- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

Significato prognostico dell'elevazione degli indici di danno miocardico dopo interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Claudio Cavallini, Stefano Savonitto*

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

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

In the last 10 years a large number of studies have clearly shown that mild to moderate elevation of biochemical markers of myocardial damage is quite common following otherwise successful percutaneous coronary revascularization. The true significance of these findings is not fully understood and the question if they carry sufficient adverse clinical impact to be categorized as a "complication" of the procedure is still debatable. The majority of experience published so far has reported an association between post-procedure enzyme release and long-term mortality, with a direct link between the level of elevation of the creatine kinase myocardial band (CK-MB) and the risk of death. Side branch occlusion and microembolization are the most frequent factors responsible for myocardial damage after stent implantation. Potential mechanisms of adverse prognosis include increased susceptibility to ventricular arrhythmias via microreentrant circuits, compromised coronary collaterals, or dysfunction of microvascular circulation.

A cause and effect relationship between post-procedure enzyme elevation and a worse outcome has not been clearly demonstrated; patients in whom CK-MB elevation develops are older and have more extensive coronary artery disease than patients without enzymatic infarct; it is difficult therefore to determine whether the elevations are causative or whether they are associated with mortality due to their association with higher risk at baseline. Consequently it is not clear if prevention of procedural mild myocardial damage is associated with long-term benefit.

Numerous other questions remain unanswered, regarding: 1) the biochemical marker most suitable in identifying patients at increased risk of late adverse events; 2) the threshold at which this elevation is clinically significant; 3) the relevance of the type of percutaneous device used. Ongoing large-scale, prospective studies, with extended follow-up, could provide further insights into prognostic significance of elevation of markers of myocardial necrosis following percutaneous coronary interventions.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 286-296)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 17 settembre 2001; accettato il 27 settembre 2001.

Per la corrispondenza:
Dr. Claudio Cavallini
Divisione di Cardiologia
Dipartimento Cardiovascolare
Ospedale Regionale
Ca' Foncello
31100 Treviso
E-mail: clcaval@tin.it

Introduzione

Uno dei temi più dibattuti in cardiologia clinica riguarda il significato prognostico dell'elevazione dei marcatori bioumorali di necrosi miocardica dopo interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea. Questo argomento ha assunto un interesse particolare negli ultimi 10 anni, soprattutto dopo la pubblicazione degli studi sull'utilizzo di inibitori dei recettori piastrinici della glicoproteina (GP) IIb/IIIa. In questi studi il dosaggio sistematico e ad intervalli prefissati, degli indici di miocitolisi, dimostrava una ricorrenza di danno cellulare cardiaco oscillante tra il 10 e il 30% dei pazienti studiati[1]. Nella maggioranza dei casi si tratta di infarti di piccole dimensioni, non associati a comparsa di onde Q nell'elettrocardiogramma o di alterazioni della cinetica ventricolare sinistra all'ecocardiogramma. La loro incidenza, superiore a quella attesa, ha suscitato reazioni contrastanti, in un vivace dibattito dal quale non sono ancora emerse conclusioni unanimi.

Questo interessante confronto è animato da due opposte posizioni: la prima attribuisce al rilascio enzimatico, se modesto, una trascurabile rilevanza clinica in quanto giudicato ininfluente sul destino futuro del paziente; la seconda ne avvalora invece l'importanza prognostica al punto da considerarlo autentica "complicanza" dell'intervento percutaneo.

L'interesse clinico-pratico di questo argomento è certamente rilevante; chiarirne con certezza i punti controversi permetterebbe, infatti, di dare una risposta ad alcuni quesiti che frequentemente ricorrono nella pratica quotidiana del cardiologo: l'utilizzo di tecniche di rivascolarizzazione percutanea a maggior rischio di rilascio enzimati-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

co (aterectomia rotazionale o direzionale) dovrebbe essere limitato a casi selezionati? È raccomandabile un ricorso estensivo a trattamenti che riducono il rischio di microembolizzazione e di danno miocardico periprocedurale? La dimissione precoce di questi pazienti è sufficientemente sicura o sono consigliabili degenze più lunghe e controlli ambulatoriali ravvicinati?

In un tentativo di analisi obiettiva dell'argomento saranno valutati alcuni punti, tra loro strettamente correlati, e riguardanti: 1) il substrato fisiopatologico del rilascio enzimatico; 2) l'impatto prognostico; 3) il rapporto di causalità con la mortalità tardiva; 4) il problema della gestione del paziente.

Substrato fisiopatologico del rilascio enzimatico

Il riscontro isolato di un'elevazione postprocedurale degli enzimi miocardiospecifici, non associato alla comparsa di nuove onde Q all'elettrocardiogramma, ad alterazioni della cinetica segmentaria all'ecocardiogramma, o a difetti perfusivi fissi alla scintigrafia miocardica esprime costantemente una necrosi cellulare o può essere conseguenza di un danno ischemico reversibile? Il quesito nasce dall'ipotesi che piccole quantità di enzima possano essere rilasciate dal miocita a seguito di un fatto ischemico transitorio, in assenza di lesioni irreversibili. Per molti anni non è stato possibile dare una risposta a questo interrogativo, soprattutto a causa della difficoltà a riconoscere con tecniche di imaging aree necrotiche molto circoscritte. Modelli animali suggeriscono che condizioni di ischemia, anche prolungata, si accompagnano a rilascio di creatinchinasi (CK)-MB solo in presenza di necrosi miocardica[2]; in queste condizioni la quantità di enzima riscontrabile in circolo correla con l'estensione dell'infarto sperimentale[3]. Lesioni reversibili ottenute con occlusioni coronariche transitorie, e caratterizzate da rigonfiamento cellulare e deplezione di glicogeno, non determinano dismissione enzimatica[2].

Concordante con questi studi sperimentali è una recente osservazione sull'uomo condotta mediante risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto, una tecnica che permette di riconoscere e quantificare aree di necrosi miocardica di ridotta estensione. Quattordici pazienti senza precedente infarto miocardico sono stati studiati 2 giorni dopo una procedura di applicazione di stent coronarico che, in 9 casi, si era associata a rilascio enzimatico (valore medio di CK-MB 2.3 volte il limite superiore di normalità-LSN). L'indagine ha evidenziato la presenza di aree necrotiche di piccola estensione in tutti i pazienti con dismissione enzimatica (massa necrotica media 2.0 g), mentre tale reperto era assente nei pazienti senza segni laboratoristici di danno miocardico. La quantità stimata di miocardio necrotico risultava correlata con i valori massimi osservati di CK-MB ($r = 0.61$; $p = 0.02$), indicando in tal modo che il dato biochimico e quello radiologico erano espressione di uno stesso fenomeno fisiopatologico[4]. Queste osservazioni confermano la convinzione che un'elevazione di CK-MB dopo procedure percutanee identifichi un infarto miocardico; non è noto se questo valga anche per altri indicatori più sensibili di danno miocardico quali le troponine T o I.

