

N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide e riperfusione vascolare nell'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria

S. Finazzi^a, G. Re^a, L. Filippini^a, E. Rossetti^b, M. Mariani^b, A. Bossi^c, M. Lotzniker^a

^aLaboratorio Analisi, ^bCardiologia, A.O. Ospedale Civile di Legnano (MI)

^cDipartimento di Statistica Sanitaria, Università di Milano

Riassunto

Premesse. L'angioplastica coronarica (PTCA) nell'infarto miocardico acuto (IMA) non sempre ottiene un'efficace riperfusione miocardica nonostante la ricanalizzazione vascolare. Il presente studio si prefigge di esplorare, con particolare attenzione all'immediato post PTCA, i rapporti di NT-proBNP con variabili clinico diagnostiche pre/post procedura di impiego routinario e con riscontri angiografici di riperfusione microvascolare in funzione del recupero successivo della funzione contrattile miocardica.

Materiali e Metodi. In 78 pazienti con IMA anteriore e sopraslivellamento del tratto ST sottoposti a PTCA efficace sono stati misurati il parametro angiografico Myocardial Blush (MB) in corso di PTCA quale indice di presenza di microperfusion e NT-proBNP all'ingresso, a 48 ore, 7 giorni e a 6 mesi post procedura. I valori ecografici della frazione di eiezione ventricolare sx (FE) sono stati registrati agli stessi tempi e i parametri biochimici CK e c-TnT in basale e al picco. NT-proBNP, c-TnT e CK totale sono stati determinati su siero mediante analizzatore Modular PE, Roche Diagnostics, rispettivamente con tecnica ECLIA e con standardizzazione IFCC per CK.

Summary

N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and microvascular reperfusion after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction

Background. Several studies have shown that the patency of epicardial vessel does not guarantee optimal myocardial reperfusion in patients undergoing primary

Risultati. Tranne che all'ingresso, in tutti gli altri momenti di osservazione le mediane di NT-proBNP si dimostrano significativamente inferiori nei pazienti con MB normale.

All'analisi univariata sia NT-proBNP a 48 ore e a 7 giorni (OR 1.83, $p = 0.004$ e OR 1.62, $p = 0.007$, 95%CI rispettivamente) che MB sono inversamente correlati al recupero di FE a 6 mesi, ma MB evidenzia le migliori performance sia all'analisi univariata che multivariata. NT-proBNP a 7 giorni si correla con numerose variabili di importanza prognostica quali età, tempo di ischemia, n° vasi interessati, picco CK e c-TnT.

Conclusioni. NT-proBNP a 48 fa rilevare, in funzione del recupero di FE a 6 mesi, performance lievemente migliori rispetto all'osservazione a 7 giorni, che peraltro si dimostra la più correlata con numerose importanti variabili cliniche; l'osservazione basale non si è invece dimostrata utile.

L'approccio biochimico quantitativo mediante NT proBNP, di agevole e precisa determinazione, potrebbe essere utile a complemento della lettura angiografica o alternativo nel caso che MB non venga valutato durante PTCA.

angioplasty (PTCA). The aim of the current study is to evaluate relationship between NT-proBNP, clinical and biochemical parameters, angiographic index of microvascular reperfusion and myocardial functional recovery at six months.

Materials and Methods. The study takes in seventy eight patients with ST-segment elevation anterior acute myo-

cardial infarction treated by successful PTCA. The magnitude of tissue perfusion after PTCA was evaluated by angiography using myocardial blush grade which is based on the contrast media intensity in the myocardium. NT-proBNP concentration was measured at baseline, 48 hours, 7 days and six months after PTCA together with left ventricular ejection fraction (EF). Basal and peak CK and cTnT were also evaluated. NT-proBNP, cTnT and CK were measured on serum samples using Modular PE analyser (Roche Diagnostics, Basilea, Switzeland) by ECLIA technology and IFCC standardization for CK.

