

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali
Scuola di dottorato di ricerca in : Scienze mediche, cliniche e sperimentali
Indirizzo: Scienze Cardiovascolari
Ciclo XXII

TITOLO TESI

**SIGNIFICATO PROGNOSTICO DEL PRECONDIZIONAMENTO
NELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO: RUOLO
DELL'ANGINA PRE-INFARTUALE.**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore :Ch.mo Prof. Renato Razzolini

Dottorando : Dott.ssa Geeta Giulia Costa

INDICE

1. Riassunto	pag. 3
2. Summary	pag. 7
3. L'angina di petto: uno sguardo al passato	pag. 11
4. Il preconditionamento ischemico	pag. 23
5. Scopo della tesi	pag. 33
6. Materiali e metodi:	
Pazienti	pag. 33
Dati angiografici	pag. 35
Dati ecocardiografici	pag. 35
7. Analisi statistica	pag. 36
8. Risultati	pag. 37
9. Discussione	pag. 55
10. Conclusione	pag. 63
11. Bibliografia	pag. 65

1. Riassunto

Premessa storica. Già al tempo degli egizi, nel papiro di Ebers (1500 a.C.) è riconoscibile la descrizione dell'angina pectoris da un passo che dice: “... *se esami un uomo per malattia del cuore, egli si lamenta per dolore al braccio, al petto e ad una parte del cuore...*”.

Da qui ha inizio il lungo cammino che ci porterà alla descrizione dell'infarto nel 1912 da trombosi coronarica da parte di James Herrick, alla successiva nascita delle prime Unità coronariche nel 1962 per opera di Desmond Julian e le più moderne Chest Pain Unit nel 1981.

La ricerca continua a valutare nuovi aspetti che possano portare al rinvenimento di nuove strategie per ridurre la mortalità causata da questa malattia.

Background e obiettivi. L'angina preinfartuale (intesa come angina comparsa nelle 24 ore precedenti l'infarto miocardico acuto) conferisce una protezione al miocardio riducendo le dimensioni dell'infarto, e limitando il rimodellamento ventricolare sinistro.

Lo scopo di questo studio è valutare i pazienti che si presentano con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST, e in particolare alcuni sottogruppi, confrontando i pazienti con angina preinfartuale (API+) e quelli senza (API-) per quanto riguarda la funzione ventricolare, il volume telediastolico e gli outcome clinici intraospedalieri e a distanza di un anno, per poter valutare se gli eventuali effetti protettivi presenti durante la degenza si mantengano anche nel tempo.

Metodi e risultati. Abbiamo valutato in un arco temporale di due anni 448 pazienti consecutivi ricoverati in Unità Coronarica per sindrome

coronarica acuta con ST sopraslivellato (SCA ST sopra) indipendentemente dal trattamento ricevuto. Di questi abbiamo poi analizzato più approfonditamente un sottogruppo omogeneo, che presentava lesione emodinamicamente significativa su ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

Di questi pazienti è stato eseguito un follow-up clinico ed ecocardiografico ad un anno.

Sono stati esclusi dal presente lavoro pazienti arruolati per altri studi.

La nostra popolazione risultava così suddivisa: 112 pazienti, corrispondenti al 25 %, avevano presentato angina pre-infartuale (API+) nelle 24 ore precedenti l'infarto miocardico, i restanti 336 (75 %) non avevano avuto episodi anginosi nelle ultime 24 ore (API-). I due gruppi confrontati (API+ vs API-) fra di loro non hanno dimostrato differenze significative per quanto riguardava l'età, il sesso, i fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete, familiarità per coronaropatia, fumo). I due gruppi sono stati confrontati per quanto riguarda il trattamento ed è risultato che il gruppo API+ era stato trattato più frequentemente con angioplastica primaria rispetto al gruppo API- (88% vs 79% con $p=0.025$).

Per quanto riguarda l'outcome intraospedaliero nel gruppo API+ rispetto a quello API- è risultata significativamente ridotta la durata della degenza (9 ± 4 giorni vs 11 ± 9 giorni con $p=0.004$), la presenza di aritmie (20% vs 32% con $p= 0.015$), la presenza di scompenso (6% vs 14% con $p=0.035$) e per quanto riguarda i dati ecocardiografici: la funzione ventricolare era migliore nel gruppo API+ (frazione di eiezione $51\pm 7\%$ vs $48\pm 9\%$ con $p= 0.003$) in corrispondenza di un minor volume telediastolico (58 ± 11 ml/m² vs 62 ± 17 ml/m² con $p = 0.005$).

Nel follow up ad un anno è risultato significativamente ridotto il numero di ricoveri in altro reparto (15% vs 25% con $p=0.04$), non vi è

significatività statistica per quanto riguarda gli altri parametri valutati tra outcome e angina pre IMA anche se sono suggestivi di una migliore prognosi nel caso di angina pre IMA (sopravvivenza ad un anno API+ 98% vs API- 93%).

Considerando i noti vantaggi legati alla rivascolarizzazione con angioplastica primaria e pensando che questi potessero offuscare i vantaggi legati all'angina-preinfartuale, abbiamo valutato un sottogruppo particolarmente omogeneo di 277 pazienti che avevano come caratteristica una lesione critica su discendente anteriore. Di questi il 30% aveva presentato API+, mentre il restante 70% era API-. Anche in questo gruppo non vi erano differenze significative per quanto riguardava età, sesso, fattori di rischio associati (ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia, familiarità per coronaropatia, fumo) e malattie concomitanti (insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva).

Non risultavano differenze significative per quanto riguarda il trattamento ricevuto, mentre si confermavano i dati di miglior prognosi intraospedaliera nel gruppo API+ rispetto a quello API- con ridotta degenza ospedaliera (9 ± 4 giorni vs 13 ± 10 giorni, con $p=0.01$), la presenza di aritmie (20% vs 32% con $p=0.03$), la presenza di scompenso (7% vs 17% con $p=0.029$) e anche per quanto riguarda i dati ecocardiografici: la funzione ventricolare era maggiore nel gruppo API+ (frazione d'eiezione $50 \pm 8\%$ vs $46 \pm 9\%$ con $p=0.00$) in corrispondenza di un minor volume telediastolico (59 ± 12 ml/m² vs 64 ± 18 ml/m² con $p=0.018$).

Nel follow up ad un anno la sopravvivenza non presentava differenze statisticamente significative nei due gruppi (API+ 97% vs API- 94%), mentre si manteneva una miglior frazione di eiezione ($52 \pm 9\%$ vs 48 ± 9

% con $p = 0.010$) senza differenze significative per quanto riguarda il volume telediastolico (67 ± 16 ml/m² vs 69 ± 18 ml/m²).

All'analisi multivariata l'angina pre-infartuale risultava predittore indipendente di minor presenza di aritmie (OR 0.48 con 95%CI 0.25-0.93, $p=0.03$), minori episodi di scompenso (OR 0.33 con 95%CI 0.12-0.91, $p=0.03$) e ridotta degenza (degenza ridotta di -2.62 ± 1.21 giorni con $p=0.03$). Risultava protettiva anche per quanto riguarda i dati ecocardiografici ottenuti in dimissione con miglior funzione ventricolare (frazione di eiezione aumentata di 3.21 ± 1.14 % con $p=0.01$), e minor volume telediastolico (volume telediastolico ridotto di -5.20 ± 2.26 ml/m² con $p=0.02$). L'analisi multivariata dei dati ottenuti nel follow up ha dimostrato come si mantenga predittore di migliore funzione ventricolare anche nell'ecocardiogramma eseguito ad 1 anno (frazione di eiezione aumentata 2.96 ± 1.44 % con $p=0.03$).

Per quanto riguarda il follow up clinico ad 1 anno abbiamo visto che la presenza di angina pre-infartuale ha svolto un ruolo protettivo per quanto riguarda nuovi episodi di sindrome coronarica acuta (6 casi vs 22, OR 0.27) e per episodi di scompenso cardiaco (0 casi vs 5).

Conclusioni. L'angina pre-infartuale risulta avere un effetto protettivo certo per quanto riguarda l'outcome intraospedaliero, in quanto porta ad una minor presenza di aritmie, minori episodi di scompenso e minori giorni di degenza, inoltre i pazienti API+ hanno a parità di trattamento una migliore funzione ventricolare con minor volume telediastolico rispetto ai pazienti API-.

Per quanto riguarda il follow up ad un anno la funzione ventricolare risulta migliore nel gruppo API+ e i nostri dati mostrano un ruolo protettivo dell'angina pre-infartuale anche per quanto riguarda nuovi episodi di sindrome coronarica acuta e nuovi episodi di scompenso.

2. Summary

Historical Background “Angina pectoris” has been known since in ancient Egyptian time. Ebers Papyrus (1500 BC) wrote in a passage “... *If you examine a man for heart disease, he complains of pain in the arm, chest and part of the heart*”.

This is the beginning of the long journey that takes us to the 1912 description of the myocardial infarction by coronary thrombosis by James Herrick, the 1962 subsequent birth of the first coronary care unit by Desmond Julian and finally in 1981 to the most modern Chest Pain Unit.

Research continues to evaluate new aspects that could lead to the discovery of new strategies to reduce mortality rate of this disease.

Background and aims Preinfarction angina (defined as angina onset within 24 hours from the myocardial infarction) gives protection to the myocardium by reducing infarct size, and limiting left ventricular remodeling.

The purpose of this study was to evaluate patients with acute coronary syndrome with ST elevation, and in particular subgroups. We compared patients with preinfarction angina (API+) to those without preinfarction angina (API-) with regard to ventricular function, end-diastolic volume and in-hospital clinical outcome. All these patients are followed up for one year under echocardiography and clinical settings, in order to assess whether any protective effects that are present during the hospital stay persist after one year.

Methods and results We evaluated over a period of two years 448 consecutive patients admitted to the Coronary Care Unit for acute

coronary syndrome with ST elevation. Regardless of treatment received, of these patients we analyzed in greater detail a homogeneous subgroup, which had a significant lesion on left anterior descending coronary artery.

Of these patients we performed a clinical and echocardiographic follow-up to a year.

This study excluded patients enrolled in other studies.

Our population was divided as follows: 112 patients, representing 25%, had suffered preinfarction angina (API +) within 24 hours from myocardial infarction, the remaining 336 (75%) had had no angina in the last 24 hours (API-). The two groups compared (API + versus API-) showed no significant differences in age, sex, risk factors (hypertension, high cholesterol, diabetes, family history of coronary artery disease, smoking). With regard to the treatment we found that the API + group had been treated more frequently with primary angioplasty compared to the API- group (88% vs 79%, $p = 0.025$).

With regard to the in-hospital outcome group API+ compared to API- had a significantly reduced length of stay (9 ± 4 days vs 11 ± 9 days, $p = 0.004$), lower presence of arrhythmias (20% vs 32%, $p = 0.015$), less presence of heart failure (6% vs 14%, $p = 0.035$) and with regard to data echocardiography: ventricular function was better in group API + (ejection fraction 51 ± 7 % vs 48 ± 9 %, $p = 0.003$) in correspondence to a lower end-diastolic volume (58 ± 11 ml/m² vs 62 ± 17 ml/m², $p = 0.005$)

In a one year clinic follow up the number of admissions in other departments was significantly reduced (15% vs 25% $p = 0.04$) in the group API+, there is no statistical difference regarding the other parameters evaluated between outcome and preinfarction angina even if

they are suggestive of a better prognosis in presence of the latter (one year survival 98% in API+ vs 93% in API-).

So, considering the well known benefits of revascularization with primary angioplasty and thinking that they may cover the benefits of preinfarction angina, we evaluated a very homogeneous subgroup of 277 patients who had a critical lesion on the left anterior descending coronary artery. Of these, 30% was API +, while the remaining 70% were API-. There were no significant differences with regard to clinical variables.

There were no significant differences with regard to the treatment received, while confirming the data of better in-hospital prognosis of group API + compared to API- with reduced hospital stay (9 ± 4 days vs 13 ± 10 days, $p = 0.01$), a lower presence of arrhythmias (20% vs 32%, $p = 0.03$), less presence of heart failure (7% vs 17%, $p = 0.029$) and also with regard to echocardiography: ventricular function was greater in the API + ($50 \pm 8\%$ vs $46 \pm 9\%$, $p = 0.00$) at a lower end-diastolic volume (59 ± 12 ml/m² vs 64 ± 18 ml/m², $p = 0.018$).

Survival at one year did not differ significantly in the two groups (API + 97% vs API- 94%), it remained an improved ejection fraction ($52 \pm 9\%$ vs $48 \pm 9\%$, $p = 0.010$) without significant differences in relation to the end-diastolic volume (67 ± 16 ml/m² vs 69 ± 18 ml/m²).

Preinfarction angina by multivariate analysis was an independent predictor of lower presence of arrhythmias (OR 0.48 with 95% CI 0.25-0.93, $p = 0.03$), fewer episodes of heart failure (OR 0.33 with 95% CI 0.12-0.91, $p = 0.03$) and reduced hospital stay (in-hospital decreased of -2.62 ± 1.21 days, $p = 0.03$).

Concerning to the echocardiographic data obtained at the discharge preinfarction angina was also protective, with better ventricular function (higher left ventricular ejection fraction $3.21 \pm 1.14\%$, $p = 0.01$), and

reduced diastolic volume (decreased end diastolic volume -5.20 ± 2.26 ml/m², $p = 0.02$). Multivariate analysis of the data obtained during the follow up has shown a better ventricular function also at the echocardiography performed at 1 year (2.96 ± 1.44 , $p = 0.03$).

At the clinical follow-up at one year we have seen that the presence of preinfarction angina has played a protective role with regard to new episodes of acute coronary syndrome (6 cases vs. 22, OR 0.27) and episodes of heart failure (0 cases vs 5).

Conclusions Preinfarction angina has a certain protective effect with regard to in-hospital outcome, as it is associated with a lower presence of arrhythmias, fewer episodes of heart failure and reduced hospitalization, API+ patients, in despite of equal treatment, also have better systolic ventricular function with less volume than API- patient .

At the echocardiography obtained during the follow up ventricular function is improved in the API + group and our data show a protective role of preinfarction angina even with regard to new episodes of acute coronary syndrome and new episodes of heart failure.

3. L'angina di petto: uno sguardo al passato

“il cuore gli si tramortì nel petto ed egli rimase come una pietra. Dieci giorni dopo il Signore colpì Nadab ed egli morì”

1 Sam 25: 37,38

L'angina pectoris era nota già al tempo degli egizi e una breve descrizione della malattia si trova nel papiro di Ebers (1500 a.C.) in un passo che dice "...se esami un uomo per malattia del cuore, egli si lamenta per dolore al braccio, al petto e ad una parte del cuore..." (1).

Descrizioni riguardanti il dolore toracico si trovano anche nei testi di Ippocrate che scriveva "esistono angine assai orribili e che si manifestano rapidissimamente, le quali non presentano alcunché di visibile né nelle fauci né nel collo e costringono la respirazione a collo eretto. Queste sicuramente soffocano nello stesso giorno o medesimamente nel secondo o anche nel terzo o quarto" (2,3) e perfino Seneca ne parlava nelle sue lettere essendone lui stesso probabilmente affetto (4).

E' interessante sapere che circa 150 anni prima di Ippocrate, in India, Sushruta il famoso chirurgo di Benares, che praticava ed insegnava la medicina nel 600 a.C., descriveva l' "*Hritshoola*" (che significa dolore cardiaco) nel suo famoso trattato "Sushruta Samhita" come un dolore toracico che è precordiale, transitorio, da sforzo, da emozione e che recede con il riposo, la descrizione che fa è molto acuta anche se nei suoi scritti non usò mai il termine angina (5).

Abbiamo alcuni riferimenti alla descrizione dell'angina nei testi di Celio Aureliano che tenta anche di chiarire la sede interessata da questa malattia precisando che esiste una patologia strettamente cardiaca e una extra-cardiaca (3). Per un lungo periodo storico, in ogni caso, il dolore

toracico non suscitò l'interesse medico, e nel '500 Andrea Vesalio considerava “una sensazione di tristezza e dolore al cuore” (6) associato a malattia cardiaca, ma nonostante questo, lui e i suoi contemporanei non riuscirono a dimostrarlo.