Meccanismi responsabili di rilascio enzimatico

I meccanismi attraverso i quali una procedura di rivascolarizzazione percutanea può associarsi a movimento enzimatico sono stati l'oggetto di molti studi epidemiologici e meccanicistici.

Nella tabella I sono riportate le condizioni cliniche e procedurali che più frequentemente risultano associate a rialzo enzimatico. In generale, tanto maggiori sono l'instabilità del quadro clinico, la complessità delle lesioni trattate, l'estensione della malattia aterosclerotica e l'invasività dei dispositivi utilizzati, tanto più elevata è la probabilità di osservare un innalzamento di CK-MB.

I fattori patogenetici che determinano un danno miocardico sono elencati in tabella II. Ciascuno di essi può assumere una rilevanza differente in funzione della tecnica impiegata: l'ischemia prolungata giocava un ruolo molto importante in passato, quando il palloncino era lo strumento più utilizzato e gonfiaggi prolungati erano necessari per ottenere un risultato angiografico soddisfacente; l'occlusione di rami collaterali è divenuta più frequente con l'utilizzo dello stent le cui maglie possono talora occludere l'ostio di diramazioni secondarie; il fenomeno di "no-reflow", caratterizzato da un

Tabella I. Fattori clinici e procedurali più frequentemente associati a rilascio enzimatico dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea.

Età avanzata
Pregresso infarto miocardico
Pregresso intervento di bypass aortocoronarico
Ipercolesterolemia
Presenza di trombosi pre-PTCA
Lesione tipo B2-C (classificazione ACC/AHA)
Insuccesso procedurale
Utilizzo di "non-balloon device" (aterectomia, stent)
Insufficienza renale cronica
Aterosclerosi sistemica

PTCA = angioplastica coronarica.

Tabella II. Cause di rilascio enzimatico dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea.

Gonfiaggi prolungati
Spasmo coronarico
Occlusione acuta transitoria
Embolizzazione distale
Dissezione estesa
Occlusione di collaterali
Fenomeno di "no-reflow"

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

rallentamento improvviso del flusso a valle del segmento trattato, è spesso associato a fenomeni embolici più facilmente evocabili con l'aterectomia rotazionale o direzionale.

Va osservato tuttavia che una causa angiograficamente visibile di danno ischemico emerge solo nel 50% dei casi, e che spesso un infarto procedurale si presenta come evento inaspettato dopo una procedura non complicata conclusasi con un risultato ottimale[1,5].

In queste situazioni il fattore patogenetico più verosimile è la microembolizzazione, ossia il distacco di frammenti di materiale aterosclerotico dalla placca trattata, con conseguente ostruzione microvascolare[5]. Questa spiegazione è supportata dall'osservazione che il rilascio enzimatico è più frequente nelle situazioni a maggiore rischio teorico di embolizzazione coronarica (graft degenerati, lesioni complesse, infarto recente, ipercolesterolemia, ecc.). Si può quindi immaginare che la probabilità di microembolizzazione sia funzione delle dimensioni e della friabilità della placca nel segmento dilatato. Una tale ipotesi è stata elegantemente documentata da Mehran et al.[6] i quali hanno osservato che la quantità di placca contenuta nella lesione trattata e misurata con ecografia intravascolare correlava con la probabilità e l'entità di rilascio enzimatico.

Vi sono peraltro evidenze dirette a sostegno della teoria della microembolizzazione. Microemboli sono stati frequentemente (81%) osservati all'esame istologico in pazienti deceduti a breve distanza da interventi di angioplastica coronarica (PTCA). Tali emboli, costituiti da frammenti di placca, erano localizzati a valle del segmento coronarico dilatato, in arterie di diametro molto piccolo (< 0.25 mm) e la loro presenza correlava con la comparsa, dopo la procedura, di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare[7].

Ulteriori conferme si sono ottenute con l'impiego di sistemi di protezione quali filtri incorporati nel filo guida (Angioguard, Cordis) che vengono collocati a valle della lesione da trattare e successivamente rimossi; questi dispositivi hanno permesso di osservare frammenti embolici di materiale aterosclerotico in un'elevata percentuale di interventi[5].

Infine recenti osservazioni evidenziano una correlazione tra rilascio enzimatico e deterioramento postprocedurale del flusso nel microcircolo[8]. Con la tecnica del "myocardial blush" si ottiene una valutazione semiquantitativa del flusso tissutale cardiaco analizzando la rapidità di comparsa, l'intensità e la persistenza dell'opacizzazione miocardica durante l'iniezione coronarografica. La qualità della perfusione è espressa con un punteggio (TMPG: *TIMI myocardial perfusion grade*) da 3 a 0 in senso peggiorativo. Un valore di TMPG subottimale (< 3), in assenza di stenosi significative, indica una funzione microcircolatoria progressivamente peggiore in funzione del punteggio espresso. Questa metodica, correntemente utilizzata per valutare l'efficacia di interventi riperfusivi in pazienti con infarto miocardico acuto[8], è stata applicata da Gibson et al.[9] in pazienti trattati con stent per studiare il comportamento del microcircolo dopo la procedura. Gli autori hanno osservato che il rilascio enzimatico era più frequente ed il picco massimo di CK-MB più elevato nei pazienti con peggioramento del TMPG dopo la procedura (Fig. 1). In assenza di complicanze procedurali o di lesioni residue in corrispondenza del segmento coronarico trattato, la microembolizzazione periferica era l'unico meccanismo fisiopatologico in grado di giustificare sia l'alterazione microcircolatoria sia il danno miocardico ischemico.