Results. Median value of NT-proBNP was always significantly lower in patients with normal MB except at admission. NT-proBNP valued at the seventh day shows better correlation with many prognostic para-

meters as age, time to reperfusion, multivessel disease, CK and cTnT peak. At univariate statistical analysis NT-proBNP at 48 hours and 7 day are inversely related to EF at six months (OR 1.83, $p=0.004$ e OR 1.62, $p=0.007$, 95% CI respectively); however MB show better performance both at univariate and multivariate analysis.

Conclusions. Although only MB grade gives independent information on recovery of left ventricular function at six months, easy biochemical evaluation with NT-proBNP at day 2 and 7 could be useful in the first weeks for confirm angiographic evaluation and could be considered an alternative method when MB is not evaluated in patients undergoing PTCA.

Key Words. Natriuretic Peptide, Primary Angioplasty, No-Reflow.

Introduzione

L'angioplastica coronarica (PTCA) nell'infarto miocardico acuto (IMA) non sempre ottiene un'efficace riperfusione miocardica nonostante la ricanalizzazione del vaso epicardico. Tale fenomeno, indicato come "no reflow", è caratterizzato da incompleta o non uniforme riperfusione microvascolare¹. Le tecniche di rivascolarizzazione possono causare danni addizionali rappresentati da mionecrosi ad opera di detriti ateromasi mobilizzati durante la procedura e da insulti da ischemia/riperfusione associati alla ricanalizzazione stessa. Il recupero del miocardio ripperfuso richiede il ritorno ad un normale metabolismo ossidativo, il ripristino dei gradienti di membrana, la ricostruzione di riserve di energia e la riparazione delle strutture cellulari danneggiate². I meccanismi di no reflow non sono ancora completamente conosciuti ma ben studiati in alcune principali componenti quali ad esempio:

- anomalie dell'endotelio capillare con rigonfiamento e protrusione dell'endotelio che tendono ad occludere il lume capillare.
- compressione osmotica: squilibri osmotici provocati da prodotti della via glicolitica generano rigonfiamento cellulare e interstiziale e l'edema tissutale che ne deriva comprime il letto microvascolare.
- attivazione leucocitaria, formazione di rouleaux eritrocitari, interazione tra leucociti, piastrine ed endotelio, produzione di radicali liberi.

Il parametro angiografico "Myocardial Blush" (MB) è indicato in letteratura, se pur con diversa valenza³⁻⁶ come un buon predittore di una microperfusion efficace e di un conseguente recupero miocardico e la sua rilevazione in corso di PTCA fornisce al cardiologo uno strumento immediato di valutazione. Recentemente anche i peptidi natriuretici ed in particolare il frammento N-terminale della proforma di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) sono stati studiati in associa-

zione ad angioplastica coronarica con lo scopo di individuare classi di pazienti a diversa prognosi⁷⁻⁹ ma non ci sono protocolli diagnostici unanimemente riconosciuti ed applicati.

Il presente studio fisiopatologico si prefigge di esplorare, con particolare attenzione all'immediato post PTCA, i rapporti di NT-proBNP con variabili clinico diagnostiche di impiego routinario e con i riscontri angiografici di riperfusione microvascolare in funzione del recupero della funzione contrattile miocardica a 6 mesi.

Materiali e Metodi

Casistica: in 78 pazienti con infarto miocardico anteriore e sopraslivellamento del tratto ST sottoposti a PTCA efficace (ripristino di flusso coronario epicardico TIMI flow grade 3 e stenosi residua <20%) sono stati misurati il parametro angiografico MB al termine della PTCA e NT-proBNP all'ingresso, a 48 ore e a 7 giorni post procedura. Agli stessi tempi sono stati registrati i valori ecografici della frazione di eiezione ventricolare sx (FE) quando possibile e i parametri biochimici CK e c-TnT in basale e al picco.

