

# QUALCHE BUONA RAGIONE PER INDIVIDUARE LA PLACCA VULNERABILE

*M. Zimarino, R. De Caterina*

**Istituto di Cardiologia e Centro Studi dell'Invecchiamento (Ce.S.I.)  
Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti.**

L'aterosclerosi è una malattia degenerativa progressiva che va occasionalmente incontro ad una transizione repentina da una condizione cronica all'instabilità clinica a seguito di un processo di rottura della placca e successiva trombosi<sup>1</sup>. La disfunzione endoteliale costituisce il comune denominatore di tutte le fasi dell'aterosclerosi<sup>2</sup>. L'endotelio – in condizioni normali – copre infatti l'intima ed inibisce sia il tono vascolare che l'adesione di cellule circolanti, costituendo una superficie resistente all'adesione e all'aggregazione piastrinica. Una soluzione di continuità del cappuccio fibroso che separa il core lipidico della placca dalla circolazione, determina l'esposizione di componenti ad elevata trombogenicità, quali il fattore tissutale ed il collagene. La conseguente attivazione delle piastrine sulla zona danneggiata può, in seguito, evolvere spontaneamente in una riparazione, con inglobamento del trombo nella parete vasale e cronicizzazione della patologia, oppure determinare una riduzione critica "primaria" del flusso coronarico, fino all'occlusione del vaso, che può verificarsi nella sede della lesione o a valle della stessa per embolizzazione (Fig. 1). L'occlusione coronarica generalmente si traduce dal punto di vista clinico in una sindrome coronarica acuta (SCA) o nella morte improvvisa. Talora l'evento acuto costituisce l'esordio della malattia aterotrombotica.

L'identificazione precoce dei pazienti con lesioni coronariche a rischio di complicazioni, dovrebbe costituire un obiettivo prioritario della prevenzione. La possibilità di identificare la vulnerabilità deriva però dalla disponibilità di sistemi diagnostici attendibili, come premessa per l'uso di strumenti terapeutici efficaci nel modificarne la storia naturale.

## **Vulnerabilità locale e sistemica**

Il termine "placca vulnerabile" identifica una placca ad elevato rischio di

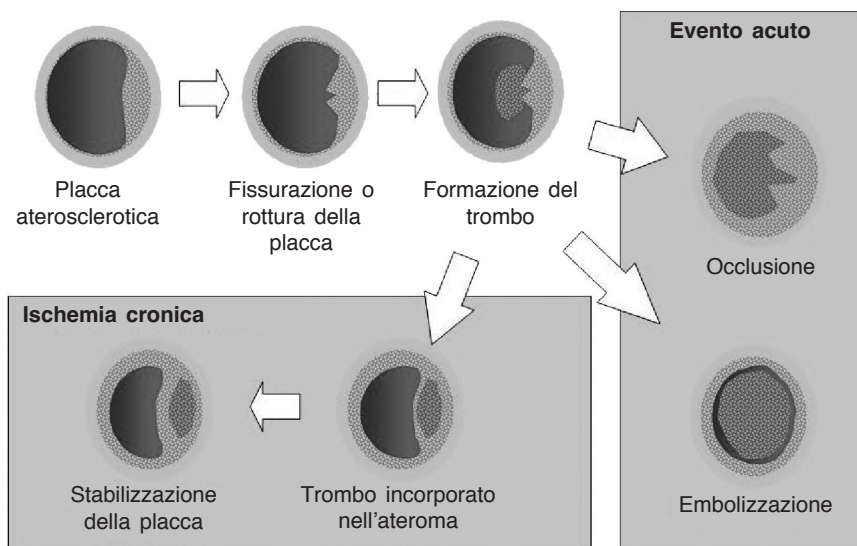


Fig. 1. La fissurazione/rottura della placca causa l'esposizione al sangue di componenti trombogeniche e l'attivazione del sistema emostatico, con conseguente formazione di un trombo. I trombi possono essere incorporati nell'ateroma, determinando un rapido aumento volumetrico della placca che va comunque incontro a stabilizzazione (ischemia cronica), o dar luogo ad un evento acuto, con l'occlusione trombotica nella sede della placca, o un'embolizzazione a valle.

rottura, che possa dunque causare trombosi. A questo riguardo l'evidenza di una tale evoluzione non deriva da studi prospettici, che ricostruiscono la storia naturale della malattia coronarica. Bisogna quindi affidarsi a studi retrospettivi, basati su autopsie di soggetti venuti a morte in conseguenza di un evento acuto, attraverso i quali sono stati identificati 3 tipi prevalenti di placca, associati ad eventi avversi<sup>3</sup>:

