

EFFETTI FAVOREVOLI DELL'IMPIEGO ENDOVENA DEI BETA-BLOCCANTI NELLO STEMI. TEMPO DI REVIVAL?

A. Santucci, C. Cavallini

**Struttura Complessa di Cardiologia
Azienda Ospedaliera-Universitaria
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.**

Abstract

La terapia con beta-bloccante è un caposaldo nel trattamento in cronico dei pazienti con infarto del miocardio. Tuttavia, il loro utilizzo nella fase acuta, in particolare nelle prime ore e per via endovenosa (e.v.), è stato oggetto di studi con risultati contrastanti. Negli anni '70 - '80 del secolo scorso, studi meccanicistici su modelli animali hanno dato prova di efficacia nel ridurre l'area infartuale; gli studi clinici sull'uomo, tuttavia, non hanno risolto chiaramente le riserve in merito alla sicurezza, in quanto l'utilizzo di beta-bloccanti in fase precoce sembrerebbe aumentare il rischio di shock cardiogeno. Negli anni 2000, il vasto trial COMMIT ha confermato questo rischio. Tuttavia, alcuni anni dopo, lo studio METOCARD-CNIC ha mostrato una riduzione significativa dell'area infartuale in pazienti con STEMI anteriore trattati precocemente con metoprololo e.v. Queste evidenze non hanno trovato riscontro nell'EARLY-BAMI, trial successivo in cui metoprololo e.v. confrontato con placebo ha fallito nel ridurre l'estensione dell'infarto. Nonostante ciò, nei diversi studi che si sono susseguiti, la riduzione delle aritmie ventricolari maligne è un dato ricorrente. Quindi, sulla scorta delle evidenze attuali, l'utilizzo dei beta-bloccanti e.v. trova spazio nella gestione acuta di quei pazienti con infarto miocardico acuto che non siano a rischio di scompenso emodinamico, per i suoi effetti sulla stabilizzazione elettrica del cuore e per il possibile beneficio sulla riduzione dell'area di necrosi.

Il beneficio del trattamento a lungo termine con beta-bloccanti dopo STEMI è supportato da un'ampia letteratura. L'utilizzo di questa classe di farmaci per via endovenosa, nelle fasi precoci dell'infarto o prima della ripercussione, non è supportato da grosse evidenze. In effetti, nonostante le solide ipotesi

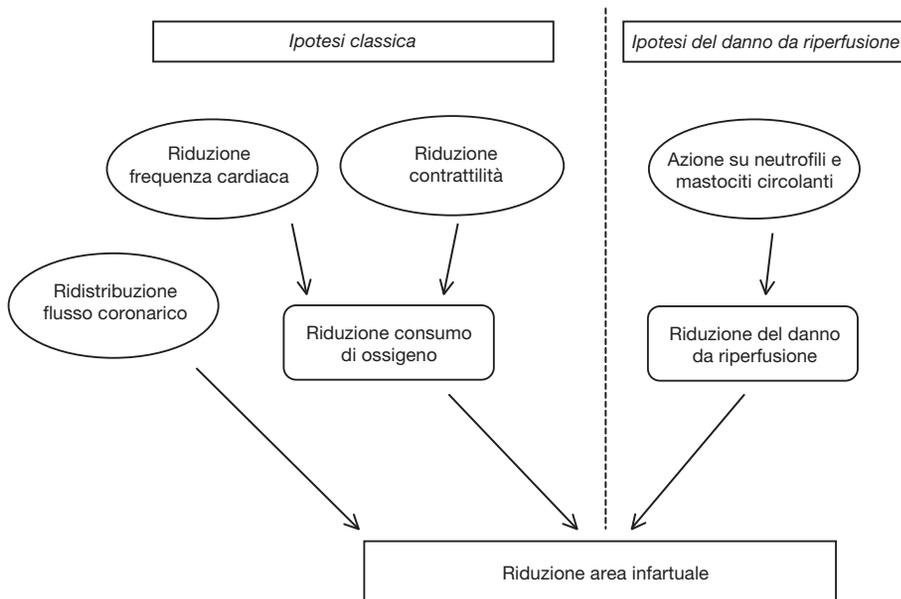


Fig. 1. Meccanismi ipotizzati di cardio-protezione dei beta-bloccanti nella fase acuta dell'infarto miocardico.