In 42 pazienti NT-proBNP è stato valutato anche a 6 mesi sempre in parallelo con il controllo ecografico, eseguito comunque a 6 mesi su tutti i pazienti arruolati. Le caratteristiche dei pazienti sono illustrate in dettaglio nella Tabella I: l'età media dei pazienti è di 62 anni, il 30% circa dei soggetti esaminati ha più di 70 anni, gli uomini rappresentano oltre l'80% dell'insieme totale ed hanno un'età media inferiore a quella delle donne (60.6 anni rispetto a 68.9). La patologia coronarica è risultata monovasale nel 60% dei casi e il tempo di ischemia (tempo intercorrente dall'insorgenza dei sintomi alla PTCA) è stato inferiore alle 6 ore nell'81% e inferiore a 3 ore nel 38%. Sono stati esclusi dall'arruolamento pazienti con pregressi eventi ischemici o con funzionalità renale compromessa.

Tabella I. Caratteristiche cliniche di base dei pazienti arruolati.

	n	%
Sesso		
femmine	14	17.95
maschi	64	82.05
Età (anni)		
< 50	14	17.95
50-69	41	52.56
≥ 70	23	29.49
media		62.12
d.s.		13.10
N° vasi interessati		
1	47	60.26
2	22	28.21
3	9	11.54
Sede dell'occlusione		
DA media	33	42.31
DA prossimale	33	42.31
Altro	12	15.38
Tempo di ischemia (ore)		
< 3	30	38.46
3-6	33	42.31
> 6	15	19.23

DA= discendente anteriore.

Metodi

Parametri emodinamici

Le immagini angiografiche sono state acquisite con strumentazione Toshiba DFP 2000 (Toshiba Corp., Tokio, Giappone) con metodica monoplana ad un frame rate di 25 immagini al secondo. Il flusso TIMI basale del vaso colpito veniva valutato nel primo angiogramma. Sia il flusso TIMI sia il MB venivano valutati subito dopo la PTCA. Per facilitare la misurazione soggettiva del MB, gli angiogrammi venivano digitalizzati e veniva applicata una sottrazione del fondo per eliminare le opacità non legate al mezzo di contrasto. L'analisi veniva eseguita in cieco da due cardiologi esperti. Il MB veniva misurato secondo il punteggio di densità proposto da van't Hof¹⁰: grado 0-1: blush assente o minimo; grado 2 blush moderato, grado 3: blush nor-

male. I gradi 2 e 3 sono stati considerati indice di presenza di riperfusione micro vascolare.

Analisi ecocardiografica

Veniva misurata la frazione di eiezione (FE%) (valore normale ≥ 50%) dalle immagini bidimensionali ottenute dalle proiezioni apicali 4 camere e 2 camere con il metodo area-lunghezza, in II armonica, con un ecocardiografo GE System 5 (Ge Healthcare, Wauwatosa, MI, USA). Dai valori di FE ottenuti dalle due proiezioni ortogonali veniva ottenuto un valore medio di FE.

Le misurazioni venivano ripetute in cieco, in un secondo tempo sulle immagini registrate da un secondo operatore esperto e da queste due misurazioni veniva ottenuto il valore medio.

Parametri biochimici

NT-proBNP, c-TnT e CK totale sono stati determinati su siero (aliquotazione e congelamento a -20°) su analizzatore Modular PE (Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera) rispettivamente con tecnica ECLIA e con standardizzazione IFCC per CK: la precisione analitica (sia dichiarata dal produttore che ottenuta da Controllo di Qualità Interno) è risultata <5% per NT-proBNP e c-TnT e <2% per CK. In considerazione della presenza di concentrazioni altamente patologiche degli analiti, i valori di riferimento per età/sexo proposti dal produttore non hanno trovato impiego nella presente valutazione.

Analisi statistica: la valutazione delle correlazioni è stata effettuata con il test "Pearson", i confronti delle concentrazioni di NT-proBNP sono stati effettuati con il test non parametrico "Kruskal Wallis" per la forte asimmetria della variabile, mentre le performance di MB e NT-proBNP in funzione del recupero di FE a 6 mesi sono state analizzate mediante regressione logistica binaria. Sono state considerate significative le differenze con probabilità $p < 0.05$.

