziale di miocellule, a partire dalla differenziazione di cellule progenitrici, mobilizzate dal midollo osseo. Il processo cicatriziale può avere da un lato effetti positivi in quanto tende a rendere più stabile e resistente dal punto di vista meccanico la parete colpita dalla necrosi; dall'altro però, in funzione dell'equilibrio o squilibrio tra la componente infiammatoria e quella ricostruttiva, può portare alla formazione di una cicatrice con spessore, dimensioni, resistenza e funzione residua variabili soprattutto nelle zone di confine dell'infarto. Età del soggetto colpito dall'IMA, predisposizioni congenite, patologie associate e, non certamente ultima, la riperfusione possono contribuire in maniera sostanziale alle sue caratteristiche: assottigliamento ed espansione della parete miocardica, fino alla possibile deformazione aneurismatica del ventricolo e alla rottura, già citati in precedenza.

Esiste poi una fase tardiva di rimodellamento che coinvolge anche le regioni non colpite dalla necrosi e che porta alla progressiva sfericizzazione della camera, con riarrangiamento della struttura, dei rapporti e della den-

sità delle miocellule. Si realizza il quadro anatomico e funzionale inquadrabile sotto la definizione di cardiomiopatia ischemica ad evoluzione dilatativa, con le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca.

Questo processo è complesso e molti suoi aspetti sono ancora dibattuti ed oggetto di studio. Si sa comunque che un ruolo primario è giocato dalla formazione da parte del miocardio vitale di mediatori (in particolare angiotensina) e citochine che funzionano da messaggeri per le altre cellule cardiache, prossime e remote, con conseguente riespressione di proteine embrionali, ma anche con il richiamo dal midollo osseo di cellule progenitrici, ad uno stadio di differenziazione ancora iniziale e in grado di generare tessuto cicatriziale o contrattile e neovascolarizzazione. Tale processo di rimodellamento cardiaco globale tende ad interessare prevalentemente gli infarti di maggior estensione; tuttavia è probabilmente responsabile dell'evoluzione clinica di quei non rari casi in cui si osserva una progressiva disfunzione ventricolare che segue dopo mesi o anni un infarto di modeste dimensioni per presenza di coronaropatia monovascolare subcritica o ricanalizzata.

I farmaci che hanno dimostrato un effetto favorevole di prevenzione o contenimento del rimodellamento sono i betabloccanti, gli ACE-inibitori, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina e gli inibitori dell'aldosterone (12).

I beta bloccanti andrebbero somministrati a tutti i pazienti sopravvissuti ad IMA che non presentino chiare controindicazioni al trattamento, dato che hanno dimostrato di ridurre la mortalità a distanza (specie quella improvvisa) ed il reinfarto (7). Inoltre, sono ormai consolidati gli effetti positivi sulla sopravvivenza di alcuni beta bloccanti (carvedilolo, metoprololo, bisoprololo) nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra anche post-ischemica (13,14,15). Più recentemente, tra i 768 pazienti arruolati nello studio RESOLVD, perché affetti da insufficienza cardiaca dovuta assai spesso a cardiopatia ischemica, il gruppo dei soggetti trattati con la combinazione di candesartan + enalapril + metoprololo ha pre-sentato una regressione del rimodellamento del VS più accentuata rispetto a quelli trattati o con candesartan, o con enalapril o con la combinazione dei due

farmaci: infatti in essi vi è stata dopo oltre 43 settimane di trattamento una riduzione significativa sia del volume telediastolico che telesistolico, oltre che un miglioramento della FE (16).

La somministrazione di ACE-I(7) è raccomandata nei pazienti con infarto miocardico esteso, in presenza di FE del VS < 0.45 o segni clinici/radiologici di scompenso, e rappresenta inoltre il trattamento antipertensivo d'elezione nel paziente infartuato. In un sottostudio del Gissi 3, che ha valutato l'effetto del Lisinopril contro Nitrati, la combinazione di Nitrati e Lisinopril o nessun farmaco a partire dalle prime 24 ore dopo l'esordio della sintomatologia caratteristica di infarto miocardico acuto in 6045 pazienti seguiti per 6 mesi con valutazione ecocardiografica, è stato osservato che i migliori effetti di anti-rimodellamento (maggior riduzione del volume telediastolico), si potevano osservare nei soggetti con asinergia  $\geq 27\%$  (17).

L'effetto è verosimilmente attribuibile all'intera classe farmacologica e non sono emerse sicure differenze d'efficacia fra i vari farmaci studiati.

Un identico effetto positivo sul rimodellamento del VS sembra attribuibile anche ai bloccanti dei recettori dell'angiotensina.

Per Maia e coll. Enalapril e Losartan ottengono a breve termine (4 giorni dopo IMA) simile modesta riduzione del volume telediastolico del VS: rispettivamente  $-0,7$  e  $-3,6$  ml/m<sup>2</sup> (18).