In alcuni casi il materiale embolizzato può essere costituito da agglomerati di piastrine, attivate dalla rottura della placca o dall'azione meccanica del dispositivo impiegato e migrate distalmente. Una prova di ciò è la dimostrazione, durante interventi di aterectomia rotazionale, di difetti di perfusione reversibili in corrispondenza del territorio di distribuzione del vaso trattato i quali possono essere prevenuti con l'impiego di inibitori GP IIb/IIIa (Fig. 2)[10]. Solo in una minoranza di casi (20% circa) tali difetti di perfusione si associano a innalzamenti di CK-MB, facendo ipotizzare che l'ostruzione microvascolare sia frequente in corso di riva-

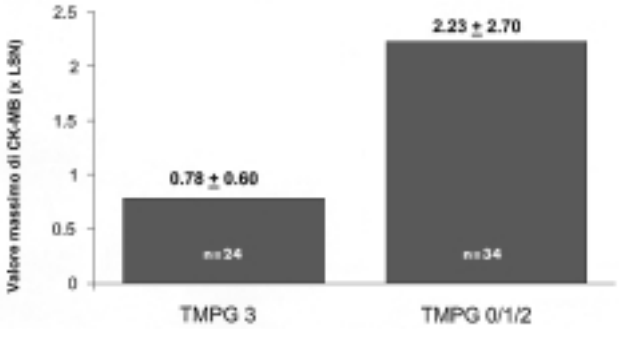

Figura 1. *Relazione tra TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) e picco massimo di creatinchinasi (CK)-MB nelle 24 ore successive ad impianto di stent. LSN = limite superiore di normalità. Da Gibson et al.[9], modificata.*

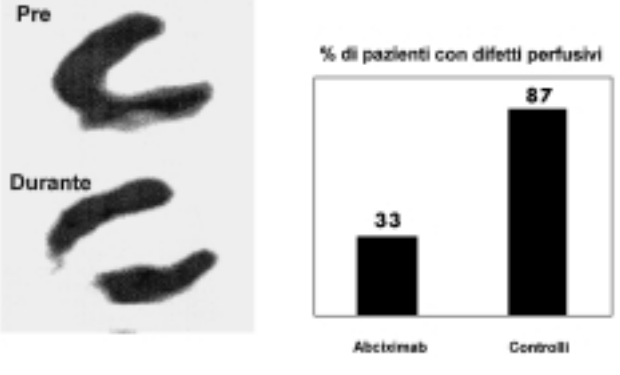

Figura 2. A sinistra*: scintigrafia miocardica con sestamibi eseguita prima e durante intervento di aterectomia rotazionale. Si noti il difetto di perfusione apicale insorto in concomitanza con la procedura.* A destra*: efficacia del pretrattamento con abciximab nel ridurre l'incidenza di difetti perfusivi durante la procedura. Da Koch et al.[10], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

scolarizzazione percutanea, e che un movimento enzimatico occorra solo quando la quantità di materiale embolizzato determini un danno cellulare sufficientemente esteso. Concordante con tale ipotesi è l'osservazione che, se si utilizzano degli indicatori più sensibili di necrosi quali le troponine, la percentuale di pazienti che mostrano un danno miocardico aumenta notevolmente, fino al 30 o 40%[11,12].

L'impatto prognostico

La frequente ricorrenza di danno miocardico dopo rivascolarizzazione percutanea richiedeva una puntualizzazione sulle sue potenziali ripercussioni negative sul destino futuro del paziente *(primum non nocere!)*. Così, numerosi studi hanno analizzato il valore prognostico del dato enzimatico (Tab. III)[13-22].

Kugelmass et al.[13] hanno seguito per 2 anni 565 pazienti trattati in un singolo centro con aterectomia o stent; un rilascio enzimatico postprocedurale (CK-MB al di sopra del LSN), presente nell'11.5% dei casi, non si accompagnava ad un incremento di avventi avversi tardivi (morte, infarto, necessità di interventi di rivascolarizzazione); solo nel 2.3% dei casi, quando l'elevazione di CK-MB era consistente (> 50 U/l) si osservava un trend sfavorevole ($p < 0.08$) con una più elevata mortalità tardiva.

In un'analisi *post-hoc* dello studio CAVEAT (Coronary Angioplasty Vs Excisional Atherectomy Trial) che confrontava l'aterectomia direzionale con la PTCA, Harrington et al.[14] hanno valutato le conseguenze di un infarto procedurale nei 1012 pazienti arruolati. Un infarto era più frequente nei pazienti trattati con aterectomia (8 vs 19%) ed era associato ad una maggiore ricorrenza di eventi combinati a 30 giorni (morte, o necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione). Ad 1 anno la mortalità risultava statisticamente più elevata nei pazienti trattati con aterectomia (2.2 vs 0.6%) e la maggior parte dei pazienti deceduti tardivamente avevano presentato un infarto non Q periprocedurale.

Abdelmeguid et al.[23] hanno analizzato la mortalità a 36 mesi di 4484 pazienti trattati con PTCA o aterectomia direzionale, nei quali i valori massimi di CK totale postprocedurali non erano > 2 volte LSN. Erano esclusi dall'analisi i pazienti con infarto miocardico recente (< 36 ore), o sottoposti a procedure di ricanalizzazione di occlusioni croniche totali o di aterectomia di salvataggio per PTCA inefficace. In questo gruppo ristretto gli autori dimostravano una relazione continua tra il livello di CK-MB e mortalità tardiva, senza evidenza di una "soglia" dell'indicatore sotto alla quale il rischio incrementale risultasse nullo.

Nello studio di Kong et al.[15] su 373 pazienti seguiti per un follow-up medio di 3.5 anni, la mortalità dei pazienti con CK totale o CK-MB al di sopra del LSN era maggiore rispetto a quelli senza tale innalzamento enzimatico (15 vs 7%, $p < 0.02$) (Fig. 3); ad un'analisi multivariata il valore prognostico dell'elevazione di

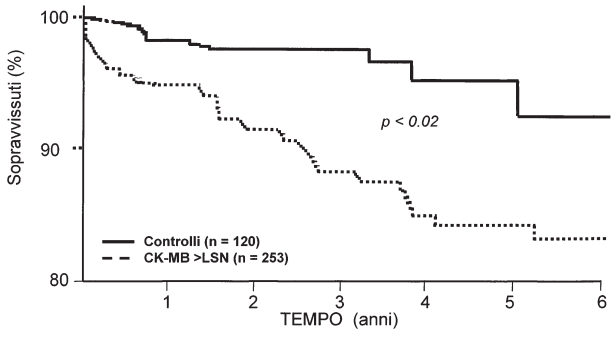

Figura 3. *Curve di sopravvivenza nei pazienti con innalzamento periprocedurale di CK-MB e in un gruppo di controllo senza innalzamento enzimatico. Abbreviazioni come in figura 1. Da Kong et al.[15], modificata.*

Tabella III. Mortalità al follow-up nei pazienti con e senza rilascio enzimatico.