meccanicistiche (riduzione della frequenza cardiaca, della contrattilità e del consumo miocardico di ossigeno; modulazione delle vie di segnale del danno da ri-perfusione, fig. 1)¹⁻³, corroborate da risultati favorevoli in modelli animali (riduzione dell'area infartuale), la dimostrazione scientifica dell'efficacia clinica della terapia è risultata assai difficile. Per questo motivo le linee guida attuali⁴ definiscono come potenzialmente utile l'impiego di beta-bloccanti e.v. nella fase acuta dell'infarto miocardico, consigliandone l'utilizzo in pazienti stabili senza controindicazione alla terapia (classe IIa, livello di evidenza B).

Background

Uno studio storico di Rasmussen et al. su modello animale⁵ aveva mostrato come il pretrattamento con propranololo riducesse l'area infartuale in seguito ad occlusione artificiale dell'arteria coronaria. Sulla scorta di ciò, nel 1984, Braunwald et al.⁶ dimostrarono come il timololo avesse beneficio significativo nell'estensione dell'area di necrosi durante legatura di coronaria discendente anteriore. Lo stesso anno, uno studio su pazienti con infarto miocardico acuto⁷ trattati con timololo e.v. versus placebo, mostrò una riduzione dell'area infartuale nel gruppo trattato con beta-bloccante.

Negli anni '80, due importanti studi hanno dimostrato una riduzione della mortalità a breve termine con l'utilizzo di beta-bloccanti e.v. Lo studio multicentrico ISIS-1⁸, ha confrontato atenololo e.v. verso placebo in 16.027 pazienti con infarto miocardico acuto e ha mostrato un beneficio di mortalità cardiovascolare a vantaggio del gruppo trattamento. In questo studio veniva

somministrato atenololo 10 mg per via endovenosa al momento del ricovero, seguito da una dose di 100 mg ogni giorno per sette giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Nel gruppo con beta-bloccante, la mortalità cardiovascolare è diminuita del 15% durante il periodo di trattamento, principalmente nelle prime 24 ore. Dallo studio si evinceva che ogni 1.000 pazienti trattati, l'atenololo permetteva un risparmio di 5 morti e 5 reinfarti. Allo stesso modo, uno studio in doppio cieco realizzato dal gruppo di Goteborg⁹, nel 1981, ha comparato metoprololo 15 mg e.v. all'arrivo del paziente in ospedale, seguito da metoprololo 100 mg bid, verso placebo. A 90 giorni si è osservata una riduzione del 36% della mortalità per tutte le cause nel gruppo trattamento. Risultati opposti ai precedenti emersero invece dal trial MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size), studio in cui un totale di 269 pazienti con infarto miocardico acuto sono stati randomizzati a propranololo e.v. verso placebo¹⁰: in questo trial non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi nell'estensione dell'infarto.

L'avvento della ripercussione farmacologica ha dato nuovo interesse a questo argomento e vari trials hanno tentato di verificare l'efficacia di una precoce somministrazione di beta-bloccante e.v. nei pazienti sottoposti a fibrinolisi: i risultati non sono stati però incoraggianti come quelli derivanti dai trials dell'epoca pre-riperfusion. Nello studio TIMI II-B¹¹, 1.434 pazienti sono stati randomizzati a trattamento con metoprololo e.v. entro due ore dall'inizio di fibrinolisi oppure con metoprololo per os dalla sesta giornata post-IMA. Lo studio ha riscontrato a 6 giorni una più bassa incidenza di re-infarto (2.7% versus 5.1%, $p=0.02$) e una più bassa incidenza di angina (18.8% versus 24.1%, $p < 0.02$) nel gruppo trattamento precoce. Tuttavia non è emerso un beneficio sulla mortalità e sulla funzione ventricolare sinistra alla dimissione tra i due gruppi.