Ironia della sorte ma sembra che la prima descrizione dell'angina pectoris non sia stata fatta da un medico, ma da Edward Hyde, conte di Clarendon (1609-1674) quando nella sua biografia “Life of Edward, Earl of Clarendon” raccontava della malattia del padre e della sua morte improvvisa a causa di questa.

Harvey nel 1649 descrisse una paziente con sintomi altamente suggestivi per malattia coronarica (7), ma il termine Angina Pectoris fu proposto il 21 luglio del 1768 da William Heberden (Fig.1) durante la lettura della sua relazione al Royal College of Physicians di Londra.



Fig. 1- William Heberden (1710-1801) (tratto da Signorelli S et al, 2003) (3) .

Il testo fu poi pubblicato nel 1772 (8,9), alcuni passi sono molto suggestivi:

“(...) there is a disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms, considerable for the kind of danger belonging to it, and not extremely rare, which deserves to be mentioned more at length. The seat of it, and sense of strangling, and anxiety with which it is attended, may make it not improperly be called angina pectoris.

They who are afflicted with it are seized while they are walking (more especially if it be up hill, and soon after eating) with a painful and most disagreeable sensation in the breast, which seems as if it would extinguish life, if it were to increase or continue; but the moment they stand still, all this uneasiness vanishes.” (8) (Fig.2)

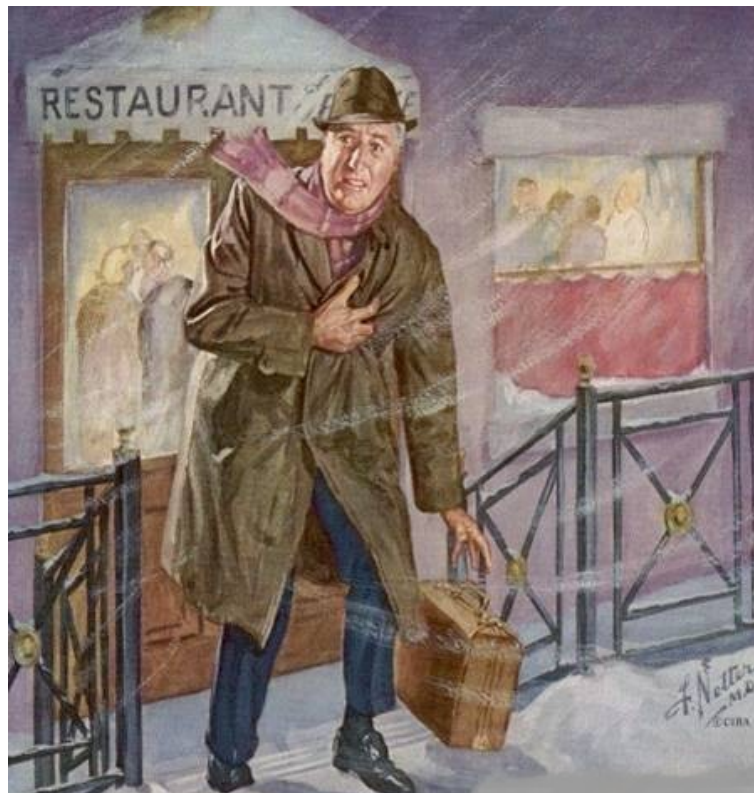


Fig. 2. Rappresentazione dell'angina pectoris (tratto da Netter FH, 1978) (10)

Heberden descrisse 20 casi “of disorder of the Breast” che aveva avuto modo di osservare nella sua professione di medico.

Nella sua relazione illustrò che:

“The angina pectoris, as far as I have been able to investigate, belongs to the class of spasmodic, not inflammatory complaints, For,

In the 1st place, the access and the recess of the fit is sudden.

2dly, There are long intervals of perfect health.

3dly, Wine, and spirituous liquors, and opium afford considerable relief.

4thly, It is increased by disturbance of the mind.

5thly, It continues many years without any other injury to the health.

6thly, In the beginning it is not brought on by riding on horseback, or in a carriage, as is usual in diseases arising from scirrhus or inflammation.

7thly, During the fit the pulse is not quickened.

Lastly, Its attacks are often after the first sleep, which is a circumstance common to many spasmodic disorders.” (8)

Gli otto criteri utilizzati da Heberden per descrivere l’angina non risulterebbero fuori luogo neppure in una revisione moderna. La sua descrizione dell’attacco coronarico risultava molto completa ed accurata, individuò tutte le forme di angina pectoris da quelle più comuni, da sforzo, spontanea, ingravescente, post-prandiale, da decubito, da freddo, a quelle rare e atipiche come l’angina da primo sforzo (che scompare proseguendo la marcia) e quella da accovacciamento.

In un capitolo del suo successivo testo “commentaries on the history and cure of diseases” scritto nel 1782, ma pubblicato postumo nel 1802, egli aggiungeva altri 80 casi (11).

Diede la perfetta raffigurazione dell'angina senza però individuarne l'esatta eziopatogenesi, probabilmente perchè, come lui stesso diceva, l'esito della malattia era la morte improvvisa, e spesso veniva a sapere della morte dei pazienti che aveva seguito a sepoltura avvenuta, pertanto non era possibile l'esame autoptico (8,12).

In ogni caso non era nota la fisiopatologia coronarica, in quanto le coronarie nella metà del '700 non avevano ancora destato l'interesse medico.

La sua pubblicazione ebbe molta risonanza, tanto è che ricevette una lettera da un “anonimo corrispondente” che, con molta proprietà di termini e di espressioni, si dichiarava affetto da angina pectoris e, sulla base delle relazioni di Heberden presupponendo inevitabile la sua morte a breve, metteva a disposizione il proprio corpo per un esame autoptico, nella speranza che potesse avere qualche valore nel chiarire le cause di questa malattia (12). L'autopsia venne condotta da John Hunter, prestigioso Chirurgo ed Anatomico-patologo di Londra (noto per essere stato fautore della necessità di fondare la [chirurgia](#) sulla [ricerca](#) e sulla [sperimentazione](#)) e maestro di Edward Jenner, che non riuscì però a trovare nessuna causa evidente della morte, anche se più tardi Jenner rivelò che le coronarie del paziente non erano state esaminate (13,14).

Spetterà proprio a Jenner il merito di aver ricondotto l'origine dell'angina pectoris alle coronarie (14-16).

Nel 1785 scrisse a Caleb Hillier Parry descrivendogli la dissezione di un suo paziente sofferente di angina dicendogli che le coronarie erano completamente ossificate (fenomeno già minuziosamente descritto da Morgagni nel 1761) (13,17).

Jenner era sicuro che l'angina dipendesse dallo stato coronarico, e ne abbiamo testimonianza dalle sue lettere, ma venne frenato dalla pubblicazione delle sue scoperte poichè il suo stesso mentore, John Hunter, ne soffriva e aveva paura di poterlo preoccupare dato che non esisteva cura e che l'esito finale era inevitabilmente la morte improvvisa.

Parry nel 1799 pubblicò un libro intitolato "An inquiry into the Symptoms and Causes of Syncope Anginosa" (13) nel quale, riportando le lettere di Jenner, scriveva che alla base dell'angina c'era una perdita di forza del muscolo cardiaco e che all'origine di questa perdita c'era "l'ossificazione" delle coronarie.

Le quattro conclusioni maggiori che lo portavano a fare deduzioni sulla natura e la causa dell'angina erano:

"I. That it is a case of Syncope, preceded by a notable anxiety or pain in the region of the heart.

II. That so far as the most accurate observation has hitherto gone, the tendency to this disorder arises from malorganization in the heart itself.

III. That this malorganization acts by diminishing the energy of the heart.

IV. That the chief symptoms of the disease are the effect of blood retarded and accumulated in the cavities of the heart and neighbouring large vessels."

Parry correlò quindi l'angina al ridotto flusso coronarico dovuto all'ostruzione coronarica e alla ridotta produzione di energia (13,17), trovando la correlazione anatomo-patologica predisponente la malattia anginosa.

Il diciottesimo secolo fu quindi un periodo caratterizzato da numerose scoperte, si registrarono numerosi successi riguardanti gli aspetti clinici della malattia aterosclerotica coronarica.

Nel 1707 Giovanni Maria Lancisi, uomo dai molteplici interessi, medico, anatomista e studioso della storia della medicina, pubblicò il primo trattato sulla morte improvvisa “ De subitaneis mortibus, libre duo” nel quale riportava la descrizione di cinque riscontri autoptici (18).

Lancisi era molto interessato alla correlazione tra reperti anatomicopatologici autoptici e la presentazione clinica.

Nei suoi scritti venne dedicato poco spazio all'esposizione del dolore toracico ed è elencato come terza causa nella lista dei sintomi associati alla morte improvvisa.

Fu nel 1842 che Marshall Hall arrivò alla conclusione che la causa della morte improvvisa nei pazienti con angina pectoris o sincope anginosa era il risultato dell'interruzione del flusso coronarico (19,20). Hall disse che l'ossificazione delle coronarie era una causa frequente di sincope e morte.

Passarono quasi 150 anni prima che dalla pubblicazione della descrizione clinica dell'angina di Heberden si arrivasse alla descrizione della trombosi coronarica nel 1910 da parte di Obrastzow e Straschesko (21) e la diagnosi clinica di infarto miocardico acuto associata a trombosi coronarica come entità distinta dall'angina con Herrick nel 1912 (22).

Nel 1910 Obrastzow e Straschesko nel loro articolo riguardante la trombosi coronarica riportavano che “la diagnosi differenziale della trombosi coronarica dall'angina pectoris è data dalla presenza dello stato anginoso con la trombosi coronarica e dalla sua assenza quando esistano isolati attacchi di angina pectoris” (21, 23).

Le rivelazioni dei due studiosi russi erano note e condivise da James Herrick (Fig. 3) che nello stesso anno espose ai membri della associazione medica americana le sue deduzioni sulla malattia coronarica dichiarando che, anche se questa aveva una prognosi severa, non necessariamente comportava la morte in quanto “poteva essere differita per anni, ed eccezionalmente ci poteva anche essere un recupero” (24).

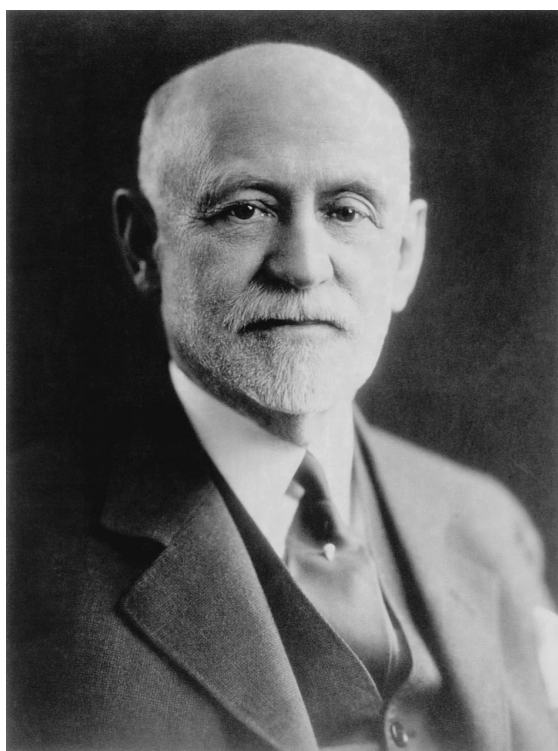


Fig. 3- James B. Herrick (1861–1954) (tratta da James TN, 2000) (25).

Nel 1912 in seguito alla valutazione di numerosi casi clinici, nei quali c'era stato il riscontro autoptico, attraverso esperimenti animali e da studi anatomici da lui stesso eseguiti, riepilogò le sue argomentazioni, pubblicando il noto articolo “Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries” sul Journal of the American Medical Association. Herrick arrivò alla conclusione che la trombosi coronarica non comportava inevitabilmente la morte e che le sue manifestazioni

cliniche dipendevano dalla sede, dalla localizzazione e dal numero di vasi occlusi (22).

L'applicazione di una tecnica relativamente nuova quale l'elettrocardiogramma, (scoperto da William Einthoven e Thomas Lewis e introdotto in America da Alfred Cohn nel 1909) attraverso la sua applicazione a cani con legatura coronarica sperimentale e soprattutto con la registrazione eseguita su di un paziente a cui venne riscontrata una trombosi coronarica autoptica, divenne la prova più convincente dell'evento clinico descritto da Herrick come infarto miocardico acuto (23,26).

Finalmente la malattia coronarica iniziava a destare l'interesse medico, probabilmente per il fatto che non veniva più vista solo come una patologia con un'ineluttabile fine.

Nel 1929 venne pubblicato da Samuel Levine il primo libro interamente dedicato alla trombosi coronarica, nel quale l'autore descriveva una serie di 145 pazienti con infarto miocardico acuto evidenziando la frequenza ed il rischio delle aritmie ventricolari (27,28). L'autore inoltre sottolineò l'importanza nel riconoscere tali aritmie eventualmente anche attraverso l'addestramento delle infermiere, anticipando quello che sarebbe avvenuto negli anni successivi con la nascita delle unità coronariche.

A metà del 20 secolo divenne evidente come l'infarto miocardico acuto fosse divenuta la più comune causa di morte del mondo industrializzato. Le aritmie ventricolari venivano prevenute, per quanto possibile, con la terapia medica fino al 1947 quando venne pubblicato il primo caso di defibrillazione a torace aperto su fibrillazione ventricolare avvenuta durante un intervento su di un ragazzo di 14 anni da parte di Beck e colleghi, nove anni dopo lo stesso gruppo sperimentò la stessa tecnica

mediante toracotomia proprio su di un medico di 65 anni con infarto miocardico acuto (29,30).

Queste due pubblicazioni fecero sì che venissero addestrati molti chirurghi ad eseguire la toracotomia d'urgenza per eseguire il massaggio cardiaco diretto e la defibrillazione.

Zoll introdusse il defibrillatore esterno nel 1956 (31) e pochi anni dopo venne riportata da parte di Kouwenhoven e colleghi la prima esperienza di massaggio cardiaco esterno su 20 pazienti con una percentuale di sopravvivenza del 70% (32).

Furono proprio queste scoperte che comportarono l'interesse per la cura intensiva dell'infarto miocardico acuto e nel 1961 per la prima volta venne introdotto il concetto di cure intensive cardiologiche da parte di Desmond Julian (33, 34). La sua visione si basava su quattro principi: il monitoraggio elettrocardiografico continuo con allarmi per le aritmie, la rianimazione cardiopolmonare con defibrillatore cardiaco esterno, il ricovero dei pazienti con infarto miocardico in un'area dell'ospedale dedicata con personale addestrato, disponibilità di farmaci ed equipaggiamento specifico e la capacità di infermiere addestrate ad iniziare una rianimazione cardiopolmonare (33).

Finalmente nel 1962, più o meno in contemporanea, nascono le prime unità di cura coronarica con Meltzer a Philadelphia, Brown a Toronto e Day in Kansas (35), e spetta proprio a Day coniare il termine di "Coronary Care Unit" (36).

Le prime esperienze vennero pubblicate un anno più tardi. Inizialmente le unità coronariche non mostrarono una riduzione della mortalità nella misura sperata, probabilmente questo era legato al ritardo che ci voleva nell'applicare il protocollo di rianimazione cardiopolmonare, ed è a questo punto che Day introduce il carrello per l'emergenza equipaggiato con un defibrillatore e pacemaker esterno (37,38).

Nel 1967 Killip e Kimball descrivono la loro esperienza nel trattare l'infarto miocardico acuto su 250 pazienti in Unità coronarica e ribadiscono l'importanza di un'unità specializzata portando a dimostrazione il fatto che erano riusciti a ridurre la mortalità di circa il 20% trattando i pazienti nel loro reparto (39,40).

Meltzer e Kitchell, nel 10° anniversario della nascita delle Unità Coronariche, prepararono una review nella quale sottolinearono cinque fasi che si erano dimostrate essenziali per il loro sviluppo: la fase della rianimazione, la fase del controllo delle aritmie, la fase del rilievo e del trattamento dello scompenso cardiaco, la fase del trattamento fuori dall'ospedale e la prevenzione della morte improvvisa (41), a queste Norris aggiunse una sesta fase necessaria a limitare l'estensione infartuale (42).