Studio	Picco CK-MB	Durata follow-up (anni)	Mortalità (%)	
			Con rilascio enzimatico	Senza rilascio enzimatico
Kugelmass et al.[13], 1994	> 10 U/l	2	8	6
Harrington et al.[14], 1995	> 3× LSN	1	3.8	1.5
Cutlip et al.[20], 1997	> 1× LSN	0.5-1.0	1.0	0.7
Topol et al.[16], 1997	> 3× LSN	3	13	6
Kong et al.[15], 1997	> 1.5× LSN	3.5	15.8	7
Baim et al.[21], 1998	> 1× LSN	1	1.2	1.0
Tardiff et al.[17], 1999	> 1× LSN	0.5	2.3	1.5
Kini et al.[19], 1999	> 1× LSN	1.1	1.6	1.3
	> 5× LSN		7.5	1.1
Saucedo et al.[18], 2000	> 5× LSN	1	6.9	1.5
Stone et al.[22], 2001*	1-8× LSN	1.4	4.5	3.4
	> 8× LSN		11.2	

CK = creatinchinasi; LSN = limite superiore di normalità. * = mortalità a 1 anno.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

CK-MB risultava indipendente dalle principali caratteristiche cliniche, angiografiche e procedurali nonché dal risultato finale dell'intervento.

Dall'analisi del follow-up a 3 anni dei pazienti arruolati allo studio EPIC (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication), Topol et al.[16] dimostrarono una relazione diretta tra gli incrementi postprocedurali di CK-MB e mortalità cardiaca (Fig. 4): i valori di rischio relativo variavano da 1.47 per pazienti con valori di CK compresi tra 1 e 2 volte LSN a 2.47 per pazienti con elevazione > 10 volte.

Risultati simili emergono da un'analisi dei pazienti arruolati nello studio IMPACT-II (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II) dove la probabilità di eventi a 30 giorni (morte o infarto) e a 6 mesi (morte, infarto e rivascolarizzazione chirurgica) correlavano direttamente con i valori di CK-MB massimi postprocedurali. Il valore predittivo del dato enzimatico persisteva anche quando l'analisi statistica era corretta per i principali determinanti prognostici noti[17].

Nel recente studio retrospettivo di Saucedo et al.[18] su 900 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea con impianto di stent su vasi nativi, l'elevazione di CK-MB > 5 volte LSN (riscontrata nell'8.5% dei casi) si associava ad una mortalità a 12 mesi maggiore (6.9%) rispetto a quella dei pazienti con CK-MB normale (1.7%) o con elevazione intermedia (> 1 e < 5 LSN; mortalità 1.2%). Risultati analoghi furono ottenuti da Kini et al.[19] in uno studio su 1675 pazienti seguiti per un follow-up medio di 13 mesi: la mortalità risultò più elevata solo nei pazienti con rilascio enzimatico > 5 volte LSN ($p < 0.005$).

Nel caso di interventi di rivascolarizzazione ripetuti gli effetti prognostici di singoli movimenti enzimatici possono sommarsi. Kornowski et al.[24] hanno valutato l'impatto sulla mortalità di episodi ricorrenti di innalzamento procedurale di CK-MB in un gruppo di 767 pazienti sottoposti a due interventi consecutivi. La mortalità ad 1 anno risultò 4.3% nei pazienti che non avevano presentato alcun movimento enzimatico, 5% nei pazienti con movimento enzimatico dopo una delle due procedure e 18.9% nei casi con innalzamento di CK-MB in entrambe le procedure ($p < 0.0003$).

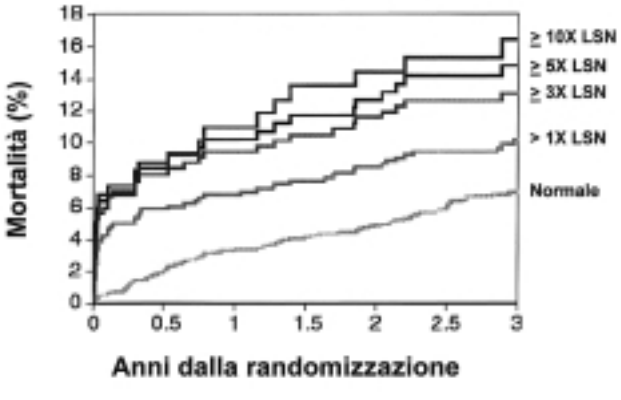

Figura 4. *Curve di mortalità in pazienti con diversi incrementi procedurali di creatinchinasi. Studio EPIC. LSN = limite superiore di normalità. Da Topol et al.[16], modificata.*

In alcuni studi presentati recentemente, l'associazione tra infarto miocardico non Q e mortalità nel follow-up appare meno certa.

Così Cutlip et al.[20] in un'analisi su 1865 pazienti arruolati nello studio STARS (Stent Anti-Thrombotic Regimen Study) e seguiti per un periodo di 6-12 mesi non osservano una relazione tra movimento enzimatico e mortalità. Nello studio BOAT (Balloon vs Optimal Atherectomy Trial) nel quale 1000 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una rivascolarizzazione con angioplastica o con aterectomia direzionale, l'incidenza di infarto non Q è risultata assai maggiore nel secondo gruppo (14 vs 34%) senza tuttavia alcuna ripercussione sulla mortalità a 12 mesi (1.2 vs 1.0% rispettivamente nei pazienti con e senza innalzamento di CK-MB)[21].

Nello studio retrospettivo di Stone et al.[22] su oltre 7000 pazienti trattati tra il 1994 e il 1999 e seguiti per un periodo medio di 1.4 anni l'associazione con una maggiore mortalità risultava evidente solo per i casi di infarto procedurale più esteso (infarto miocardico Q o con CK-MB > 8 volte LSN), mentre rilasci enzimatici minori non influivano sulla sopravvivenza a lungo termine.

Va sottolineato che in questi studi "negativi" la durata del follow-up era probabilmente insufficiente a cogliere differenze di mortalità che, in popolazioni a basso rischio, possono essere evidenziate solo utilizzando follow-up più lunghi. Nel citato studio EPIC ad esempio le curve di sopravvivenza dei pazienti con differenti livelli di rilascio enzimatico iniziano a divergere solo dopo il primo anno di osservazione[16].