1. Il fibro-ateroma a cappuccio sottile (thin-cap fibroatheroma, TCFA), costituito da un core necrotico con un cappuccio fibroso di dimensioni ridotte (<65  $\mu\text{m}$ ), diffusamente infiltrato da macrofagi, con scarse cellule muscolari lisce e presenza rilevante di *vasa vasorum* nell'avventizia e nella placca. È il tipo di lesione più frequentemente responsabile (nel 60-70% dei casi) di eventi acuti.
2. Placca con processi di erosione e riparazione, contenenti matrice ricca di collagene e proteoglicani, con infiltrati infiammatori e scarsa presenza di core necrotico. È responsabile del 30-40% degli eventi acuti.
3. Noduli calcifici, riscontrati raramente (circa il 10% delle lesioni responsabili di trombosi).

In contrapposizione con il concetto locale di instabilità di una singola placca, l'identificazione del ruolo centrale dell'infiammazione nell'evoluzione dell'aterotrombosi, la coesistenza di placche vulnerabili multiple nello stesso paziente, e l'incidenza di eventi trombotici verificatisi in territori non identificati originariamente come "responsabili" del primo evento (Fig. 2), hanno portato all'introduzione del concetto di vulnerabilità sistemica o di "paziente vul-

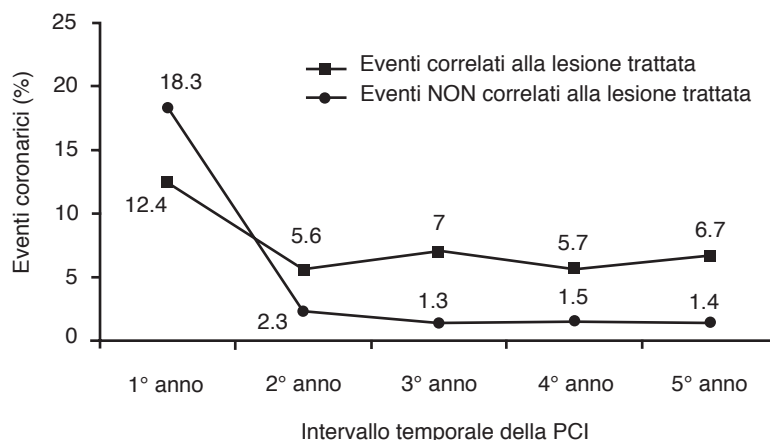


Fig. 2. Incidenza di eventi coronarici (morte, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione o scompenso cardiaco) dopo interventistica coronarica percutanea (PCI) con stent tradizionale, in funzione della localizzazione della lesione responsabile (evento correlato alla lesione trattata con PCI vs evento su lesione non correlata alla PCI). (Modificato da Cutlip<sup>4</sup>).

nerabile”. Terapie sistemiche con farmaci antiaggreganti, betabloccanti, statine ed ACE-inibitori si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare in prevenzione secondaria e, limitatamente ad alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio, anche in prevenzione primaria.

D'altra parte non si può disconoscere che i pazienti, anche se sottoposti a terapia farmacologica ottimizzata, vanno incontro ad eventi cardiaci avversi in percentuale non trascurabile: nello studio TNT, i pazienti con cardiopatia ischemica documentata presentavano un'incidenza combinata di morte, infarto miocardico o ictus non fatale dell'8.7% dopo circa 5 anni di terapia con statine ad alte dosi (atorvastatina 80 mg/die), pur se tale terapia riduce l'incidenza di eventi del 2.2% rispetto al gruppo trattato a basso dosaggio (atorvastatina 10 mg/die)<sup>5</sup>. Alcuni autori interpretano questo come un elemento a favore di una vulnerabilità non del tutto ascrivibile a eventi sistemici. Secondo alcuni autori contrasterebbe con il concetto di vulnerabilità sistemica anche l'osservazione che la lesione responsabile di una sindrome coronarica acuta è generalmente focale (lesione culprit) e che il trattamento con interventistica coronarica percutanea (PCI) ed impianto di stent, diretto contro tale singola lesione, risulta clinicamente efficace. L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari è infatti ridotta nei pazienti con SCA sottoposti a stent-PCI, rispetto a coloro che vengono gestiti con sola terapia farmacologica. Soprattutto nei pazienti con SCA senza ST sopraslivellato, dove la PCI non serve tanto a salvare il miocardio a rischio immediato, la riduzione di eventi futuri con un intervento squisitamente locale supporta l'idea di un'utilità di interventi focali, diretti su una singola lesione che ha già manifestato la sua “colpevolezza” (e dunque, per inferenza, pregressa vulnerabilità) per il precedente verificarsi di una SCA. Inoltre la numerosità dei fibro-ateromi a cappuccio sottile nei pazienti che muoiono di morte cardiaca improvvisa, appare numericamente limitata

( $1.3 \pm 1$ /albero coronarico), e pertanto, la localizzazione dovrebbe essere più correttamente definita “oligofocale” invece che “multifocale” (Fig. 3).