Risultati

Le statistiche descrittive delle variabili continue esaminate sono illustrate nella Tabella II.

Tabella II. Statistiche descrittive delle variabili NT-proBNP e FE.

Variabile	N	Media	DS	Minimo	Mediana	Massimo
NT-proBNP (pg/mL)						
basale	76	2210	2484	18	1563	11975
a 48 ore	77	3359	4576	149	2028	28592
a 7 giorni	78	2423	3700	103	1284	22357
a 6 mesi	42	843	1312	26	376	7461
FE (%)						
basale	78	44	7.39	25	45	60
a 48 ore	47	44	8.38	25	45	60
a 7 giorni	74	47	7.96	27	47	60
a 6 mesi	77	48	8.72	27	50	65

Tabella III. NT-proBNP in funzione delle variabili esaminate.

Variabile	NT-proBNP		
	basale	48 h	7gg
	p	p	p
Età	0.003	0.000	0.000
Sesso	0.004	ns	0.010
Tempo ischemia ($\leq 0 > 3$ ore)	ns	ns	0.038
Sede dell'occlusione *	ns	ns	ns
n° vasi interessati ($\leq 0 > 1$)	ns	ns	0.044
CK basale	ns	ns	ns
CK picco	ns	ns	0.039
cTnT basale	0.011	ns	ns
c-TnT picco	ns	0.018	0.013

* Discendente anteriore media versus prossimale/altro.

Le mediane di NT-proBNP nei momenti di osservazione sono state rispettivamente: basale 1563, 48 ore 2028, 7 giorni 1284, 6 mesi 376 pg/mL; il valore mediano di NT-proBNP più elevato si è osservato a 48 ore post PTCA.

I rapporti tra NT-proBNP e le variabili cliniche classicamente descritte in letteratura come associate a tale parametro sono illustrate in Tabella III.

In tutti i momenti di osservazione le concentrazioni di NT-proBNP evidenziano correlazioni significative con l'età; i valori di NT-proBNP sono più alti nelle età più elevate, ma la significatività statistica è dovuta alla rilevante differenza riscontrata negli ultrasessantenni. I valori di NT-proBNP sono più elevati nelle femmine ma si raggiunge la significatività statistica solo al tempo 0 e a 7 giorni. Non si è invece riscontrata alcuna correlazione significativa tra NT-proBNP e CK basale e tra NT-proBNP e sede dell'occlusione (discendente anteriore media/proximale/altro).

NT-proBNP a 7 giorni risulta il momento di osservazione correlato con il maggior numero di variabili cliniche quali età, sesso, tempo di ischemia, interessamento monovasale versus multivasale, picco CK e c-TnT. Come attendibile sia le rilevazioni di NT-proBNP che quelle di FE alle varie tempistiche risultano tra loro correlate.

Rapporti tra MB e NT-proBNP

MB ha indicato presenza di riperfusione microvascolare in 56 dei 78 pazienti considerati. Tranne che all'ingresso le mediane di NT-proBNP si dimostrano significativamente inferiori nei pazienti con MB ≥ 2 a 48 ore ($p = 0.004$), a 7 giorni ($p = 0.003$) e a 6 mesi ($p = 0.02$). Per le mediane di FE è descrivibile in ogni momento andamento opposto, con significatività sempre presente e massima ($p = 0.000$) per FE a 6 mesi (Fig. 1).

La correlazione tra NT-proBNP e FE è risultata modesta ($r = -0.34$) ed in aumento dal tempo 0 a 6 mesi: basale $r = -0.18$ (ns), 48 ore $r = -0.35$ ($p = 0.015$),

Tabella IV. NT-proBNP in funzione del recupero di FE a 6 mesi (FE $\geq 50\%$) OR= Odds Ratio.

