

# COME RESISTERE ALL'IRRESISTIBILE IMPULSO DI DILATARE UNA STENOSI CORONARICA

*F. Crea, G. Sgueglia*

**Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.**

## **Introduzione**

“Posso resistere a tutto fuorché alla tentazione” così scriveva a fine Ottocento Oscar Wilde <sup>1</sup>. Tale aforisma appare oggi quanto mai attuale nei moderni laboratori di emodinamica, dove la documentazione di una stenosi coronarica determina molto frequentemente la transizione dalla fase diagnostica a quella terapeutica <sup>2</sup>.

Questa condotta sembra trovare supporto nel significativo miglioramento prognostico offerto dalla precoce rivascularizzazione miocardica percutanea nelle sindromi coronariche acute con soprasslivellamento persistente del tratto ST e nei pazienti ad alto rischio con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST <sup>3-5</sup>.

Tuttavia, il metodo scientifico esige che anche i concetti apparentemente più logici siano adeguatamente supportati dall'evidenza, prima della loro applicazione quotidiana. A tale proposito, la cardiologia ricorda memorabili sorprese, quali l'aumento della mortalità in pazienti con infarto miocardico acuto trattati con farmaci anti-aritmici <sup>6</sup> e in pazienti con grave scompenso cardiaco sottoposti a terapia inotropa <sup>7</sup>.

Come riportato dai due più diffusi e autorevoli manuali di cardiologia <sup>8,9</sup>, l'ostruzione coronarica dovuta alla placca ateromasica è il principale fattore eziopatogenetico della cardiopatia ischemia cronica. Negli anni, la rilevanza della stenosi coronarica nella genesi dell'ischemia miocardica è stata ampiamente documentata da numerosi studi che hanno fornito una spiegazione meccanicistica della relazione causa-effetto tra stenosi e ischemia <sup>10</sup>. L'angina cronica stabile è pertanto diventata paradigma di un legame indissolubile tra stenosi coronarica e ischemia miocardica, creando una visione fisiopatologica incentrata sulla placca. Sin dalle prime esperienze, l'evidente beneficio sintomatico e l'immediato riscontro visivo della dilatazione percutanea di una stenosi

coronarica ha alimentato grandi aspettative. Nella descrizione originale dei suoi primi 5 casi di angioplastica coronarica, Andreas Gruntzig concludeva che “se la tecnica si dimostrerà efficace negli studi di follow-up a lungo termine, essa potrà allargare le indicazioni alla coronarografia e fornire un nuovo trattamento per i pazienti con angina pectoris”<sup>11</sup>.

### **Limiti degli interventi coronarici percutanei nel trattamento dell'angina stabile**

Nonostante queste premesse, è necessario notare che l'impatto della rivascolarizzazione miocardica percutanea sulla storia naturale della cardiopatia ischemia cronica si è rivelato al di sotto delle aspettative. In effetti, nei pazienti con angina cronica stabile, un trattamento invasivo riduce i sintomi anginosi, in media, meglio della terapia antischemica, ma non riduce né l'incidenza di morte, né quella d'infarto miocardico rispetto alla terapia farmacologica (Tab. I). Inoltre, il trattamento invasivo sembra essere associato più frequentemente alla necessità di una successiva rivascolarizzazione miocardica<sup>12,13</sup>, probabilmente perché si entra in una spirale da cui né medico né paziente riescono poi ad uscire.

*Tabella I* - Riassunto degli studi di confronto tra rivascolarizzazione miocardica percutanea (PCI) e terapia farmacologica in pazienti con angina cronica stabile.

