

# Epidemiologia, patogenesi e fisiopatologia degli eventi dopo infarto miocardico acuto

Francesco Mauri

S.C. di Cardiologia IV - Diagnostica Non Invasiva, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 6S-11S)

© 2008 AIM Publishing Srl

## Introduzione

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Mauri

S.C. di Cardiologia IV  
A.O. Niguarda  
Ca' Granda  
Piazza Ospedale  
Maggiore, 3  
20162 Milano  
E-mail:  
francesco.mauri@  
ospedaleniguarda.it

In poco più di 30 anni è avvenuta una trasformazione enorme, epocale, nell'inquadramento nosografico, diagnostico, epidemiologico, patogenetico, fisiopatologico e terapeutico dell'infarto miocardico acuto o in termini più generali della malattia ischemica del miocardio.

Il tessuto infartuale, così chiamato per il macroscopico reperto anatomico-patologico di un infarcimento emorragico riscontrabile nelle fasi prossime all'evento acuto, spesso molto esteso e collocato all'interno della parete del ventricolo sinistro, grazie ad interventi sempre più efficaci, appare ora di dimensioni sempre più ridotte, spesso con distribuzione a macchia di leopardo o, più semplicemente, come l'incremento di ampie striature fibrose nel contesto del tessuto muscolare sano. In base alla moderna definizione clinica della malattia, basta la necrosi di pochi miociti che dismettono troponina per far porre la diagnosi, anche in assenza di macroscopiche alterazioni anatomiche o rilevanti riduzioni della forza di contrazione.

Da qui è nata una certa confusione diagnostica che ha prodotto un rimescolamento delle casistiche cliniche con conseguenti serie differenze in termini di epidemiologia e di prognosi. La prevalenza dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, quello classico, sembrerebbe ora inferiore rispetto a quella dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST: la vecchia sindrome coronarica acuta per intenderci.

Si sa che l'alterazione anatomica alla base dell'ischemia miocardica o, secondo la nuova dizione, sindrome coronarica acuta nei due tipi di presentazione clinica, con

o senza sopraslivellamento del tratto ST, è diversa: è più frequente la presenza di un'occlusione nel primo quadro elettrocardiografico, mentre nel secondo prevale la presenza di una malattia multivasale o comunque di stenosi critiche non occlusive. Conseguentemente l'ischemia è relativa perché generata da discrepanza tra consumo di ossigeno e di altri metaboliti attivi rispetto alla disponibilità, permessa da un flusso ematico gravemente ridotto. Ciò comporta strategie terapeutiche diverse, se non altro per le tempistiche degli interventi necessari per rimuovere le cause dell'ischemia. Urgente è la somministrazione di farmaci che inibiscano la crescita del trombo in formazione e riducano il lavoro del cuore. Gli interventi invasivi, volti a ristabilire il calibro originario delle coronarie, possono essere effettuati successivamente.

La rivascolarizzazione farmacologica o invasiva ha profondamente trasformato l'evoluzione prognostica della malattia, in senso favorevole globalmente, ma anche introducendo nuove variabili che riguardano il rimodellamento dell'anatomia coronarica, della lesione prodotta sul tessuto muscolare vero e proprio e del sistema di conduzione; alla loro evoluzione è legata la comparsa degli eventi clinici maggiori del postinfarto: la mortalità a breve termine, la recidiva di ischemia, il reinfarto, lo scompenso cardiaco e le aritmie maggiori.

Nel processo di conoscenza in atto l'osservazione dei fenomeni clinici più rilevanti ha stimolato la ricerca della loro spiegazione; per questa ragione prima di entrare nel merito di ipotesi patogenetiche e fisiopatologiche vale sempre la pena di studiare l'evoluzione dell'epidemiologia delle manifestazioni acute e delle sequele della cardiopatia ischemica. Un enorme aiuto per

delineare la storia clinica dell'infarto miocardico acuto è arrivato dai numerosi studi controllati di grosse dimensioni pubblicati negli ultimi 30 anni<sup>1</sup>.

## **Epidemiologia degli eventi clinici maggiori dopo infarto miocardico acuto**

### ***Mortalità***

Prima dell'avvento della rivascolarizzazione farmacologica o interventistica (angioplastica coronarica nelle sue varie forme e con diversi ausili per mantenere la pervietà del lume e bypass aortocoronarico) la storia dell'infarto era caratterizzata in base ai dati dei vari studi osservazionali pubblicati, da un'elevata mortalità che si posizionava vicino al 20% durante il ricovero e poteva raddoppiare nei primi 6 mesi<sup>2</sup>, passando attraverso una serie di manifestazioni connesse con l'insufficienza contrattile alla base delle varie forme di scompenso (edema polmonare e shock cardiogeno), con il reinfarto, con la persistente ischemia e con manifestazioni aritmiche gravi.