Negli anni successivi si è assistito all'evolversi di nuove strategie terapeutiche per la cura dell'infarto miocardico quali la terapia fibrinolitica introdotta da Chazow (43) e successivamente la rivascolarizzazione percutanea (Gruentzig nel 1977) (44) che tutt'ora riveste un ruolo chiave, come risultato abbiamo ottenuto un'ulteriore riduzione degli eventi fatali. Dai lavori di Chazow e con l'introduzione delle ambulanze, ad opera di Pantridge nel 1966, con personale addestrato ed equipaggiate con monitor elettrocardiografico, farmaci e defibrillatore, era assolutamente chiaro come un trattamento rapido ed appropriato riducesse le dimensioni infartuali (45), nonostante questo la mortalità per malattia coronarica resta ancora elevata ed in particolar modo per quei pazienti nei quali non viene prontamente riconosciuta. C'è una percentuale che varia dal 2 al 5% di paziente erroneamente dimessi senza corretto riconoscimento di sindrome coronarica acuta (46).

I pazienti con infarto miocardico non diagnosticato e dimessi dal pronto soccorso hanno una mortalità del 25%, che è almeno il doppio rispetto a quanto ci aspettiamo nei pazienti ricoverati (47). Ed è proprio per questo motivo che negli ultimi anni sta prendendo piede una struttura specifica dove valutare e monitorare i pazienti con dolore toracico, questa è nota come Chest Pain Unit (CPU), ed è stata per la prima volta teorizzata da Raymond Bahr nel 1981 a Baltimora (48).

Le CPU oltre ad identificare i pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta avrebbero anche il ruolo di evitare i ricoveri inappropriati nelle unità coronariche e di dimettere precocemente i pazienti che non presentano una patologia ad elevato rischio di mortalità (49-51).

Ci vorranno altri studi per valutare lo spazio da dedicare alle CPU e stabilire se il loro ruolo possa essere rilevante, quanto quello delle Unità coronariche, nella riduzione della mortalità della malattia cardiovascolare.

4. Il preconditionamento ischemico

La malattia coronarica è la principale causa di morte nel mondo industrializzato. La sua maggior manifestazione fisiopatologica è rappresentata dall'infarto miocardico, un evento causato dalla rottura di una placca aterosclerotica instabile che porta ad una occlusione trombotica coronarica. L'infarto miocardico necessita di una immediata rivascularizzazione tramite trombolisi o angioplastica percutanea o attraverso una rivascularizzazione chirurgica emergente. Il danno che si realizza avviene attraverso due differenti meccanismi, uno direttamente legato all'ischemia, l'altro nella fase di riperfusione (danno da riperfusione), con alterazioni strutturali e funzionali che coinvolgono anche il microcircolo oltre alle cellule cardiache (52,53). Nel miocardio sottoposto ad ischemia e riperfusione la morte cellulare può avvenire sia per necrosi sia per apoptosi. Mentre la necrosi può essere causata sia dall'ischemia che dalla riperfusione, l'apoptosi è indotta soprattutto dalla riperfusione (54).

Nonostante il raggiungimento di terapie mediche ottimali, la mortalità per malattia coronarica rimane alta e, per migliorare gli outcome clinici di questo gruppo di pazienti, sono necessari sistemi terapeutici innovativi che possano limitare queste forme di danno. A questo proposito stanno emergendo nuove strategie che limitano il danno cardiaco, preservando la funzionalità ventricolare sinistra e, potenzialmente, migliorando la morbilità e la mortalità dei pazienti con malattia coronarica. Esse sfruttano la capacità endogena di adattamento esercitata dalle cellule miocardiche, che consente loro di prolungare la sopravvivenza in corso di una grave o totale assenza di ossigeno, e di proteggersi anche dal danno da riperfusione. Numerosi studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato come l'induzione di brevi episodi ischemici non letali, precedenti una prolungata

occlusione coronarica, e la successiva riperfusione riducono significativamente le dimensioni infartuali (55-57). Questo effetto è noto come “precondizionamento ischemico”.

Murry e colleghi (55) per primi introdussero il concetto di precondizionamento. In uno studio del 1986, attraverso un modello sperimentale su cani anestetizzati, sottoposti alla legatura dell’arteria circonflessa per 40 minuti seguita da riperfusione, dimostrarono una notevole riduzione dell’estensione di necrosi miocardica quando i cani ricevevano prima dell’occlusione prolungata quattro episodi di ischemia di cinque minuti intervallati da cinque minuti di riperfusione. L’area infartuata del gruppo pre-condizionato mostrava un’area infartuale pari al 25% di quella rilevata nei controlli (cani con l’occlusione coronarica diretta), questo nonostante il fatto che il gruppo pre-condizionato venisse sottoposto in totale ad venti minuti aggiuntivi di ischemia (Fig.4).

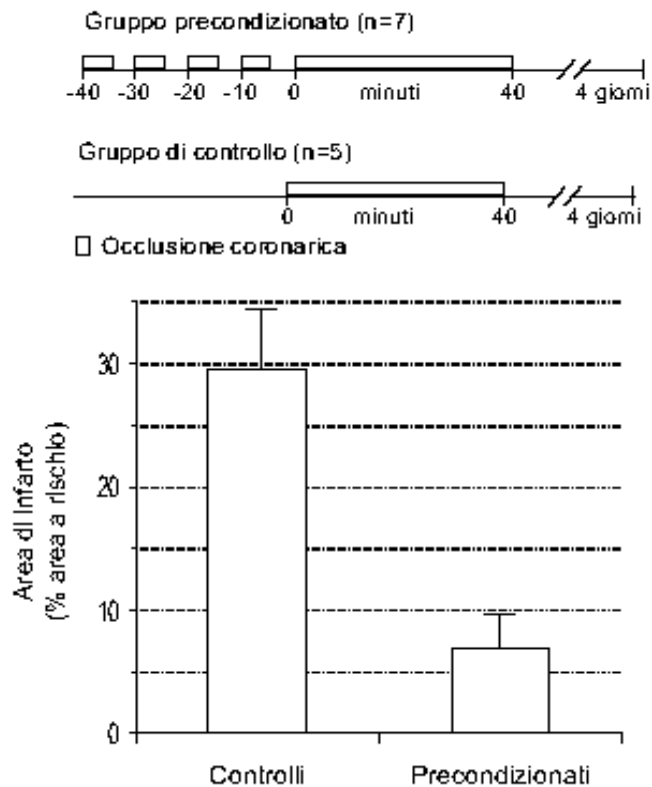


Fig. 4- Protocollo e risultati dello studio di Murry et al.
(tratto da Lamendola et al, 2009) (58)

L'effetto osservato appariva indipendente dal flusso collaterale. Infatti anche in cani con un ridotto flusso collaterale l'estensione infartuale era ridotta quando trattati con pre-condizionamento.

Murry et al (55) avevano anche visto che i benefici del preconditionamento non erano più presenti se la durata degli episodi ischemici indotti era maggiormente prolungata o se non veniva istituita un'adeguata riperfusione.

Il preconditionamento può quindi essere definito come un rapido fenomeno di adattamento in risposta a brevi episodi di ischemia subletale, capace di determinare un effetto protettivo nei confronti del danno indotto, da un successivo, più prolungato, evento ischemico.

I meccanismi del preconditionamento ischemico sono complessi e non sono ancora stati completamente chiariti. Diverse sono le ipotesi che cercano di spiegare i meccanismi protettivi alla base di questo fenomeno. Un'ipotesi si basa sull'apertura di circoli collaterali dopo breve ischemia, tuttavia l'effetto protettivo non può essere spiegato semplicemente da questo, dato che la protezione è presente, a livello sperimentale, indipendentemente dal grado di flusso collaterale (55).

Un'altra ipotesi è legata al fenomeno dello stunning. E' noto come brevi episodi ischemici possano determinare uno stunning regionale, ed è stato appunto ipotizzato che la minor richiesta metabolica risultante in queste aree sia alla base della riduzione dell'estensione della necrosi durante l'ischemia. In realtà è stato dimostrato come il grado di stunning non sia correlato al grado di protezione (59) e come una volta abolito il fenomeno di stunning con infusione di dobutamina non venga meno l'effetto protettivo (60).

Inoltre lo stunning è caratterizzato da un prolungato recupero della funzione contrattile miocardica (Fig. 5).

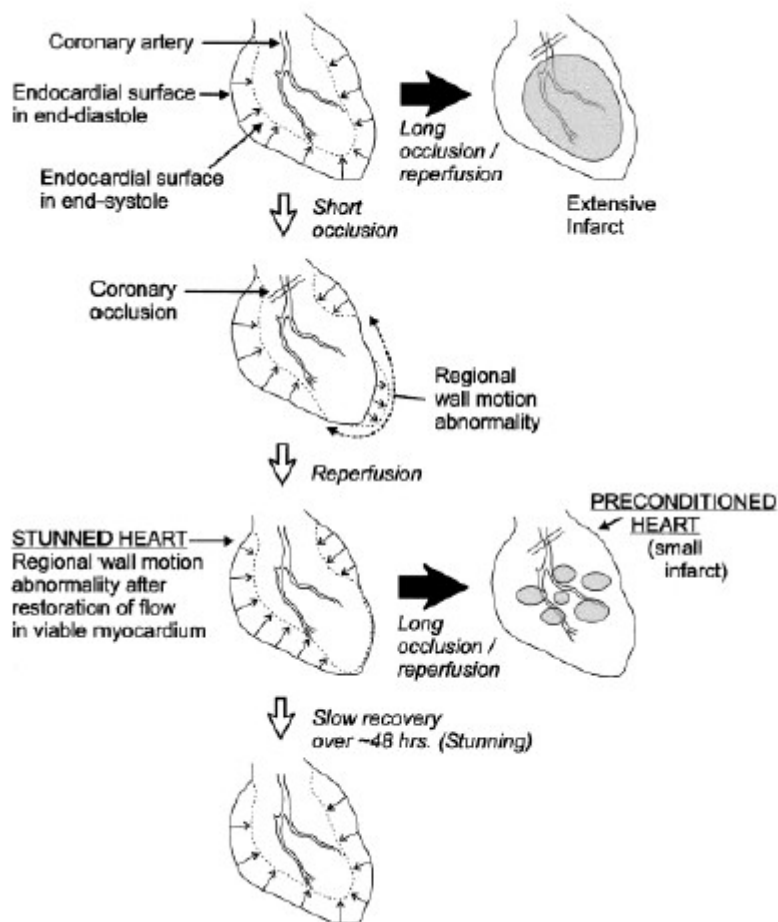


Fig. 5- Rappresentazione del fenomeno di stunning e di preconditionamento (tratto da Kloner R e Jennings R, 2001) (61).

Quello che è chiaro è che il fenomeno di preconditionamento viene innescato dall'ischemia, si determina a livello miocitario, è associato ad una riduzione dell'acidosi intracellulare durante ischemia e ad un minor tasso di deplezione di ATP. Il risultato finale è un ritardo della morte cellulare.

I segnali intracellulari della trasduzione alla base del fenomeno non sono ancora stati ben chiariti, tra i mediatori coinvolti ci sono i recettori adenosinici, i canali del potassio ATP-dipendenti e una specifica isoforma di proteinchinasi C (isoforma epsilon PKC) (61,62).

La protezione conferita da questa cascata di eventi è caratterizzata da una curva temporale bifasica. Esiste una prima fase chiamata “classica o precoce” che agisce nelle prime due ore dallo stimolo preconditionante, questa è seguita da una seconda finestra temporale chiamata anche fase “ritardata” che compare a 24 ore dallo stimolo ischemico e conferisce una protezione all’incirca per 48-72 ore (63), questa, sebbene meno efficace del preconditionamento ischemico precoce, diminuisce l’area di necrosi di circa il 25% (64), e può associarsi ad una riduzione dello stunning miocardico post-ischemico (65). La fase di preconditionamento precoce potrebbe in parte spiegare il fenomeno della tolleranza all’angina, il cosiddetto “warm-up”, per il quale, nei pazienti con angina da sforzo, continuando l’esercizio fisico diminuisce la severità dei sintomi.

La seconda fase è di maggior durata rispetto a quella del preconditionamento classico ed è legata all’espressione di nuove proteine citoprotettive quali le “heat shock proteins” ed enzimi antiossidanti, probabilmente come risultato di modificazioni genomiche (63).

La comparsa di un gran numero di nuovi prodotti genici, inclusi protooncogeni e proteine regolatrici, così come i rimaneggiamenti post-traduzionali delle proteine, potrebbero essere stimolati, dopo applicazione dello stimolo ischemico subletale, come parte della risposta allo stress ed anche come conseguenza dell’attivazione di vie metaboliche stimulate dal rilascio locale di mediatori paracrini durante il preconditionamento (63).

I meccanismi molecolari e gli effetti ottenuti a livello cellulare e clinico coinvolti nel preconditionamento sono in continua fase di studio, in una recente review Granfeld et al (66) ne analizzano i vari aspetti, riassumendone e trattandone in dettaglio le conseguenze cellulari e fisiologiche, Fig. 6.

	IPC
Physiological effect	
Reduces infarct size	+
Reduces stunning	+
Reduces apoptosis	+
Reduces tissue oedema	+
Reduces vascular injury	+
Endothelial dysfunction	+
Blood flow defects	+
Delays washout of adenosine	-
Cellular and subcellular effects inhibits	
PMN accumulation	+
PMN adherence to EC	+
EC activation	+
EC $\cdot\text{O}_2$ -generation	+
Myocyte $\cdot\text{O}_2$ -generation	+
Cytokine generation	+
$\cdot\text{O}_2$ -signalling	+
Activates K_{ATP} channels	+
Attenuates mPTP threshold	+
Tissue realkalinization	?
Activates G-protein-coupled receptors	
Adenosine mediated	+
Opioid mediated	+
Bradykinin	+
Protease activated receptor 2 (PAR2)	?
Molecular effects pathways	
PKC	+
PI3 kinase-Akt	+
GSK3	+
ERK1/2-MEK	-
P70S6K	+
eNOS	+
STAT	+

± indicates controversial data; ? indicates no available data.

Fig. 6- rappresentazione degli effetti fisiologici, cellulari e dei meccanismi molecolari coinvolti nel preconditionamento (modificata da Granfeldt A et al, 2009) (66).

Il preconditionamento è un fenomeno che è stato dimostrato anche nell'uomo.

Yellon e coll, in uno studio condotto su biopsie miocardiche ottenute durante bypass cardiopolmonare, hanno dimostrato che brevi episodi

ischemici riducevano il rilascio di indici di miocitolisi e preservavano la funzione cellulare (67).

Nello studio di Yellon un gruppo di pazienti veniva sottoposto ad un protocollo di preconditionamento consistente in due periodi di tre minuti di clampaggio aortico alternati a due minuti di riperfusione e seguiti da dieci minuti di ischemia sostenuta con clampaggio aortico seguiti da nuova riperfusione, mentre il gruppo di controllo non riceveva il protocollo iniziale prima della fase ischemica. Questo aveva comportato una ridotta deplezione di ATP nei cuori preconditionati, rendendo possibile la dimostrazione di marker biologici di preconditionamento anche in vivo, e dimostrando inoltre che brevi periodi di ischemia indotti prima del clampaggio aortico possono offrire un valido metodo di protezione miocardica nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche di bypass aortocoronarico (67).

Un'altra evidenza di preconditionamento nell'uomo è derivata dallo studio di Deutsch et al (68) condotto su pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica ed è rappresentata dalle ripetute insufflazioni del palloncino durante angioplastica. Ai pazienti venivano eseguite due insufflazioni sequenziali di 90 secondi seguite da riperfusione, osservando come la seconda di queste fosse associata ad un minor grado di dolore toracico, ad un minor sopraslivellamento del tratto ST, ad una minor produzione di lattato e a più bassi valori di pressione arteriosa polmonare media.

Questi dati sono stati successivamente confermati anche da altri autori.

Cribier e coll nel 1992 hanno sottoposto a cinque insufflazioni del palloncino da angioplastica, un gruppo di diciassette pazienti con stenosi del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra, osservando come ad ogni successiva insufflazione il paziente riferisse una riduzione del dolore toracico, fosse presente un minor sopraslivellamento del tratto ST e

soprattutto come fosse evidente una minor compromissione della funzionalità ventricolare sinistra (69).