Variabili	OR	CI 95%	p
NT-pro-BNP basale	1.17	0.92 1.52	ns
NT-pro-BNP 48 h	1.83	1.22 2.75	0.004
NT-pro-BNP 7 gg	1.62	1.14 2.29	0.007
Myocardial Blush	5.48	1.83 16.37	0.002

7 giorni $r = -0.46$ ($p = 0.000$), 6 mesi $r = -0.55$ ($p = 0.003$).

Valutazione in funzione del recupero di FE a 6 mesi

La capacità di MB e NT-proBNP di predire il recupero di FE a 6 mesi (FE $\geq 50\%$) è illustrata nella Tabella IV: mentre i valori di BNP basale non forniscono informazione significativa, il rischio di osservare un valore di FE $< 50\%$ aumenta di 1.83 per ogni raddoppio di NT-proBNP a 48 ore e di 1.62 per ogni raddoppio di NT-proBNP a 7 giorni. Le migliori performance si osservano per MB: il rischio di osservare un valore di FE patologico a 6 mesi è di 5.48 volte maggiore in caso di MB < 2 . Sempre in funzione del recupero di FE a 6 mesi l'analisi multivariata comprendente tutte le osservazioni di NT-proBNP e MB evidenzia contributo significativo solo per MB (OR 4.93, 95% CI 1.47-16.59, $p = 0.01$).

Discussione

Nell'arco temporale di una settimana post PTCA le concentrazioni di NT-proBNP raggiungono il picco a 48 ore con tendenza al rientro a 7 giorni; tale riscontro è in sintonia con altri studi mediante prelievi seriati¹¹ che indicano dopo tale momento un declino progressivo da 21 a 90 giorni.

NT-proBNP si conferma come parametro riassuntivo di molte variabili in gioco in quanto diverse condizioni, sia preesistenti che in conseguenza dell'evento

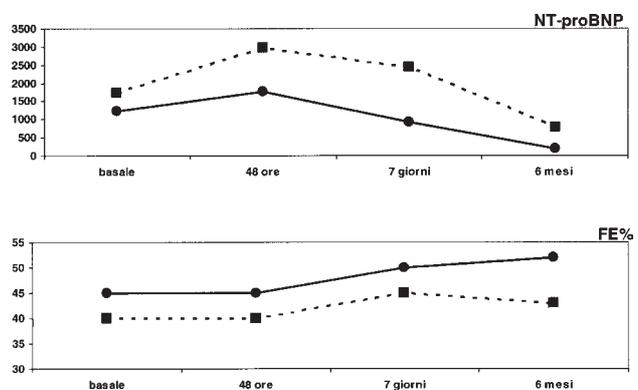


Figura 1. Valori mediani di NT-proBNP e di FE al momento del ricovero, a 48 ore, 7 giorni e 6 mesi da PTCA (linea tratteggiata = MB assente; linea piena = MB normale).

ischemico acuto, sono ad esso correlate; questo vale per età¹², tempo di ischemia¹³, numero e tipologia dei vasi interessati¹⁴, funzione contrattile miocardica ed entità della necrosi⁷, variabili correlate soprattutto con NT-proBNP a 7 giorni.

I risultati relativi a NT-proBNP e FE indicano correlazione significativa ma debole; molto più significativo è invece il rapporto con MB come evidenziato nella Figura 1, ad indicare che NT-proBNP post PTCA è una variabile dipendente anche da tale riscontro.

MB, pur in presenza di ampia variabilità del rischio relativo, evidenzia le migliori performance in funzione del recupero di FE a 6 mesi.