La rivascolarizzazione farmacologica invece ha permesso per prima di modificare sostanzialmente questa evoluzione sfavorevole riducendo in maniera significativa la mortalità ospedaliera al 10% circa<sup>3,4</sup>. Nei soggetti sottoposti ad angioplastica coronarica primaria, che spesso sono quelli con infarto più esteso, la mortalità ospedaliera addirittura oscilla attorno al 5%. Anche in una recente revisione della situazione italiana effettuata con lo studio BLITZ<sup>5</sup>, la mortalità ospedaliera risulta bassa: 7.5% nell'infarto con sopraslivellamento del tratto ST, 5.2% in quello senza sopraslivellamento del tratto ST e 18.2% nei soggetti con blocco di branca sinistra o ritmo da pacemaker.

Una analisi più dettagliata dei risultati dei vari studi permette anche di valutare se la riduzione della mortalità avviene attraverso il contenimento del danno miocardico e conseguentemente delle gravi manifestazioni di insufficienza cardiaca, o delle manifestazioni legate alla recidiva di episodi ischemici ed in particolare delle varie forme di angina postinfartuale e di reinfarto, che soprattutto all'inizio sembravano aumentare<sup>6</sup>.

### ***Recidive ischemiche***

L'elevata incidenza di sequele ischemiche dopo il primo episodio acuto è ben nota da anni: nella preziosa fonte di informazione costituita dal Framingham Heart Study risulta che un paziente su 4 ha una recidiva di infarto miocardico acuto nei 10 anni successivi<sup>7</sup>. Il reinfarto ha, come ben si sa, un significato prognostico negativo<sup>8</sup>.

Il GISSI-1<sup>6</sup> e l'ISIS-2<sup>9</sup>, i primi due trial sul trattamento fibrinolitico, hanno purtroppo fatto constatare immediatamente che dopo la riapertura farmacologica della coronaria la recidiva di infarto intraospedaliero e a 1 anno di distanza valeva quasi il doppio. Nel GISSI-1 la recidiva di infarto a 1 anno era complessivamente

del 7.6% (4.0% intraospedaliera) nei soggetti trattati con streptochinasi e del 4.6% (2.1% intraospedaliera) nei controlli. L'ISIS-2 però, con il suo disegno fattoriale, ha documentato bene come l'aggiunta al fibrinolitico di farmaci antiaggreganti (aspirina) abbia permesso di controllare l'eccesso di recidive di infarto.

L'incidenza di angina postinfartuale precoce, quella che si verifica già durante il ricovero, era mediamente del 14.19%, mentre a 1 anno era del 25.6%. La riperfusione coronarica apparentemente non sembra aver modificato la sua incidenza. La disponibilità invece dei tradizionali interventi di rivascolarizzazione coronarica invasiva ha permesso di modificare positivamente la prognosi a medio e lungo termine dei soggetti con recidiva di ischemia spontanea o provocata.

L'introduzione dell'angioplastica primaria, oltre a migliorare la mortalità a breve termine, ha ridotto il numero delle recidive di infarto e di angina precoce. Per gli studiosi del PAMI<sup>10</sup> complessivamente gli episodi di ischemia ricorrente a breve termine sono più frequenti dopo trattamento con alteplase rispetto a quello con angioplastica primaria (28 vs 10.3%). Dallo studio EPIC<sup>11</sup> viene poi l'informazione che i pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con abciximab prima dell'angioplastica hanno un minor numero di eventi coronarici successivamente.

### ***Scompenso cardiaco***

L'insufficienza cardiaca nelle sue diverse forme costituisce indiscutibilmente da sempre la complicanza più frequente dell'infarto miocardico acuto fin dall'esordio della malattia: dalla compromissione contrattile asintomatica allo scompenso congestizio, dall'edema polmonare acuto allo shock cardiogeno. Nelle casistiche storiche la frequenza delle forme più gravi di insufficienza cardiaca prima della dimissione oscillava tra il 30% e il 40%<sup>2</sup>. Nello studio GISSI-3<sup>12</sup> poco meno del 30% dei soggetti colpiti da infarto miocardico acuto presentava all'ingresso in ospedale una classe Killip >1. Nello studio BLITZ tale quota risulta al 20%. La mortalità intraospedaliera ovviamente cresceva con la classe Killip. Per Mauri et al.<sup>13</sup> circa il 50% dei decessi è da attribuire alle forme più gravi di insufficienza cardiaca.