Nello studio di Van de Werf et al.¹², in un totale di 292 pazienti con infarto miocardico acuto insorto entro 5 ore, 100 pazienti sono stati randomizzati a ricevere atenololo (5 o 10 mg e.v. seguita da 25 o 50 mg per os ogni 12 ore), 98 ad alinidina (20 o 40 mg e.v. seguiti da 20 o 40 mg per os ogni 8 ore) e 94 a placebo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a fibrinolisi con alteplase. Lo studio non ha riscontrato differenze significative tra i gruppi nel tasso di ripercussione, nella frazione di eiezione e nella cinesi segmentaria a 10-14 giorni. Allo stesso modo, l'estensione dell'area infartuale derivata dal piccolo enzimatico e mediante scintigrafia era sovrapponibile nei vari gruppi, come anche l'incidenza di aritmie nelle prime 24 ore. Al contrario, nel gruppo atenololo si è dimostrato un incremento dell'incidenza di edema polmonare acuto non fatale (6% vs. 1% nel gruppo alinidina e 0% nel gruppo placebo, $p=0.021$).

Un'analisi pre-specificata dello studio randomizzato GUSTO-I¹³ ha permesso di comparare, seppure con i limiti dell'analisi post-hoc, gli outcomes tra diversi gruppi di pazienti sottoposti a fibrinolisi: pazienti non trattati con atenololo ($n=10.073$), trattati con atenololo in qualsiasi via di somministrazione ($n=30.771$), trattati con atenololo e.v. ($n=18.200$), trattati con atenololo per os ($n=12.545$) e trattati con atenololo sia e.v. che per os ($n=16.406$). I pazienti trattati con atenololo si presentavano meno gravi, bias dovuto al fatto che la somministrazione di beta-bloccante era a discrezione dello sperimentatore. La mortalità a 30 giorni aggiustata era significativamente più bassa nei pazienti

trattati con atenololo, ma nel gruppo trattato con beta-bloccante sia e.v. che per os si osservava un aumento del rischio di morte (odds ratio 1.3; I.C. 99% 1.0 - 1.5; $p=0.02$). I diversi sottogruppi di trattamento avevano un tasso di stroke, emorragia intracranica e re-infarto simile, ma i pazienti trattati con atenololo e.v. dimostravano un rischio più elevato di scompenso cardiaco, shock cardiogeno, ischemia ricorrente e uso di pacemaker rispetto a quelli trattati con il farmaco per os. In sintesi, questo studio ha confermato le precedenti evidenze sul beneficio dei beta-bloccanti dopo terapia ripercussiva, ma ha sollevato dubbi sull'utilità del beta-bloccante e.v. mettendone in luce i rischi potenziali, ed ha prospettato come strategia migliore quella di attendere una stabilizzazione clinica per iniziare il farmaco per via orale.

Trial COMMIT

Negli anni 2000, l'utilizzo del beta-bloccante endovenoso in pazienti con IMA trattati mediante fibrinolisi è stato nuovamente analizzato nel trial in doppio cieco COMMIT (ClopidoGrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)¹⁴. Questo studio ha arruolato 45.852 pazienti ricoverati in 1.250 ospedali entro 24 ore dall'insorgenza di IMA (tab. I). I pazienti sono stati randomizzati a metoprololo (fino a 15 mg per via endovenosa seguiti da 200 mg al giorno per via orale; $n=22.929$) o placebo ($n=22.923$). Il 93% dei pazienti aveva all'ingresso sopra-slivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra, mentre il 7% mostrava all'ECG sotto-slivellamento del tratto ST. Il trattamento veniva proseguito per 4 settimane o fino alla dimissione. I due endpoints co-primari erano: 1) composito di morte, reinfarto, o arresto cardiaco e 2) morte per qualsiasi causa durante il periodo di trattamento previsto. I dati non hanno mostrato effetti significativi del trattamento in nessuno dei due endpoint. Tuttavia, nel gruppo metoprololo, si è osservata una riduzione significativa di re-infarto (464 [2.0%] vs 568 [2.5%]; $p=0.001$) e di fibrillazione ventricolare (581 [2.5%] vs 698 [3.0%]; $p=0.001$). Questi effetti positivi sono stati controbilanciati da un aumentato rischio di shock cardiogeno pari al 29% (1.141 [5.0%] vs 885 [3.9%]; $p < 0.00001$). In merito a quest'ultimo punto è da notare come nel COMMIT la presenza di insufficienza cardiaca moderata (classe KILLIP II e III) non fosse un criterio di esclusione, a differenza di quanto avvenuto in precedenti trials su beta-bloccanti in fase acuta. In particolare, nel COMMIT l'utilizzo di metoprololo e.v. in pazienti con classe KILLIP III all'ingresso ha portato ad un aumento del 58% del rischio di shock cardiogeno; allo stesso modo, un aumento del rischio della stessa entità è stato osservato nei pazienti con una pressione sistolica iniziale inferiore a 120 mmHg. Il rischio di shock cardiogeno è risultato essere incrementato dal trattamento nelle prime 24 ore, mentre la riduzione del re-infarto e della fibrillazione ventricolare è emersa dopo la prima giornata. È importante inoltre notare come il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi alla trombolisi fosse in questo trial piuttosto elevato, pari a 10.3 ore. Inoltre, non sono stati raccolti dati sull'infarct size.