Nello studio di Cribier c'era stato un aumento del grado di circolo collaterale, valutato angiograficamente, in dieci dei diciassette pazienti, quindi il miglioramento di alcuni dei parametri considerati poteva essere conseguente al reclutamento di circoli collaterali in seguito all'episodio acuto piuttosto che ad un processo cellulare adattativo di preconditionamento. Tuttavia il gruppo dei sette pazienti nei quali non si era dimostrato un significativo aumento del grado di circolo collaterale, come gli altri pazienti, mostrava meno dolore toracico e ridotte alterazioni elettrocardiografiche probabilmente proprio in conseguenza ad un reale fenomeno di preconditionamento.

Esistono numerosi studi che hanno dimostrato come brevi episodi anginosi che avvengono nelle ore precedenti l'infarto agiscano come fattore di preconditionamento ischemico.

Sul piano clinico, l'angina preinfartuale potrebbe indurre il preconditionamento ischemico.

Varie osservazioni hanno mostrato l'effetto protettivo dell'angina preinfartuale, che si manifesta limitando l'estensione infartuale valutata con il picco enzimatico (70-74), riducendo il numero di morti intraospedaliere (75,76), diminuendo gli episodi di scompensi e/o shock, portando inoltre ad una riduzione degli eventi aritmici ed al miglioramento della funzione cardiaca valutata con ventricolografia (77).

L'angina pre-infartuale ha un ruolo protettivo dall'ischemia anche nei confronti dell'endotelio delle arteriole coronariche (78-80).

Questo preconditionamento microvascolare risulterebbe in un ridotto no-reflow e aumentata perfusione miocardica dopo rivascolarizzazione (81,82), ed è ormai noto come la perfusione miocardica rivesta un ruolo importante, assieme al ripristino del flusso coronarico dell'arteria

responsabile, nel limitare il rimodellamento ventricolare migliorando quindi la prognosi nei pazienti con infarto (83).

La correlazione tra perfusione microvascolare ed angina pre-infartuale è stata valutata con ecocontrasto (81,82).

Meritano di essere qui citate altre due forme di condizionamento ischemico che stanno suscitando notevole interesse per le loro potenzialità terapeutiche nella pratica clinica quotidiana. Queste sono il post-condizionamento ed il preconditionamento remoto ischemico. Il post-condizionamento ischemico consiste nell'indurre sul cuore brevi episodi non letali di ischemia nel momento della ri-perfusione dopo un episodio di ischemia prolungata, che ha la capacità di ridurre il grado di danno miocardico. Il post-condizionamento protegge le cellule miocardiche più dal danno da ri-perfusione che da quello ischemico.

Nello studio di Zhao et al, cani sottoposti ad ischemia miocardica per 1 ora, tramite l'occlusione dell'arteria coronaria discendente anteriore, sono stati randomizzati a ri-perfusione rapida (controlli), a 3 cicli di ri-perfusione per 30 secondi e re-occlusione per 30 secondi prima della ri-perfusione definitiva (post-condizionamento), o a preconditionamento ischemico prima di un'occlusione coronarica prolungata (1 ora). Rispetto ai controlli, l'area infartuata era ridotta approssimativamente del 40% sia nei cani sottoposti a preconditionamento sia in quelli sottoposti a post-condizionamento (84).

Dati recenti suggeriscono che livelli simili di protezione miocardica possono essere ottenuti anche applicando brevi episodi di ischemia non letale seguiti da ri-perfusione ad un organo o tessuto lontano dal cuore (ad esempio gli arti inferiori) (85). Questo fenomeno è stato definito come preconditionamento remoto. Due recenti studi hanno dimostrato come l'ischemia transitoria di un arto superiore prima di un intervento di by-pass aortocoronarico (86) e l'ischemia transitoria dell'arto inferiore prima di

interventi di asportazione di aneurismi dell'aorta addominale (87) fossero associati ad una riduzione dei livelli di troponina T dopo l'intervento, indicando una riduzione del danno ischemico miocardico post-operatorio. Le vie di segnale coinvolte nei vari meccanismi di "condizionamento" descritti sono riassunte nella Fig. 7 (88).

Oltre a queste due forme descritte esiste anche una forma di preconditionamento farmacologico (66). Questo è importante da ricordare, in quanto i farmaci possono essere applicati più semplicemente in ambito clinico, rispetto all'applicazione diretta di un evento ischemico, per proteggere il miocardio e altri organi dal danno di ischemia e riperfusione. Il numero di agenti farmacologici chiamati in causa è elevato, tra questi sono inclusi : gli attivatori del canale del potassio (diazossido, nicorandil), anestetici volatili (alotano, isofluorano), agonisti di recettori associati alla proteina G (adenosina, bradichinina, catecolamine, oppioidi). In generale questi farmaci attivano a livello miocardico vie di segnale citoprotettive (66).

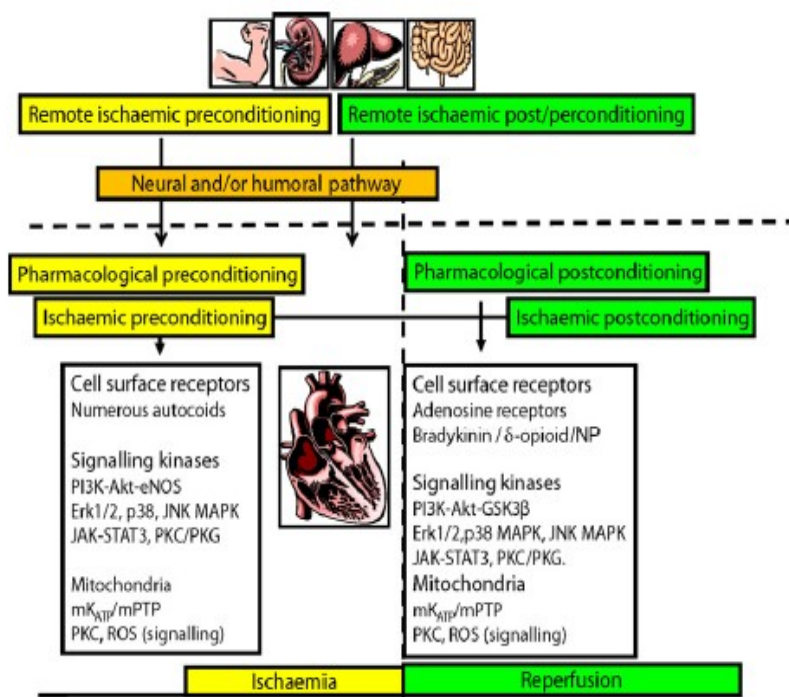


Fig .7- Vie di segnale coinvolte nel fenomeno cardioprotettivo di condizionamento (tratta da Haunseloy DJ e Yellon D, 2009) (88)

5. Scopo della tesi

Lo scopo di questo studio è quello di valutare i pazienti che si presentano con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST, confrontando i pazienti con angina pre-infartuale e quelli senza per quanto riguarda l'estensione infartuale, la funzione ventricolare, gli outcome clinici intraospedalieri e la funzione ventricolare ed il follow-up clinico ad un anno, per poter valutare se gli eventuali effetti protettivi si mantengano anche a distanza.

6. Materiali e metodi

Pazienti

Tra gennaio 2007 e gennaio 2009, abbiamo ricoverato in Unità Coronarica 448 pazienti consecutivi che si sono presentati con infarto miocardico acuto (IMA), sono stati esclusi i pazienti arruolati in altri studi.

La diagnosi di IMA era posta con insorgenza di dolore toracico tipico di durata maggiore ai 30', sopraslivellamento tipico del tratto ST (maggiore a 1 mm in due o più derivazioni contigue) all'ECG a 12-derivazioni, o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza. La TnI veniva misurata ad intervalli di 6 ore per le prime 48 ore, o più in caso di rialzo della stessa, e poi una volta al giorno fino alla dimissione. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo le più recenti linee guida. I pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda della presenza o meno di angina pre-infartuale, intesa come dolore tipico insorto a riposo o da sforzo, di durata inferiore ai 30 minuti nelle 24 ore precedenti l'evento acuto.

Abbiamo stabilito come intervallo di presentazione un periodo di 24 ore perchè sembra che i benefici maggiori legati all'angina pre-infartuale siano proprio in questo periodo (48).

Di questi 448 pazienti: 112 (25%) avevano presentato angina pre-infartuale.

I due gruppi sono stati confrontati per:

- variabili cliniche: età, sesso, body mass index (BMI), ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, familiarità per cardiopatia ischemica, angina cronica, pregresso infarto, pregresso ictus/TIA, sede dell'infarto, tempo precoronarico, utilizzo di anti IIb-IIIa, presenza di aritmie, episodi di scompenso, giorni di degenza.
- variabili angiografiche: numero di vasi critici o occlusi, flusso coronarico pre e post (89) trattamento, posizionamento di stent nudo o medicato, presenza di circoli collaterali, blush grade (90).
- dati clinici: picco di Troponina I (TnI), valori di proteina C reattiva (PCR), valori di colesterolo totale, LDL; HDL e trigliceridi, Lp(a) ed omocisteina, frazione di eiezione e volume telediastolico valutato con ecocardiogramma in predimissione.
- Follow up clinico ad un anno, in particolare valutando l'incidenza di nuovi ricoveri per nuova sindrome coronarica acuta, scompenso o altro motivo, e la sopravvivenza, è stato completato in 430 pazienti (93% della popolazione considerata).
- Ecocardiogramma ad un anno, valutando in particolare volume telediastolico e frazione di eiezione, ottenuto in 318 pazienti (71 % della popolazione).

Dati angiografici

La coronarografia d'urgenza in tutti e due i gruppi di pazienti è stata eseguita per via femorale o radiale. La coronarografia seguita da procedura coronarica è stata eseguita secondo le tecniche standard. La stenosi coronarica era considerata significativa se di grado maggiore al 75%. Il flusso coronarico è stato classificato secondo la scala TIMI (89). Lo stato del microcircolo è stato valutato secondo MBG (90).

Dati ecocardiografici

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiogramma completo M-mode e bidimensionale (Sequoia-512, Acuson; Sonos HP 4500, Philips) in fase acuta ed in fase di predimissione. Le immagini erano registrate su digitalmente su disco ottico e su cassetta VHS per l'analisi finale. Abbiamo considerati i dati ottenuti prima della dimissione confrontando nei due gruppi il volume telediastolico (VTD) e la funzione ventricolare (frazione d'eiezione, FE), valutati secondo metodo standard (91). Gli stessi dati sono poi stati rivalutati a distanza di un anno mantenendo le stesse condizioni.

7. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con il software SPSS versione 15.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard, le variabili categoriali sono espresse come frequenze assolute e relative.

Per verificare le differenze in media tra gruppi indipendenti è stato utilizzato il test t di Student, e per verificare l'indipendenza in distribuzione congiunta di variabili categoriali è stato utilizzato il test χ^2 .

Mediante opportuni modelli di regressione (logistica o lineare multipla) è stata studiata la relazione tra un gruppo di variabili cliniche con le seguenti variabili:

- outcome intraospedaliero: giorni di degenza, presenza di aritmie, episodi di scompenso, mortalità,
- dati ecocardiografici in predimissione (volume telediastolico e funzione ventricolare),
- follow-up ad 1 anno: sopravvivenza
- dati ecocardiografici ad un anno (volume telediastolico e funzione ventricolare).

Abbiamo calcolato gli odds ratio (OR) e i loro corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Abbiamo riportato il coefficiente di regressione \pm errore standard (B \pm ES).

E' stata considerata significativa una $p < 0.05$.

8. Risultati

Abbiamo valutato 448 pazienti consecutivi che sono stati ricoverati presso la nostra Unità Coronarica con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST direttamente dal nostro pronto soccorso o riferiti da centri sprovvisti di emodinamica. Tutti i pazienti ricoverati nel nostro centro sono stati trattati con angioplastica primaria o rescue o terapia medica in caso di mancato consenso alla coronarografia o presentazione tardiva.

La nostra popolazione risultava così suddivisa: 112 pazienti, corrispondenti al 25 %, avevano presentato angina pre-infartuale (API+) nelle 24 ore precedenti l'infarto miocardico, i restanti 336 (75 %) non avevano avuto episodi anginosi nelle ultime 24 ore (API-). I due gruppi sono stati confrontati con analisi univariata e non presentavano differenze significative per quanto riguarda l'età, il sesso, i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, BMI, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, familiarità per coronaropatia), infarti miocardici precedenti, malattie concomitanti quali IRC e BPCO (Tab.1).

Risultava una differenza significativa per quanto riguarda la presenza di angina cronica ($p=0.002$), ed in particolare i pazienti del gruppo API+ presentano meno angina cronica rispetto a quelli del gruppo API- (7% vs 20%) (Tab.1).

Non sono risultate differenze significative per quanto riguarda i parametri laboratoristici valutati quali: colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, valori di PCR (sono stati considerati i primi valori ottenuti al momento del ricovero), valori di TnI all'ingresso e picco di TnI (Tab.2).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Età	65±12	67±13	NS
Sesso maschile	93 (83 %)	251 (75 %)	0.07
BMI	26±4	27±4	NS
Ipertensione arteriosa	70 (62 %)	216 (64 %)	NS
Dislipidemia	58 (52 %)	174 (52 %)	NS
Diabete mellito	27 (24 %)	78 (23 %)	NS
Fumatori	53 (47 %)	135 (40 %)	NS
Familiarità per CAD	43 (38 %)	124 (37 %)	NS
IRC	6 (5 %)	16 (5 %)	NS
BPCO	3 (3 %)	21 (6 %)	NS
Angina cronica	8 (7 %)	66 (20 %)	0.002
Progresso IMA	12 (16 %)	54 (11 %)	NS

Tabella 1. analisi univariata caratteristiche dei pazienti

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Colesterolo totale (mg/dL)	179 ± 44	178 ± 44	NS
LDL (mg/dL)	119 ± 34	118 ± 38	NS
HDL (mg/dL)	46 ± 12	47 ± 16	NS
Trigliceridi (mg/dl)	113 ± 81	103 ± 59	NS
PCR (mg/dL)	20 ± 32	27 ± 43	NS
TnI all'entrata (µg/L)	9 ± 19	9 ± 26	NS
Picco di TnI (µg/L)	83 ± 115	80 ± 114	NS

Tabella 2. analisi univariata dati di laboratorio

Non risultavano differenze significative neanche per quanto riguardava la sede elettrocardiografica di sindrome coronarica acuta: antero-settale (API+ 49 % vs API- 47 %), laterale (API+ 31% vs API- 27%), inferiore (API + 51% vs API- 51%) (Tab. 3).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Antero-settale	55 (49 %)	158 (47 %)	NS
Laterale	30 (31 %)	103 (27 %)	NS
Inferiore	57 (51 %)	170 (51 %)	NS

Tabella 3. analisi univariata sede elettrocardiografica di IMA

Per quanto riguarda il trattamento il gruppo API+ è stato trattato con angioplastica coronarica in maniera significativamente maggiore rispetto al gruppo API- (88% vs 79% con $p=0.025$) (Tab. 4) e, andando a valutare la sede di malattia coronarica si vede come il gruppo con API+ si presenti con lesione critica maggiormente rappresentata su ramo discendente anteriore della coronaria sinistra rispetto al gruppo con API- (73% vs 63% con $p=0.025$), mentre non risultavano differenze significative per quanto riguarda il numero di vasi coronarici malati (Tab. 5).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Angioplastica primaria	99 (88 %)	265 (79%)	0.025
Trombolisi	7 (6 %)	15 (5 %)	NS
Angioplastica rescue	5 (4 %)	12 (4 %)	NS

Tabella 4. analisi univariata trattamento

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente	Assente	
Coronaria critica/occlusa			
Discendente anteriore	82 (73 %)	195 (63 %)	0,025
Circonflessa	87 (28 %)	37 (33 %)	NS
Destra	33 (29 %)	79 (25 %)	NS
Numero vasi critici			
1	47 (42 %)	138 (44 %)	NS
2	35 (31 %)	87 (28 %)	NS
3	29 (26 %)	83 (27 %)	NS