Per quel che concerne gli anti-aldosteronici, esiste un solo studio che ha randomizzato 134 pazienti colpiti da primo infarto miocardico a trattamento con eplerenone, per via orale dapprima e successivamente per os, o placebo.

La ventricolografia eseguita a 1 mese di distanza ha dimostrato un minor incremento dei volumi sistolico e diastolico del VS e un miglioramento della FE (19). Gli effetti e conseguentemente l'atteggiamento terapeutico non varia anche in presenza di IMA trattato con PTCA primaria (20).

#### **Complicanze Ischemiche**

##### **Angina Precoce post-infartuale e reinfarto**

L'incidenza di angina postinfartuale a manifestazione precoce (dopo 24 ore dall'esordio della malattia e prima della dimissione) o reIMA è estremamente variabile nelle diverse casistiche, arrivando anche al 50%, a se-

conda delle popolazioni studiate e dei criteri di diagnosi applicati, spesso non sufficientemente restrittivi e non corredati di documentazione elettrocardiografica o enzimatica.

In una valutazione ad hoc su pazienti dello studio GISSI 3, l'angina postinfartuale precoce associata a documentate modificazioni ECG è stata rilevata nel 14% dei casi; tali soggetti mostravano rispetto ai pazienti senza angina residua non solo una peggior prognosi intraospedaliera ma anche una maggior incidenza di reinfarto (12 vs 5 %) e morte (13 vs 7%) nei 6 mesi successivi (21).

Un mancato controllo dei sintomi con terapia ottimale (betabloccanti, ACE-I, nitrati, anti-trombotici), l'associazione con segni di insufficienza VS o aritmie ventricolari maggiori rappresenta un'indicazione tassativa a studio coronarografico urgente per eventuale rivascolarizzazione, utilizzando nel frattempo una terapia con inibitori della GP IIb/IIIa se non controindicato.

Nei pazienti con buona risposta alla terapia medica si potrà proseguire l'iter diagnostico-terapeutico come in quelli con IMA non complicato (7), tenendo presente che, quando vi è ischemia spontanea o inducibile post-IMA, l'outcome a distanza può essere favorevolmente influenzato dalla rivascolarizzazione percutanea o chirurgica (11,22).

#### **Angina post-infartuale tardiva**

Per quanto riguarda le complicanze ischemiche più tardive (ripresa di angina o reinfarto miocardico a distanza di settimane o mesi dall'evento acuto) la strategia di prevenzione, più che di cura, deve prevedere da un lato una stratificazione prognostica quanto più possibile precisa all'atto della dimissione ospedaliera e dall'altro l'utilizzo di tutti quei presidi terapeutici (farmacologici e non) la cui efficacia è stata ormai ampiamente validata in prevenzione secondaria. Molto sinteticamente (e facendo riferimento a pazienti non sottoposti a PTCA primaria), in assenza di elementi clinici di elevato rischio (angina ricorrente a riposo, insufficienza VS, aritmie ventricolari maligne dopo la fase acuta), che orientano di per sé allo studio coronarografico, devono essere valutate la funzione ventricolare residua e l'ischemia inducibile (con prova da sforzo submassimale precoce e/o limitata dai sintomi più tardiva): una mar-

cata positività per sintomi/ischemia inducibile a basso carico o la presenza di ridotta FE, ma con documentazione di miocardio vitale imporrà la coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione; la negatività del test ergonomico consentirà la prosecuzione della terapia medica e del follow-up, mentre una positività intermedia potrà indurre ad una più fine valutazione dell'ischemia inducibile con un test di stress imaging (7,23).

Per quanto riguarda la terapia, deve essere ricordato che fra i provvedimenti di prevenzione raccomandati dopo infarto miocardico figurano in classe I (evidenza/consenso generale di utilità ed efficacia) l'abolizione del fumo (da solo può ridurre del 50% la mortalità rispetto a chi continua a fumare!), la dieta mediterranea con integrazione di n-3 PUFA e l'ottimale controllo del compenso glicemico nei diabetici e dei valori di pressione arteriosa.

Fra i trattamenti farmacologici raccomandati sempre in classe I, vantano un livello A di efficacia in termini di riduzione significativa degli eventi clinici nel postinfarto: la terapia antiaggregante con ASA, i beta bloccanti, gli ACE inibitori e le statine. In caso di controindicazioni all'uso di beta bloccanti ed in assenza di scompenso cardiaco, possono essere utilizzati i calcio antagonisti verapamil o diltiazem, che hanno dimostrato un effetto di riduzione degli eventi clinici (livello di evidenza B) (11).