Trial METOCARD-CNIC

Il trial METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection Du-

Tabella I - Caratteristiche dei trial randomizzati con beta-bloccanti endovenosi nei pazienti con IMA.

<i>Trial</i>	<i>COMMIT (2005)</i>	<i>METOCARD-CNIC (2013)</i>	<i>EARLY-BAMI (2016)</i>
<i>Tipologia</i>	Randomizzato/ doppio cieco/ placebo	Randomizzato/ non in cieco	Randomizzato/ doppio cieco/ placebo
<i>Popolazione (n)</i>	45.852	270	683
<i>Criteri di inclusione</i>	IMA con ST-sopra, comparsa di BBSn non noto o sotto-ST	STEMI anteriore. Inizio del sintomo entro 4, 5 ore dalla randomizzazione	Insorgenza di STEMI >30 min - <12 ore: ST-sopra >1 mV in 2 derivazioni adiacenti o compar- sa di BBSn non noto
<i>Criteri di esclusione</i>	Classe Killip IV Pressione sistolica <100 mmHg Frequenza cardiaca <50 bpm	Classe Killip III o IV Pressione sistolica <120 mmHg PR >240 millisecondi. BAV II e III grado frequenza cardiaca <60 bpm trattamento con beta-bloccanti	Classe Killip III e IV Pressione sistolica <100 mmHg frequenza cardiaca <60 bpm, BAV II e III grado pregresso IMA, asma, PMK o ICD, gravidenza o allattamento
<i>Riperfusione</i>	Fibrinolisi	PTCA primaria	PTCA primaria
<i>Trattamento</i>	Metoprololo/placebo	Metoprololo/ no metoprololo	Metoprololo/placebo
<i>Dosaggio beta-bloccante</i>	Boli 5 mg fino a max 15 mg totali seguiti da 50 mg per os	Boli 5 mg fino a max 15 mg totali	Boli 5 mg fino a max 10 mg (2° bo- lo immediatamente prima della PTCA)
<i>Endpoint primario</i>	Composito di mor- te, re-infarto, ar- resto cardiaco: non differenze significa- tive. Tuttavia, nel gruppo metoprololo, si è osservata una ridu- zione significativa di re-infarto (2.0% vs 2.5%; p=0.001) e di fibrillazione ventricolare (2.5% vs 3.0%; p=0.001).	Estensione dell'area infartuale documen- tata con RMN a 5- 7 giorni ha mostra- to riduzione nel gruppo metoprololo: 25.6 ± 15.3g vs 32.0 ± 22.2g (p=0.012)	Estensione dell'area infartuale documen- tata con RMN a 30 gg non ha mostrato differenze tra il gruppo metoprololo (15.3 ± 11.0%) e il gruppo placebo (14.9 ± 11.5%; p=0.616)

segue

Tabella I - Caratteristiche dei trial randomizzati con beta-bloccanti endovenosi nei pazienti con IMA (seguito).

