- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

Elementi predittivi e prevenzione del danno miocardico durante angioplastica/stenting

Irene Bossi, Stefano Savonitto, Claudio Cavallini*, Anabella Delgado, Roberto Pirola, Silvio Klugmann

*I Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, *Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Regionale Ca' Foncello, Treviso*

Key words:
Cardiac enzymes; Coronary angioplasty; Myocardial infarction.

Cardiac enzyme elevation is observed in 5-30% of patients after percutaneous intervention and appears associated with higher subsequent cardiac events and mortality. The cause of myocardial enzyme release could be an obvious angiographic complication of the procedure but, most frequently, is neither clinically nor angiographically clear. Different clinical series have identified clinical, angiographic and procedural risk factors for CK-MB elevation after otherwise successful coronary intervention, including unstable angina, diffuse atherosclerosis and aggressive procedures such as atheroablation. Microembolization of atherothrombotic plaque material appears to be the pathogenetic mechanism. Periprocedural administration of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors has been shown to reduce subsequent myocardial infarction and long-term mortality. Beta-blockers may also have a protective effect against post-procedural CK-MB elevations and follow-up cardiac events. New distal protection devices are under investigation and appear promising. The risk of inducing myocardial damage during percutaneous intervention should be considered before attempting the procedure. The use of platelet IIb/IIIa inhibitors and protection devices should be considered in high-risk patients.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 275-285)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 29 ottobre 2001; nuova stesura il 13 dicembre 2001; accettato il 20 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

I Divisione di Cardiologia
Dipartimento Cardiologico
"A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: ssavoni@tin.it

Introduzione

Numerose osservazioni dai database di importanti istituzioni cardiologiche e recenti studi clinici randomizzati hanno riportato un incremento dei marcatori di danno cellulare miocardico nel 5-30% dei pazienti sottoposti a procedure percutanee di rivascolarizzazione coronarica[1].

Nella maggior parte di tali casistiche, l'aumento della creatinchinasi (CK) o dell'isoenzima CK-MB è associato un rischio più elevato di eventi cardiovascolari e di morte[2-4]. L'entità del rischio sembra proporzionale ai valori di CK-MB[5], sebbene non sia al momento definito il valore minimo di rilascio enzimatico prognosticamente rilevante. L'European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus document sulla ridefinizione dell'infarto miocardico[6] prevede che qualunque innalzamento dei marcatori biochimici di danno miocardico successivo a procedure interventistiche coronariche debba essere definito come infarto miocardico. In netto contrasto, le recenti linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) per le procedure interventistiche coronariche[7] considerano espressione di infarto miocardico solo incrementi > 3 volte il limite superiore di normalità di CK-MB, qualora associati a dolore toracico e/o alterazioni dell'elettrocardiogramma.

Al di là del bisticcio tra la definizione formale del documento sulla ridefinizione dell'infarto[6] e quella prognosticamente orientata e tendenzialmente conservativa delle linee guida interventistiche[7], la stima del rischio di indurre danno miocardico durante interventi di rivascolarizzazione percutanea dovrebbe far parte integrante della valutazione rischio/beneficio della procedura. Parimenti, la messa in atto di tutte le misure farmacologiche o tecniche per prevenire tale danno dovrebbe costituire norma clinica prima e durante l'intervento.

In questo articolo rivedremo le caratteristiche cliniche, angiografiche e procedurali associate all'innalzamento dei marker di necrosi e le principali terapie farmacologiche e meccaniche per la prevenzione di tale evento.

Un aspetto non ancora definitivamente chiarito è se il rialzo enzimatico dopo una procedura efficace sia da attribuire all'invasività della procedura, o non sia piuttosto il marker di un processo di aterosclerosi diffusa coinvolgente il vaso, e a tale relazione non sia attribuibile la sua valenza prognostica[1,8].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

Epidemiologia ed elementi predittivi di danno miocardico durante angioplastica/stenting

Caratteristiche cliniche. Le caratteristiche cliniche e procedurali delle popolazioni di pazienti studiate in importanti istituzioni cardiologiche cui faremo principalmente riferimento in questo articolo, sono riassunte nella tabella I[8-10].

Nessuna delle caratteristiche cliniche di base dei 4484 pazienti trattati con angioplastica semplice con palloncino (PTCA) e aterectomia direzionale alla Cleveland Clinic[8] tra il 1984 ed il 1991, risultava predittiva di rialzo enzimatico postprocedurale (Tab. II)[8]. In particolare, fattori quali malattia multivasale, ridotta funzione ventricolare, e diabete mellito erano equamente distribuiti tra i pazienti in cui si osservava aumento di CK-MB e pazienti senza movimento enzimatico. Viceversa, in un'analisi retrospettiva condotta al Mount Sinai Hospital di New York[9] su una popolazione di 1675 pazienti trattati con diverse procedure interventistiche (PTCA, aterectomia rotazionale e stenting), caratteristiche cliniche quali l'aterosclerosi sistemica, la malattia multivasale e l'angina instabile (CCS III-IV) risultavano predittori indipendenti del rialzo di CK-MB (Fig. 1)[9].

Queste variabili cliniche appaiono concordare con quanto osservato da Saucedo et al.[11] in una popolazione omogenea di 900 pazienti non trattati con inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, sottoposti ad impianto elettivo di stent per lesioni in arterie coronarie native. In questa serie selezionata, si è osservato un incremento moderato (1-5×) di CK-MB nel 26% dei casi ed un rialzo > 5 volte il valore normale nell'8.5% dei casi. L'aumento enzimatico risultava più frequente nel sesso femminile, nei pazienti più anziani e nei pazienti con frazione di eiezione più bassa. Inoltre, il movimento enzimatico si osservava più frequentemente in pazienti con sindromi coronariche instabili e pregresso infarto miocardico. È interessante osservare che in questa popolazione l'anamnesi positiva per ictus cerebri si associava a rilascio di CK-MB > 5 volte il valore normale suggerendo che pazienti con valori elevati di CK-MB postprocedurali abbiano una malattia aterosclerotica più diffusa.

Recentemente, Stone et al.[10] hanno pubblicato i dati relativi a 7147 pazienti trattati con differenti strategie interventistiche al Washington Hospital tra il 1994 ed il 1999. In questa popolazione con un profilo di rischio elevato (caratterizzata da un'incidenza elevata di pazienti anziani, donne, diabetici e con storie di infarto e bypass pregressi) il rilascio di CK-MB > 4 ng/ml è stato osservato complessivamente nel 37% dei casi, con valori > 3 volte i valori normali nel 18%. All'analisi multivariata, la comparsa di infarti non Q periprocedurali importanti (con rilascio di CK-MB > 8×) era significativamente correlata a variabili cliniche quali

Tabella I. Caratteristiche cliniche e procedurali nelle tre più importanti casistiche che hanno valutato l'incidenza di rilascio enzimatico postprocedurale.