<i>Studio</i>	<i>Riduzione di morte e infarto miocardico</i>	<i>Maggiore riduzione dei sintomi</i>	<i>Maggiore miglioramento della qualità della vita</i>	<i>Maggiore incidenza di nuovi interventi di rivascolariz.</i>
RITA-2 <sup>14</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	PCI
ACME <sup>15</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	PCI
ACME-2 <sup>16</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	-
MASS <sup>17</sup>	Nessuna differenza	PCI	-	Nessuna differenza
MASS-II <sup>18</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	Nessuna differenza
AVERT <sup>19</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	Nessuna differenza
TIME <sup>20</sup>	Nessuna differenza	PCI	PCI	PCI
COURAGE <sup>21</sup>	Nessuna differenza	Nessuna differenza	PCI	PCI

La preminenza della stenosi coronarica nella fisiopatologia della cardiopatia ischemia è inoltre indebolita da altri elementi, quali il riscontro di aterosclerosi coronarica stenosante in soggetti attivi deceduti per cause non cardiache<sup>22</sup> e l'effetto che alcuni farmaci dimostrano sulla prognosi in maniera considerevolmente più importante del loro effetto sul carico aterosclerotico coronarico<sup>23</sup>. Inoltre, dopo risoluzione della stenosi mediante un intervento percutaneo, si osserva spesso persistenza dell'angina<sup>24</sup>. Questo è dovuto al fatto che l'angina è spesso sostenuta da una disfunzione del microcircolo coronarico<sup>25</sup>, anche se il suo ruolo è sottostimato nella pratica clinica contemporanea.

Nonostante queste considerazioni, il numero di procedure invasive di rivascularizzazione miocardica è in crescita <sup>26</sup>. La disfunzione del microcircolo coronarico è causata dagli stessi fattori di rischio che determinano la formazione della placca aterosclerotica nelle arterie coronariche epicardiche. I meccanismi della disfunzione del microcircolo sono fondamentalmente due: 1) un'inappropriata vasocostrizione prearteriolare; 2) una redistribuzione della perfusione miocardica dal subendocardio verso il subepicardio <sup>25</sup>. Fortunatamente, la disfunzione del microcircolo coronarico avviene in vasi con un calibro di 100-500 micron e nemmeno il più acceso cardiologo interventista si è ancora accanito su questi piccoli vasi. Di converso, vasodilatatori e statine (che migliorano la disfunzione endoteliale) sono spesso efficaci nel migliorare i sintomi causati da disfunzione del microcircolo <sup>25</sup>.

Da notare inoltre che persino la nozione che gli interventi coronarici percutanei migliorano i sintomi anginosi, in media, più della terapia farmacologica anti-ischemica <sup>27</sup> è stata sfidata da un recente studio tedesco in cui pazienti con angina stabile sono stati randomizzati ad un intervento coronarico percutaneo o ad esercizio fisico regolare. Ebbene, quest'ultimo rispetto al primo è risultato associato non solo ad un maggiore miglioramento della soglia ischemica e della soglia anginosa, ma anche ad una prognosi più favorevole <sup>28</sup>. Anche se i risultati di questo studio necessitano di conferme, certo fa meditare che una modalità terapeutica notoriamente a buon costo e scevra da effetti collaterali quale l'esercizio fisico, sia risultata più efficace di un intervento percutaneo coronarico.

### **Le indicazioni delle linee guida sugli interventi coronarici percutanei**

Le informazioni derivanti dagli studi di confronto tra rivascularizzazione miocardica percutanea e terapia farmacologica o chirurgica sono state ovviamente incorporate nelle linee guida, sia europee che statunitensi, sugli interventi coronarici percutanei <sup>29,30</sup>. A questo riguardo, è interessante notare che in un'analisi retrospettiva dello American College of Cardiology's National Cardiovascular Data Registry, l'8% delle 412.617 procedure censite sono state tuttavia classificate in classe III <sup>31</sup>, ossia come una condizione per la quale vi è evidenza e/o accordo generale circa la non efficacia/non utilità del trattamento/procedura, che in qualche caso può inoltre essere dannoso/a.