Trial	COMMIT (2005)	METOCARD-CNIC (2013)	EARLY-BAMI (2016)
Endpoint secondario	(infarct size non documentato)	CK picco ed area sotto la curva ridotti nel gruppo trattamento Frazione di eiezione migliorata nel gruppo trattamento: 46.1% vs. 43.4% (p=0.045)	CK (area sotto la curva) e frazione di eiezione alla RMN non hanno mostrato differenze significative. Aritmie maligne ridotte nel gruppo metoprololo 3.6% vs 6.9% (p=0.050)
Endpoint sicurezza	Aumentato rischio di shock cardiogeno nel gruppo metoprololo, pari al 29% (5.0% vs 3.9%) (p <0.00001)	Composito di morte, aritmie ventricolari maligne, shock cardiogeno, blocco atrio-ventricolare e re-infarto ha mostrato trend in riduzione nel gruppo metoprololo 7.1% verso 12.3%, (p=0.21, n.s.)	Incidenza di bradicardia sintomatica, ipotensione sintomatica e shock cardiogeno senza differenze significative tra i due gruppi

ring an Acute Myocardial Infarction)¹⁵, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2013, è stato il primo studio randomizzato ad analizzare l'effetto dei beta-bloccanti e.v. nell'era della PTCA primaria. In questo studio open-blinded, pazienti con infarto STEMI in classe Killip II o inferiore, indirizzati a terapia riperfusiva meccanica, sono stati randomizzati a ricevere metoprololo e.v. (n = 131) o a non riceverlo (n = 139), prima della riperfusione stessa (tab. I). Tutti i pazienti hanno ricevuto successivamente metoprololo per os entro 24 ore. Endpoint primario era la dimensione dell'area infartuale documentata da risonanza magnetica cardiaca a 5-7 giorni dopo l'evento indice. L'infarct size stimato dalla risonanza è risultato minore nei pazienti trattati con metoprololo e.v. (25.6 ± 15.3 g vs. 32.0 ± 22.2 g; differenza aggiustata -6.52 g; p=0.012). Nei pazienti con flusso TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) di grado 0 o 1 nel vaso colpevole, prima della riperfusione, la riduzione dell'area di necrosi è risultata più evidente (-8.13 g; p=0.0024). Il picco di creatina-kinasi e l'area sotto la curva sono risultati anch'essi significativamente ridotti nel gruppo che aveva ricevuto metoprololo e.v.. La frazione di eiezione, di conseguenza, era significativamente più alta nel gruppo trattamento: differenza aggiustata, + 2.67%; p=0.045. Un endpoint composito di morte, aritmie ventricolari maligne, shock cardiogeno, blocco atrio-ventricolare e re-infarto a 24 ore ha mostrato un trend alla riduzione nel gruppo metoprololo (7.1% verso 12.3%, p=0.21).

Va sottolineato che: 1) i pazienti con infarto inferiore erano esclusi da

questo trial, per cui l'effetto potenzialmente negativo dei beta-bloccanti sulle bradiaritmie non è stato indagato a fondo; 2) nel sottogruppo con flusso iniziale TIMI 2-3 nel vaso culprit non si è osservato alcun beneficio nel gruppo metoprololo rispetto a placebo; 3) dallo studio erano esclusi a priori pazienti con classe Killip III e IV all'ingresso: questi ultimi generalmente hanno un'ampia area di miocardio a rischio e rappresentano quindi un gruppo di pazienti che avrebbe potuto trovare particolare giovamento dagli effetti cardioprotettivi del metoprololo; la loro mancata inclusione potrebbe quindi aver reso meno evidente il beneficio del trattamento beta-bloccante precoce. Infine è doveroso ricordare come il trial METOCARD non fosse in cieco.

Una recente analisi post-hoc¹⁶ di questo trial ha analizzato i risultati suddividendo la popolazione in studio in base al tempo decorso dalla somministrazione di metoprololo alla ripercussione, ottenendo un gruppo di pazienti esposti per più tempo al farmaco prima della ripercussione (long: media di 79 minuti) e un gruppo esposto per breve tempo (short: media di 35 minuti). I pazienti con più lunga esposizione pre-ripercussione al metoprololo hanno mostrato, alla RMN eseguita il quinto giorno, una minore area infartuale (22.9 g vs. 28.1 g; $p=0.06$) e una più alta frazione di eiezione (48.3% vs. 43.9%; $p=0.019$) rispetto al gruppo short, nonostante quest'ultimo fosse caratterizzato da un tempo di ischemia totale medio significativamente minore: 160 minuti vs. 214 minuti ($p < 0.001$).