Alla base delle manifestazioni di insufficienza cardiaca sta una compromissione della contrattilità ben definita dalla caduta della frazione di eiezione più o meno rilevante ma comunque presente in oltre il 70% anche delle casistiche più recenti. Viene inoltre segnalato che il peptide natriuretico cerebrale è elevato nei soggetti con infarto miocardico acuto<sup>14</sup>: il 50% avrebbe un valore >100 pg/ml<sup>15</sup>, quindi con insufficienza cardiaca latente o manifesta; nei soggetti con peptide natriuretico cerebrale elevato si manifesterebbe inoltre una tendenza ad avere un maggior numero di eventi cardiologici maggiori.

Con tutto ciò è naturale che, risolto il problema della rivascolarizzazione in fase acuta, già da anni si è posta l'attenzione su come controllare le manifestazioni

di insufficienza cardiaca: la riduzione del carico di lavoro e delle conseguenze nefaste delle alterazioni neuroendocrine indotte anche dalle forme latenti di insufficienza cardiaca è stata l'obiettivo di numerose ricerche a partire dal secondo quinquennio degli anni '80, periodo in cui sono stati effettuati i principali trial con diversi trattamenti vasodilatatori, con farmaci in grado di interferire con il sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani) e con il sistema adrenergico (betabloccanti).

### **Il problema dei primi 30 giorni dopo l'infarto**

La storia clinica del soggetto colpito da un evento ischemico presenta un tasso di mortalità/anno di almeno un 30% superiore rispetto a quello della popolazione generale per qualsiasi età. La stessa osservazione vale ovviamente ed è accentuata per le diverse complicanze come lo sono la recidiva di angina, il reinfarto, lo scompenso cardiaco.

Le numerose curve, che descrivono la comparsa nel tempo dei vari eventi maggiori presi in esame, presentano caratteristiche assai simili con una concentrazione notevole degli stessi a ridosso dell'evento indice e successivamente una progressiva riduzione della loro frequenza. Il decremento dell'incidenza dei vari eventi sembra quasi di tipo esponenziale nei primi mesi; successivamente l'incidenza si stabilizza e la curva descrittiva assume una configurazione rettilinea con una pendenza costante.

Timmis<sup>16</sup>, in una revisione sulle sindromi coronariche acute, sottolinea come circa il 25% dei soggetti esaminati abbia un evento clinico maggiore (morte o reinfarto non fatale) nel primo anno dopo l'evento acuto: anzi, su 1829 soggetti inseriti nel database dell'infarto miocardico acuto del Newham General Hospital, 481 hanno presentato recidiva di eventi ischemici (decesso o altra forma di sindrome coronarica acuta) nei primi 6 mesi di follow-up; il 66% di questi si è verificato addirittura nei primi 30 giorni.

Anche lo studio BLITZ<sup>5</sup> indica nel primo mese il periodo in cui si verifica la massima concentrazione di eventi clinici. Vi è infatti una mortalità aggiuntiva del 2.1%, una recidiva di infarto dell'1.1%, un nuovo ricovero per angina instabile nel 2.7% e per insufficienza cardiaca nello 0.8%. Inoltre, durante lo stesso periodo, il 17% dei soggetti viene sottoposto a interventi di rivascolarizzazione invasivi come l'angioplastica coronarica o il bypass aortocoronarico.

Infine, la maggior parte degli interventi terapeutici sulle cause e sulle complicanze della malattia esprimono il loro potenziale positivo soprattutto nel primo periodo critico. Gli interventi dedicati al controllo dei fattori di rischio metabolici invece sono responsabili di una riduzione di eventi cardiaci maggiori più tardiva. Il controllo dei fattori di rischio metabolici permette di riportare gradualmente il tasso di mortalità/anno caratteristico della storia della malattia verso il tasso di mortalità della popolazione generale. Il confronto del loro

effetto con i trattamenti più convenzionali viene descritto da due curve che hanno un andamento a forbice aperta, perché l'incidenza degli eventi diverge sempre più.