In un recente studio è stata tentata un'analisi delle motivazioni che sottendono la frequente rivascularizzazione miocardica percutanea nei pazienti con angina cronica stabile <sup>32</sup>. Gli autori hanno chiesto ad un gruppo di cardiologi californiani di spiegare i motivi per cui avrebbero raccomandato una rivascularizzazione miocardica percutanea in 3 ipotetici pazienti per i quali le attuali evidenze non pongono indicazione al trattamento invasivo. Le principali motivazioni fornite sono sintetizzate nella tabella II. Di particolare interesse appare l'opinione che la riduzione del carico ischemico sia di beneficio per il paziente. In effetti, esiste una relazione lineare tra numero di episodi di ischemia miocardica al monitoraggio elettrocardiografico delle 24 ore e la prognosi <sup>33</sup>. Per valutare tale aspetto, lo studio ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot), ha randomizzato pazienti con almeno un episodio documentato di ischemia miocardica asintomatica a 3 forme di trattamento: terapia farmacologica guidata dai sintomi, terapia medica guidata dall'ischemia o rivasculariz-

*Tabella II* - Principali motivazioni al trattamento percutaneo di una stenosi coronarica.

---

Convinzione in un beneficio per il paziente  
 Percezione di un rischio trascurabile di complicanze  
 Ricordo di esperienze personali  
 Riflesso oculo-stenotico  
 Inevitabilità della rivascolarizzazione  
 Alleviamento dell'ansia del paziente  
 Preoccupazione per eventuali problemi medico-legali  
 Progresso tecnologico

---

zazione miocardica (percutanea o chirurgica)<sup>34</sup>. Ad un anno di follow-up, il tasso di mortalità era del 4.4% nel gruppo sottoposto a terapia farmacologica guidata dai sintomi, dell'1.6% nel gruppo sottoposto a terapia farmacologica guidata dall'ischemia e dello 0% nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione miocardica. L'incidenza di morte, infarto miocardico e nuova rivascolarizzazione o nuovo ricovero era rispettivamente 32%, 31% e 18%. Tuttavia, una sottoanalisi di questo studio suggerisce che la maggior parte del beneficio, in termini di riduzione degli eventi avversi, si riscontrava nei pazienti sottoposti a intervento di bypass aorto-coronarico, piuttosto che in quelli che andavano incontro a rivascolarizzazione percutanea<sup>35</sup>. In un altro studio, la rivascolarizzazione miocardica percutanea non ha determinato un miglioramento della qualità di vita nei pazienti asintomatici<sup>36</sup>.

Ma torniamo alle indicazioni date nelle linee guida sugli interventi percutanei coronarici. In relazione al trattamento dell'angina stabile, le linee guida europee<sup>30</sup> danno indicazione di classe I (livello di evidenza A) al trattamento invasivo ai pazienti per i quali sia documentata un'importante quota di miocardio ischemico. Da notare che a sostegno di questa raccomandazione citano gli studi ACME<sup>15</sup> e ACIP<sup>34</sup>, anche se nessuno di questi due studi specificamente mostrò alcuna superiorità di un intervento coronarico percutaneo nel migliorare la prognosi di pazienti stabili. Le linee guida americane<sup>31</sup> distinguono le classi di raccomandazione alla rivascolarizzazione miocardica percutanea a seconda dell'importanza del territorio miocardico ischemico: se questo è esteso, l'indicazione è di classe I (livello di evidenza B); mentre se la sua estensione risulta più limitata, l'indicazione è di classe IIa (livello di evidenza B).

### **Perché l'irresistibile desiderio di dilatare una stenosi coronarica?**

I pazienti con angina cronica stabile, a differenza di quelli con sindrome coronarica acuta, presentano una prognosi ragionevolmente buona. In un recente studio, il tasso di mortalità annuale di un gruppo di pazienti con angina cronica stabile era di 1.37%<sup>37</sup>. A titolo di confronto, la rivascolarizzazione miocardica percutanea è associata a un rischio basso, ma non insignificante, di complicanze fatali e non fatali<sup>38</sup>, quali complicanze vascolari (circa il 3%), intervento urgente di bypass aorto-coronarico (circa lo 0.5%) e morte intraospedaliera (0.8-1.6%). È pertanto molto difficile poter migliorare ulteriormente una prognosi già buona, ancora di più se il trattamento stesso può condizionarla negativamente.