Variabile	Cleveland Clinic[8] (n = 4484)	Mount Sinai Hospital[9] (n = 1675)	Washington Hospital[10] (n = 7147)
Periodo in studio	1984-1991	1997-1998	1994-1999
Angina instabile (%)	70	36	69
Diabete (%)	18	25	28
Insufficienza renale (%)	–	4	4.6
Condotto venoso (%)	3	9	18
Anti-GP IIb/IIIa (%)	–	39	4
PTCA semplice (%)	92	10	9.6
Ateroablazione (%)	8	57	55
Stent (%)	–	58	51

GP = glicoproteina; PTCA = angioplastica coronarica.

Tabella II. Predittori indipendenti di rialzo di creatinchinasi (CK) e CK-MB dopo procedure interventistiche. Analisi multivariata.

Variabile	OR	IC 95%	p
Aterectomia direzionale	4.14	3.10-5.54	< 0.0001
Complicazioni procedurali minori	2.63	1.77-3.89	< 0.0001
Compromissione di vaso collaterale	1.88	1.07-3.13	0.03
Occlusione transitoria	1.85	1.00-3.41	0.05
Procedura multivaso	1.54	1.26-1.88	< 0.0001
Dissezione maggiore	1.19	0.99-1.44	0.07
Stenosi residua	1.01	1.00-1.02	0.005
Stenosi discreta singola	0.73	0.62-0.87	0.0004

IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio. Da Abdelmeguid et al.[8], con il permesso dell'Editore.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

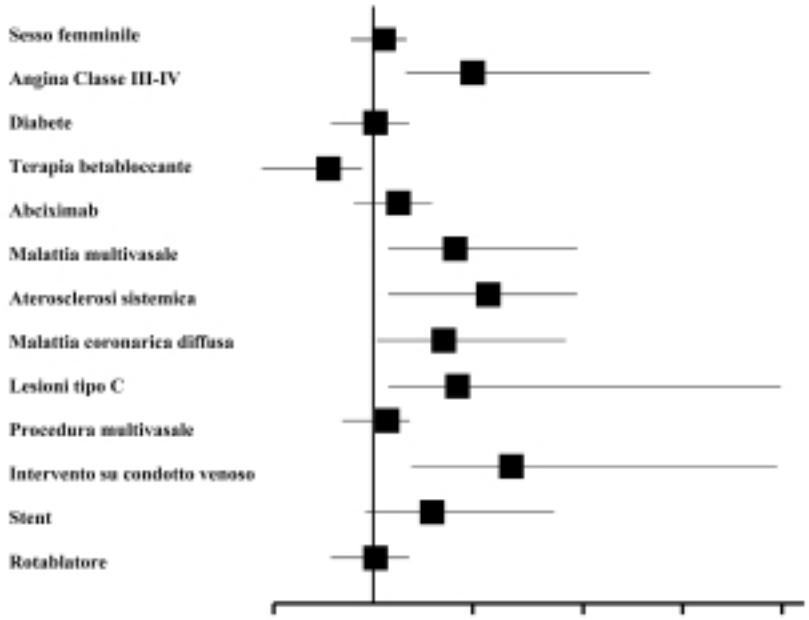

Figura 1. *Fattori predittivi indipendenti di rialzo di creatinchinasi-MB all'analisi multivariata. Odds ratio e intervalli di confidenza al 95%. Da Kini et al.[9], con il permesso dell'Editore.*

l'età avanzata, il diabete e l'angina instabile. Il solo fattore predittivo di infarto miocardico Q risultava invece l'angina instabile (Tab. III)[10].

Nel complesso, quindi, la presenza di aterosclerosi diffusa e l'instabilità della malattia coronarica risultano le variabili cliniche maggiormente predittive di rilascio enzimatico.

Sede anatomica della lesione. Nelle serie di pazienti della Cleveland Clinic[8] e del Mount Sinai Hospital[9], non si sono osservate correlazioni tra rilascio enzimatico e sede anatomica della procedura interventistica sulle coronarie native. È invece evidente che il trattamento di lesioni in bypass venosi degenerati risulta frequentemente associato ad embolizzazione distale e rialzo importante di CK-MB. Nella popolazione del Mount Sinai Hospital, infatti, si osservava aumento degli enzimi CK-MB nel 26% delle procedure su condotti venosi, e l'intervento in condotto venoso risultava il più importante predittore di aumento di CK-MB all'analisi multivariata con un rischio relativo di 2.21.

In una serie di 155 procedure in condotti venosi[12], fattori predittivi di embolizzazione distale e rialzo enzimatico risultavano: 1) condotti venosi diffusamente degenerati; 2) presenza di trombo; 3) superficie della lesione ulcerata; 4) abbondante volume di placca; 5) lesione marcatamente eccentrica.

Nella popolazione del Washington Hospital[10], le procedure su condotti venosi erano associate ad una più frequente comparsa di infarti miocardici estesi postprocedurali (odds ratio 1.7, $p < 0.0001$) e ad un aumentata mortalità (odds ratio 1.5, $p < 0.0001$). Lo studio del materiale recuperato mediante l'utilizzo di sistemi di protezione e aspirazione (PercuSurge) ha dimostrato che durante procedure interventistiche in condotti venosi vengono embolizzate microparticelle (204 $\times$ 83 μm) prevalentemente costituite da core necrotico con cristalli di colesterolo, macrofagi ricchi di lipidi e

Tabella III. Fattori correlati con comparsa di infarto miocardico esteso (creatinchinasi-MB > 8$\times$ senza comparsa di onde Q) dopo procedure interventistiche. Analisi multivariata.

Variabile	OR	IC 95%	p
Numero di lesioni trattate	2.1	1.6-2.8	< 0.00001
Stent-ateroablazione*	1.8	1.5-2.2	< 0.00001
Lesione condotto venoso	1.7	1.4-2.1	< 0.00001
Angina instabile**	1.6	1.3-2.0	< 0.00001
Diabete	1.3	1.1-1.6	0.008
Età avanzata	1.01	1.01-1.02	0.01

Abbreviazioni come in tabella II. * = aterectomia rotazionale, aterectomia direzionale o laser di per sé non sono risultati correlati con il rialzo enzimatico; la combinazione delle tre tecniche ateroablative con lo stenting è risultato associato a rialzo di creatinchinasi-MB > 8$\times$; ** = solo l'angina instabile è risultata correlata con l'insorgenza di infarto miocardico con onde Q (OR 2.4, IC 95% 1.1-3.9, p = 0.04). Da Stone et al.[10], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

fibrina[13]. Il rivestimento fibroso e le cellule muscolari lisce erano rappresentati in maniera minore. Da rilevare che, all'analisi semiquantitativa del particolato embolizzato, lo stenting (in particolare senza predilatazione), si associava con minor embolizzazione di materiale di placca rispetto alla dilatazione con semplice palloncino.