Tabella 5. analisi univariata caratteristiche angiografiche

Andando ad analizzare gli outcome clinici intraospedalieri abbiamo visto come i pazienti con API+ rispetto al gruppo API- mostrassero minor presenza di aritmie (20% vs 32% con $p=0.015$); minori episodi di scompenso (6% vs 14% con $p=0.035$), minor durata dei giorni di degenza (9 ± 4 vs 11 ± 9 con $p=0.004$). Dal punto di vista ecocardiografico mostravano volume telediastolico minore (58 ± 11 ml/m² vs 62 ± 17 ml/m² con $p=0.005$) ed una migliore frazione d'eiezione ($51\pm 7\%$ vs $48\pm 9\%$ con $p=0.005$); mentre non risultavano differenze significative per quanto riguardava la mortalità intraospedaliera anche se questa era dimezzata nel gruppo dei pazienti con API+ (3% vs 6% con $p=NS$) (Tab. 6).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Durata degenza (gg)	9 ± 4	11 ± 9	0.004
Aritmie	22 (20 %)	107 (32%)	0.015
Scompenso	7 (6 %)	46 (14 %)	0.035
Mortalità	3 (3 %)	21 (6 %)	NS
Dati ecocardiografici			
Frazione d'eiezione (%)	51 ± 7	48 ± 9	0.003
Volume telediastolico (ml/m²)	58 ± 11	62 ± 17	0.005

Tabella 6. analisi univariata outcome intraospedaliero

A distanza di un anno i pazienti con API+ venivano ricoverati meno i altri reparti rispetto a quelli API- (15% vs 25% con p=0.04), non risultavano differenze significative per quanto riguardava successivi ricoveri in cardiologia e la mortalità. Non si sono evidenziate differenze significative per quanto riguarda i dati ecocardiografici ottenuti ad un anno considerando il volume telediastolico e la frazione d'eiezione (Tab. 7).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente	Assente	
Ricovero cardiologia	20 (12 %)	37 (18 %)	0.08
Ricovero altro reparto	14 (15 %)	71 (25 %)	0.04
Vivo ad 1 anno	104 (98 %)	285 (93 %)	0.06
Dati ecocardiografici			
Frazione d'eiezione (%)	52 ± 8	51 ± 9	NS
Volume telediastolico (ml/m²)	66 ± 15	66 ± 18	NS

Tabella 7. analisi univariata follow up ad 1 anno

Considerando i noti vantaggi legati alla rivascolarizzazione con angioplastica primaria e pensando che questi potessero offuscare i vantaggi legati all'angina pre-infartuale, abbiamo valutato un sottogruppo particolarmente omogeneo di 277 pazienti che avevano come caratteristica una lesione critica su ramo discendente anteriore della coronaria sinistra (DA).

Questi 277 pazienti sono risultati così distribuiti: 82 pazienti avevano presentato API+ (30%), mentre i restanti 195 erano API- (70%). Il follow-up clinico è stato completato nel 98% dei pazienti dei 263 pazienti sopravvissuti, mentre il follow-up ecocardiografico è stato portato a termine in 187 pazienti corrispondenti al 68% della popolazione

Questi due gruppi sono stati confrontati con analisi univariata e non presentavano differenze significative per quanto riguardava l'età, il sesso, i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, BMI, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, familiarità per CAD), infarti miocardici precedenti, malattie concomitanti quali IRC e BPCO (Tab.8).

Anche in questa popolazione risultava significativamente differente la presenza di angina cronica tra API+ e API- (7% vs 22 % con p=0.003) (Tab. 8).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=82)	Assente (n=195)	
Età	66±12	66±13	NS
Sesso maschile	68 (83 %)	148 (76 %)	NS
BMI	26±5	27±4	NS
Ipertensione arteriosa	50 (61 %)	131 (67 %)	NS
Dislipidemia	43 (52 %)	101 (52 %)	NS
Diabete mellito	20 (24 %)	53 (27 %)	NS
Fumatori	37 (45 %)	71 (36 %)	NS
Familiarità per CAD	33 (40 %)	74 (38 %)	NS
IRC	5 (6 %)	8 (4 %)	NS
BPCO	2 (2 %)	10 (5 %)	NS
Angina cronica	6 (7 %)	43 (22 %)	0.003
Progresso IMA	10 (12 %)	30 (15 %)	NS

Tabella 8. analisi univariata popolazione DA caratteristiche dei pazienti

Non sono risultate differenze significative per quanto riguarda i parametri laboratoristici valutati quali: colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi.

Non c'erano differenze significative neanche per i valori di PCR (sono stati considerati i primi valori ottenuti al momento del ricovero), i valori di TnI all'ingresso e il picco di TnI (Tab.9).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=82)	Assente (n=195)	
Colesterolo totale (mg/dL)	177 ± 35	176 ± 44	NS
LDL (mg/dL)	116 ± 32	117 ± 38	NS
HDL (mg/dL)	46 ± 13	48 ± 16	NS
Trigliceridi (mg/dl)	110 ± 72	95 ± 58	NS
PCR (mg/dL)	23 ± 35	29 ± 43	NS
TnI all'entrata (µg/L)	10 ± 21	12 ± 32	NS
Picco di TnI (µg/L)	89 ± 128	94 ± 132	NS

Tabella 9. analisi univariata popolazione DA dati di laboratorio

I valori di PCR (Fig. 8) e picco di TnI erano comunque ridotti nel gruppo API+.

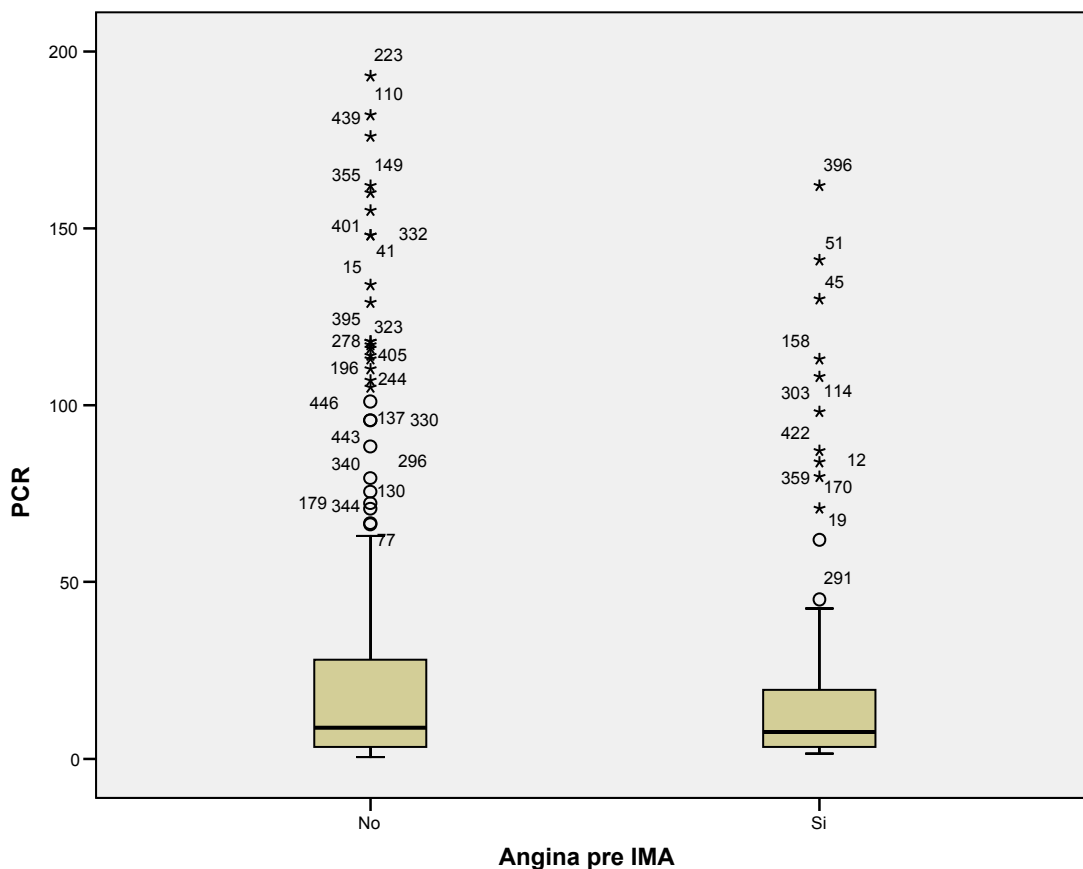


Fig. 8 distribuzione dei valori di PCR nel gruppo API- vs API+.

Il trattamento eseguito nei due gruppi non mostrava differenze significative per quanto riguarda casi trattati con angioplastica primaria (91% nel gruppo API+ vs 85% nel gruppo API-), trombolisi (4% nel gruppo API+ vs 4 nel gruppo API-) e angioplastica rescue (1% nel gruppo API+ vs 3% nel gruppo API-) (Tab. 10). Non vi erano differenze significative nemmeno per quanto riguarda il tempo di presentazione precoronarico (gruppo API+ 5±4 ore vs gruppo API- 5±4 ore) (Tab. 10).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=82)	Assente (n=195)	
Tempo di presentazione precoronarico (h)	5±4	5±4	NS
Angioplastica primaria	75 (91 %)	165 (85 %)	NS
Trombolisi	3 (4 %)	7 (4 %)	NS
Angioplastica rescue	1 (1 %)	6 (3 %)	NS

Tabella 10. analisi univariata popolazione DA trattamento

Abbiamo quindi valutato la prognosi intraospedaliera nei due gruppi e abbiamo visto che: i pazienti con API+ rispetto al gruppo API- mostravano minor presenza di aritmie (20% vs 32% con $p=0.03$) (fig.9), andando a considerare le aritmie maggiori (FV/TV) anche queste si mantenevano ridotte anche se non in maniera statisticamente significativa (6% vs 14% con $p=0.05$); minori episodi di scompenso (7% vs 17% con $p= 0.029$) (Fig.10), minor durata dei giorni di degenza (9±4 giorni vs 13±10 giorni con $p=0.012$) (Fig.11) (Tab. 11) .

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente (n=112)	Assente (n=336)	
Durata degenza (gg)	9 ± 4	13 ± 10	0.012
Aritmie	16 (20 %)	63 (32%)	0.03
Aritmie maggiori (FV/TV)	5 (6%)	28 (14%)	0.05
Scompenso	6 (7 %)	34 (17 %)	0.029
Mortalità	3 (4 %)	13 (7 %)	NS
Dati ecocardiografici			
Frazione d'eiezione (%)	50 ± 8	46 ± 9	<0.001
Volume telediastolico (ml/m2)	59 ± 12	64 ± 18	0.018

Tabella 11. analisi univariata popolazione DA outcome intraospedaliero

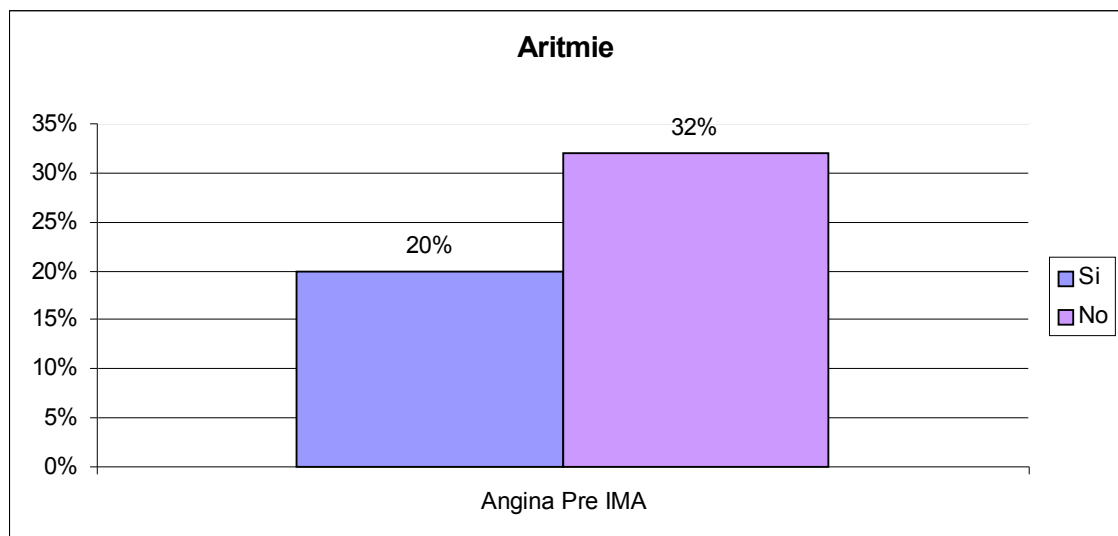


Fig. 9- presenza di aritmie durante la degenza nel gruppo API+ vs API- (p=0.03)

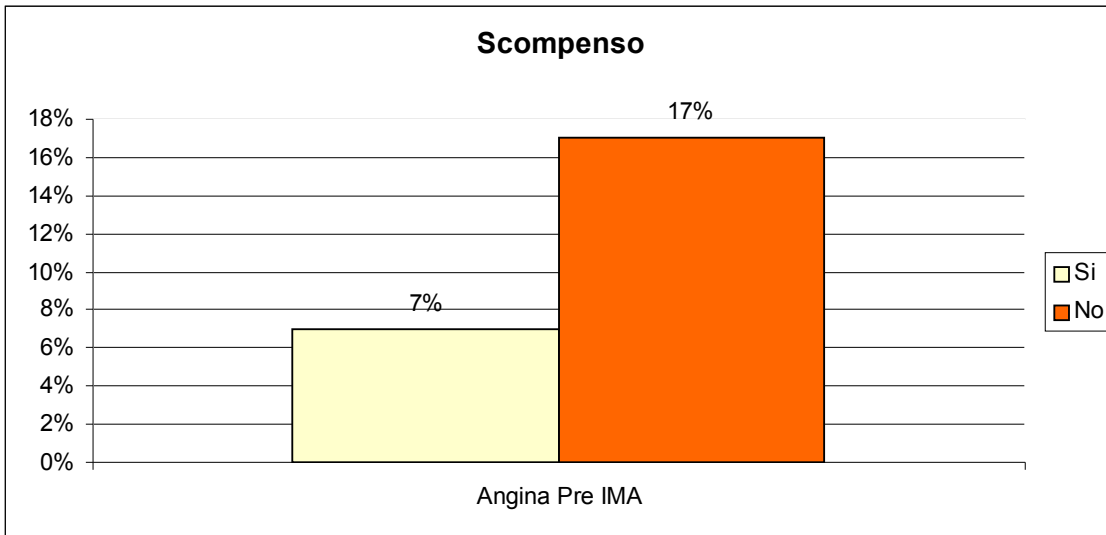


Fig. 10- presenza di eventi di scompenso cardiaco nel gruppo API + vs API – (**p= 0.029**)

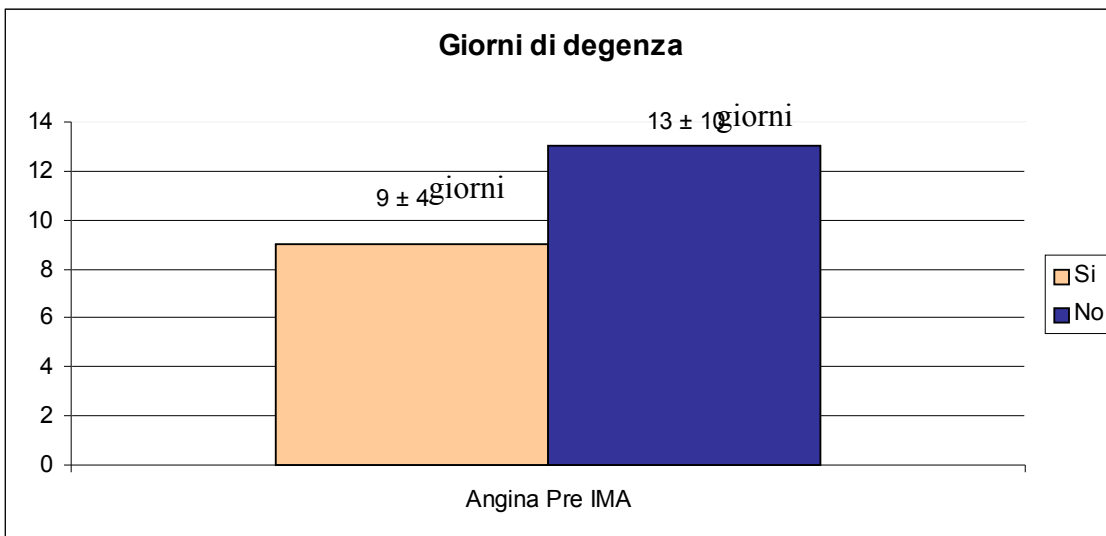


Fig. 11 durata della degenza nel gruppo gruppo API + vs API – (**p= 0.012**)

Per quanti riguardava i dati ecocardiografici abbiamo visto che i pazienti API+ mostravano volume telediastolico minore rispetto a quelli API- (59 ± 12 ml/m² vs 64 ± 18 ml/m² con $p=0.018$) (Fig. 12) ed una migliore frazione d'eiezione ($50 \pm 8\%$ vs $46 \pm 9\%$ con $p<0.001$) (Fig.13); mentre non risultavano differenze significative per quanto riguardava la mortalità

intraospedaliera anche se ridotta nel gruppo dei pazienti con API+ (4% vs 7%) (Tab. 11).

