

Akut Miyokard İnfarktüsünün Birgün Öncesinde Angina Pektoris Varlığının Kısa Dönem Prognoz ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Korunması Üzerine Olan Etkisi

Dr. Haldun AKGÖZ, Dr. Tamer AKBULUT, Dr. Şennur Ünal DAYI, Dr. Seden ÇELİK,
Doç. Dr. Gülşah TAYYARECİ, Dr. Tezer ULUSOY
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmanın amacı ilk defa geçirilen Q-dalgalı akut miyokard infarktüsü (AMI) öncesindeki son gün içerisinde tanımlanan angina pektorisin prognostik anlamını ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunması üzerine olan etkisini değerlendirmektir. Ayrıca bu etkiyi anterior ve inferior akut miyokard infarktüsü arasında kıyaslamaktır.

Metod: Bu amaç ile ilk defa miyokard infarktüsü geçiren 105 olgu çalışmaya alındı. Olguların 51'i anterior, 54'ü ise inferior miyokard infarktüsüne sahipti. Toplam 43 olgunun (anterior=21 ve inferior=22) infarktüs öncesi son 24 saat içinde angina pektoris öyküsü mevcut idi. Olgulara hastanede yatış dönemi içinde selektif koroner anjiyografi ve kontrast sol ventrikülografi uygulandı.

Bulgular: Her iki infarktüs grubundaki olgular angina varlığına göre yaş, cinsiyet, koroner risk faktörleri, infarktüs öncesinde ve sonrasında beta-bloker, kalsiyum antagonist ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanımını açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Hastaneye infarktüsün ilk 6 saati içinde geliş yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında yine benzer şekilde fark saptanmadı. Anterior miyokard infarktüsü geçiren grupta infarktüs alanının büyüklüğünün bir belirleyicisi olarak kreatin kinaz-MB tepe değerleri alındığında anginası olan olgularda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.04$). Benzer şekilde hastane içinde gelişen komplikasyon (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, kalp yetersizliği vb. $p=0.036$) ve ölüm oranları da preinfarktüs angina pektoris bulunan anterior miyokard infarktüslü grupta daha düşük ve ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.05$).

Sonuç olarak AMI öncesindeki son günde var olan angina pektoris özellikle anterior miyokard infarktüsünde daha belirgin olmak üzere infarkt ekspansiyonu ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkiye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, angina pektoris, iskemik önkoşullanma

Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren hastalarda infarktüs öncesi dönemde angina pektoris varlığı sık karşılaşılan bir semptomdur. Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %50 ila 60'ında preinfarkt angina pektoris saptandığı bildirilmiştir (1-2). Akut miyokard infarktüsünden önce angina pektoris varlığının sağ kalım için prognostik bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda ileri sürülmüştür. Angina varlığının daha iyi bir klinik gidişle alakalı olduğu, hastane içi komplikasyon oranının düşük olduğu ve sol ventrikül fonksiyonlarında daha iyi korunma sağladığı belirtilmiştir (3-9). Ancak çelişkili yayınlar da mevcuttur (10-11). Çalışmaların çoğu çeşitli risk faktörlerini önemsemeksizin preinfarkt anginanın prognostik anlamı üzerine yoğunlaşmış ve daha çok anterior miyokard infarktüsü özelinde yapılmıştır. Biz çalışmamızda ilk defa geçirilen anterior ve inferior akut miyokard infarktüsüne sahip hastalarda, infarktüs öncesi son 24 saat içinde gözlenen angina pektorisin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini ve hastane içi dönemde ortaya çıkan komplikasyon ve ölüm oranı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYEL ve METOD