Procedure multivasali correlavano in modo significativo (odds ratio 1.54, p = 0.001) con il rialzo enzimatico e le complicanze cliniche a lungo termine nella serie della Cleveland Clinic[8], mentre nella popolazione più recente e con un largo utilizzo di stent osservata al Mount Sinai Hospital[9], il rilascio di CK-MB non era differente nelle procedure su singolo vaso, rispetto a quelle multivasali (18 vs 22%, p = 0.2). Nella serie del Washington Hospital[10], in cui mediamente erano trattate 1.7 lesioni e 1.2 vasi per paziente, con un impiego dello stent nel 50% dei casi, Stone et al.[10] non hanno confrontato specificamente procedure monovasali e procedure multivasali; tuttavia, all'analisi multivariata, il numero di lesioni trattate correlava significativamente (odds ratio 2.1, p < 0.0001) con il verificarsi di infarti miocardici periprocedurali non Q estesi (CK-MB 8×).

Il trattamento di lesioni coinvolgenti una biforcazione è tecnicamente più complesso, e l'occlusione di un ramo collaterale secondario si associa ad aumento postprocedurale degli enzimi CK-MB in circa un terzo dei casi[1-3].

Nella serie della Cleveland Clinic[8], la compromissione del flusso nei rami collaterali si verificava nell'11% dei casi con rialzo enzimatico e correlava con l'aumento di CK-MB (odds ratio 1.88, p = 0.03). Tuttavia, nei trial più recenti con impiego di anti-GP IIb/IIIa, quali l'EPISTENT[14], tale complicanza viene riportata soltanto nel 3% delle procedure.

Caratteristiche angiografiche e morfologiche della lesione. Le lesioni trattate nella serie della Cleveland Clinic[8] in era pre-stent erano prevalentemente discrete, non calcifiche ed eccentriche. Nei pazienti con incremento degli enzimi CK-MB postprocedurali, si osservava una più elevata incidenza di lesioni multiple, complesse e con trombo. Le casistiche del Mount Sinai Hospital[9] e del Washington Hospital[10] si riferiscono a lesioni verosimilmente più complesse. Concordemente nelle due diverse popolazioni, l'aumento del rilascio di CK-MB si associava in modo significativo con lesioni più complesse secondo la classificazione ACC/AHA. Viceversa, caratteristiche di lesione quali eccentricità, calcificazione, sede ostiale e angolazione non risultavano associate a rialzo di CK-MB.

Nella serie del Mount Sinai[9], lesioni più lunghe si associavano in modo importante con il rialzo di CK-MB. Inoltre, una malattia coronarica diffusa, definita come lesioni > 20 mm, correlava in maniera importante con il rialzo di CK-MB (25% nelle lesioni diffuse vs 16% in quelle focali). Allo stesso modo, Kanaparti e Brown[15] osservavano una maggiore estensione della patologia aterosclerotica, in una popolazione di 23 pazienti con rialzo di CK-MB postprocedurale rispetto a una popolazione di controllo. Diversamente, nella serie "selezionata"[11] di lesioni in arterie native trattate elettivamente con stent di prima generazione (Gianturco Roubin, Palmaz-Schatz coronarico e biliare) tra il 1994 ed il 1995 al Washington Hospital, la lunghezza della lesione non era significativamente diversa nel gruppo con CK-MB normale rispetto a quello con valori aumentati.

Se la lunghezza della lesione non risultava associata a rilascio di CK-MB dopo stenting in questa serie[11], la quantità di placca appare invece significativamente correlata al rialzo enzimatico. Infatti, le occlusioni totali rappresentano più del 10% delle lesioni trattate nelle procedure in cui si osservava rilascio di CK-MB > 5×. In uno studio con eco intracoronarico, Mehran et al.[16] osservavano una relazione importante tra la quantità di placca aterosclerotica (sia a livello della lesione trattata che a livello del segmento di riferimento), presenza di archi di calcio nelle lesioni (ma non le calcificazioni visibili all'angiografia) e valori progressivamente più elevati di CK-MB postprocedurali. All'analisi multivariata, una maggior quantità di placca e procedure ateroablative correlavano con rilascio di CK-MB, suggerendo che lesioni aterosclerotiche diffuse e tecniche di rivascolarizzazione più aggressive in arterie diffusamente patologiche siano fattori determinanti gli "infarti periprocedurali". Inoltre, lesioni con rimodellamento positivo, verosimilmente più "giovani", con minore cap fibroso ed instabili risultavano associate a rialzo enzimatico postprocedurale.

Lesioni contenenti trombo o difetti di riempimento si associavano con la dismissione di CK-MB sia nella serie della Cleveland Clinic[8] che in quella del Mount Sinai[9]. Nella popolazione del Washington Hospital[10] (100% stenting in lesioni in arterie native), la presenza di trombo relativamente poco frequente, non correlava invece con il rilascio enzimatico. In quest'ultima serie, circa il 50% dei pazienti era già stato trattato con procedure interventistiche, ed è interessante l'osservazione che l'impianto di stent in lesioni restenotiche in arterie native, prevalentemente costituite da proliferazione miointimale si associa con minor frequenza di rilascio di CK-MB rispetto alle lesioni *de novo*, suggerendo che lesioni "strutturalmente più stabili" siano meno prone alla microembolizzazione. L'analisi con eco intracoronarico dimostra infatti che lesioni restenotiche sono caratterizzate da una minor quantità di placca[16].

Caratteristiche della procedura interventistica e tecniche. *Angioplastica semplice.* La dilatazione con palloncino semplice comporta l'occlusione del vaso durante i gonfiaggi con conseguente ischemia distale. Infatti nella serie del Mount Sinai Hospital[9], gonfiaggi prolungati si associavano ad aumento di CK-MB. Tuttavia in uno studio[17] su 357 gonfiaggi di palloncino in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

38 pazienti, mentre venivano registrate alterazioni ischemiche all'elettrocardiogramma dopo soli 20 s di occlusione del vaso, soltanto in pazienti con tempi di ischemia di oltre 5 min si osservava movimento di CK. Interessante a questo proposito è il risultato dello studio di Verna et al.[18] in cui si dimostra la correlazione tra captazione miocardica di anticorpi antimiosina, indice di danno miocardico, e durata complessiva dell'ischemia indotta dai gonfiaggi con il palloncino. In particolare tempi di gonfiaggio > 500 s si associavano a danno miocardico anche dopo procedure di angioplastica non complicate indipendentemente da rilascio di CK-MB. Tali osservazioni sottolineano come episodi di ischemia e successiva riperfusione possano avere un effetto significativo sulla vitalità miocardica. È possibile, inoltre, che la modalità di gonfiaggio del palloncino possa influenzare la probabilità di rilascio enzimatico attraverso meccanismi di precondizionamento. In una serie randomizzata e prospettica di procedure in 150 pazienti con sindrome coronarica instabile studiata da Laskey[19], due gonfiaggi di 90 s intervallati da 5 min di riperfusione, inducendo precondizionamento, si associavano ad minor rilascio di CK-MB (7.1 vs 25%) rispetto a procedure "libere" (gonfiaggi ripetuti < 60 s senza intervallo di riperfusione o singolo gonfiaggio > 1 min).