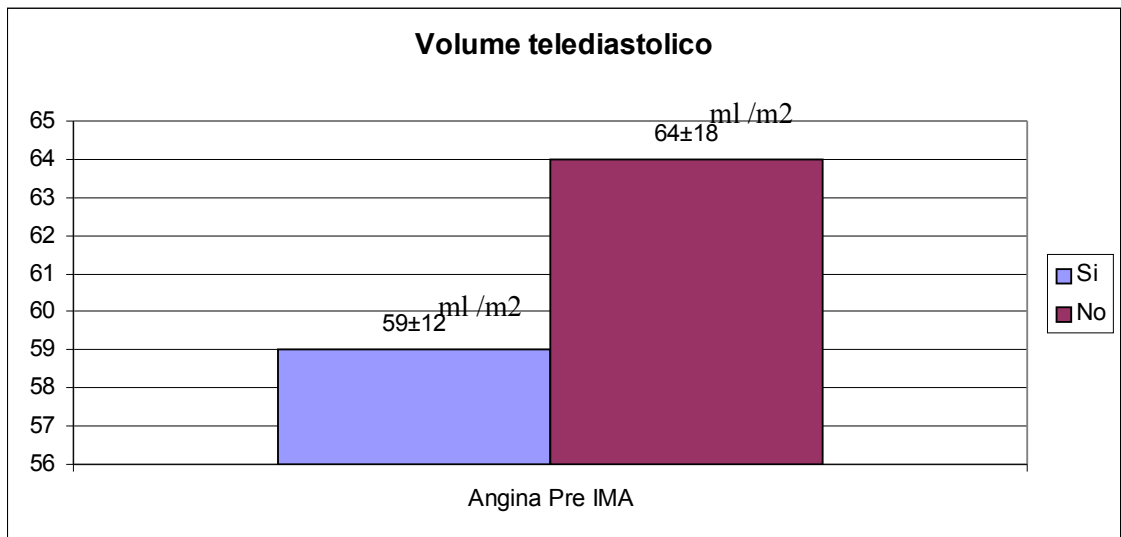


Fig. 12- Valori di volume telediastolico (ml/m²) nel gruppo API+ vs API – alla dimissione (**p= 0.018**)

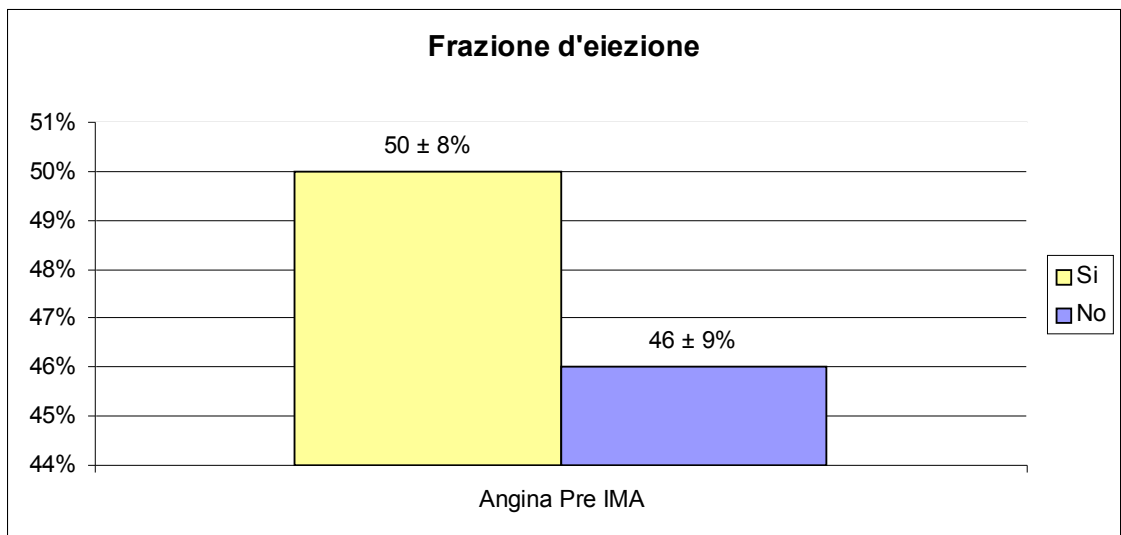


Fig. 13- Valori di Frazione di eiezione nel gruppo API+ vs API – alla dimissione (**p< 0.001**)

Nel follow up clinico ad un anno nei due gruppi non si sono evidenziate differenze significative per quanto riguarda la riospedalizzazione (30% nel

gruppo API+ vs 31% nel gruppo API-) e la sopravvivenza (97% nel gruppo API+ vs 94% nel gruppo API-). Per quanto riguarda i dati ecocardiografici abbiamo visto come il gruppo con API+ mantenesse una frazione d’iezione maggiore rispetto al gruppo API- ($52 \pm 9\%$ vs $48 \pm 9\%$ con $p=0.010$) (fig.14) , mentre non si evidenziava differenza significativa per quanto riguarda il volume telediastolico (67 ± 16 ml/m² vs 69 ± 18 ml/m²) (Fig.15) (Tab. 12).

	Angina preinfartuale		Valore p
	Presente	Assente	
	25 (30 %)	61 (31 %)	NS
Vivo ad 1 anno	75 (97 %)	166 (94 %)	NS
Dati ecocardiografici			
Frazione d’iezione (%)	52 ± 9	48 ± 9	0.010
Volume telediastolico (ml/m²)	67 ± 16	69 ± 18	NS

Tabella 12. analisi univariata popolazione DA follow up ad 1 anno

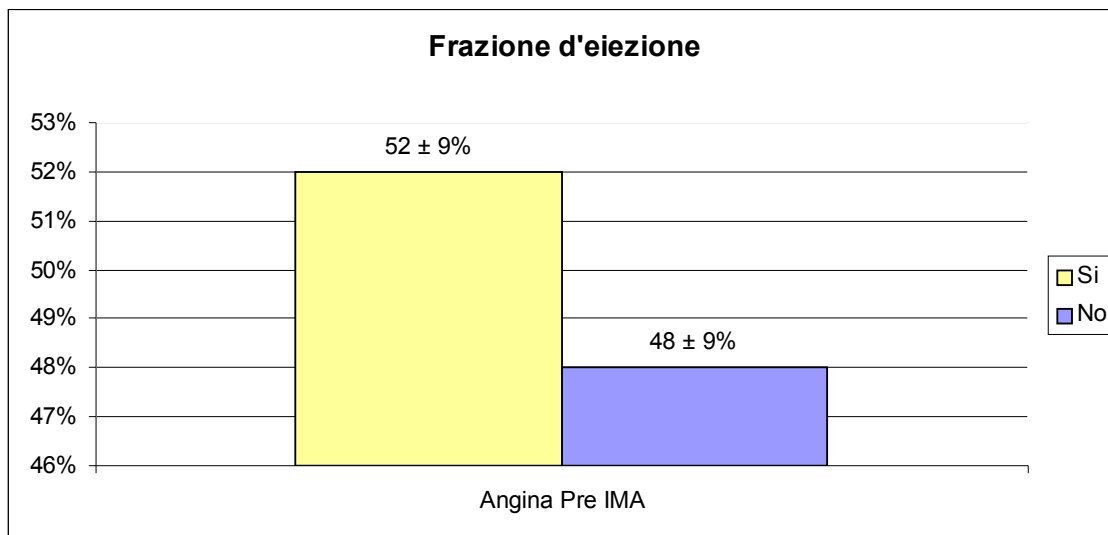


Fig. 14- Valori di Frazione di eiezione nel gruppo API+ vs API – ad un anno (**p=0.010**)

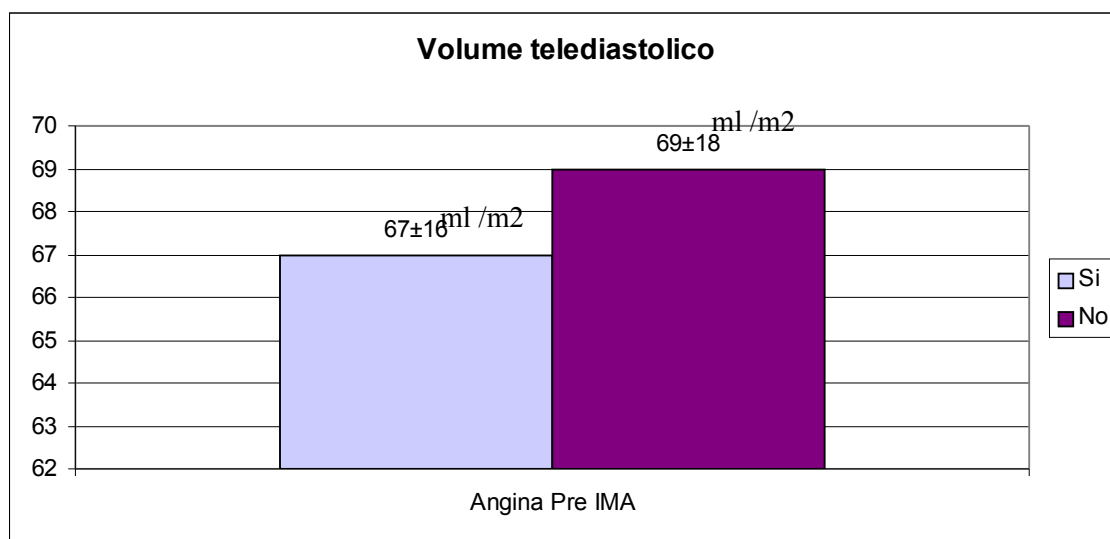


Fig. 15- Valori di volume telediastolico (ml/m²) nel gruppo API+ vs API – ad un anno (p=ns)

Abbiamo poi eseguito un'analisi multivariata considerando come variabili dipendenti le aritmie, le aritmie maggiori, lo scompenso, la mortalità, la durata degenza, il volume telediastolico e la funzione ventricolare sinistra, per valutare quali variabili potessero influire sull'outcome intraospedaliero e, di nuovo, come variabili dipendenti il volume telediastolico, la funzione ventricolare e la mortalità ad 1 anno per vedere cosa influiva sulla prognosi ad un anno (Tab. 13- Tab. 18).

Per quanto riguarda le aritmie si vede come l'angina pre-infartuale abbia un ruolo protettivo (OR 0.48 con 95% CI 0.25-0.93, p=0.03), mentre l'età gioca un ruolo negativo (OR 1.02 con 95% CI 1.00-1.05, p=0.045). Andando a considerare le aritmie maggiori nessuno dei parametri considerati sembra avere un valore, l'angina preinfartuale mantiene un ruolo protettivo anche se non statisticamente significativo (OR 0.38 con 95% CI 0.14-1.08, p=0.07) (Tab.13).

Variabili	Aritmie		Aritmie maggiori	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Angina preIMA	0.48 (0.25-0.93)	0.03	0.38 (0.14-1.08)	0.07
Picco TnI	1.00 (0.99-1.00)	NS	1.00 (1.00-1.00)	0.068
Angina cronica	0.56 (0.26-1.24)	NS	0.59 (0.18-1.85)	NS
Età	1.02 (1.00-1.05)	0.045	0.97 (0.94-1.01)	NS
Sesso	1.04 (0.52-2.08)	NS	1.41(0.51-3.90)	NS
Diabete	0.70 (0.36-1.34)	NS	0.40 (0.13-1.22)	NS
Ipa	0.81 (0.43-1.50)	NS		
Fumo	1.04 (0.55-1.96)	NS	0.48 (0.19-1.22)	NS
Dislipidemia	0.84 (0.48-1.47)	NS	1.14 (0.52-2.50)	NS

Tabella 13. analisi multivariata popolazione DA outcome clinico intraospedaliero: aritmie

L'angina preinfartuale è risultata protettiva anche nei confronti dello scompenso (OR 0.33 con 95% CI 0.12-0.91, $p=0.03$), che, inoltre, è risultato significativamente correlato, in maniera positiva, con il picco di Tn I (OR 1.01 con 95% CI 1.00-1.02, $p<0.001$) (Tab.14).

Sulla mortalità intraospedaliera l'unico parametro che abbiamo trovato significativamente correlato è stato il picco di TnI (OR 1.01 con 95% CI 1.00-1.02, $p<0.001$) (Tab. 14).

Variabili	Scompenso		Mortalità	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Angina preIMA	0.33 (0.12-0.91)	0.03	0.69 (0.16-2.86)	NS
Picco TnI	1.01 (1.00-1.02)	<0.001	1.01 (1.00-1.02)	<0.001
Angina cronica	0.52 (0.16-1.64)	NS	0.49 (0.05-4.24)	NS
Età	1.03 (0.99-1.07)	NS	1.05 (0.98-1.13)	NS
Sesso	0.73 (0.29-1.85)	NS	0.78 (0.19-3.12)	NS
Diabete	2.07 (0.93-4.58)	0.07	1.63 (0.43-6.11)	NS
Ipa	1.10 (0.45-2.70)	NS	0.35 (0.09-1.40)	NS
Fumo	0.96 (0.38-2.41)	NS	0.24 (0.04-1.35)	NS
Dislipidemia	1.83 (0.83-4.04)	NS	1.18 (0.33-4.14)	NS

Tabella 14. analisi multivariata popolazione DA outcome clinico intraospedaliero: scompenso e mortalità.

Sulla durata della degenza le variabili che risultano coinvolte sono: l'angina preinfartuale in maniera favorevole (-2.62±1.21 giorni di degenza con p=0.03), mentre influiscono negativamente il picco di TnI (0.02±0.00 giorni di degenza con p<0.001), l'età (4.31±1.22 giorni di degenza con p<0.001), la presenza di aritmie (0.13±0.05 giorni di degenza con p=0.00) ed il diabete (3.04±1.25 giorni di degenza con p=0.01) (Tab. 15).

Variabili	Durata degenza		
	B±ES	β	p
Angina preIMA	-2.62±1.21	-0.13	0.03
Picco TnI	0.02±0.00	-0.13	<0.001
Angina cronica	-0.75±1.44	-0.03	NS
Aritmie	4.31±1.22	0.20	<0.001
Età	0.13±0.05	0.16	<0.001
Sesso	-0.29±1.37	-0.01	NS
Diabete	3.04±1.25	0.14	0.01
Ipa	-0.19±1.22	-0.01	NS
Fumo	0.59±0.79	0.04	NS
Dislipidemia	1.74±1.11	0.09	NS

Tabella 15. analisi multivariata popolazione DA outcome clinico intraospedaliero: durata della degenza.

Per quanto riguarda i dati ecocardiografici ottenuti alla dimissione abbiamo visto come il VTD sia risultato ridotto nei pazienti con angina pre-infartuale (VTD ridotto di -5.20 ± 2.26 ml/m², con $p=0.02$), mentre sia aumentato in modo proporzionale al picco di TnI (VTD aumentato di 0.02 ± 0.01 ml/m², con $p=0.01$) e nel sesso maschile (VTD aumentato di 7.92 ± 2.56 ml/m², con $p<0.001$) (Tab. 16).