Solo quando la valutazione è condotta su una popolazione a rischio elevato, l'impatto di un modesto rialzo enzimatico risulta significativo anche in un follow-up più breve. Così per esempio nello studio di Hong et al.[25] su 1056 pazienti sottoposti con successo ad angioplastica su graft venosi, l'entità del rilascio enzimatico era strettamente correlata con la mortalità ad un follow-up di 12 mesi (4.8% nei pazienti con CK normale, 6.5% con CK-MB compreso tra 1-5 volte LSN e 11.7% con CK-MB > 5 volte LSN).

In conclusione, dalla maggior parte degli studi condotti su popolazioni sufficientemente numerose e con follow-up adeguati emerge il significato prognostico sfavorevole del rilascio enzimatico periprocedurale sulla mortalità a lungo termine. Tale dato risulta evidente anche quando dall'analisi siano esclusi i casi con insuccesso procedurale ed è particolarmente consistente per innalzamenti > 5 volte LSN. Tuttavia anche incrementi minori risulterebbero associati ad una prognosi avversa, secondo una relazione lineare che vede crescere il rischio di morte tardiva consensualmente all'entità del danno miocardico procedurale.

Valgono pertanto per i pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione le stesse considerazioni prognostiche emerse per i pazienti con sindromi coro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

nariche acute, nei quali incrementi modesti di CK[26] o delle troponine I e T mostrano un valore predittivo indipendente sugli eventi futuri[27,28].

Questa analogia solleva un quesito importante: infarti miocardici periprocedurali hanno un significato clinico e prognostico assimilabile a quello di infarti miocardici spontanei? Sul piano teorico vi sono profonde differenze tra le due condizioni: l'infarto postprocedurale si presenta come un evento circoscritto nel tempo, a differenza dei microinfarti spontanei che, nei pazienti con sindrome coronarica acuta, tendono ad avere carattere ripetitivo durante la fase di instabilità clinica. Inoltre nel paziente sottoposto a procedura percutanea l'influenza negativa della necrosi miocardica può essere largamente bilanciata dal beneficio connesso con la rivascolarizzazione stessa. Il valore prognostico di infarti non Q postprocedurali è stato confrontato con quello di infarti spontanei in un'analisi condotta sui pazienti arruolati negli studi CAPTURE, GUSTO IV-ACS, EPIC, EPILOG, IMPACT-II e PURSUIT[29]: lo studio conferma una relazione diretta tra i livelli di CK-MB e la mortalità a 6 mesi in entrambe le situazioni. Per un dato livello di innalzamento enzimatico la mortalità assoluta appare più bassa per gli infarti postprocedurali rispetto a quelli spontanei, ma l'aumento relativo di rischio di morte (odds ratio) associato a ciascun incremento enzimatico risulta sovrapponibile nei due gruppi (Tab. IV; Fig. 5)[29]. Questa osservazione suggerisce l'ipotesi che gli effetti biologici di infarti di piccole dimensioni siano simili, indipendentemente dalle circostanze fisiopatologiche nelle quali si producono.

Il valore prognostico dell'incremento postprocedurale di CK-MB su endpoint differenti dalla mortalità a lungo termine è più sfumato: in particolare non vi è una chiara associazione con l'incidenza di infarti futuri[30], lasciando supporre che l'impatto sfavorevole del rilascio enzimatico sulla mortalità non passi attraverso una maggiore ricorrenza di sindromi coronariche acute.

Tabella IV. Relazione tra picco massimo di creatinchinasi (CK)-MB e mortalità a 6 mesi in pazienti con infarto spontaneo o postprocedurale. Al crescere del valore di CK-MB la mortalità aumenta in entrambi i gruppi con valori molto simili di odds ratio (OR).

Picco CK-MB (× LSN)	Infarti spontanei		Infarti procedurali	
	Mortalità (%)	OR	Mortalità (%)	OR
0-1	4.1	–	1.3	–
> 1-3	8.6	2.2	2.0	1.5
> 3-5	9.0	2.3	2.3	1.8
> 5-10	14.3	3.9	4.3	3.4
> 10	15.5	4.3	7.4	6.1

Analisi condotta su pazienti arruolati negli studi GUSTO IV-ACS, PURSUIT (infarti spontanei) e EPIC, EPILOG, CAPTURE, IMPACT-II e PURSUIT (infarti procedurali). LSN = limite superiore di normalità. Da Akkerhuis et al.[29], modificata.

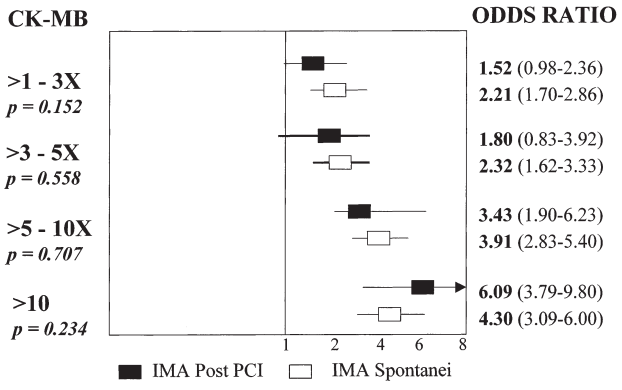

Figura 5. *Odds ratio di mortalità a 6 mesi per valori diversi di creatinchinasi (CK)-MB in infarti spontanei e in infarti procedurali (post PCI). I valori tra parentesi identificano gli intervalli di confidenza. IMA = infarto miocardico acuto. Da Akkerhuis et al.[29], modificata.*

Alcune segnalazioni metterebbero in risalto una relazione inversa tra rilascio enzimatico e rischio di restenosi clinica: nello studio EPIC, che non prevedeva un controllo coronarografico sistematico, è stata osservata una riduzione paradossa della necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione a 3 anni in funzione dell'entità dell'innalzamento postprocedurale di CK[31]. La spiegazione del dato va probabilmente ricercata nella riduzione della quantità di miocardio vitale nel territorio di distribuzione della coronaria trattata e nella consensuale attenuazione dei segni e sintomi di restenosi clinica.

L'impiego delle troponine cardiache per la valutazione del danno miocardico procedurale si va diffondendo negli ultimi anni e le informazioni sul significato prognostico di una loro elevazione sono ancora molto limitate: in alcune esperienze preliminari non è stato riscontrato un chiaro rapporto con l'incidenza di eventi a lungo termine[32], ma vi sono segnalazioni recenti che attribuirebbero all'incremento della troponina I[33] o T[34] un valore prognostico indipendente di mortalità a lungo termine.