Aterectomia direzionale. L'aterectomia direzionale risultava uno dei fattori predittivi più significativi di rilascio di CK-MB e di eventi maggiori a lungo termine nella serie della Cleveland Clinic[8]. Questi risultati concordavano con quanto osservato nello studio CAVEAT[20-22]. È verosimile che uno strumento più aggressivo e meno maneggevole, come l'aterotomo direzionale di prima generazione, si associ ad una più elevata embolizzazione distale rispetto al palloncino dotato di un profilo più sottile. Inoltre, l'aterectomia direzionale si associa più frequentemente a complicanze procedurali quali occlusione acuta del vaso, compromissione di collaterali ed a infarto non Q.

Aterectomia rotazionale. L'aterectomia rotazionale si associa spesso a rallentamento del flusso coronarico ("slow-flow/no-reflow") e aumento di CK-MB postprocedurale. Nella serie del Mount Sinai Hospital[9], tuttavia, l'aterectomia rotazionale semplice era seguita da aumento di CK-MB in una percentuale di casi lievemente inferiore allo stenting (16 vs 20.5%), e sorprendentemente non si osservava differenza significativa tra aterectomia rotazionale semplice e PTCA semplice. Gli autori attribuiscono questi risultati all'elevata esperienza del centro nell'utilizzo del Rotablator (50% delle procedure), ed al miglioramento della tecnica di aterectomia rotazionale (lento avanzamento della fresa, corti passaggi di ablazione, approccio a frese multiple) che permette di evitare ipotensioni prolungate. In questa serie, l'utilizzo dello stent correla con il rilascio di CK-MB (odds ratio 1.26, $p = 0.04$). Kini et al.[9] propongono come possibile spiegazione l'elevata incidenza di occlusione di rami collaterali (16% dei casi in cui veniva posizionato uno stent), e la possibile microembolizzazione distale di materiale aterosclerotico durante il gonfiaggio ad alte pressioni.

Stenting. Lo stenting ha rivoluzionato la cardiologia interventistica e rappresenta attualmente la procedura più frequente nella pratica clinica: è pertanto importante definire il rapporto tra endoprotesi e rilascio enzimatico. Nella serie di procedure elettive di stenting in arterie native senza utilizzo di inibitori GP IIb/IIIa del Washington Hospital, Saucedo et al.[11] hanno descritto un incremento di CK-MB in circa il 32% dei casi. Un maggior rilascio di CK-MB si verificava quando erano stati posizionati un numero maggiore di stent per lesione, e stent di tipo a monofilamento (Gianturco-Roubin) rispetto agli stent tubulari (Palmaz-Schatz). Nell'analisi angiografica quantitativa, un diametro luminale minimo finale maggiore ed una minore stenosi residua, possibili marker di procedura di stenting più aggressiva, si associavano con maggior rilascio di CK-MB.

Nella serie del Mount Sinai Hospital[9], è in parte possibile confrontare le diverse metodiche. In questa popolazione sono infatti stati utilizzati a discrezione degli operatori diversi tecniche di dilatazione percutanea: PTCA nel 10% dei casi, aterectomia rotazionale nel 25%, stenting nel 29%, aterectomia rotazionale + stenting nel 32% e aterectomia direzionale, catetere estrazione luminale ed Angiojet nel 4.2%. La PTCA semplice risulta la procedura associata con il minor rilascio di CK-MB rispetto alle tecniche di dilatazione più complesse del semplice palloncino (11.5 vs 19.5%). Tuttavia in questa casistica (e in simili registri osservazionali), è difficile attribuire il maggiore rilascio enzimatico a strategie di dilatazione più invasive, in quanto è proprio nelle lesioni più complesse e calcifiche che questi ultimi trovano l'indicazione preferenziale. In un recente lavoro di Stone et al.[10] sulla casistica del Washington Hospital, è stata valutata la relazione specifica per le differenti strategie di dilatazione, tra rilascio enzimatico periprocedurale, infarto elettrocardiografico e incidenza di eventi coronarici durante la fase ospedaliera e al follow-up a 1 anno (Fig. 2). Il rilascio enzimatico di CK-MB era più frequente dopo procedure più invasive come l'ateroablazione + stent, intermedio dopo stenting o solo ateroablazione e meno comune dopo PTCA con palloncino semplice. In particolare, procedure di ateroablazione + stent risultavano associate a infarti periprocedurali non Q estesi con valori di CK-MB > 8× (odds ratio 1.8, $p < 0.0001$). D'altra parte, la comparsa di infarti Q postprocedurali e la mortalità a distanza apparivano indipendenti dalla procedura interventistica utilizzata.

Dati sul rilascio di CK-MB e troponina I sono stati raccolti in uno studio prospettico in 481 pazienti arruolati nel trial SYMPHONY[23] e trattati con procedure interventistiche elettive nel 75% dei casi. Valori elevati di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

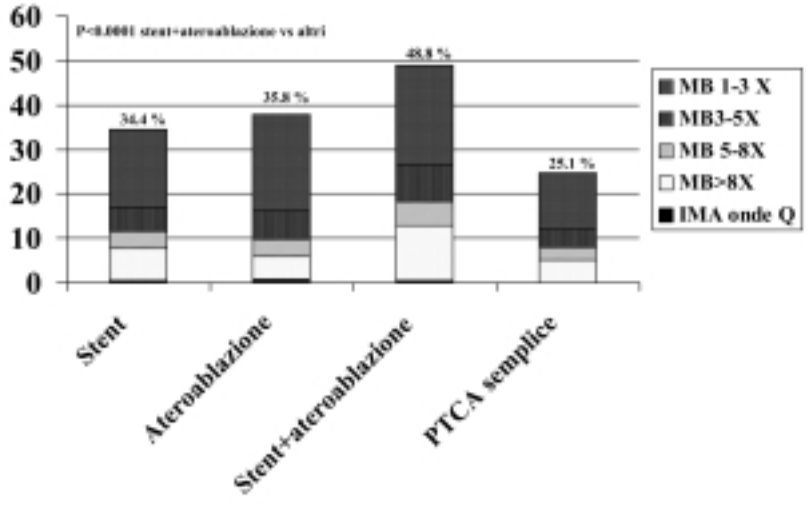

Figura 2. *Distribuzione dei valori di creatinchinasi-MB e della comparsa di infarto miocardico acuto (IMA) con onda Q in funzione dell'utilizzo di differenti metodiche di rivascolarizzazione percutanea. PTCA = angioplastica coronarica. Da Stone et al.[10], modificata.*

troponina I e di CK-MB sono stati osservati, rispettivamente, nel 48 e 29% dei casi, con un'incidenza maggiore nei pazienti sottoposti a stenting. Differentemente Fuchs et al.[24], in un'analisi retrospettiva relativa a 1129 pazienti consecutivi trattati con interventi percutanei tra il 1996 e il 1998 in un unico centro, hanno osservato valori elevati (> 0.15 ng/ml) di troponina nel 41% delle procedure e valori aumentati di CK-MB (> 4 ng/ml) nel 31%, senza alcuna significativa relazione con l'utilizzo di stent.