La malattia ischemica cardiaca quindi dopo l'evento acuto presenta un breve periodo di forte instabilità e riassetto, che merita di essere studiato con molta attenzione perché può condizionare un incremento della mortalità o di complicanze serie, come l'insufficienza cardiaca, le recidive di ischemia e di aritmie severe. Tali complicanze sono in grado di compromettere inoltre la qualità della vita a breve e a lungo termine.

### **Patogenesi e fisiopatologia degli eventi cardiaci maggiori**

La concentrazione degli eventi cardiaci maggiori nel primo mese dopo l'evento indice obbliga ad una corretta e precoce identificazione delle sue principali manifestazioni fisiopatologiche, alla base delle complicanze responsabili in ultima analisi della prognosi del paziente colpito dalla malattia.

Le alterazioni fisiopatologiche indotte dalla malattia ischemica si sviluppano e si pronunciano in fasi diverse come le complicanze di cui sono responsabili: aritmie primarie e rottura di cuore sono più frequenti nelle prime 48 h mentre successivamente compaiono reinfarto, scompenso cardiaco e aritmie secondarie.

### **Il rimodellamento coronarico**

Alla base della maggior parte delle sindromi coronariche acute stanno alterazioni funzionali e/o anatomiche (macroscopiche o microscopiche) delle coronarie epicardiche e delle loro ramificazioni; la placca aterosclerotica, gravemente stenotica o instabile, va incontro a rottura e ad alterazioni della sua struttura che innescano la cascata emocoagulativa responsabile della formazione del trombo occludente; successivamente vi è un rimaneggiamento o rimodellamento delle tuniche intima e media; dall'evoluzione della placca dipendono le variazioni del flusso coronarico: è diventato relativamente facile individuare con la coronarografia o con altri strumenti di indagine più sofisticati fino all'angioscopia<sup>16,17</sup> la struttura superficiale della placca, le caratteristiche di instabilità e l'entità delle stenosi. Formidabile è la documentazione angioscopica *in vivo* prodotta da Van Belle et al.<sup>17</sup>, per cui il 79% delle placche presenti nell'arteria collegata all'infarto sono gialle, ulcerate nel 36% e con residui di trombo nel 77% dei casi. Si sa che nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST in genere la lesione diventa occlusiva per il verificarsi di una sovrapposizione trombotica che può essere rimossa con trattamento fibrinolitico.

L'alterazione anatomica d'origine del processo patologico presenta un rimaneggiamento spontaneo e purtroppo una tendenza alla riocclusione, che determina i quadri di instabilità clinica che da anni sono stati

descritti e denominati nelle maniere più varie: angina spontanea, angina crescente, angina stabile ingravescente, sindrome intermedia e così via fino alla recidiva di infarto. Anzi, per Smalling e Anderson<sup>18</sup> il vantaggio di un fibrinolitico molto veloce nel conseguire la pervietà coronarica, come può essere il reteplase, può essere perso se la placca sottostante non viene in qualche modo passivata da angioplastica coronarica, con o senza inserzione di stent e/o trattamento con inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa.

Nel sottostudio angiografico del GUSTO I<sup>19</sup> 24 h dopo la fibrinolisi la pervietà della coronaria tributaria dell'infarto cade dal 54% al 45%. Il rischio di occlusione si mantiene elevato nel primo mese dopo l'episodio indice e tende a decrescere esponenzialmente con il passare del tempo, anche se White et al.<sup>20</sup> hanno constatato che la riocclusione in capo ad 1 anno può riguardare un altro 25% di casi.

Nell'ultimo decennio poi è stato dimostrato che non è neanche complicatissimo riguadagnare un calibro intraluminale adeguato con interventi di angioplastica coronarica selettiva dapprima con il semplice palloncino e successivamente con l'inserimento di stent metallici o medicati. Gli interventi di rivascularizzazione coronarica percutanei hanno modificato in meglio l'evoluzione clinica della malattia riducendo ulteriormente la mortalità, ma soprattutto le recidive di infarto miocardico e di altri eventi ischemici. In questa maniera però si innesca un rimodellamento artificioso che può essere responsabile di riocclusioni se si interrompono le terapie antiaggreganti o antiproliferative delle cellule muscolari lisce.