Fattori responsabili di prognosi avversa. I meccanismi attraverso i quali piccoli infarti miocardici periprocedurali possono associarsi a prognosi sfavorevole non sono chiari. Si possono avanzare due ipotesi alternative: la prima pone il rilascio enzimatico in una rapporto di causa/effetto con gli eventi futuri; la seconda lo identifica semplicemente come "marker" di una condizione di maggiore rischio generico di mortalità e morbilità. Nessuna di queste due ipotesi può essere oggi considerata prevalente sull'altra.

Il rilascio enzimatico come causa di prognosi avversa

Si può immaginare un ruolo di causalità tra un modesto movimento enzimatico e la morte del paziente dopo 2-3 anni dalla procedura?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

Nella maggior parte dei casi l'estensione dell'area necrotica è troppo circoscritta per alterare la funzione ventricolare sinistra che, nei pazienti con coronaropatia aterosclerotica, rappresenta il marker prognostico più importante. Tra le cause di decesso tardivo nei pazienti con infarto non Q procedurale, la più frequente è la morte improvvisa[1]. È stato pertanto ipotizzato che questi microinfarti possano creare zone di rallentata conduzione elettrica, indurre una maggiore suscettibilità ad aritmie ventricolari da rientro e quindi creare i presupposti per una morte aritmica.

Un altro potenziale meccanismo può essere quello della compromissione di circoli collaterali: la microembolizzazione potrebbe interrompere collegamenti intercoronarici preformati e rendere così il miocardio più esposto alle conseguenze ischemiche di occlusioni coronariche improvvise, potenzialmente traducibili in una maggiore incidenza di aritmie o in infarti più estesi.

Infine la stessa alterazione del microcircolo indotta dall'embolizzazione periferica può condizionare sfavorevolmente la prognosi: questo è stato chiaramente documentato nei pazienti sottoposti a terapia riperfusiva in corso di infarto miocardico[8] ma vi sono importanti segnalazioni che anche in altre condizioni cliniche un'alterata funzione microcircolatoria possa avere implicazioni prognostiche sfavorevoli.

Neglia et al.[35] hanno osservato che in pazienti con miocardiopatia dilatativa la presenza di una disfunzione del microcircolo coronarico, valutata con tomografia ad emissione di positroni, si associava ad un più rapido deterioramento degli indici di contrattilità ventricolare sinistra e ad una peggiore sopravvivenza libera da eventi rispetto ai pazienti con microcircolo normale.

Vi sono pertanto elementi sufficienti che, sul piano speculativo, possono avvalorare l'ipotesi che piccoli infarti "enzimatici" o i meccanismi fisiopatologici che li determinano abbiano importanti ripercussioni dirette sulla prognosi dei pazienti nei quali si siano verificati.

Innalzamento degli indici di miocitolisi come marker di una condizione di rischio

Questo concetto nasce dalla constatazione che le condizioni cliniche che più frequentemente si associano a rilascio enzimatico, come l'aterosclerosi polidistrettuale, un precedente infarto, l'età avanzata, rappresentano altrettante situazioni di rischio generico di eventi futuri. Il fatto che il rilascio enzimatico mantenga un significato prognostico indipendente anche dopo correzione per questi determinanti attraverso analisi multivariata, può essere connesso con la difficoltà a riconoscere e diagnosticare tutte le situazioni di rischio generico. Come già sottolineato in precedenza il rilascio enzimatico correla direttamente con il contenuto di placca nella lesione misurata con ecografia intravascolare[6]: un innalzamento enzimatico potrebbe esprimere una patologia coronarica diffusa, talora misconosciuta allo studio angiografico. La microembolizzazione può essere collegata ad una maggiore friabilità delle placche per particolari caratteristiche della parete vasale (disfunzione endoteliale) o della placca stessa (grosso core lipidico, cappuccio fibroso sottile, alto stress di parete): il rilascio enzimatico potrebbe quindi esprimere una maggiore vulnerabilità delle lesioni coronariche e quindi un maggiore rischio di complicanze trombotiche.

Questa difficoltà nel riconoscere un rapporto di causalità tra movimento enzimatico e mortalità a lungo termine non ci consente di rispondere con sicurezza ad un ulteriore, inquietante interrogativo: la prevenzione del rilascio enzimatico permette di migliorare la prognosi?

L'importanza del problema è ovvia: in assenza di una condizione di causa/effetto ogni intervento terapeutico mirante a ridurre l'incidenza di piccoli infarti periprocedurali risulterebbe di modesto beneficio nel lungo termine perché agirebbe solo su un indicatore di rischio e non sulla causa specifica di prognosi avversa.

Vi sono alcuni elementi a favore dell'utilità della prevenzione del rialzo enzimatico che emergono dai trial sui farmaci inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa, in particolare l'abciximab. Questo farmaco riduce di circa il 50% l'incidenza di infarto periprocedurale[36] e in alcuni studi il suo impiego si è associato anche a riduzione di mortalità nel medio termine[37]. Alcuni dati fanno supporre una relazione tra i due benefici terapeutici. Nello studio EPIC il trattamento con abciximab si associava ad una significativa riduzione di mortalità a 3 anni solo nel sottogruppo di pazienti con sindrome coronarica acuta al momento della procedura[16], proprio coloro nei quali il trattamento aveva dimostrato l'efficacia maggiore nel ridurre l'incidenza di infarto periprocedurale[38]. Tutto ciò lascia intravedere la possibilità di un rapporto diretto tra il guadagno immediato (riduzione del rilascio enzimatico) e il beneficio a lungo termine (miglioramento della sopravvivenza).

È tuttavia possibile che la riduzione di mortalità possa realizzarsi anche attraverso meccanismi alternativi rispetto all'azione GP IIb/IIIa-dipendente alla quale sembra legata la prevenzione del rilascio enzimatico: la riduzione della risposta infiammatoria MAC 2-mediata e l'inibizione della proliferazione di fibrocellule muscolari lisce vitronectina-mediata. Nella recente metanalisi di Anderson et al.[39], comprendente tutti i trial nei quali l'abciximab è stato utilizzato durante procedure di rivascolarizzazione, la maggiore riduzione di mortalità rispetto al placebo si osservava nella categoria di pazienti che non avevano presentato infarti procedurali, suggerendo l'ipotesi che l'efficacia sulla mortalità vada ricercata in questi effetti aggiuntivi dell'abciximab. Maggiori informazioni potranno derivare dall'analisi di follow-up a lungo termine dei pazienti arruolati in trial clinici con altri inibitori delle GP IIb/IIIa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

(piccole molecole) che, essendo molto più selettivi rispetto all'abciximab, agiscono esclusivamente su questi ultimi recettori.