Inoltre, la cardiopatia ischemica cronica si presta al controllo dei fattori di rischio, prima ancora che alla terapia farmacologica anti-ischemica e alla terapia invasiva. Lo studio INTERHEART ha mostrato come 9 fattori di rischio rendano conto di circa il 90% dei casi di infarto e come 4 di questi fattori di rischio modificabili cambiando lo stile di vita, senza necessità di dover assumere farmaci, spieghi circa il 50% degli infarti<sup>39</sup>. In accordo con questi dati epidemiologici, una recente analisi di alcuni ricercatori dei Centers for Disease Control americani ha riportato una riduzione del 40% della mortalità cardiovascolare negli Stati Uniti dal 1980 al 2000. Circa la metà di tale riduzione era attribuibile al trattamento dei fattori di rischio convenzionali e solamente il 7% alla rivascolarizzazione miocardica<sup>40</sup>.

Nonostante il fatto che il complesso dei dati indichi chiaramente che la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica stabile sia soprattutto migliorata dal controllo dei fattori di rischio e non tanto dagli interventi coronarici percutanei, l'irresistibile desiderio di dilatare resiste al test del tempo. Recentemente è stato pubblicato un lavoro che conferma il pessimismo dei medici circa la sopravvivenza di pazienti con cardiopatia ischemica trattati con terapia farmacologica e l'eccessivo ottimismo circa i benefici della rivascolarizzazione percutanea<sup>41</sup>. L'eccessivo pessimismo potrebbe contribuire a ridurre la compliance dei pazienti nell'utilizzazione di farmaci che migliorano la prognosi. L'eccessivo ottimismo potrebbe far lievitare le indicazioni inappropriate per interventi percutanei. Tale dato appare particolarmente rilevante alla luce di una mortalità più elevata nei pazienti con bassa compliance alla terapia farmacologica<sup>42</sup>.

Da notare che il recente Euro Heart Survey<sup>43</sup>, ha confermato, in pazienti stabili, una compliance alla terapia farmacologica molto più bassa nella "vita reale", rispetto a quella ottenuta nei trial, che si traduce in un aumento di mortalità.

Perchè l'irresistibile desiderio rimane? Tentativi di interpretazione di tale fenomeno<sup>32,41</sup> hanno fornito risposte di impronta sociologica "professionalista". In un'interessante analisi riassunta nella tabella III, Freidson elenca le caratteristiche della professione medica in cinque punti<sup>44</sup>: 1) crediamo in ciò che facciamo; 2) preferiamo l'azione alla non azione; 3) siamo pratici; 4) siamo fortemente soggettivi; 5) enfatizziamo l'incertezza in nostra difesa. Se è vero che queste cinque caratteristiche sono effettivamente importanti per essere dei buoni medici e per non soccombere supinamente alla medicina basata sull'evidenza, è anche vero che sono sempre queste doti che tendono a farci credere che sia vero quello che è semplicemente verosimile.

### **Come resistere all'irresistibile desiderio di dilatare una stenosi coronarica**

Complessivamente, la rivascolarizzazione miocardica percutanea rappresenta uno strumento molto importante nella gestione del paziente coronaropatico: nelle sindromi coronariche acute con soprallivellamento persistente del tratto ST e nei pazienti ad alto rischio con sindromi coronariche senza soprallivellamento del tratto ST, essa offre un imprescindibile vantaggio prognostico rispetto alla terapia farmacologica<sup>3-5</sup>. In contrasto, nella cardiopatia ischemica cronica, la rivascolarizzazione miocardica si dimostra significativamente più efficace solo nel trattamento dei sintomi<sup>12-20,28</sup>. Infatti, gli studi di confronto dimostrano che il trattamento invasivo della coronaropatia stabile non diminuisce la mortalità né l'incidenza di infarto miocardico rispetto al tratta-

*Tabella III* - Le cinque caratteristiche che, secondo il sociologo del lavoro, Eliot Freidson, contraddistinguono la professione medica.