İlk defa geçirilen akut miyokard infarktüsü tanısı ile hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 105 olgu çalışmaya alındı. Olguların 51'i anterior, 54'ü ise inferior akut miyokard infarktüsü idi. Anterior miyokard infarktüsü tanısı en az iki prekordiyal derivasyonda yeni anormal Q dalgalarının (≥ 30 ms) görülmesi ve buna 30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı ya da kreatin kinaz-MB fraksiyonunda yükselmenin eşlik etmesi ile kondu. İnförior miyokard infarktüsü teşhisi ise inferior derivasyonlarda yeni oluşan Q dalgası varlığı (≥ 30 ms) ve buna yukarıda sıralanan göğüs ağrısı ve enzim yükselmesinin ikisinin birden eşlik etmesi ile kondu. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisi daha önce miyokard infarktüsü geçirmemişti. Preinfarktüs angina pektoris, infarktüsden önce var olan ve dilaltı nitrat uygulaması veya dinlenme ile kaybolan, istirahat veya efor

Alındığı tarih: 22 Mart 1999
Yazışma adresi: Dr. Haldun Akgöz, Ata sokak, No: 5/71 Orkide apt. C Blok Acıbadem, İstanbul.
Tlf: (0 216) 339 3125

enasında oluşan tipik göğüs ağrısı olarak tanımlandı. Her infarktüs lokalizasyonu için olgular angina varlığına göre iki gruba ayrıldılar. Preinfarktüs anginası bulunan hastalardan sadece infarktüs öncesi son 24 saat içinde anginası olanlar çalışmaya dahil edildi. Angina pektoris öyküsü bulunmasına rağmen son 24 saat içinde anginası olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların her birinin yaş, cins, koroner risk faktörleri, infarktüs başlangıcında hastaneye varış süreleri, serum zirve kreatin kinaz-MB düzeyleri, daha önce almakta oldukları ilaçlar ve hastanede uygulanan tedaviler kaydedildi. Hastanede yatış dönemi esnasında gelişen kalp yetersizliği (Killip sınıflaması II-IV), ventriküler aritmi, tekrarlayan iske-mi, reinfarkt gibi komplikasyonlar ve ölüm oranları kaydedildi. Hastaneden taburcu olmadan önce mümkün olduğu oranda tüm hastalara rutin selektif koroner anjiyografi multipl projeksiyonlarda uygulandı (ortalama 7. gün). Anjiyografide saptanan %70 ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edildi. Hasta damar sayısı belirlendi ve kaydedildi. Sol ventrikülografi koroner anjiyografi ile aynı seansa gerçekleştirildi. Sol ventrikül global ejeksiyon fraksiyonu ve diyastol sonu volüm 30 derece sağ anterior oblik görün-tü kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizde değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Parametrelerin kıyaslanmasında ki kare ve Student's t testi kullanıldı. 0.05 den küçük P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 105 olgunun 43'ünde akut miyokard infarktüsü öncesinde angina pektoris öyküsü mevcuttu. Olgular infarktüs lokalizasyonuna göre ayrıldığında anterior AMI'lı grupta 21 olguda, inferior AMI'lı grupta ise 22 olguda preinfarktüs angina pektoris mevcuttu. Her iki infarktüs grubu içinde preinfarkt anginası olan veya olmayan hastalar yaş, hipertansiyon, sigara, hiperkolestrolemi, diabetes mellitus, trombolitik tedavi, koroner anjiyografi saptanan hasta damar sayısı, hastane dönemi öncesi ve hastanede kullanılan ilaçlar ve hastaneye ilk 6 saat içinde varış bakımından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kreatin kinaz-MB fraksiyonu tepe değeri sadece anterior AMI'lı preinfarktüs anginası bulunan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. İnferior AMI'üne sahip hastalardan preinfarktüs anginası olan grupta da kreatin-kinaz-MB değeri düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Komplikasyon: Hastane içi dönemde gelişen tekrarlayan iske-mi, kalp yetmezliği ve ventriküler aritmi yönünden olgular kıyaslandığında bu komplikasyon-

lar, AMI öncesi dönemde anginası olmayan hasta grubunda %45.1 (n=28), anginası olan hasta grubunda ise %18.6 (n=8) olarak bulundu (p<0.005). Preinfarkt anginası olan anterior AMI'lı hastaların %23.8'inde (n=5), anginası olmayan olguların %53.3'ünde (n=16) komplikasyon görülürken (p=0.036), inferior AMI'lı preinfarkt anginası olan olguların %13.6'sında (n=3), olmayanların ise %37.5'inde (n=12) hastane içi komplikasyon görüldüğü saptandı (p=0.056).