Considerazioni analoghe valgono per i farmaci betabloccanti che, in uno studio non randomizzato, si dimostrerebbero efficaci nel limitare il danno miocardico periprocedurale e la mortalità a lungo termine, senza tuttavia una relazione diretta tra il beneficio immediato e quello tardivo[40]: la riduzione di mortalità, infatti, era maggiore e statisticamente significativa solo nel gruppo di pazienti con valori normali di CK-MB dopo la procedura. È pertanto ipotizzabile che il miglioramento della sopravvivenza ottenuta con il betabloccante si realizzi attraverso un meccanismo analogo a quello esplicato dal farmaco nei pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico acuto[41,42].

La gestione dei pazienti con rilascio enzimatico. I dubbi sul significato clinico di infarti miocardici non Q periprocedurali si traducono inevitabilmente in una serie di interrogativi sulla gestione dei malati: è necessario un prolungamento dei tempi di degenza in presenza di rilascio enzimatico? Come definire e segnalare questa complicanza? Come vanno impostati il trattamento farmacologico e il follow-up a lungo termine?

Le raccomandazioni emanate dalle società scientifiche appaiono talora contrastanti tra loro e certamente non chiariscono completamente la problematica.

Il documento presentato dal gruppo di studio congiunto Società Europea di Cardiologia/American College of Cardiology[43] per la ridefinizione dei criteri di infarto miocardico raccomanda la ricerca sistematica di un danno ischemico procedurale attraverso il dosaggio degli indicatori più sensibili (troponine) da effettuarsi subito prima dell'intervento, dopo 6-8 ore e alla ventiquattresima ora. In tale documento si enfatizza il concetto che qualunque elevazione dell'indicatore al di sopra del LSN (individuato dal 99° percentile di una popolazione di riferimento) vada riconosciuto come infarto. Questa posizione nasce dal presupposto che anche necrosi di piccolissime estensioni possono avere ripercussioni negative nel follow-up dei pazienti.

Una tale impostazione non è ripresa dalle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association per gli interventi di rivascolarizzazione percutanea[44]. In tale documento è ampiamente riconosciuto l'impatto sfavorevole dell'elevazione enzimatica sulla prognosi a lungo termine; tuttavia è raccomandato il dosaggio dei marcatori di necrosi solo nei pazienti che presentano segni o sintomi suggestivi di infarto miocardico o nei casi in cui la procedura sia stata complicata da occlusione acuta transitoria, "slow-flow" persistente od occlusione di importanti rami collaterali. In questo contesto di ricerca non sistematica di danno miocardico, un infarto "clinicamente rilevante" è definito come un innalzamento di CK-MB > 3 volte LSN: per tali casi viene raccomandata una scrupolosa osservazione del paziente dopo la dimissione.

Le informazioni sulla gestione ospedaliera di questi pazienti sono abbastanza limitate; le uniche osservazioni prospettiche su questo argomento provengono dallo studio di Kini et al.[19] i quali hanno notato un incremento delle complicanze ospedaliere solo nei casi con rilascio enzimatico più significativo (> 5 volte LSN): nelle conclusioni degli autori questi pazienti dovrebbero essere trattati allo stesso modo di quelli con infarti non Q spontanei. Al contrario, movimenti enzimatici meno rilevanti non presentavano rischi aggiuntivi di complicanze ospedaliere: questi pazienti venivano dimessi senza problemi quando i valori di CK-MB iniziavano a scendere, senza attendere necessariamente la loro normalizzazione.

Considerato il rischio più elevato di eventi coronarici futuri e soprattutto di morte improvvisa il trattamento farmacologico dovrebbe comprendere, oltre agli antiaggreganti piastrinici, i betabloccanti, gli ACE-inibitori e, laddove appropriato, le statine.

Cosa ancora non sappiamo

Negli ultimi anni abbiamo certamente migliorato le nostre conoscenze in tema di danno miocardico periprocedurale. Tuttavia alcuni limiti metodologici sistematicamente presenti negli studi pubblicati (casistiche spesso selezionate con prevalenza di pazienti a basso rischio, valutazioni retrospettive, numerosità insufficiente della popolazione arruolata, follow-up non omogenei e spesso di durata insufficiente, assenza di analisi multivariate, mancata uniformità delle tecniche di analisi biochimiche in studi policentrici), non hanno portato ad un chiarimento definitivo di tutti gli aspetti controversi.

Le incertezze riguardano la rilevanza del fenomeno in una popolazione non selezionata di pazienti (il mondo reale), il tipo di marker di laboratorio più idoneo (CK totale, CK-MB, troponina I o T) per identificare i pazienti a rischio maggiore, il valore soglia dell'indicatore oltre il quale l'incremento di rischio risulta clinicamente rilevante, l'utilità di una valutazione integrata con marker di infiammazione (per esempio proteina C reattiva) in analogia con quanto accade per le sindromi coronariche acute e infine, come accennato, la dimostrazione dell'esistenza di un rapporto causa/effetto tra rialzo enzimatico e prognosi avversa.

Anche per rispondere a questi interrogativi è stato condotto, sotto l'egida del GISE-Società Italiana di Cardiologia Invasiva e del Gruppo di Studio Aterosclerosi-Trombosi e Biologia Vascolare, uno studio prospettico *(CK-release during PCI)* su 4000 pazienti trattati in 15 centri italiani. Lo studio prevedeva l'arruolamento di tutti i pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione nei singoli laboratori senza selezione alcuna (*all comers*), il dosaggio "centralizzato" di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

marker di danno miocardico (CK-MB, troponina) e di infiammazione (proteina C reattiva) ed un follow-up clinico di 2 anni, che si concluderà nell'autunno del 2002.

Conclusioni

Il rilascio enzimatico postprocedurale rappresenta un'evenienza frequente dopo interventi di rivascolarizzazione miocardica; il significato clinico di tali rilievi laboratoristici rappresenta uno degli argomenti più discussi e controversi in cardiologia interventistica.

L'associazione tra infarto non Q procedurale e incremento di mortalità nel follow-up a lungo termine emerge, soprattutto per i movimenti enzimatici più significativi, dalla maggior parte delle esperienze pubblicate.