In un recente lavoro, Herrmann et al.[25] hanno studiato i rapporti tra riserva coronarica, misurata con il Doppler intracoronarico e rilascio di CK-MB e troponina T postprocedurali in 55 pazienti sottoposti a stenting. L'utilizzo di stent multipli, nonché segmenti stentati più lunghi e guadagni di lume immediati maggiori (segno di procedura di stenting più aggressiva) si associavano a ridotta riserva di velocità di flusso. Gli autori concludevano che l'aumento dei marker cardiaci che si osserva dopo procedure interventistiche, si associa ad una riduzione persistente di riserva coronarica di velocità di flusso relativa, suggerendo come possibile meccanismo l'embolizzazione di materiale aterotrombotico con alterazioni microvascolari e conseguente danno miocardico. Analogamente negli studi randomizzati con abciximab (EPIC, EPILOG ed EPISTENT), è stata osservata una maggior incidenza di infarti indotti dallo stenting rispetto alla PTCA semplice[14,26,27]. In un contesto clinico particolare quale quello dell'angioplastica primaria, nello studio PAMI Stent[28] si osservava un flusso TIMI 3 inferiore dopo le procedure con stent "tubular-slotted" di prima generazione rispetto alle procedure di semplice dilatazione con palloncino, quasi a significare una maggiore microembolizzazione distale di materiale trombotico con lo stent. Tale differenza non era più riscontrabile nel recente trial CADILLAC[29] che utilizzava stent di nuova generazione e tecniche di impianto maggiormente perfezionate.

In conclusione, tecniche di rivascolarizzazione percutanea più invasive appaiono più frequentemente associate a rilascio di enzimi miocardiospecifici postprocedurali. Tuttavia, i dati sono spesso relativi a serie in cui venivano utilizzati stent di prima generazione, frequentemente in lesioni con caratteristiche di elevato rischio angiografico, in dissezioni o in caso risultati subottimali. Anche per gli stent quindi è difficile distinguere tra maggiore rischio della tecnica di dilatazione o maggiore rischio della lesione trattata rispetto alla PTCA semplice.

Complicanze periprocedurali. Complicanze intraprocedurali minori quali chiusura del vaso[30,31], compromissione di un ramo collaterale[32], dissezioni coronariche maggiori, ipotensione prolungata con necessità di trattamento con vasopressori o contropulsazione aortica ed embolia coronarica, si osservavano in circa il 20% dei pazienti con CK-MB 5× postprocedurale, rispetto al 4% dei pazienti con CK-MB normale nella serie della Cleveland Clinic[8]. In particolare, nei pazienti con almeno una complicanza minore si calcola un rischio relativo pari a 2.63 di aver rialzo di CK-MB, suggerendo che eventi giudicati minori dal cardiologo interventista, siano associati a rilascio di enzimi; tuttavia complicanze intraprocedurali minori non risultavano in questa serie significativamente correlate con la prognosi a distanza.

Allo stesso modo nella serie del Mount Sinai Hospital[9], complicanze procedurali si associavano con rialzo di CK-MB. In quest'ultima serie, nei pazienti con CK-MB elevati è stata osservata la persistenza di dolore toracico nel 12% dei casi, e sono state registrate modificazioni minori dell'elettrocardiogramma nel 48% dei casi. Nonostante un'analisi dettagliata delle complicanze intraprocedurali, l'aumento di CK-MB, la persistenza di angor e la comparsa di alterazioni all'elettrocardiogramma potevano essere previste solo nel 49% dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

casi, mentre nel rimanente 51% non si era in grado di identificare una causa evidente per l'"infarctlet"[33].

In conclusione, numerosi studi osservazionali hanno valutato il rilascio di enzimi miocardiospecifici periprocedurali e si possono sintetizzare come segue:
• il rilascio di CK-MB è frequente (fino al 30-35% dei casi) dopo procedure percutanee. Se si considerano marker più sensibili, l'incidenza di "infarctlet" arriva fino al 45-50%;
• il rilascio enzimatico si verifica più frequentemente in pazienti con sindromi coronariche acute o con un processo aterosclerotico più diffuso;
• la causa del rilascio enzimatico può essere una complicazione procedurale evidente all'angiografia, ma altrettanto spesso è clinicamente ed angiograficamente non chiara;
• il rilascio enzimatico è più frequentemente associato a strategie di dilatazione coronarica più complesse del semplice palloncino e al maggior danno alla parete vascolare.

Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico responsabile del rilascio di marcatori di danno miocardico durante procedura interventistica non è completamente chiarito. L'embolizzazione in distalità di materiale aterosclerotico durante le procedure interventistiche veniva considerato un evento relativamente poco frequente, confinato prevalentemente alle procedure in condotti venosi[13]. Solo recentemente[34] è stato possibile recuperare materiale aterosclerotico durante le procedure interventistiche mediante filtri vascolari. Lo studio della perfusione tissutale in pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa e stenting in corso di infarto miocardico acuto sembra confermare l'ipotesi che un'alterazione del flusso nel microcircolo, verosimilmente per ostruzione microvascolare, porti ad alterazioni della funzione ventricolare[35]. Recentemente Ricciardi et al.[36] hanno dimostrato con la risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto la presenza di aree di danno miocellulare irreversibile (iperaumento discreto di contrasto) in pazienti con rilascio di CK-MB dopo impianto di stent endocoronarico. È interessante osservare che in questo studio nella maggioranza dei pazienti in cui si dimostrava tessuto necrotico alla risonanza magnetica, il rilascio enzimatico era estremamente modesto, inferiore alla soglia di 3× utilizzata nella definizione di infarto miocardico periprocedurale, sottolineando come apparentemente la severità anatomica del danno miocardico prescinda dall'entità biochimica del rilascio enzimatico. Da questo studio emerge inoltre, un'osservazione interessante sulla sede della mionecrosi. Nei pazienti in cui si era verificata l'occlusione di un ramo collaterale minore, la risonanza magnetica identificava la zona di tessuto necrotico come adiacente allo stent. Viceversa nei pazienti senza evidenza angiografica di occlusione di rami collaterali, la regione di mionecrosi veniva identificata distalmente, nel territorio miocardico sotteso dalla coronaria trattata. Il meccanismo fisiopatologico proposto già dal gruppo di Willerson[37] e ripreso da Erbel ed Heusch[38] per spiegare l'ostruzione microvascolare appare essere l'embolizzazione di materiale aterosclerotico (ed eventualmente infiammatorio) e di frammenti di trombi piastrinici dalla placca trattata, con conseguente ostruzione microvascolare, perdita dell'integrità endoteliale, rilascio di amine vasoattive dalle piastrine attivate, aumento del tono vascolare ed estensione del trombo piastrinico.