I dati della letteratura relativi a importanti trial clinici focalizzano l'attenzione soprattutto sui valori di NT-proBNP all'ingresso in rapporto a mortalità ed eventi cardiaci maggiori a breve^{7,9,15,16} e a più lungo termine¹⁷⁻¹⁹ e indicano cut-off basali simili (243, 331, 290 pg/mL) quali predittori di outcome avverso e di no reflow^{7,9,15}: nel nostro studio invece l'osservazione basale si è rivelata sempre la meno significativa. Di più difficile interpretazione è il diverso comportamento basale di FE e NT-proBNP in funzione dei riscontri di MB, ascrivibile probabilmente ad un impatto temporale differente sulla funzione contrattile e sull'attivazione neuroormonale da parte dell'evento ischemico acuto.

Conclusioni

L'efficacia della riperfusione post PTCA, oltre che dalla ricanalizzazione vascolare, dipende dal recupero dell'integrità microvascolare; l'entità del no reflow, visualizzata con tecniche di immagine, predice la disfunzione ventricolare e l'outcome clinico²⁰. Lo stato della riperfusione vascolare nel singolo paziente non è di facile definizione²: i maggiori determinanti sono indicati in letteratura nella durata dell'occlusione vascolare, nell'entità della necrosi miocardica e nella durata della riperfusione. Riguardo a quest'ultimo punto, in studi su animali, l'area di no reflow stimata del 12% a 2 minuti dalla riperfusione aumenta progressivamente al 32% a 2 ore e al 35% dopo 8 ore. Oltre alla "durata" del fenomeno è descritta anche una sua possibile "reversibilità" associata a favorevole rimodellamento ventricolare sx²¹: questi fattori potrebbero costituire un limite per un parametro come MB relativo ad un singolo momento di osservazione.

E' importante anche l'entità del no reflow che condiziona il salvataggio del tessuto miocardico ad opera della riperfusione; estensione del no reflow equivale a estensione del tessuto infartuato. A questo proposito è stata recentemente²² proposta anche una valutazione quantitativa di MB ad integrazione dell'attuale interpretazione visiva e operatore dipendente che però non è standardizzata né di impiego routinario.

L'informazione fornita da MB si rivela nel nostro studio la più efficace nel predire il recupero della funzione contrattile a 6 mesi, ma sia la soggettività della

lettura angiografica che l'ampio intervallo di confidenza del rischio relativo potrebbero limitarne l'impiego nella pratica clinica.

L'approccio biochimico quantitativo mediante NT-proBNP, di agevole e precisa determinazione, potrebbe essere utile a complemento della lettura angiografica o alternativo nel caso che MB non venga valutato durante PTCA.

NT-proBNP a 48 fa rilevare, nell'analisi univariata in funzione del recupero di FE a 6 mesi, performance lievemente migliori rispetto all'osservazione a 7 giorni, che invece si dimostra la più correlata con numerose variabili cliniche a valenza prognostica; l'osservazione basale invece non si è dimostrata di alcuna utilità.

NT-proBNP a 1 mese è descritto^{7,23} come buon predittore del recupero della funzione contrattile a 6 mesi ma le poche osservazioni in tempi più precoci post PTCA^{24,25} e su casistiche diverse hanno focalizzato l'attenzione principalmente su eventi clinici avversi.

Xiaozhou H et al.²⁶ su una casistica di pazienti con riperfusione efficace simile alla nostra, hanno indicato l'osservazione di NT-proBNP a 3 giorni come buon predittore del rimodellamento ventricolare a 3 mesi; i risultati ottenuti sulla nostra casistica, numericamente limitata ma molto omogenea (solo infarti anteriori con PTCA efficace), suggeriscono, in questa categoria di pazienti ed in funzione del recupero miocardico a 6 mesi, una possibile utilità anche di momenti di osservazione precoci ad integrazione delle valutazioni angiografiche post PTCA.