### ***Il rimodellamento del ventricolo sinistro e del sistema di conduzione***

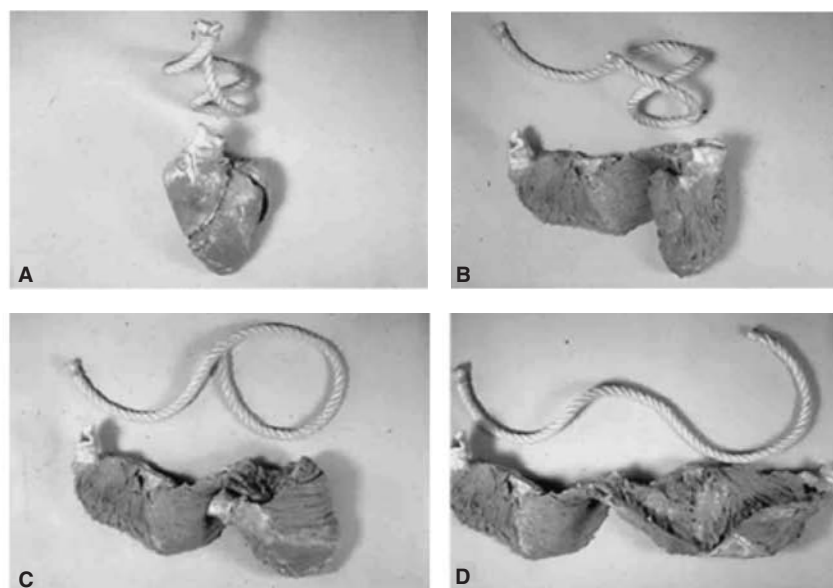
Avvenuta la necrosi con perdita quindi di un numero grande o piccolo di cellule contrattili, il cuore va in-

contro ad una ristrutturazione più o meno rilevante definita rimodellamento.

Il rimodellamento del ventricolo sinistro si è probabilmente abituati a immaginarlo in termini piuttosto semplicistici come il riassetto delle fibre muscolari superstiti e del tessuto che deve sostituire le miocellule necrotiche; in realtà è un fenomeno decisamente più complesso perché comporta anche numerose variazioni del sistema neuroendocrino per le componenti coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria e, ora lo si sta delineando meglio, di altre cellule meno differenziate di origine midollare deputate alla ricostruzione del tessuto.

La ristrutturazione avviene sotto l'effetto di una persistente attività e conseguentemente di forze che possono portare ad una macroscopica deformazione della parete, del volume e della forma della cavità cardiaca sia nella zona dell'infarto che nelle regioni; inoltre bisogna tenere presente che i miociti sono tra loro connessi in maniera piuttosto caratteristica tale da formare una struttura a spirale in doppio strato a forma di 8, ben descritta da Buckberg et al.<sup>21</sup>; la sfericizzazione della cavità ventricolare deriva probabilmente dalla disorganizzazione generata dalla necrosi di miofibre collocate in diversi segmenti della spirale perché la distribuzione dei vasi comporta un'interruzione del flusso sanguigno in zone generalmente più compatte all'interno della parete del cuore ma coinvolgenti più spezzoni della spirale descritta da Buckberg et al. (Figura 1).

Come è già stato sottolineato, sin dalle prime fasi di realizzazione della lesione ischemica, il cuore dovendo continuare a lavorare è sottoposto ad una serie di forze che alterano la sua struttura macroscopica, ma che nel contempo sono probabilmente responsabili di una serie di alterazioni del sistema endocrino e paracrina volte a correggere le manifestazioni fisiopatolo-



**Figura 1.** Struttura a spirale nella distribuzione delle miofibre documentata attraverso dissezione manuale del cuore. A partire dal pannello A, che rappresenta il cuore in toto, viene progressivamente srotolata la spirale del fascio muscolare che compone l'organo. Da Buckberg et al.<sup>21</sup>, modificata.

giche della malattia. Noto da anni è l'incremento delle catecolamine circolanti e dell'angiotensina; più di recente invece sono stati documentati gli incrementi dell'ormone natriuretico, delle citochine e di altre molecole vasoattive. L'azione di queste molecole è finalizzata a mantenere centralmente una gettata cardiaca idonea e a correggere abnormi incrementi dello stress di parete. Purtroppo l'incremento dei loro livelli ematici può portare a manifestazioni periferiche meno positive come l'incremento delle resistenze vascolari o una ritenzione idrica eccessiva alla base del quadro clinico di scompenso.