Topol e Yadav[39] propongono la definizione di "embolizzatore", per il paziente che più facilmente rilascerà microemboli al momento di una procedura di rivascolarizzazione (o anche della presentazione clinica della malattia vascolare). Il profilo del paziente "embolizzatore" appare caratterizzato da malattia diffusa, lesioni ateromatose friabili e presenza di trombi piastrinici. La friabilità delle placche sembra essere associata ad un processo infiammatorio attivo. Molti studi recenti hanno dimostrato il significativo effetto del rialzo della proteina C reattiva, del fattore di necrosi KB, delle interleuchine, delle molecole di adesione vascolare e dei marker infiammatori sulla prognosi a lungo termine[40-42]. È inoltre possibile che questi pazienti siano meno in grado di risposte adattative alla microembolizzazione.

Prevenzione del danno miocardico durante angioplastica/stenting

Trattamenti farmacologici. *Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.* L'attivazione delle piastrine gioca un ruolo chiave nella genesi delle complicanze trombotiche periprocedurali e nel processo di microembolizzazione distale. In numerosi trial[26,27,43-47], gli inibitori della GP IIb/IIIa si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi maggiori ed in particolare gli infarti periprocedurali. L'importanza di tale effetto, più evidente nei pazienti con sindrome coronarica acuta, è stata recentemente dimostrata in pazienti elettivi nello studio EPISTENT[14] che ha altresì dimostrato l'efficacia dell'abciximab in associazione all'impianto di stent endocoronarico. In tale studio infatti, unitamente ad una riduzione del 55% degli infarti periprocedurali importanti (CK-MB > 5×), si dimostrava una riduzione della mortalità a 1 anno del 57% nel gruppo stent/abciximab rispetto al gruppo stent/placebo.

Una riduzione significativa delle complicanze ischemiche a 48 ore (da 10.5 a 6.6%, p = 0.0015) e a 6 mesi (da 10.5 a 6.8%, p = 0.0034), è stata dimostrata anche nello studio ESPRIT[47], condotto in una popolazione di 2064 pazienti a basso rischio sottoposti a procedura interventistica percutanea elettiva con impianto di stent. Nello stesso studio[48], l'eptifibatide preveniva solo minimamente il rilascio enzimatico nei pazienti in cui si verificava una complicanza angiografica. Il mag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

gior effetto di riduzione degli infarti periprocedurali (dal 7 al 4/%) si otteneva infatti, nei pazienti nei quali non si era verificata alcuna complicanza procedurale, suggerendo quale possibile meccanismo specifico, la potenziale prevenzione della deposizione piastrinica nella porzione traumatizzata del vaso e l'eventuale successiva microembolizzazione distale. Infatti uno dei possibili meccanismi d'azione ipotizzati per spiegare il beneficio degli inibitori della GP IIb/IIIa è l'azione antipiastrinica e disaggregante di questi farmaci nella microcircolazione investita da materiale embolizzato.

Differentemente da quanto osservato nello studio EPISTENT per l'abciximab, i dati disponibili al momento attuale non hanno ancora dimostrato un effetto significativo delle piccole molecole (eptifibatide e tirofiban) sulla mortalità a distanza. La riduzione di mortalità non è stato tuttavia un endpoint primario in nessuno degli studi condotti con anti-GP IIb/IIIa nella cardiologia interventistica, ed i bassi livelli di mortalità globale in tali studi non permettono di trarre conclusioni definitive a tale riguardo.

Un sottogruppo di pazienti in cui gli inibitori GP IIb/IIIa non sembra ridurre il rischio di infarto periprocedurale sono i pazienti con condotti venosi degenerati[49], sottolineando che alla presenza di importanti quantità di materiale emboligeno, le attuali terapie antipiastriniche sono inadeguate. Inoltre, è stato sottolineato come l'abciximab e gli altri inibitori GP IIb/IIIa non possano ridurre l'embolizzazione dei materiali lipidici di placca e dei costituenti della matrice sottoendoteliale[39].

Eparina. Un'adeguata anticoagulazione con eparina (*activated clotting time*-ACT > 300 s) è raccomandata[7] durante le procedure interventistiche. Tuttavia, nella popolazione studiata da Mehran al Washington Hospital[16], valori più elevati di ACT risultavano associati a valori più elevati di CK-MB. Sia i pazienti con che quelli senza rialzo enzimatico risultavano adeguatamente scoagulati, e questa osservazione sottolinea come una terapia eparinica aggressiva sia insufficiente a prevenire il rilascio di CK-MB.

Vasodilatatori. Farmaci in grado di migliorare la perfusione del microcircolo possono avere un ruolo nel modulare la risposta del microcircolo all'embolizzazione.

• Verapamil. In uno studio su 40 pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea e trattati con verapamil intracoronarico, si è osservata una migliore perfusione tissutale all'ecocontrasto rispetto ai pazienti trattati con placebo[50].

• Nicorandil. Il nicorandil è un agonista del canale del potassio ATP-dipendente con azione vasodilatatrice, che si è dimostrato efficace nel migliorare la perfusione del microcircolo nel territorio infartuato[51].

• α_1-Antagonisti. Farmaci α_1-antagonisti quali l'urapidil, si sono dimostrati in grado di controbilanciare la vasocostrizione ed il rallentamento di flusso coronarico che si osserva dopo angioplastica coronarica ed in particolare, dopo aterectomia rotazionale[52]. Gli α_1-antagonisti hanno inoltre migliorato il TIMI "frame count" e la funzione miocardica in pazienti trattati con stenting per infarto miocardico acuto[53].

• Nitrati. In uno studio randomizzato su 100 pazienti trattati con stenting, l'infusione di 100 μg/min di nitroglicerina per 12 ore dopo la procedura, si è dimostrata efficace nel ridurre le necrosi miocardiche minori definite come incremento di troponina I 3 volte oltre il valore normale (0.1 μg/l), pur non modificando l'insorgenza di dolore toracico[54]. Nel gruppo trattato con nitrati per via endovenosa si è osservato un rilascio di troponina I in un numero di pazienti significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con placebo (5 vs 19%, p = 0.036).