L'FE risulta maggiore nei pazienti con angina pre-infartuale (FE aumentata di $3.21 \pm 1.14\%$, con $p=0.01$), mentre risulta ridotta in maniera proporzionale al picco di TnI (FE ridotta di $-0.02 \pm 0.04\%$, con $p<0.001$), e risulta inferiore anche nei pazienti con aritmie (FE ridotta di $-3.97 \pm 1.15\%$, con $p<0.001$), nei pazienti con diabete (FE ridotta di $-2.76 \pm 1.17\%$, con $p=0.02$) e nei fumatori (FE ridotta di -1.68 ± 0.74 con $p=0.02$) (Tab. 16).

Non abbiamo trovato predittori di sopravvivenza ad 1 anno a parte l'età (OR 1.07 con 95% CI 1.00-1.15 con $p=0.04$) (Tab. 17).

Variabili	VTD			FE		
	B±ES	β	p	B±ES	β	p
Angina preIMA	-5.20 ± 2.26	-0.14	0.02	3.21 ± 1.14	0.16	0.01
Picco TnI	0.02 ± 0.01	0.16	0.01	-0.02 ± 0.04	-0.29	<0.001
Angina cronica	1.19 ± 2.68	0.03	NS	-0.54 ± 1.35	-0.02	NS
Aritmie	3.01 ± 2.28	0.08	NS	-3.97 ± 1.15	-0.19	<0.001
Età	-0.02 ± 0.09	-0.02	NS	-0.05 ± 0.04	-0.06	NS
Sesso	7.92 ± 2.56	0.19	<0.001	1.25 ± 1.29	0.06	NS
Diabete	3.09 ± 2.33	0.08	NS	-2.76 ± 1.17	-0.13	0.02
Ipa	-0.51 ± 2.23	-0.01	NS	0.35 ± 1.14	0.02	NS
Fumo	2.57 ± 1.47	0.04	0.08	-1.68 ± 0.74	-0.13	0.02
Dislipidemia	2.21 ± 2.06	0.06	NS	-0.88 ± 1.04	-0.05	NS

Tabella 16. analisi multivariata popolazione DA outcome intraospedaliero: dati ecocardiografici

Variabili	Sopravvivenza		
	OR	(95% CI)	p
Angina preIMA	0.50	(0.10-2.52)	NS
Picco TnI	1.00	(0.99-1.01)	NS
Angina cronica	2.10	(0.55-7.95)	NS
Età	1.07	(1.00-1.15)	0.04
Sesso	0.64	(0.15-2.68)	NS
Diabete	0.88	(0.21-3.59)	NS
Ipa	0.80	(0.20-3.21)	NS
Fumo	1.95	(0.46-8.19)	NS
Dislipidemia	0.79	(0.22-2.85)	NS

Tabella 17. analisi multivariata popolazione DA follow up clinico ad 1 anno: sopravvivenza

Nell'ecocardiogramma ad 1 anno abbiamo visto che il picco di TnI riveste ancora un ruolo significativo (VTD aumentato di 0.06 ± 0.01 ml/m², con $p < 0.001$) per quanto riguarda il VTD, che risulta aumentato anche nei pazienti diabetici (VTD aumentato di 6.47 ± 2.68 ml/m², con $p = 0.02$) e nei pazienti di sesso maschile (VTD aumentato di 7.42 ± 2.8 ml/m², con $p = 0.01$). L'FE ad 1 anno risulta aumentata nei pazienti che avevano presentato angina pre-infartuale (FE aumentata di $2.96 \pm 1.44\%$, con $p = 0.03$), mentre risulta ridotta proporzionalmente al picco di TnI durante il ricovero (FE ridotta di $-0.03 \pm 0.01\%$, con $p < 0.001$) e nei pazienti diabetici (FE ridotta di $-3.34 \pm 1.44\%$, con $p = 0.02$) (Tab.18).

Variabili	VTD			FE		
	B±ES	β	p	B±ES	β	p
Angina preIMA	-1.69±2.50	-0.05	NS	2.96±1.44	0.15	0.03
Picco TnI	0.06±0.01	0.43	<0.001	-0.03±0.01	-0.42	<0.001
Angina cronica	2.61±3.09	0.06	NS	-0.91±1.66	-0.04	NS
Età	-0.13±0.11	-0.09	NS	-0.01±0.06	-0.02	NS
Sesso	7.42±2.89	0.18	0.01	0.91±1.55	0.04	NS
Diabete	6.47±2.68	0.16	0.02	-3.34±1.44	-0.16	0.02
Ipa	-0.34±2.55	-0.01	NS	2.16±1.37	0.10	NS
Fumo	2.26±1.64	0.09	NS	-0.44±0.88	-0.04	NS
Dislipidemia	3.09±2.36	0.09	NS	-0.24±1.27	-0.01	NS

Tabella 18. analisi multivariata popolazione DA follow up ecocardiografico ad 1 anno

Per quanto riguarda il follow up clinico ad 1 anno abbiamo visto che la presenza di angina pre-infartuale ha svolto un ruolo protettivo per quanto riguarda nuovi episodi di sindrome coronarica acuta (6 casi vs 22, OR 0.27) e per episodi di scompenso cardiaco (0 casi vs 5).

8. Discussione

Il tempo intercorrente tra l'occlusione coronarica e la riperfusione è uno dei maggiori determinanti l'estensione della necrosi miocardica (92,93).

Dopo l'occlusione coronarica, la necrosi miocardica inizia, dapprima, nelle regioni subendocardiche, poi con il perdurare dell'occlusione, questo danno diventa irreversibile e prosegue con un meccanismo di fronte d'onda verso il subepicardio (94) ed è rappresentata schematicamente nella Fig. 16.

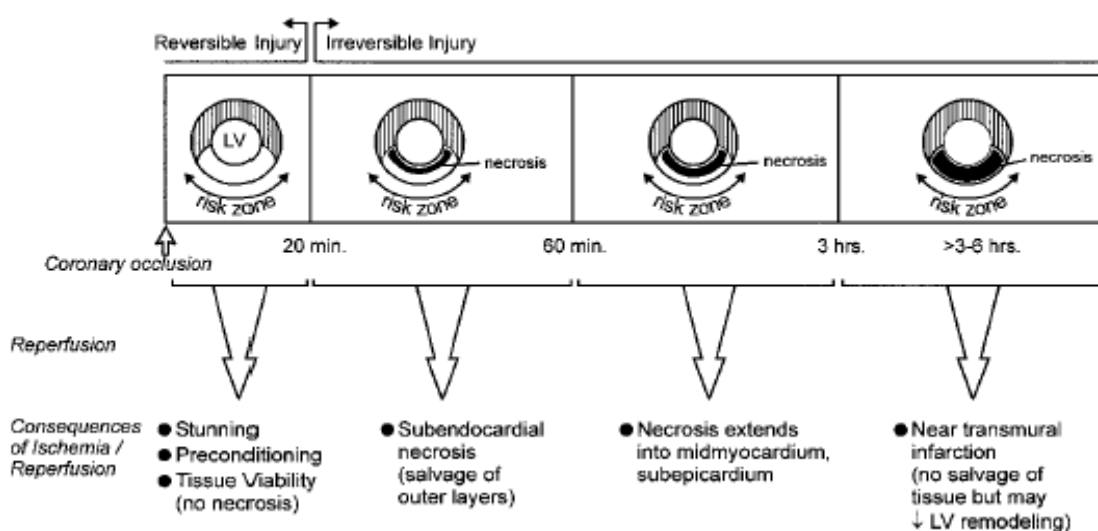


Fig.16- effetti dell'ischemia e della riperfusione cardiaca basata su modelli animali. Tratto da Kloner R e Jennings R, 2001 (61).

Questa progressione infartuale può essere modificata da diversi fattori che includono: la presenza di circoli collaterali nell'area a rischio, la domanda miocardica di ossigeno ed il preconditionamento ischemico. Brevi episodi di ischemia che ne precedono uno più prolungato proteggono il miocardio dal danno ischemico, e l'angina pre-infartuale è una manifestazione clinica del preconditionamento ischemico.

In letteratura gli effetti benefici conferiti dall'angina pre-infartuale sono noti nei pazienti trattati con trombolisi (74,95), mentre sono piuttosto controversi per quanto riguarda i pazienti trattati con angioplastica coronarica dimostrandosi positivi solo in alcuni sottogruppi di pazienti (75, 96-98). Nei lavori che abbiamo revisionato esiste molta discrepanza anche per quanto riguarda l'intervallo temporale entro il quale viene considerata l'angina preinfartuale: può infatti variare dalle 24 ore precedenti all'infarto miocardico fino anche ad una settimana prima (74), ed è forse proprio per questo che i risultati protettivi possono essere molto discordanti. I gruppi di Zahn (99) e di Psychari (100) ad esempio non trovano alcuna influenza dell'angina pre-infartuale sul percorso clinico di questi pazienti, ed entrambi definiscono l'angina pre-infartuale come qualunque episodio anginoso intervenuto nelle 48 ore precedenti l'evento acuto .

Noi abbiamo considerato come intervallo di presentazione temporale dell'angina pre-infartuale le 24 ore precedenti la sindrome coronarica acuta, poiché è stato descritto che i suoi effetti benefici sembrano essere maggiori proprio quando compaiono in questo periodo, offrendo inoltre effetti protettivi anche a 30 giorni dall'IMA con ridotta mortalità, re-IMA, scompenso e shock (70) .

I nostri pazienti con angina pre-infartuale avevano meno angina cronica nella loro storia clinica rispetto ai pazienti senza angina pre-infartuale, una spiegazione di questo riscontro potrebbe venire dal fatto che è stato dimostrato che nel miocardio preconditionato, quando gli episodi di ischemia sono troppo frequenti e ravvicinati si ha un fenomeno di tachifilassi (62), quindi probabilmente è più facile che l'angina pre-infartuale intervenga su un miocardio "intatto" piuttosto che su di un miocardio cronicamente sottoposto ad ischemia.

Nel nostro studio i pazienti sono stati per la maggior parte trattati con angioplastica coronarica primaria: se consideriamo la popolazione intera,

questa è stata eseguita nell'80% dei casi, e considerando il sottogruppo analizzato successivamente quasi per il 90 %.

Abbiamo dimostrato gli effetti benefici in entrambe le popolazioni esaminate e, anche se, dalla prima analisi la prognosi migliore poteva essere offuscata proprio dal fatto che il gruppo con angina pre-infartuale era stato trattato con angioplastica primaria in percentuale maggiore rispetto a quello senza angina pre-infartuale, questa si è mantenuta positiva anche nel sottogruppo analizzato che era invece una popolazione più omogenea. Per quanto riguarda la prognosi intraospedaliera abbiamo dimostrato come i pazienti con angina pre-infartuale, rispetto a quelli senza, presentino meno aritmie, meno episodi di scompenso e abbiano una degenza più breve.

L'angina pre-infartuale è inoltre risultata un predittore indipendente di meno eventi aritmici come dimostrato dall'analisi multivariata.

Una spiegazione per la riduzione del numero di aritmie potrebbe essere legata proprio al profilo bifasico dimostrato nel preconditionamento, sappiamo infatti che le aritmie si generano in una fase precoce che coincide con la prima finestra temporale di protezione, ed in una seconda fase che inizia circa 6 ore dopo l'evento acuto e dura circa 72 ore (101) e questa coincide proprio con la seconda finestra temporale.

E' noto inoltre che le aritmie da riperfusione sono generate da fenomeni di aumentato automatismo e da meccanismi di rientro legati al sovraccarico di calcio intracellulare e alla produzione di radicali liberi dell'ossigeno generati proprio dalla riperfusione, ed è già stato dimostrato come i meccanismi del preconditionamento legati all'attivazione della proteinchinasi C comporti proprio una riduzione dell'afflusso di calcio (88). Questa potrebbe essere un'altra spiegazione alla riduzione delle aritmie nei pazienti con angina preinfartuale.

I nostri pazienti con angina pre-infartuale hanno mostrato una miglior frazione d'eiezione con un minor volume telediastolico all'ecocardiogramma.

I nostri dati sono in linea con quanto già riportato in parte dal gruppo di Noda et al (102) e di Anzai et al (77) che hanno mostrato come i pazienti con angina pre-infartuale mostrino meno aritmie e meno rimodellamento ventricolare rispetto a quelli senza angina pre-infartuale. In entrambi i lavori la funzione ventricolare è stata valutata con ventricolografia, noi abbiamo valutato questo dato attraverso l'ecocardiogramma, scegliendo quello eseguito in fase di dimissione perchè in fase acuta la funzione ventricolare potrebbe essere influenzata significativamente dallo stunning miocardico (103).

Per quanto riguarda i risultati riguardanti la miglior funzione ventricolare che abbiamo trovato in letteratura, sono tutti ottenuti mediante ventricolografia e, a nostra conoscenza, questa non è mai stata valutata mediante ecocardiogramma.

Noi abbiamo scelto questa metodica in quanto viene comunemente utilizzata anche nella valutazione del follow-up dei pazienti.

La funzione ventricolare nei pazienti con angina pre-infartuale potrebbe essere migliore perchè il preconditionamento ischemico comporta un ritardo nel processo della morte cellulare, e proprio per questo più cellule miocardiche sopravvivono nell'area a rischio quando è ristabilito il flusso coronarico (55,62).

La riduzione degli episodi di scompenso nei pazienti con angina pre-infartuale rispetto a quelli senza potrebbe proprio essere collegata al fatto che questi pazienti mostrano una miglior funzione ventricolare con volumi ventricolari più piccoli.

A differenza di altri studi (72,74,77) noi abbiamo valutato l'estensione della necrosi con TnI, in quanto è il marcatore che usiamo comunemente, è

l'indice di necrosi miocardica più sensibile e specifico (104,105), e nelle recenti linee guida è raccomandata la sua misurazione per la diagnosi di infarto miocardico acuto.

Andreotti et al hanno dimostrato come i pazienti con angina pre-infartuale trattati con trombolisi mostravano una ricanalizzazione più rapida rispetto a quelli senza angina e questo comportava infarti più piccoli intesi come minor picco di creatinichinasi MB (74), e lo stesso Anzai et al hanno trovato un ridotto picco di creatinichinasi nel gruppo di pazienti con angina pre-infartuale rispetto a quelli senza (77).

Nel nostro lavoro non siamo riusciti a trovare una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'estensione infartuale misurata attraverso il picco di TnI nei due gruppi, anche se il gruppo con angina pre-infartuale mostra valori lievemente ridotti e con una minor dispersione di dati, questo si è manifestato anche per i valori di PCR, forse questo potrebbe essere attribuito al fatto che queste due variabili non hanno una distribuzione normale.

I pazienti con angina pre-infartuale restano in ospedale meno a lungo rispetto a quelli senza angina pre-infartuale; una spiegazione potrebbe essere legata al fatto che questi pazienti presentano meno complicanze, anche se la presenza di angina pre-infartuale all'analisi multivariata è risultata un predittore indipendente di riduzione dei giorni di degenza.

Kosuge et al (76) nel loro lavoro hanno confrontato i pazienti con e senza angina pre-infartuale dimostrando che i primi mostravano una riduzione dell'estensione infartuale e della mortalità intraospedaliera.

Secondo altri lavori i pazienti con angina pre-infartuale trattati con angioplastica primaria non avevano alcun beneficio rispetto a quelli senza angina.

Tomoda et al (95) confrontano il ruolo protettivo dell'angina pre-infartuale nei pazienti con IMA trattati con trombolisi versus quelli trattati con

angioplastica primaria, trovando che gli effetti protettivi dell'angina pre-infartuale non sono evidenti nei pazienti trattati con angioplastica primaria rispetto a quelli trattati con trombolisi. Spiegano questi risultati enfatizzando il fatto che probabilmente gli effetti positivi legati ad una riperfusione meccanica in un qualche modo sovrastano quelli dell'angina pre-infartuale.

Altri lavori ancora mostrano dei benefici nei pazienti con angina pre-infartuale trattati con angioplastica primaria solo per determinate categorie. Ishiara ed i suoi collaboratori (96) hanno dimostrato che l'angina pre-infartuale riduce le dimensioni infartuali, aumenta il recupero della funzione ventricolare e migliora la sopravvivenza nei pazienti non diabetici con infarto, mentre questi effetti sarebbero aboliti nei pazienti diabetici confrontati, questo è stato confermato anche da Iglesias-Garriz et al (97) che hanno studiato con scintigrafia pazienti non diabetici trovando una riduzione dell'area infartuale e una preservata funzione ventricolare nei pazienti con angina pre-infartuale.