Durante la complessa fase di ristrutturazione, mentre le cellule muscolari irreversibilmente lese e destinate all'autodistruzione vengono gradualmente riassorbite, all'opposto cellule meno differenziate, ovvero più vicine alle cosiddette staminali e residenti nel midollo spinale, si moltiplicano e attraverso il circolo vanno ad occupare le zone disseminate da cellule in apoptosi, che vengono sostituite da cellule attive in grado di produrre prevalentemente tessuto connettivo, ma in parte anche nuovi vasi (neoangiogenesi) e forse anche miofibre non perfettamente allacciate alla struttura spiraliforme e quindi poco efficienti.

Il rimaneggiamento descritto riguarda anche il tessuto di eccitoconduzione nei vari ordini di ramificazione fino a quelli più periferici. Il tessuto di conduzione ha caratteristiche ancor più peculiari della miocellula per la spiccata capacità ad autoeccitarsi e per la velocità elevata con cui diffonde lo stimolo elettrico. La sua distruzione per il momento non sembra rimpiazzabile: ne derivano i vari blocchi focali all'interno del ventricolo sinistro, gli emblocchi, i blocchi di branca, che deformano nelle maniere ben conosciute il tracciato elettrocardiografico di superficie; inoltre le modifiche della velocità di conduzione favoriscono la formazione di circuiti di rientro responsabili di molte aritmie sostenute. Infine, la presenza di nuclei di miocellule, magari poco efficienti sotto il profilo contrattile a causa di connessioni disordinate con la struttura spiraliforme, ma pur sempre attive sotto il profilo elettrico e soprattutto collegate in qualche maniera con il resto del tessuto muscolare, realizza quel substrato idoneo alla generazione e al mantenimento di aritmie più o meno gravi e più o meno frequenti. Una significativa dispersione della durata del QT è la manifestazione elettrocardiografica di ischemia: è stato osservato che tende a ridursi nei primi mesi dopo l'infarto<sup>22</sup>.

## Conclusioni

Il primo mese dopo una sindrome coronarica acuta, trattata farmacologicamente o in maniera più aggressiva e invasiva, costituisce certamente un periodo critico per frequenza di nuovi eventi cardiaci maggiori innescati dall'evoluzione naturale o artificiale della malattia. Un tempo si preferiva porre a riposo assoluto il sog-

getto colpito lasciando che l'evoluzione naturale facesse il suo corso. Attualmente, vista l'enorme disponibilità di strumenti diagnostici e terapeutici efficaci, tale intervallo deve essere utilizzato per un'attenta osservazione delle trasformazioni anatomiche e soprattutto fisiopatologiche in atto per poterle correggere tempestivamente e adeguatamente.

## Bibliografia

1. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-58.
2. Mauri F, Mazzotta GF, Suppa M, et al. Prognosi ospedaliera e a distanza dell'infarto miocardico acuto. *G Ital Cardiol* 1985; 15: 10-4.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
4. GISSI-2 and International Study Group. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto. Six-month survival in 20 891 patients with acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Eur Heart J* 1992; 13: 1692-7.
5. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
6. Rovelli F, De Vita C, Feruglio GA, Lotto A, Selvini A, Tognoni G. GISSI trial: early results and late follow-up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (5 Suppl B): 33B-39B.
7. Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D. Prognosis after first myocardial infarction: comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *JAMA* 1992; 268: 1545-51.
8. Kornowski R, Goldbourt U, Zion M, et al. Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Am J Cardiol* 1993; 72: 883-8.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
10. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 66-72.
11. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. *EPIC Investigator Group. JAMA* 1997; 278: 479-84.
12. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
13. Mauri F, De Biase AM, Franzosi MG, Pampallona S, Foresti A, Gasparini M. GISSI: analisi delle cause di morte intraospedaliere. *G Ital Cardiol* 1987; 17: 37-44.
14. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma

- levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
15. Grabowski M, Filipiak KJ, Malek LA, et al. Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007; 115: 386-90.
  16. Timmis A. Acute coronary syndromes: risk stratification. *Heart* 2000; 83: 241-6.
  17. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
  18. Smalling RW, Anderson HV. Pathophysiological insight into the possible optimal therapies for acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 10-1.
  19. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
  20. White HD, French JK, Hamer AW, et al. Frequent reocclusion of patent infarct-related arteries between 4 weeks and 1 year: effects of antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 218-23.
  21. Buckberg GD, Castella M, Gharib M, Saleh S. Structure/function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 (Suppl 1): S75-S97.
  22. Bodi V, Sanchis J, Navarro A, et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome. *Int J Cardiol* 2001; 80: 37-45.