1. Crediamo in ciò che facciamo	Quando le cose vanno bene ce ne attribuiamo il merito.
2. Preferiamo l'azione alla non azione	Anche un intervento con una bassa possibilità di successo è preferito al non intervento.
3. Siamo pratici	Vediamo apparenti relazioni di causa-effetto anche in assenza di un presupposto teorico.
4. Siamo fortemente soggettivi	Dipendiamo più da sensazioni soggettive che da dati oggettivi.
5. Enfatizziamo l'incertezza in nostra difesa	Quando le cose vanno male, non è colpa nostra. Avendo a che fare con individui, i concetti epidemiologici derivanti da statistiche di popolazione, trovano talvolta un'applicazione limitata.

mento farmacologico <sup>12-21</sup>, prospettando in tale contesto la possibile capziosità dell'approccio invasivo, che tuttavia si dimostra in crescita <sup>27</sup>. Inoltre, il significato della rivascolarizzazione percutanea in pazienti asintomatici con documentazione oggettiva di ischemia miocardica rimane incerto <sup>33-36</sup>, così come è incerta l'interpretazione dello screening non invasivo nei soggetti asintomatici a rischio di cardiopatia ischemica <sup>45</sup>. Queste considerazioni non sono sorprendenti alla luce delle nostre conoscenze attuali sulla malattia aterotrombotica. Quest'ultima è una malattia sistemica che deve essere contrastata con una terapia sistemica, riservando gli approcci focali solo a quei casi in cui l'evoluzione accelerata della malattia mette acutamente a rischio la vita del paziente, come accade nelle sindromi coronariche acute.

Come sfuggire all'irresistibile tentazione di dilatare? Probabilmente la strada migliore è quella indicata dalle linee guida europee sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica che danno indicazione di tipo 1 alla coronarografia solo nei seguenti casi: 1) pazienti con angina grave (Classe Canadian  $\geq 3$ ) con alta probabilità pre-test di malattia, in particolare se i sintomi non rispondono adeguatamente alla terapia farmacologica; 2) pazienti considerati ad alto rischio di eventi avversi sulla base delle indagini non invasive anche se i sintomi anginosi sono lievi o moderati; 3) pazienti con angina stabile che debbono andare incontro a interventi chirurgici maggiori; 4) pazienti che sopravvivono ad un arresto cardiaco; 5) pazienti con aritmie ventricolari gravi; 6) pazienti precedentemente rivascolarizzati che sviluppano ricorrenza precoce di angina moderata o grave <sup>46</sup>. Limitare le indicazioni alla coronarografia alle suddette categorie di pazienti potrebbe considerevolmente diminuire il numero di tentazioni irresistibili.

Prevenire è sempre meglio che curare. Questa importante nozione andrebbe anche applicata all'irresistibile impulso di dilatare indiscriminatamente stenosi coronariche in pazienti con angina stabile. Anche quando i sintomi anginosi sono gravi ma l'evidenza d'ischemia è modesta, forse sarebbe più saggio consigliare, almeno in prima battuta, un po' d'attività fisica ed una buona prevenzione farmacologica piuttosto che cedere alla tentazione dello stent. Così

facendo non solo si aumenta la probabilità di una maggiore attenzione del paziente alla messa in atto di una efficace prevenzione, ma si liberano anche risorse che potrebbero essere più proficuamente utilizzate nei pazienti con sindromi coronariche acute ad alto rischio.

Un'alternativa è suggerita sempre da Oscar Wilde: "l'unico modo per liberarsi da una tentazione è cedervi"<sup>47</sup>. Non è un'alternativa sostenuta dalla ragione, ma la vita dei medici, come quella degli artisti, è anche sostenuta dalle sensazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Il ventaglio di Lady Windermere*. In: Opere. Oscar Wilde Milano: Arnoldo Mondadori Editore, 2000: 573
- 2) *Maynard C, Sales AE*. Changes in the use of coronary artery revascularization procedures in the Department of Veterans Affairs, the National Hospital Discharge Survey, and the Nationwide Inpatient Sample, 1991-1999. *BMC Health Serv Res* 2003; 3:12-18
- 3) *Keeley EC, Boura JA, Grines CL*. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361:13-20
- 4) *Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT*. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1319-25
- 5) *Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S*. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908-17
- 6) *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators*. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-412
- 7) *Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, Mallis GI, Sollano JA, Shannon J, Tandon PK, De Mats DL, for the PROMISE Study Research Group*. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:1468-75
- 8) *Morrow A, Gersh BJ, Braunwald E*. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1281-88
- 9) *O'Rourke RA, O'Gara P, Douglas JS Jr*. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In: Hurst's the heart, 11th edition. Fuster V, Alexander RA, O'Rourke RA, Roberts R, King SB III, Nash IS, Prystowsky EN (Ed.) New York: McGraw-Hill, 2004: 1765-73
- 10) *Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW*. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94
- 11) *Gruntzig A*. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263-265
- 12) *Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH*. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:73-77
- 13) *Katritsis DG, Ioannidis JP*. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-12