Hastane içi ölüm: Hastanede yatış dönemi içinde 105 olgunun 14'ü öldü (%13.3). Preinfarktüs angina pektorisi olan ve olmayan hasta gruplarına göre hastane içi ölüm oranı kıyaslandığında bu oranlar sırasıyla 3/43 ve 11/62 idi ve istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.11). Hastane içi ölüm oranı anterior AMI'lı ve preinfarktüs anginası olmayan hastalarda en yüksek iken (%23.3, n=7), anginası olanlarda daha düşük idi (%9.5, n=2) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. İnferior AMI'lı hastalarda ise anginası olmayanlarda %12.5 (n=4), olanlarda ise %4.5 (n=1) oranında hastane içi ölüm saptandı (p=0.32).

Koroner anjiyografi bulguları: Çalışmaya alınan 105 olgunun %80'ine (n=84) infarktüs sonrası dönemde hastaneden taburcu olmadan önce koroner anjiyografi uygulandı [Anterior infarktüs alt-grubundaki hastaların 43'üne (%84.3) ve inferior infarktüs alt-grubundaki hastaların 38'ine (%70.3)]. Bulgular tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki alt grup içinde preinfarkt angina pektorisi olan grupta çok damar koroner arter hastalığı oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak arada anlamlı bir fark saptanmadı.

Sol ventrikül fonksiyonları: Kontrast sol ventrikülografi ile olguların ejeksiyon fraksiyonları ve diyastol sonu volümleri ölçüldü. Değerler tablo 1'de verilmiştir. Parametreler her iki infarktüs grubunda anginası olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslandığında inferior AMI'lü hasta grubunda fark gözlenmezken, anterior AMI'lü grupta preinfarkt anginası olmayan hastalarda ejeksiyon fraksiyonununun anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0.05).

TARTIŞMA

Daha önce yapılmış çok sayıda çalışmada preinfarkt anginanın prognostik anlamı araştırılmıştır. Çalışma-

Tablo 1. Gruplara göre hasta özellikleri, koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi sonuçları

	ANTERİÖR AMİ			İNFERİÖR AMİ		
	ANGİNA(-) N=30	ANGİNA (+) N=21	P	ANGİNA(-) N=32	ANGİNA (+) N=22	P
YAŞ	55±9	57.4±12	NS	56.4±8	59.3±	NS
CİNSİYET	24E/6K	15E/6K	NS	22E/10K	16E/6K	NS
SİGARA	18	13	NS	16	13	NS
HİPERTANSİYON	10	6	NS	11	8	NS
DİABETES MELLİTUS	4	3	NS	4	4	NS
HİPERLİPİDEMİ	6	2	NS	7	5	NS
≤6 SAAT	16	12	NS	20	13	NS
STREPTOKİNAZ	12	9	NS	14	9	NS
PEAK CK-MB (U/L)	494±309	295±158	P=0.04	290±232	257±146	NS
BETABLOKER						
AMI ÖNCESİ	4	4	NS	2	3	NS
AMI SONRASI	12	12	NS	9	10	NS
Ca ANTAGONİSTİ						
AMI ÖNCESİ	7	5	NS	6	6	NS
AMI SONRASI	9	7	NS	11	8	NS
ACE İNHİBİTÖRÜ						
AMI ÖNCESİ	3	2	NS	4	2	NS
AMI SONRASI	17	8	NS	5	5	NS
ANGİYOĞRAFI (%)						
TEK DAMAR	66.6	42.1	NS	52	31.2	NS
İKİ DAMAR	16.6	31.5		28	37.5	
ÜÇ DAMAR	12.5	21		12	25	
E. FRAKSİYONU (%)	44±8	51±10	0.05	49.7±11	52±8	NS
DİYASTOL SONU VOLÜM(ml/m ²)	78±14	72±12	NS	69±13	66±17	NS