Trial EARLY-BAMI

Lo studio EARLY-BAMI (Early Beta-blocker Administration before primary PCI in patients with ST-elevation Myocardial Infarction)¹⁷ ha arruolato, entro 12 ore dall'ingresso, pazienti con STEMI in classe Killip I - II randomizzandoli a ricevere metoprololo e.v. (2 boli da 5 mg) o placebo prima della ripercussione tramite angioplastica primaria (tab. I). Endpoint primario era l'area di necrosi documentata con RMN cardiaca a 30 giorni. Endpoints secondari erano l'infarct size stimato con marcatori di danno miocardico e l'incidenza di aritmie ventricolari. Endpoints di sicurezza erano invece l'incidenza di bradicardia sintomatica, ipotensione sintomatica e shock cardiogeno. Su di un totale di 683 pazienti (età media 62.12 anni; 75% maschi), di cui 336 sono stati randomizzati a metoprololo e 346 a placebo, 342 (pari al 54.8%) sono stati sottoposti a RMN.

L'infarct size non ha mostrato differenze tra il gruppo metoprololo ($15.3 \pm 11.0\%$) e il gruppo placebo ($14.9 \pm 11.5\%$; $p=0.616$). Allo stesso modo, i valori di picco e di area sotto la curva di creatina-kinasi sono risultati simili. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era $51.0 \pm 10.9\%$ nel gruppo trattato con beta-bloccante e $51.6 \pm 10.8\%$ nel gruppo placebo ($p=0.68$). L'incidenza di aritmie maligne è risultata 3.6% vs. 6.9% ($p=0.050$), mentre non si sono riscontrate differenze negli altri eventi clinici tra i due bracci dello studio.

Da questo studio è emerso come in una popolazione di pazienti con STEMI, la precoce somministrazione di metoprololo e.v. non abbia portato ad una riduzione dell'area di necrosi. Tuttavia, il trattamento ha permesso di ridurre le aritmie maligne, senza che si sia verificato un aumento di effetti avversi.

I risultati del trial EARLY-BAMI non confermano, pertanto, le evidenze del trial METOCARD; questo può essere dovuto alla differente popolazione

presa in esame nei due studi: quest'ultimo includeva solo pazienti con infarto anteriore, motivo per cui l'area infartuale media alla RMN tra i due studi è sostanzialmente diversa (21.2% vs. 15.3%). In altri termini, potremmo pensare che meno esteso sia l'infarto, minore può essere il beneficio della terapia beta-bloccante in un contesto di riperfusione meccanica.

Da notare, inoltre, che la seconda dose di metoprololo nello studio EARLY-BAMI (per raggiungere il target di 10 mg) veniva somministrata immediatamente prima della PCI, per cui il tempo di esposizione alla piena dose in studio era piuttosto ridotto. Questa potrebbe essere una spiegazione dei risultati neutri del trial, sulla scorta di quanto osservato dalla citata recente analisi post-hoc del trial METOCARD¹⁶. Infine, è significativo notare come la pressione arteriosa dopo la prima dose di metoprololo e.v. (5 mg) non fosse significativamente diversa tra il gruppo farmaco e quello placebo, indice di un grado di beta-blocco non ottimale.

Discussione e prospettive cliniche

La riperfusione, nella forma di trattamento fibrinolitico prima e di angioplastica primaria poi, ha rappresentato una pietra miliare nella storia della medicina. Il beneficio a breve termine della riperfusione stessa può venire incrementato da una terapia farmacologica concomitante? La terapia beta-bloccante endovenosa pre-riperfusione, come sopra esposto, ha portato finora a risultati contrastanti. Un trial randomizzato di ampie dimensioni permetterebbe di colmare quello che in effetti, si configura come un vuoto di conoscenza.

Di recente è stato pubblicato un interessante studio¹⁷ in 55 pazienti con STEMI, che prevedeva l'utilizzo di landiolo, un nuovo beta-bloccante ad elevata cardio-selettività, caratterizzato da un'emivita particolarmente breve; in questo lavoro l'utilizzo di landiolo prima della riperfusione ha permesso di migliorare significativamente la ST-resolution ed il blush miocardico rispetto a pazienti simili appartenenti ad una coorte storica (n = 60), per quanto l'analisi sia gravata dai limiti di uno studio non randomizzato e dell'assenza di un gruppo di controllo.