Betabloccanti. L'aumento di mortalità osservato nei pazienti con rilascio enzimatico postprocedurale sembra essenzialmente dovuto a morte improvvisa. Il ruolo dei betabloccanti nelle procedure di rivascolarizzazione percutanea è stato studiato retrospettivamente in una popolazione di 1675 pazienti trattati con procedure interventistiche al Mount Sinai Hospital tra il 1997 ed il 1998[55]. In questa serie, si osservava un incremento complessivo postprocedurale di CK-MB nel 18.7% dei casi; il gruppo di 643 pazienti in terapia con betabloccanti aveva un'incidenza significativamente inferiore di rilascio di CK-MB rispetto ai pazienti che non prendevano betabloccanti (13 vs 22%). In particolare, si riduceva significativamente il gruppo di pazienti con valori intermedi di CK-MB (1-3×). All'analisi multivariata, la terapia con betabloccanti prima della procedura era l'unico fattore predittivo di un minore rilascio di CK-MB (Fig. 1). Inoltre la mortalità a distanza, in particolare la morte improvvisa, era inferiore nei pazienti in terapia con betabloccanti rispetto a quelli che non assumevano betabloccanti, pur non essendo dimostrabile una correlazione diretta con il rilascio periprocedurale di CK-MB. Nell'editoriale di commento a questo studio, Vetrovec[56] sottolinea l'importanza dell'associazione di betabloccanti e inibitori della GP IIb/IIIa. Nella popolazione dello studio, tuttavia, l'abciximab era utilizzato nel 39% delle procedure, prevalentemente nei casi più complessi, indipendentemente dall'utilizzo dei betabloccanti, perciò non è possibile trarre conclusioni definitive sull'associazione tra le due categorie di farmaci. Nello studio PRISM-PLUS[57] sull'utilizzo del tirofiban in pazienti con sindrome coronarica instabile, l'impiego di betabloccanti aggiungeva beneficio clinico al tirofiban, in termini di riduzione di rischio assoluto e relativo. I risultati relativi ai betabloccanti in questo particolare contesto derivano unicamente da uno studio retrospet-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

tivo del Mount Sinai Hospital. È probabile che l'effetto dei betabloccanti sia aspecifico ed indipendente dalla prevenzione del rilascio enzimatico periprocedurale: è ben noto, infatti, che questi farmaci migliorano la prognosi in tutte le fasi della cardiopatia ischemica e nei pazienti operati di interventi vascolari e di chirurgia generale[58].

Approccio meccanico. *Sistemi di protezione.* Recentemente sono stati sviluppati due tipi di sistemi meccanici in grado di prevenire l'embolizzazione distale[39]:
1) sistemi ad ombrello, quali l'Angioguard, il filtro EPI ed il filtro Microvena, in grado una volta aperti di bloccare i microemboli che sono successivamente recuperati dall'arteria insieme al sistema richiuso. Il sistema Angioguard è attualmente valutato nello studio SAFE[59];
2) sistemi di occlusione-aspirazione del materiale embolizzato quali il Percusurge. Questo sistema si è rivelato efficace nel prevenire l'embolizzazione distale durante il trattamento dei condotti venosi[60], e nei vasi nativi in corso di infarto miocardico acuto[61]. Nello studio SAFER[59] condotto su 551 pazienti e 597 lesioni in condotti venosi degenerati, l'utilizzo della guida di protezione si associava a una riduzione significativa degli eventi avversi maggiori durante l'ospedalizzazione (da 17.3 a 8.8%). In particolare si osservavano meno infarti miocardici non Q (7.3% nel gruppo "protetto" rispetto a 14.4% nel gruppo trattato con procedura convenzionale).

Alcune limitazioni tecniche devono però essere sottolineate. I sistemi ad occlusione con palloncino e successiva aspirazione comportano, di necessità, periodi di ischemia prolungata talora difficilmente sopportati dai pazienti. Inoltre, l'impossibilità di iniettare mezzo di contrasto e visualizzare la lesione può rendere l'impianto dello stent più complesso. I sistemi di protezione a filtro sono ancora piuttosto grossolani con un profilo non ottimale che rende il passaggio attraverso la lesione emboligena potenzialmente traumatico. Inoltre, i pori delle membrane dei filtri hanno un limite di 50 μm, non permettendo quindi la microembolizzazione di particelle di diametro inferiore. Un altro potenziale limite tecnico dei sistemi ad ombrello è la corretta copertura delle parti a contatto con le parti interne dei vasi che presentano irregolarità ed asimmetrie. Per quanto riguarda l'utilizzo di tali sistemi di protezione in associazione con farmaci inibitori della GP IIb/IIIa, al momento attuale non vi sono esperienze significative. Senza dubbio i miglioramenti tecnici di tali sistemi di protezione e la loro più facile utilizzazione comporteranno una più ampia diffusione del loro utilizzo nella pratica clinica.

Sistemi di lisi o aspirazione del materiale trombotico. Sistemi di lisi quali l'Acolisi[62] che utilizza gli ultrasuoni per sonicare le lesioni, o sistemi di trombectomia meccanica o aspirazione quali Rescue PT System[63], X-Sizer[64,65], Angiojet[66], Hydroliser TEC Transluminal Extraction Catheter[67] sono in corso di valutazione con risultati iniziali promettenti, sia in corso di infarto miocardico acuto, che in particolare il sistema Acolisi[68] nei condotti venosi degenerati.

Conclusioni

La recente ridefinizione di infarto miocardico prevede che ogni innalzamento dei marcatori di danno miocardico che si verifichi in concomitanza di procedure di rivascolarizzazione percutanea debba essere etichettato come infarto, anche se non è a tuttora definito il livello di innalzamento dei marcatori che comporta un peggioramento della prognosi a distanza. Fattori clinici quali una malattia aterosclerotica più diffusa ed instabile e procedure interventistiche più aggressive come l'ateroablazione, sono più frequentemente associate a rilascio di CK-MB. La microembolizzazione di costituenti di placca e di materiale trombotico appare il meccanismo patogenetico prevalente.

L'impiego dello stent non ha ridotto l'incidenza di infarto postprocedurale, mentre farmaci quali gli inibitori della GP IIb/IIIa ed i betabloccanti sono risultati efficaci nel ridurre gli infarti periprocedurali.

Una più precisa conoscenza dei fattori di rischio per infarto postprocedurale permetterà una migliore valutazione del rapporto rischio/beneficio delle procedure.

Riassunto

Nel 5-30% dei pazienti sottoposti a procedure percutanee si osserva un incremento dei marcatori biochimici di danno miocardico che appare associato ad un aumento di eventi cardiovascolari e di mortalità. La causa di tale evento può essere una complicazione procedurale evidente all'angiografia, ma altrettanto spesso è clinicamente ed angiograficamente non chiara. Lo studio di differenti serie cliniche ha chiarito che le cause dell'incremento postprocedurale di CK-MB sono multifattoriali e comprendono fattori clinici quali una malattia aterosclerotica più diffusa ed instabile e procedure interventistiche più aggressive come l'ateroablazione. La microembolizzazione di aggregati piastrinici, materiali lipidici di placca e costituenti della matrice sottoendoteliale appare il più probabile meccanismo patogenetico. Farmaci quali gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e, probabilmente, i betabloccanti sono risultati efficaci nel ridurre gli infarti periprocedurali e la mortalità a distanza. Nuovi sistemi di protezione distali durante le procedure interventistiche endovascolari sono in studio ed appaiono promettenti.