#### **Complicanze ischemiche dopo PTCA primaria**

Nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento di rivascolarizzazione con PTCA primaria va tenuto conto che l'incidenza di restenosi a distanza è abbastanza simile a quella della PTCA in generale; rispetto all'utilizzo del solo pallone, l'uso estensivo dello stent ha migliorato l'esito a distanza della PTCA primaria condizionando un'incidenza di restenosi a 6 mesi appena superiore al 20% nello studio PAMI (24). La valutazione dell'ischemia inducibile secondaria a restenosi della coronaria responsabile dell'infarto può essere più complessa nel paziente postinfartuale e la prova da sforzo può rivelarsi spesso insufficiente a causa di severe alterazioni dell'ECG basale e conseguente ridotta interpretabilità dell'ECG da lavoro, nota coronaropatia multivasale).

Commento [SR1]:

Commento [SR2]:

Metodiche di stress imaging come l'ecocardiografia o la SPECT hanno sicuramente una maggior accuratezza diagnostica ma, tenuto anche conto del maggior impatto economico, non è attualmente giustificato un loro uso estensivo e routinario nel follow-up dei pazienti sottoposti a PTCA primaria, che nella maggior parte dei casi possono essere correttamente seguiti con la integrazione di dati clinici, dati (anche solo funzionali) forniti dal test ergometrico e dati di funzione ventricolare ottenuti con l'ecografia.

### **Il nuovo Imaging Cardiaco**

Si sta affacciando all'orizzonte la possibilità di utilizzare per la valutazione anatomica del-

le coronarie la TAC spirale e la Risonanza Magnetica Nucleare. Significativi miglioramenti dei software di acquisizione ed elaborazione delle immagini rendono possibile la sincronizzazione dell'acquisizione con l'attività cardiaca e la rielaborazione multistrato con piani di selezione a diversa angolazione permettono di acquisire immagini in tempo reale e sempre più precise. Sarà possibile pertanto una valutazione incruenta del quadro coronarografico (25), per definire l'eventuale necessità di una procedura interventistica. Sarà inoltre possibile definire la per fusione regionale con o senza stress farmacologici.

### **Bibliografia**

1. Cohn L.H: Surgical management of acute and chronic cardiac mechanical complications due to myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1981; 102: 1049-60
2. Mullasari AS, Umesan CV, Krishnan U et al: Transcatheter closure of post-infarction ventricular septal defect with Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54:488-89
3. Goldstein JA, Casserly IP, Balzer DT et al: Transcatheter closure of recurrent post-myocardial infarction ventricular septal defects utilizing the Amplatzer post-infarction VSD device: a cases series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:238-43
4. Szkutnik M, Bialkowski J, Kusa J et al : Postinfarction Ventricular septal defect closure with Amplatzer occluder. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:323-27
5. Rodés-Cabau J, Figueras J, Pena C et al: Ppost-infarction ventricular septal defect treated during the acute phase by transcatheter closure with an Amplatzer septal occluder. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:623-5
6. Nunez L, de la Llana R, Lopez Sendon J, et al.: Diagnosis and treatment of sub-acute free wall ventricular rupture after infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 1983; 35 : 525-29
7. Mariotti R, Mauri F.: Revisione ed aggiornamento delle linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta. *Infarto miocardico acuto. Ital. Heart J. Suppl.* 2001; 2 (5) : 510-52
8. Replogle RL, Campbell CD: Surgery for mitral regurgitation associated with ischemic heart disease. Results and strategies. *Circulation* 1989; 79(1) :1122-25
9. Fox AC, Glassman E, Isom OW: Surgically remediable complications of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 21 :461-84
10. Weintraub WS, Baalbaki HA: Decision analysis concerning the application of echocardiography to the diagnosis and treatment of mural thrombi after anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64 : 708-16
11. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-Segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24 : 28-66
12. Ferrari R et Al.: Il rimodellamento cardiaco. *Monografie di Cardiologia. S.I.C. - Roma* 2003
13. Australia/New Zealand Heart Failure Research collaborative Group : Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349:375-380
14. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al : Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with me-

- toprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2072-2080
15. Dubach P, Myers J, Bonetti P et al: Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002; 143:676-83
  16. McKelvie RS, Rouleau JL, White M et al: Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:1727-34
  17. Nicolosi GL, Latini R, Marino P et al: The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril, treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. *Eur Heart J* 1996; 17:1646-56
  18. Maia LN, Nicolau JC, Vitola JV et al: Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145:E21
  19. Pitt B, Remme WJ, Zannad F et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321
  20. Bolognese L, Cerisano G, Falsini G et al: La gestione post-acute del Paziente rivascolarizzato meccanicamente. *Cardiologia* 2002 – Milano
  21. Galli M, Silva P, Marcassa C et al: Angina precoce postinfartuale: storia naturale. Risultati dello studio GISSI-3 APPI. *G Ital Cardiol* 1995; 25(suppl.1) : 415
  22. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al: Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997; 96 : 748-55
  23. Braunwald E, Zipes DP, Libby P: In: *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Saunders Company 2001
  24. Grines C, Cox D, Stone G et al: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1949-56
  25. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A: Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1867-78.