I dati di follow-up a medio e lungo termine del trial METOCARD corroborano la positività dello studio. Il beneficio sulla frazione di eiezione, documentata con RMN, a favore del gruppo trattamento è rimasto evidente anche a 6 mesi ($48.7 \pm 9.9\%$ vs $45.0 \pm 11.7\%$ nel gruppo di controllo; effetto aggiustato del trattamento 3.49%; $p=0.025$). Il tasso di pazienti con riduzione grave della frazione di eiezione ($\leq 35\%$) a 6 mesi è stato significativamente più basso nei pazienti trattati con metoprololo e.v. (11% vs. 27%, $p=0.006$). Per questo motivo, la percentuale di pazienti che rientravano nelle indicazioni di Classe I per un defibrillatore impiantabile (ICD) è risultata significativamente più bassa nel gruppo metoprololo e.v. (7% vs 20%, $p=0.012$). Ad un follow-up mediano di 2 anni, l'endpoint composito di morte, ricovero per scompenso cardiaco, re-infarto, aritmie ventricolari maligne ha mostrato un'incidenza del 10.8% nel gruppo metoprololo e.v. rispetto al 18.3% nel gruppo di controllo (hazard ratio 0.55; CI 95%: 0.26-1.04; $p=0.065$). I nuovi ricoveri per scompenso cardiaco, in particolare, sono stati significativamente ridotti nel gruppo metoprololo e.v. ($p=0.046$).

In sintesi, emergono, a nostro parere, alcuni punti fermi:

- la terapia beta-bloccante endovenosa precoce è sicura, se vengono esclusi i pazienti più a rischio di complicanze (scompenso cardiaco all'ingresso);
- la riduzione delle aritmie maligne in fase acuta con beta-bloccanti e.v. è un dato solido;
- esiste un effetto cardioprotettivo dei beta-bloccanti che ne consiglia la somministrazione endovenosa "as soon as possible". Questo è coerente con ciò che è stato osservato in merito al meccanismo di cardio-protezione dal danno da riperfusione;
- i beta-bloccanti a breve emivita potrebbero essere preferibili.

Concludendo, la terapia beta-bloccante e.v. è uno strumento che il cardiologo può e dovrebbe usare nel paziente con STEMI, con l'obiettivo di migliorarne la prognosi a breve e medio termine grazie al risparmio di tessuto miocardico. È bene ricordare, infatti, come la frazione di eiezione sia tra i principali determinanti della sopravvivenza a lungo termine in questi pazienti. La cautela, il senso clinico e l'esperienza possono guidare il cardiologo nella selezione dei pazienti candidati a beta-blocco precoce per via endovenosa. Per questi pazienti, senza dubbio, è tempo di *revival*.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sommers HM, Jennings RB*. Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. Effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine, and propranolol. *Arc Int Med* 1972; 129(5):780-9
- 2) *Ibanez B, Cimmino G, Badimon JJ*. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357(23):2409; author reply -10
- 3) *Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F*. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(14):1454-71
- 4) *Steg PG, James SK, et al. Task Force on the management of STsegmentESoC*. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569-619
- 5) *Rasmussen MM, Reimer KA, Kloner RA, Jennings RB*. Infarct size reduction by propranolol before and after coronary ligation in dogs. *Circulation* 1977; 56(5):794-8
- 6) *Hammerman H, Kloner RA, Briggs LL, Braunwald E*. Enhancement of salvage of reperfused myocardium by early beta-adrenergic blockade (timolol). *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(6):1438-43
- 7) *International Collaborative Study Group*. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310(1):9-15
- 8) *First International Study of Infarct Survival Collaborative Group*. Randomised trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2(8498):57-66
- 9) *Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al*. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2(8251):823-7
- 10) *Rude RE, Buja LM, Willerson JT*. Propranolol in acute myocardial infarction: the MILIS experience. *Am J Cardiol* 1986; 57(12):38F-42F
- 11) *Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al*. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circula-*

- tion 1991; 83(2):422-37
- 12) *Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al.* Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(2):407-16
 - 13) *Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al.* Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):634-40
 - 14) *Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497):1622-32
 - 15) *Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al.* Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013; 128(14):1495-503
 - 16) *Garcia-Ruiz JM, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Alvarez A, et al.* Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(18):2093-104
 - 17) *Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al.* Early intravenous beta-blockers in patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(23):2705-15