ların sonuçları çelişkilidir (1,9,11-18). Harper (1) preinfarkt anginası bulunan ve bulunmayan hastalar arasında hastane içi ölüm açısından anlamlı farklılık gözlememiştir. Framingham çalışması infarktüs öncesi dönemde anginası olan hastalarda geç kardiyak ölüm sıklığının yüksek olduğuna işaret etmiştir (16). Pierard ve arkadaşları (12) ilk kez AMI geçiren 732 olguyu incelemişler ve preinfarktüs angina pektoris bulunan olgularda ileri yaş, kadın cinsiyet ve anterior lokalizasyonun sıklığına işaret etmişlerdir. Bu çalışmada hastane içi mortalite farkı gözlenmemiş ancak 3 yıllık mortalite anginası olmayan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın preinfarktüs anginanın klinik seyir üzerine olumlu etkisini gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur. Matsuda ve arkadaşları (17) anterior AMI geçiren olguları incelemişler sol ventrikül bölgesel duvar hareketlerini ve ejeksiyon fraksiyonunu (%47'ye karşı %35) angina-

lı hastalarda daha iyi bulmuşlardır. Ancak koroner kollateral gelişimi yönünden bir fark saptamamışlardır. Cortina ve arkadaşları (15) anginalı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ve kollateral gelişiminin anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişler ve aynı zamanda preinfarktüs anginalı olgularda çok damar koroner arter hastalığı sıklığının yüksek olduğuna işaret etmişlerdir. Bu çalışmada kollateral gelişimi anginası olan anterior miyokard infarktüsli hastalarda belirgin olarak daha iyi bulunurken inferior miyokard infarktüsü geçiren hastalarda angina ile kollateral gelişim arasında ilişki saptanmamıştır. TAMI çalışmasında (14) trombolitik tedavi alan hastalarda preinfarktüs anginanın etkisi incelenmiş, anginalı hastalarda daha yaygın koroner arter hastalığı, daha yüksek oranda risk faktörleri, daha sık geçirilmiş AMI varlığı ve bazal sol ventrikül fonksiyonlarının daha kötü olmasına rağmen, hastane ölüm oranı

ve reoklüzyon sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır. TIMI-4 çalışmasında da miyokard infarktüsü öncesi angina varlığının sol ventrikül fonksiyonları üzerine koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (18). Preinfarktüs anginanın AMI geçiren hastalar üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda çelişkiler genel olarak bu çalışmaların değişik hasta grupları üzerinde uygulanması ve homojenitenin sağlanmamış olması ile de açıklanabilir. Bu olumsuzluğu aşmak için koroner arter hastalığı yaygınlığı, yaş, cinsiyet, trombolitik tedavi uygulaması ve risk faktörleri açısından benzer gruplar üzerinde yapılan bir çalışmada preinfarktüs anginanın kısa dönem klinik gidiş ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (9). Ancak bu çalışmada sadece anterior miyokard infarktüsü olguları değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da anginası olan ve olmayan hastalar arasında risk faktörleri, yaş, cins, trombolitik tedavi uygulaması açısından bir fark yoktu. Hasta damar sayısı açısından olgular her iki infarkt lokalizasyonuna göre incelendiğinde anginası olan hastalarda daha fazla çok damar hastalığı saptandı ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Angina varlığı özellikle anterior AMI geçiren grupta kısa dönem mortalite azalması, sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme ve daha az hastane içi komplikasyon ile birliktelik gösteriyordu. Inferior AMI geçiren grupta sol ventrikül fonksiyonlarında ve hastane içi erken ölüm oranında değişiklik gözlenmezken sadece hastane içi komplikasyon oranı anginalı grupta daha azdı. İnfarktüs alanının bir göstergesi olarak zirve CK-MB değerleri alındığında bu enzimin düzeyi, benzer şekilde anterior miyokard infarktüsü geçiren ve preinfarktüs anginası bulunan olgularda anlamlı olarak daha düşüktü. Inferior miyokard infarktüsüne sahip hasta grubunda preinfarktüs anginaya sahip olan olgularda enzim tepe noktası düşme eğilimi gösterse de bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Bulgular AMI öncesi saptanan angina pektorisin infarktüs alanını sınırlayıcı ve sol ventrikül fonksiyonlarını koruyucu etkisinin daha çok anterior AMI'de belirgin olduğunu düşündürmektedir. Literatürde infarktüs lokalizasyonuna göre preinfarktüs anginayı değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur ve sonuçları çelişkilidir (13,15). Muhtemelen preinfarktüs angina infarktüs alanını sınırlayarak infarktüs ekspansiyonunu ve ventriküler yeniden biçimlenmeyi önleyici etki yapmaktadır. Anterior AMI'nin daha büyük