- 14) *Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA*; Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-70
- 15) *Parisi AF, Folland ED, Hartigan P*. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326:10-16
- 16) *Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF*. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1505-11
- 17) *Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F*. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1600-05
- 18) *Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA*. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51
- 19) *Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS*. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76
- 20) *TIME Investigators*. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:951-957
- 21) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS*; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
- 22) *McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT*. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216:1185-87
- 23) *Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJ, van Rappard FM, Lie KI*. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40
- 24) *Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Lipinski MJ, Vetovec GW*. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28:1057-65
- 25) *Camici PG, Crea F*. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356:830-840
- 26) *Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS*. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096-1103
- 27) *Bourassa MG, Brooks MM, Mark DB, Trudel J, Detre KM, Pitt B, Reeder GS, Rogers WJ, Ryan TJ, Smith HC, Whitlow PL, Wiens RD, Hlatky MA*. Quality of life after coronary revascularization in the United States and Canada. *Am J Cardiol* 2000; 85:548-553
- 28) *Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs*

- S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G.* Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109:1371-78
- 29) *Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B;* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113:e166-e286
  - 30) *Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W;* Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-847
  - 31) *Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, McKay CR, Kutcher MA, Krone RJ, Wolk MJ, Smith SC Jr, Weintraub WS.* Relationship between procedure indications and outcomes of percutaneous coronary interventions by American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Guidelines. *Circulation* 2005; 112:2786-91
  - 32) *Lin GA, Dudley RA, Redberg RF.* Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1604-09
  - 33) *Pepine CJ, Sharaf B, Andrews TC, Forman S, Geller N, Knatterud G, Mahmarian J, Ouyang P, Rogers WJ, Sopko G, Steingart R, Stone PH, Conti CR.* Relation between clinical, angiographic and ischemic findings at baseline and ischemia-related adverse outcomes at 1 year in the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study. ACIP Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1483-89
  - 34) *Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC, Bertolet BD, Blumenthal RS, Chaitman BR, Forman SA, Geller NL, Goldberg AD, Habib GB, Masters RG, Moisa RB, Mueller H, Pearce DJ, Pepine CJ, Sopko G, Steingart RM, Stone PH, Knatterud GL, Conti R and ACIP Investigators.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:594-605
  - 35) *Bourassa MG, Knatterud GL, Pepine CJ, Sopko G, Rogers WJ, Geller NL, Dyrda I, Forman SA, Chaitman BR, Sharaf B.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Improvement of cardiac ischemia at 1 year after PTCA and CABG. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl):III-7
  - 36) *Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC.* Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004; 110:3789-94
  - 37) *Poole-Wilson PA, Voko Z, Kirwan BA, de Brouwer S, Dunselman PH, Lubsen J;* ACTION investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28:1928-1935
  - 38) *Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG.* Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation* 2002; 106:2346-50
  - 39) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L;* INTERHEART Study Investigators. Effect of po-

- tentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
- 40) Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98
  - 41) Poses RM, Krueger JI, Sloman S, Elstein AS. Physicians' judgments of survival after medical management and mortality risk reduction due to revascularization procedures for patients with coronary artery disease. *Chest* 2002; 122:122-133
  - 42) Gallagher EJ, Viscoli CM, Horwitz RI. The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women. *JAMA* 1993;270:742-744.
  - 43) Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006 Jun; 27:1298-304
  - 44) Freidson E. Profession of medicine: a study of the sociology of applied knowledge. Harper and Row, New York, 1970:168-169.
  - 45) Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:50-53
  - 46) Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjerdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81
  - 47) *Il ritratto di Dorian Gray*. In: Opere. Oscar Wilde Milano: Arnoldo Mondadori Editore, 2000: 105