La stima del rischio di indurre danno miocardico durante una procedura percutanea e la messa in atto di tutte le misure farmacologiche o tecniche per prevenire tale danno dovrebbe costituire norma clinica prima e durante l'intervento.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Enzimi cardiaci; Infarto miocardico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 241-51.
2. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 621-6.
3. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci M, et al. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. Am J Cardiol 1994; 74: 748-54.
4. Kong TQJ, Davidson CJ, Meyers SN, et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. JAMA 1997; 277: 461-6.
5. Ohman E, Tardiff B. Periprocedural cardiac marker elevation after percutaneous coronary artery revascularization: importance and implications. JAMA 1997; 277: 495-7.
6. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
7. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2215-38.
8. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. Circulation 1996; 94: 1528-36.
9. Kini A, Marmur JD, Kini S, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 663-71.
10. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. Circulation 2001; 104: 642-7.
11. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase - myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1134-41.
12. Liu MW, Douglas JS Jr, Lembo NJ, King SB III. Angiographic predictors of a rise in serum creatine kinase (distal embolization) after balloon angioplasty of saphenous vein coronary artery bypass grafts. Am J Cardiol 1993; 72: 514-7.
13. Webb JG, Carere RG, Virmani R, et al. Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 468-75.
14. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1998; 352: 87-92.
15. Kanaparti P, Brown D. Relation between coronary atherosclerotic plaque burden and cardiac enzyme elevation following percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2000; 86: 619-22.
16. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: an intravascular ultrasound study of 2256 patients. Circulation 2000; 101: 604-10.
17. Mager A, Sclarovsky S, Wurtzel M, et al. Ischemia and reperfusion during intermittent coronary occlusion in man: studies of electrocardiographic changes and CPK release. Chest 1991; 99: 386-92.
18. Verna E, Ceriani L, Casucci R, et al. Myocardial uptake of indium-111 antimyosin after coronary angioplasty. Relation with the total burden of ischaemia. Eur Heart J 1995; 16: 478-84.
19. Laskey WK. Beneficial impact of preconditioning during PTCA on creatine kinase release. Circulation 1999; 99: 2085-9.
20. Elliott J, Berdan L, Holmes D, et al. One-year follow-up in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT I). Circulation 1995; 91: 2158-66.
21. Harrington R, Lincoff A, Califf R, et al. Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary interventions: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVAET). J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1693-9.
22. Holmes D, Topol E, Califf R, et al. A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. Circulation 1995; 91: 1966-74.
23. Cantor W, Newby KL, Christenson R, et al, for SYMPHONY and Second SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of elevated troponin-I after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol, in press.
24. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. Am J Cardiol 2000; 85: 1077-82.
25. Herrmann J, Haude M, Lerman A, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. Circulation 2001; 103: 2339-45.
26. The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330: 956-61.
27. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-96.
28. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 1949-56.
29. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, multicenter, international randomized trial comparing four reperfusion strategies in acute myocardial infarction: principal report of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37: 342.
30. Ellis S, Roubin G, King S, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circulation 1988; 77: 372-9.
31. Detre K, Holmes D, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion: the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1990; 82: 739-50.
32. Talasz H, Genser N, J Mair J, et al. Side-branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Lancet 1992; 339: 1380-2.
33. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial “infarctlet” during percutaneous coronary revascularization procedures. Circulation 1996; 94: 3369-75.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.124.40 Sat, 27 Apr 2024, 18:43:31

34. De Biase AM, Belli G, Fouladvand F, Klugmann S. Treatment of a native right coronary artery with the PercuSurge Guardwire protection system during PTCA and stenting. G Ital Cardiol 1999; 29: 1503-7.
35. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 2695-701.
36. Ricciardi M, Wu E, Davidson C, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. Circulation 2001; 103: 2780-3.
37. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. N Engl J Med 1981; 304: 685-91.
38. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 22-4.
39. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570-80.
40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
41. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo R, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99: 855-60.
42. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. Am J Cardiol 1998; 82: 515-8.
43. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-5.
44. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. Lancet 1997; 349: 1429-35.
45. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. Circulation 1997; 96: 1445-53.
46. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Lancet 1997; 349: 1422-8.
47. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356: 2037-44.
48. Blankenship J, Tasissa G, O'Shea C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 653-8.
49. Mathew V, Grill D, Scott C, et al. The influence of abciximab use on clinical outcome after aortocoronary vein graft interventions. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1163-9.
50. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1193-9.
51. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 654-60.
52. Gregorini L, Marco J, Bernies M, et al. The alpha-1 adrenergic blocking agent urapidil counteracts postrotational atherectomy "elastic recoil" where nitrates have failed. Am J Cardiol 1997; 79: 1100-3.
53. Gregorini L, Marco J, Kozakova E, et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 482-90.
54. Kurz D, Naegeli B, Bertel O, et al. A double blind, randomized study of effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. Am Heart J 2000; 139: 35-43.
55. Sharma SK, Kini A, Marmur JD, Fuster V. Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. Benefit is extended to improvement in intermediate-term survival. Circulation 2000; 102: 166-72.
56. Vetrovec G. Acute and delayed benefits of beta-blockers during coronary intervention. True, true and unrelated. Circulation 2000; 102: 147-8.
57. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.
58. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999; 341: 1789-94.
59. Marco J. Stenting degenerated saphenous vein graft. In: Proceedings of the Paris Course on Revascularization. Paris, 2001: 175-95.
60. Carlino M, De Gregorio J, Di Mario C, et al. Prevention of distal embolization during saphenous vein graft lesion angioplasty: experience with a new temporary occlusion and aspiration system. Circulation 1999; 99: 3221-3.
61. Belli G, Silva P, Pezzano A, et al. Primary protected percutaneous intervention for acute myocardial infarction with the Percusurge system in native coronary arteries. (abstr) Am J Cardiol 2000; 86 (Suppl 8A): 79.
62. Rosenschein U, Roth A, Rassin T, Basan S, Laniado S, Miller HI. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial). Results of the feasibility phase. Circulation 1997; 95: 1411-6.
63. van Ommen V, Michels R, Heymen E, et al. Usefulness of the rescue PT catheter to remove fresh thrombus from coronary arteries and bypass grafts in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001; 88: 306-8.
64. Cox D, Stukey T, Babb J, et al. The EndiCOR X-Sizer acute myocardial infarction (AMI) registry: adjunctive thrombectomy combined with stenting for AMI. (abstr) Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl 5A): 62.
65. Ischinger T. Thrombectomy with the X-SIZER catheter system in the coronary circulation: initial results from a multicenter study. J Invasive Cardiol 2001; 13: 81-8.
66. Nagakawa Y, Matsuo S, Kimura T, et al. Thrombectomy with the AngioJet catheter in native coronary arteries for patients with acute or recent myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 994-9.
67. van Ommen VG, van den Bos AA, Pieper M, et al. Removal of thrombus from aortocoronary bypass grafts and coronary arteries using the 6Fr Hydrolyser. Am J Cardiol 1997; 79: 1012-6.
68. Rosenschein U, Gaul G, Erbel G, et al. Percutaneous transluminal therapy of occluded saphenous vein grafts. Can the challenge be met with ultrasound thrombolysis? Circulation 1999; 99: 26-9.