miyokard alanını etkilemesi sebebi ile de bu koruyucu etki özellikle anterior tutulumda belirginleşmektedir.

Preinfarktüs anginanın infarktüs alanını sınırlayıcı etkisinin mekanizması henüz tam olarak net değildir. TAMI çalışmasında (14) kollateral damar oluşumu, iskemik ön koşullanma (preconditioning), nativ fibrinolitik sistemdeki farklar, beta bloker ve kalsiyum antagonisti gibi ilaçların yaygın kullanımı bu etki-den sorumlu tutulmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda anginalı ve anginasız hastaların fibrinojen düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (9). Aynı şekilde bu hasta gruplarında beta bloker ve kalsiyum antagonisti kullanımı da benzer bulunmuştur (9,13). Koroner kolaterallerin koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Çalışmaların bir kısmında sol ventrikül korunmasının daha fazla olduğu ve bunun erken kollateral damar oluşumu ile ilgili olduğu öne sürülürken (5,19-21), diğer bazı çalışmalar ise kolateral oluşumun anginalı ve anginasız hasta gruplarında benzer olduğunu göstermektedir (9,13,15,17-18,22).

Preinfarktüs anginanın olumlu etkisini açıklamada günümüzde miyokardiyal iskemik ön koşullanma kavramı öne çıkmaktadır. İlk kez Murry ve arkadaşları (23) tarafından bildirilmiştir ve kısa süreli bir iskemik atağa yanıt olarak gelişen, sonraki uzun iskemik dönemlerinde hücre ölüm oranını azaltan, hızlı adaptif bir yanıt olarak tanımlanmıştır. İlk çalışmalar infarktüs alanının sınırlanması üzerine yoğunlaşırken daha sonra aritmi sıklığında azalma (24-25) ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu da gösterilmiş (26) ve tanım genişletilmiştir. Etkisi ATP'nin tüketim hızındaki azalma ile ilişkilidir (27). Kollateral akımdaki artış ile ilişkisi saptanmamıştır (23,28-30). Kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, iskemi-reperfüzyon periyodu esnasında salınan adozinin aktivasyonu ve ATP bağımlı potasyum kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir (29-31). Miyokard infarktüsü öncesi angina pektoris muhtemelen iskemik ön-koşullanmayı sağlayarak nekroz alanını küçültmektedir. İskemik ön koşullanmanın kalb üzerine olan koruyucu etkisi anginal ataktan hemen sonra başlayan ve 2-4 saat sonra azalan erken faz ve 6 saatten sonra başlayan ve zirve etkisini 24-48 saatte gösteren geç faz olmak üzere iki dönemlidir (32-33). Çalışmamızı AMI öncesi son 24 saatteki angina pektoris ile sınır-

landırmamızın nedeni de bu etkileri daha net olarak görebilmektir.