Nonostante alcune osservazioni indirette tendano ad attribuire all'infarto non Q procedurale un ruolo prognostico indipendente, manca a tutt'oggi una chiara dimostrazione di un rapporto di causa/effetto tra rilascio enzimatico e prognosi avversa. Alcuni studi prospettici attualmente in corso consentiranno probabilmente di fare maggiore chiarezza su questo argomento. Nel frattempo sembra opportuno raccomandare che tutte le precauzioni vengano prese dai cardiologi interventisti affinché in ciascun paziente, indipendentemente dalla tecnica utilizzata e dal grado di rivascolarizzazione attesa, l'entità di danno miocardico risulti la più limitata possibile.

Riassunto

Negli ultimi 10 anni numerosi studi hanno dimostrato che elevazioni lievi o moderate di indici di danno miocardico sono frequentemente riscontrabili dopo procedure efficaci di rivascolarizzazione coronarica percutanea. Il significato clinico di tali osservazioni non è chiaro, ed il problema se esse abbiano una sufficiente rilevanza prognostica da essere considerate "complicanze" dell'intervento è tuttora dibattuto.

Molte esperienze pubblicate hanno riportato un'associazione tra rialzo postprocedurale degli enzimi miocardiospecifici e mortalità a lungo termine, con una relazione diretta tra livelli di creatinchinasi-MB e rischio di morte. Occlusioni di rami secondari e microembolizzazione nel circolo coronarico periferico rappresentano i fattori più frequentemente responsabili di danno miocardico dopo applicazione di stent.

Meccanismi potenziali di prognosi avversa comprendono una maggiore suscettibilità ad aritmie ventricolari da microrientro, una compromissione della circolazione collaterale o una disfunzione del microcircolo coronarico.

Un rapporto di causa/effetto tra elevazione enzimatica e mortalità non è dimostrato: i pazienti che sviluppano un movimento enzimatico tendono ad essere più vecchi e ad avere una coronaropatia più diffusa; è pertanto difficile stabilire se questi infarti enzimatici sono causativi degli eventi futuri o se la loro relazione con la mortalità tardiva sia legata all'associazione con un rischio di base più elevato.

A causa di ciò non è chiaro se la prevenzione di questi piccoli infarti procedurali possa condizionare favorevolmente il destino futuro del paziente. Numerose altre problematiche sono tuttora non risolte e riguardano: 1) il marker biochimico di danno miocardico più adatto ad identificare i pazienti a rischio di eventi futuri; 2) la soglia alla quale la sua elevazione è clinicamente rilevante; 3) l'importanza del tipo di dispositivo percutaneo utilizzato.

Studi prospettici in corso, su popolazioni sufficientemente numerose, e con follow-up adeguati potranno portare ulteriori informazioni sul significato prognostico dell'elevazione degli indicatori di necrosi miocardica dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea.

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

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 241-51.
2. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. Clin Chem 1997; 43: 467-75.
3. Shell WE, Kiekshus IK, Sobel BE. Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. J Clin Invest 1971; 50: 2614-25.
4. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. Circulation 2001; 103: 2780-3.
5. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570-80.
6. 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.
7. Saber RS, Edwards WD, Bailey KR, McGovern TW, Schwartz RS, Holmes DR Jr. Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of 32 cases. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1283-8.
8. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation 2000; 101: 125-30.
9. Gibson CM, Murphy SA, Marble SJ, et al. Relationship of creatine kinase-myocardial band release to Thrombolysis in Myocardial Infarction perfusion grade after intracoronary stent placement: an ESPRIT substudy. Am Heart J 2002; 143: 106-10.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

10. Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E, et al. Influence of a platelet GP IIb/IIIa receptor antagonist on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 998-1004.
11. Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al. Myocardial damage during percutaneous transluminal angioplasty as evidenced by troponin T measurement. Eur Heart J 1998; 19: 112-7.
12. La Vecchia L, Bedogni F, Finocchi G, et al. Troponin T, troponin I and creatine kinase MB mass after elective coronary stenting. Coron Artery Dis 1996; 7: 535-40.
13. 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.
14. Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM, et al. Characteristic and consequence of myocardial infarction after percutaneous intervention: insight from the Coronary Angioplasty Vs Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). J Am Coll Cardiol 1995; 91: 2733-41.
15. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. JAMA 1997; 277: 461-6.
16. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. JAMA 1997; 278: 479-84.
17. Tardiff B, Califf RM, Tcheng JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 88-96.
18. 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.
19. 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. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 663-71.
20. Cutlip DE, Chauhan M, Lasorda D, et al. Influence of postprocedural myocardial infarction on late clinical outcome in the Stent Anti-Thrombotic Regimen Study (STARS). (abstr) Circulation 1997; 96 (Suppl I): I-31.
21. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). Circulation 1998; 97: 322-31.
22. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7174 patients. Circulation 2001; 104: 642-7.
23. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. Circulation 1996; 94: 1528-36.
24. Kornowski R, Fuchs S, Hong MK, et al. Prognostic value of recurrent episodes of creatine kinase-MB elevation following repeated catheter-based coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv 2000; 51: 131-7.
25. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. Circulation 1999; 100: 2400-5.
26. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 22-9.
27. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al, for the GUSTO IIA Investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Engl J Med 1996; 335: 1333-41.
28. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
29. Akkerhuis M, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37: 648A.
30. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade. Circulation 1999; 99: 1951-8.
31. Narins CR, Miller DP, Califf RM, Topol EJ. The relationship between periprocedural myocardial infarction and subsequent target vessel revascularization following percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 647-53.
32. Bertinchant JP, Polge A, Lederman B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. Am J Cardiol 1999; 84: 51-7.
33. Abizaid AS, Mehran R, Dangas G, et al. Positive troponin-I predicts early and late mortality after percutaneous coronary intervention. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37: 23A.
34. Muttreja MR, Matthai WH, Kizer JR, et al. Long-term prognostic value of cardiac troponin T levels following percutaneous coronary angioplasty. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37: 22A.
35. Neglia D, Trivieri MG, Michelasi C, et al. Prognostic value of myocardial blood flow impairment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. (abstr) Eur Heart J 2000; 21: 426.
36. 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.
37. Lincoff MA, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. N Engl J Med 1999; 341: 319-27.
38. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 149-56.
39. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2059-65.
40. 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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:54:05

extended to improvement in intermediate-term survival. Circulation 2000; 102: 166-72.
41. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta blockade on mortality among high risk and low risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 489-97.
42. Vetrovec WG. Acute and delayed benefits of β-blockers during coronary intervention: true, true and unrelated. Circulation 2000; 102: 147-8.
43. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13.
44. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. 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.