Bibliografia

- Levitsky S. Predicting the myocardial cell during coronary revascularization. *Circ J* 2006; 114:339-43.
- Reffelmann T, Klöner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:359-72.
- Bertomeu-Gonzales V, Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Pena G, et al. Limitations of Myocardial Blush grade in the evaluation of myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction and TIMI grade 3 flow. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:575-81.
- Bellandi F, Leoncini M, Maioli M, Toso A, Gallopin M, Dabizzi RP. Markers of myocardial reperfusion as predictors of left ventricular function recovery in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clin Cardiol* 2004; 27:683-8.
- De Luca G, van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J* 2005; 150:557-62.
- Araszkievicz A, Lesiak M, Grajek S, Prech M, Grygier M, Mularek-Kubzdela TM, et al. Effect of microvascular reperfusion on prognosis and left ventricular function in anterior wall myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007; 114:183-7.
- Wu CJ, Chang HW, Hung WC, Yang CH, Chen YH, Su CY, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a bio-

- marker of congestive heart failure and predictive of 30 day untoward clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2006; 70:163-8.
8. Tang WH, Steinhubl SR, Van Lente F, Brennan D, McErlan E, Maroo A, et al. Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) substudy. *Am Heart J* 2007; 153:36-41.
 9. Grabowsky M, Filipiak KJ, Karpinski G, Wretowski D, Rdzanek A, Huczek Z, et al. Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short-term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am Heart J* 2004; 148:655-62.
 10. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97:2302-6.
 11. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, Pastore M, Quatrini I, Vecchiato L, et al. Brain natriuretic peptide levels during cardiac reperfusion: comparison between percutaneous coronary angioplasty and aorto-coronary bypass. *Clin Chim Acta* 2004; 342:87-92.
 12. Feldman DM, Gade CL, Slotwiner AJ, Parikh M, Bergman G, Wong SC, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98:1334-9.
 13. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tchong JE, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006; 151:1231-8.
 14. Kandzari D, Tchong JH, Gersh BJ, Cox DA, Stuckey T, Turco M, et al. Relationship between infarct artery location, epicardial flow, and myocardial perfusion after primary percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151:1288-95.
 15. Katayama JT, Nakashima H, Yonekura T, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Clinical significance of acute phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol* 2003; 42:195-200.
 16. Hirayama A, Kusouka H, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Higuchi Y, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide concentration for predicting subsequent left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98:453-7.
 17. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli G, von Beckerath N, Nekolla S, Vogt W, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficacy of reperfusion, and prognosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1151-6.
 18. Saleh N, Braunschweig F, Jensen J, Tornvall P. Usefulness of preprocedural serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels to predict long-term outcome after percutaneous coronary intervention in patients with normal Troponin T levels. *Am J Cardiol* 2006; 97:830-4.
 19. de Winter RJ, Stroobants A, Koch KT, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, et al. Plasma N-terminal pro-B-natriuretic peptide for prediction of death or nonfatal myocardial infarction following after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94:1481-5.
 20. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:765-72.
 21. Galiuto L, Crea F. No-reflow: a heterogeneous clinical phenomenon with multiple therapeutic strategies. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3807-15.
 22. Korosoglou G, Haars A, Michael G, Erbacher M, Hardt S, Giannitsis E, et al. Quantitative evaluation of myocardial blush to assess tissue level reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: incremental prognostic value compared with visual assessment. *Am Heart J* 2007; 153:612-20.
 23. Hirayama A, Kusouka H, Yamamoto H, Sakata I, Asakura M, Higuchi Y, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide concentration for predicting subsequent left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 453-7.
 24. Husic M, Norager B, Egstrup K, Lang RM, Moller JE. Diastolic wall motion abnormality after myocardial infarction: relation to neurohormonal activation and prognostic implications. *Am Heart J* 2005; 150:767-74.
 25. Cerisano C, Pucci PD, Valenti D, Boddi V, Migliorini A, Tommasi MF, et al. Comparison of the usefulness of Doppler-derived deceleration time versus plasma brain natriuretic peptide to predict left ventricular remodeling after mechanical revascularization in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2005; 95:930-4.
 26. Xiaozhou H, Jie Z, Liyan C. Predictive value of the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:19-22.