Sonuç olarak AMI öncesi son 24 saatte oluşan angina pectoris sol ventrikül fonksiyonları üzerine koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki özellikle anterior AMI'de belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda korunmuş sol ventrikül fonksiyonlarına bağlı olarak hastane içi komplikasyon ve ölüm oranı da azalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Harper RW, Kennedy G, DeSanctis RW, Hutter AM: The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1979;97:178-83
2. Matsuda M, Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, Kusuhara R: Angina pectoris before and during acute myocardial infarction: relation to degree of physical activity. *Am J Cardiol* 1985;55:1255-8
3. Nitzberg WD, Nath HP, Rogers WJ, Hood WP, et al: Collateral flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:729-36
4. Blanke H, Cohen M, Karsch KR, et al: Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:827-31
5. Williams DO, Amsterdam EA, Miller PR, et al: Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relationship to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1979;37:345-51
6. Nohara R, Kambara H, Murakami T, et al: Collateral function in early acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:955-9
7. Saito Y, Yasuno M, Ishida M, et al: Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985;55:1259-63
8. Yoshikawa T, Inoue S, Abe S, et al: Acute myocardial infarction without warning: clinical characteristic and significance of preinfarction angina. *Cardiology* 1993; 82:42-7
9. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al: Effect on short term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74:755-9
10. Midwall J, Ambrose J, Pichard A, et al: Angina pectoris before and after myocardial infarction. *Chest* 1982;81:681-6
11. Barbash G, White HD, Modan M, Werf FV: Antecedent angina predicts worse outcome after myocardial infarction in patients receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:36-41
12. Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, et al: Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:984-7
13. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al: Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *JACC* 1995;26:319-27
14. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. Relationship between antecedent angina pectoris and short term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:224-31
15. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J, et al: Left ventricular function after myocardial infarction: clinical and angiographic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:619-24
16. Cupless LA, Gagnon DR, Wong ND: Preexisting cardiovascular conditions and long term prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:863-872
17. Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, et al: Effects of the presence or absence of preceding angina pectoris on left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984;108:955-58
18. Kloner RA, Shook T, Pryzklenk K: Previous angina alters in hospital outcome in TIMI 4. *Circulation* 1995;91:37-45
19. Nohara R, Kambara H, Murakami T, et al: Collateral function in early acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:955-59
20. Saito Y, Yasuno M, Ishida M, et al: Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985;55:1259-63
21. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, et al: Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139-43
22. Ottani F, Galvani M, Ferrini D: Ischemic preconditioning: prodromal angina limits myocardial infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:Suppl 149A
23. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
24. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987;253:1470-6
25. Vincenzo P, Gaetano L, Diuseppe P, et al: Preconditioning by transient myocardial ischemia confers protection against ischemia induced ventricular arrhythmias in variant angina. *Circulation* 1996;94:1850-6
26. Cohen MV, Liu GS, Downey JM, et al: Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991;84:341-9

27. **Murry CV, Richard VJ, Raimor KA, et al:** Ischemic preconditioning shows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66:913-31

28. **Ovize M, Kolner RA, Hale SA, et al:** Coronary cyclic flow variations precondition ischemic myocardium. *Circulation* 1992;85:779-89

29. **Liu GS, Thornton J, VanWinkle DM:** Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1-adenosine receptors in the rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-6

30. **Li Y, Kloner RA:** The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by adenosine

receptors in rat hearts. *Circulation* 1993;87:1642-8

31. **Gros GJ, Auchampach JA:** Blockade of ATP sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Resc* 1992;70:222-33

32. **Qui Y, Tang X-L, Park SW, et al:** The early and late phases of ischemic preconditioning: a comparative analysis of their effects on infarct size, myocardial stunning and arrhythmia in conscious pigs undergoing a 40 minutes coronary occlusion. *Circ Resc.* 1997;80:730-42

33. **Tang X-L, Qui Y, Park SW, et al:** Time course of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *Circ Resc* 1996;79:424-34