Inoltre sempre il gruppo di Ishiara mostra un effetto protettivo dell'angina pre-infartuale solo nei pazienti con primo infarto miocardico acuto (98) e nei pazienti con età inferiore ai 70 anni (75) anche se per questi ultimi sembra che a fare la differenza sia la presenza o meno di attività fisica. Abete et al (106, 107) infatti concludono dicendo che l'angina pre-infartuale può avere ancora effetti benefici nei pazienti anziani fisicamente attivi, e questo potrebbe essere legato al fatto che l'esercizio ripristina l'abilità del cuore senescente a rilasciare norepinefrina durante l'ischemia e la riperfusione; ed è stato dimostrato dal gruppo di Kloner (108) che brevi esposizioni a catecolamine possono innescare il preconditionamento.

A differenza di questi lavori i nostri dati sono risultati protettivi nonostante una popolazione non selezionata per quanto riguarda l'età ed il diabete.

Non siamo riusciti a dimostrare un'influenza dell'angina pre-infartuale per quanto riguarda la mortalità intraospedaliera, anche se i pazienti con angina pre-infartuale sembrano avere ridotta mortalità (4% vs 7%).

Kloner et al (73) hanno dimostrato chiaramente il vantaggio clinico dell'angina pre-infartuale rispetto alle complicanze a breve termine legate all'infarto miocardico acuto, ma ci sono pochi dati, e spesso controversi, per quanto riguarda la prognosi a lungo termine.

Non abbiamo trovato significatività statistica tra la sopravvivenza ad 1 anno e l'angina pre-infartuale anche se i nostri dati sono suggestivi di una migliore prognosi nel caso di pazienti con angina preinfartuale, in quanto questi sembrano presentare meno eventi per quanto riguarda nuove sindromi coronariche acute ed episodi di scompenso, questo è in linea con quanto riportato da Anzai et al (77).

Nel nostro follow up ecocardiografico abbiamo dimostrato come a distanza di un anno i pazienti con angina-preinfartuale mantengano una miglior funzione ventricolare mentre non vi sia più alcuna differenza per quanto riguarda il volume telediastolico. Questo potrebbe forse essere spiegato dal fatto che sul rimodellamento ventricolare intervengono numerosi fattori, tra cui l'aggiunta di nuove cellule prodotte da un nuovo programma genetico che in qualche modo probabilmente altera gli effetti del preconditionamento.

Risulta quindi chiaro, e confermato anche dai dati ottenuti dalla nostra analisi multivariata, come l'angina pre-infartuale mostri un effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico acuto sia per quanto riguarda la prognosi intraospedaliera che per il follow-up ad un anno.

Nell'analisi eseguita sul sottogruppo di pazienti con lesione critica su discendente anteriore: i pazienti con angina pre-infartuale e i pazienti senza angina pre-infartuale avevano gli stessi di fattori di rischio e hanno ricevuto analogo trattamento, non mostravano differenze neanche per

quanto riguarda il numero di coronarie interessate da malattia, quindi risulta evidente come gli effetti protettivi trovati possano essere ricondotti al preconditionamento ischemico, che è noto avere un potente effetto cardioprotettivo endogeno nei confronti dell'ischemia (55).

Stabilito che il preconditionamento garantisce un vantaggio nei confronti dell'ischemia, visto che sono in fase di studio farmaci che possano offrire un effetto di preconditionamento dal punto di vista farmacologico, resta da valutare in quali situazioni in ambito clinico possano essere utilizzate questi farmaci.

Non è sicuramente possibile utilizzarli nel momento della diagnosi di infarto miocardico acuto poiché gli effetti protettivi, come già dimostrato da Kloner e coll (70), si hanno con l'applicazione dello stimolo preconditionante 24 ore prima dell'evento acuto che ovviamente non è prevedibile. In questo ambito potrebbe avere applicazione clinica il post-conditionamento ischemico come dimostrato in alcuni lavori e review recenti (109,110).

Non possono comportare alcun beneficio nell'utilizzo cronico perchè potrebbero portare ad un fenomeno di tachifilassi.

Potrebbero essere invece applicati in campo clinico in quelle situazioni nelle quali l'evento ischemico è prevedibile (111), quali ad esempio un intervento pianificato di chirurgia cardiaca (interventi di by-pass), interventi ad elevato rischio su pazienti noti coronaropatici, prima di procedure di angioplastica elettiva ad alto rischio e nei pazienti con angina stabile in previsione di un esercizio fisico importante.

10. Conclusioni

L'angina pre-infartuale risulta avere un effetto protettivo certo per quanto riguarda l'outcome intraospedaliero, in quanto porta ad una minor presenza di aritmie, minori episodi di scompenso e minori giorni di degenza, inoltre i pazienti API+ hanno a parità di trattamento una migliore funzione ventricolare con minor volume telediastolico rispetto ai pazienti API-.

Per quanto riguarda il follow up ad un anno la funzione ventricolare risulta migliore nel gruppo API+ e i nostri dati mostrano un ruolo protettivo dell'angina pre-infartuale anche per quanto riguarda nuovi episodi di sindrome coronarica acuta e nuovi episodi di scompenso.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Joachim H. Papyrus Ebers. The first complete translation from the Egyptian. Berlin:G. Reimer, 1890.
2. Hippocratis Coi: Medicorum omnium facile principis opera, quibus addidimus commentaria Ioan. Marinelli. Venetiis, Ioannem Valgrisium Ed 1575:168.
3. Signorelli S, Tolomelli S, Rota E. Angina curiosità di termini e di significati (l'angina pectoris tra synanche e pnigofobia: scienza ed erudizione). *Lo Spallanzani* 2003;17:117-124.
4. Michaels L. Pain of cardiovascular origin in the writings of Giovanni Maria Lancisi. *C.M.A. Journal* 1972; 106: 371-373.
5. Dwivedi G and Dwivedi S. Sushruta- the clinician-teacher par excellence. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007; 49: 243-244.
6. Vesalius A. De humani corporis fabrica libri septem, 2nd ed. Basl: Oporinus, 1555.
7. Harvey W. Second disquisition to John Riolan. The works of William Harvey, London: The Sydenham Society, 1847, tradotto da R. Willis.

8. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians Lond* 1772; 2: 59-67.
9. Description of angina pectoris by William Heberden. *Heart views* 2006; 7: 118-119.
10. Netter FH. The Ciba collection of medical illustrations, Heart. CIBA, 1978.
11. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. London: Payne, 1802.
12. Kligfield P, Filutowski K. “Dr. Anonymous” Unmasked: resolution of an eighteenth century mystery in the history of coronary artery disease. *Am J Card* 1995; 75: 1166-1169.
13. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa, commonly called angina pectories. Bath: R. Cruttwell, 1799.
14. Kligfield P: The frustrated benevolence of Dr. Anonymous. *Am J Card* 1981; 47:185-187
15. Kligfield P: John Hunter, angina pectoris, and medical education. *Am J Card* 1980; 45: 367-369
16. Eslick GD. Chest pain: a historical perspective. *International Journal Cardiology* 2001;77: 5-11.

17. Opie LH. Angina pectoris: the evolution of concepts. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2004;9 (Suppl 1):S3-S9.
18. Lancisi GM. De Subitaneis Mortibus, Libre duo. Roma: F Buagni, 1707.
19. Hall M. The mutual relations between anatomy, physiology, pathology and therapeutics and the practice of medicine. London: Bailliere, 1842.
20. Martins e Silva J. A cardiopatia isquemica como exemplo de un evento trombotico. Nota historica. *Rev Port Cardiol* 2006; 25: 537-543.
21. Obrastzow WP, Straschesko ND. Zur kenntnis der trombose der koronararterien des herzens. *Z Klin Med* 1910; 71: 116-121.
22. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *J Am Med Assoc* 1912; 59: 2015-2020.
23. Fye WB. The delayed diagnosis of myocardial infarction: it took half a century! *Circulation* 1985; 72: 262-271.
24. Herrick JB. Certain popular but erroneous notions concerning angina pectoris. *J Am Med Assoc* 1910; 55: 1421-1426.

25. James TN. Seminal contributions by James B. Herrick to our knowledge of coronary disease. *ACC Current Journal Review* 2000; 20-23.
26. Herrick JB. Thrombosis of the coronary arteries. *J Am Med Assoc* 1919; 72: 387-390.
27. Levine SA. Coronary thrombosis: its various clinical features. Baltimore: Williams and Wilkins, 1929.
28. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *The Lancet* 1988; 352: 1771-1774.
29. Beck CF, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc* 1947; 135: 985-986.
30. Beck CF, Weckesser EC, Barry FM. Fatal heart attack and successful defibrillation: new concepts in coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 1956; 161: 434-436.
31. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956; 254: 727-732.
32. Kouwenhoven W.B., Jude J.R. and Knickerbocher G.G. Closed-chest cardiac massage. *J Am Med Assoc* 1960; 173: 1064-1067.

33. Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *Lancet* 1961; 2: 840-844.
34. Julian DG. The evolution of the coronary care unit. *Cardiovascular Research* 2001; 51: 621-624.
35. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J* 1987; 57: 497-502.
36. Day HW. A cardiac resuscitation program. *Lancet* 1962; 82: 153-156.
37. Day HW. An intensive coronary care area. *Dis Chest* 1963; 44: 423-426.
38. Khush K.K., Rapaport E. and Waters D. The history of the coronary care unit. *Can J Cardiol* 2005; 21: 1041-1045.
39. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464.
40. Fuster V. Myocardial infarction and coronary care units. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1851-1853.
41. Meltzer L, Kitchell J. Textbook of coronary care. The development and current status of coronary care. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972.

42. Norris RM. Myocardial infarction: Its presentation, pathogenesis and treatment. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
43. Chazov EI, Mateeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976; 48: 8-19.
44. Gruentzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenosis, experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107: 1588-1592.
45. Pantridge JF. Flying squad services. In Julian DG, Oliver MF. Acute myocardial infarction. Edinburgh: Livingstone, 1968.
46. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-1170.
47. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987; 60: 219-224.
48. Bahr RD, Copeland C, Strong J. Chest pain centers: past, present and future. Part 1. *J Cardiovasc Manag* 2002;13: 19-20.
49. Goldman L, Cook EF, Johnson PA et al. Prediction of the need of intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Eng J Med* 1996;334: 1498-1504.

50. Weingarten SR, Riedinger MS, Conner L et al. Practice guidelines and reminders to reduce duration of hospital stay for patients with chest pain: an interventional trial. *Ann Int Med* 1994; 120: 257-263.
51. Gaspoz JM, Lee TH, Cook EF et al. Outcome of patients who were admitted to a new short-stay unit to “rule-out” myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 145-149.
52. Gross GJ, Auchampach JA. Reperfusion injury: does it exist? *J Mol Cell Cardiol* 2007;42: 12-8.
53. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA et al. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-61.
54. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 438-455.
55. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36.
56. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991; 84: 341-49.
57. Miura T, Iimura O. Infarct size limitation by preconditioning: its phenomenological features and the key role of adenosine. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 36-42.

58. Lamendola P, Di Monaco A, Barone L et al. Meccanismi di protezione delle cellule miocardiche dal danno da ischemia/riperfusion e potenziali implicazioni terapeutiche. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 28-36.
59. Miura T, Goto M, Urabe K et al. Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning? *Circulation* 1991; 84: 2504-2512.
60. Matsuda M, Catena TG, Vander Heide RS et al. Cardiac protection by ischemic preconditioning is not mediated by myocardial stunning. *Cardiovasc Res* 1993; 27:585-592.
61. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications Part 1. *Circulation* 2001; 104: 2981-2989.
62. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications Part 2. *Circulation* 2001; 104: 3158-3167
63. Yellon DM, Baxter GF. A “second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1023-1034.
64. Marber MS, Latchman DS, Walker JM et al. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88: 1264-1272.

65. Kristo G, Yosshimura Y, Keith BJ, et al. Adenosine A1/A2a receptor agonist AMP-579 induce acute and delayed preconditioning against in vivo myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2746-H2753
66. Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular Research* 2009; 83: 234-246.
67. Yellon DM, Alkhulaif AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342: 276-277.
68. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, et al. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044-2051.
69. Cribier A, Korsatz L, Koning R, et al. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 578-586.
70. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters in hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47
71. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 91:291-297.

72. Ishihara M, Sato H, Tateshi H et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 970-975.
73. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al and the TIMI-9B investigators. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. *Circulation* 1998; 97:1042-1045.
74. Andreotti F, Pasceri V , Hackett DR, et al. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334:7-12.
75. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 139: 881-888.
76. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Effects of Preinfarction Angina Pectoris on Infarct Size and In-Hospital Mortality After Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003;92: 840–843
77. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 319-327.

78. Richard V, Kaeffer N, Tron C, et al. Ischemic preconditioning protects against endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994; 89: 1254-1261.
79. Beauchamp P, Richard V, Tamion F, et al. Protective effects of preconditioning in cultured rat endothelial cells: effects on neutrophil adhesion and expression of ICAM-1 after anoxia and reoxygenation. *Circulation* 1999; 100:541-546.
80. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, et al. Ischemic preconditioning protects against endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* 2001;103: 1624-1630.
81. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, et al. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *European Heart Journal* 1999; 20: 1724–1730.
82. Colonna P, Cadeddu C, Montisci R, et al. Reduced microvascular and myocardial damage in patients with acute myocardial infarction and preinfarction angina. *Am Heart J* 2002; 144:796-803
83. Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1033-1040.
84. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion: comparison

- with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H579-H588.
85. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, et al. Postconditioning- a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 295-310.
86. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 575-579.
87. Ali ZA, Challaughan CJ, Lim E, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomised controlled trial. *Circulation* 2007; 116 (suppl 11): I98-I105.
88. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: Underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis* 2009; 204: 334–341.
89. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.
90. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2302-2306.

91. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
92. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 771 – 775.
93. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty. A study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1229-1235.
94. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 1977; 56: 786-794.
95. Tomoda H, and Aoki N. Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by thrombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 621-625.
96. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1007-1011.

97. Iglesias-Garriz I, Fernández-Vazquez F, Perez A, et al. Preinfarction angina limits myocardial infarction size in nondiabetic patients treated with primary coronary angioplasty. *Chest* 2005; 127: 1116-1121
98. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris is lost in patients with prior myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 973-974.
99. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Effect of preinfarction angina pectoris on outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty (Results from the Myocardial Infarction Registry [MIR]). *Am J Cardiol* 2001; 87:1-6.
100. Psycharia SN, Iliodromitis EK, Hamodraka E, et al. Preinfarction angina does not alter infarct size and in hospital outcome after acute myocardial infarction with ST elevation. *International Journal of Cardiology* 2004; 94:187-191.
101. Scherlag BJ, Kabell G, Braehmann J, et al. Mechanism of spontaneous and induced ventricular arrhythmias in the 24-hour infarct dog heart. *Am J Cardiol* 1983; 51:207-213.
102. Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1966-1974.

103. Braunwald E., Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149.
104. Apple FS, Falahati , Paulsen PR, et al. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2047-2051.
105. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatin kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999; 284: 151-159.
106. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1357-1365.
107. Abete P, Cacciatore F, Della Morte D, et al. Joint effect of physical activity and body mas index on mortality for acute myocardial infarction in the elderly: role of preinfarction angina as equivalent of ischemic preconditioning. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 73-79.
108. Bankwala Z, Hale S, Kloner RA. Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine, or realase of endogenous catecholamines, mimics ischemic preconditioning. *Circulation* 1994; 90: 1023-8.
109. Wang G, Zhang S, Joggerst SJ, et al. Effects of the number and interval of balloon inflations during primary PCI on the extent of

myocardial injury in patients with STEMI: does postconditioning exist in real-world practice? *J Invasive Cardiol* 2009; 21: 451-455.

110. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the working group of cellular biology of the heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research* 2010; 87: 406-423.
111. Kloner RA, Rezkalla SH. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovascular Research* 2006; 70: 297-307.