### **Marcatore plasmatici di vulnerabilità**

La proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) è il marcatore plasmatico d'infiammazione più estesamente studiato: essa identifica un rischio indipendente dai valori di colesterolo LDL ed incrementale rispetto anche ad altri marcatori di evento coronarico acuto, e costituisce un parametro di monitoraggio efficace per la terapia con statine nella riduzione del rischio.

Nello studio REVERSAL, l'utilizzo di ecografia intravascolare (IVUS) ha consentito di documentare una riduzione della progressione aterosclerotica soprattutto nei pazienti che, sottoposti a terapia aggressiva con statine ad alto dosaggio (atorvastatina 80 mg/die), hanno mostrato una riduzione consensuale di LDL e hs-CRP <sup>6</sup>. Recentemente, nello studio JUPITER, soggetti senza storia di cardiopatia ischemica, con hs-CRP  $\geq 2$  mg/dl e valori di colesterolo LDL entro i limiti di “normalità” ( $\leq 130$  mg/dl), hanno dimostrato dopo circa 2 anni di trattamento con rosuvastatina 20 mg/die, una riduzione significativa di morte, infarto e ictus non fatali, rivascolarizzazione miocardica o ricovero per SCA, rispetto ad individui non trattati <sup>7</sup>.

La fosfolipasi  $A_2$  associata alle lipoproteine (Lp-PLA<sub>2</sub>) è stata recentemente oggetto d'interesse, in quanto presenta potenzialità sia come marcatore di rischio che come obiettivo terapeutico: la Lp-PLA<sub>2</sub> è un enzima sia circolante nel plasma, che presente nel core necrotico delle lesioni coronariche; i

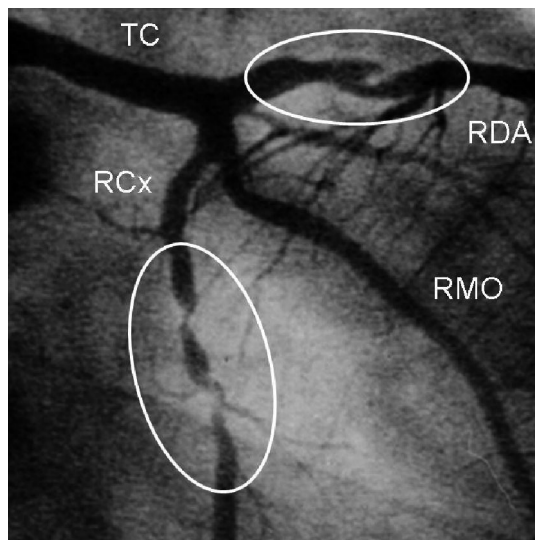


Fig. 3. In un paziente ricoverato per una sindrome coronarica acuta sono evidenti alla coronarografia due lesioni con “minus”, riferibili a placca ulcerata (cerchio): sul ramo discendente anteriore (RDA) prossimale e sul ramo circonflesso (RCx) medio (TC = tronco comune, RMO = ramo marginale ottuso).

prodotti della sua attività possono contribuire all'inflammazione della placca, rendendola suscettibile alla rottura. Un inibitore orale della Lp-PLA<sub>2</sub> (darapladib) è stato recentemente valutato in pazienti con malattia coronarica documentata alla coronarografia. Nonostante un'efficace inibizione dell'attività della LpPLA<sub>2</sub>, i risultati sono stati deludenti: è stata documentata la sola inibizione dell'espansione del core necrotico della lesione, senza modificazioni del volume totale della placca, né della sua deformabilità nei pazienti sottoposti a 12 mesi di trattamento con daraladib, rispetto ai soggetti trattati con placebo (studio IBIS-2<sup>8</sup>).

### Metodiche di visualizzazione della placca vulnerabile

Nei pazienti con SCA, la rapidità d'identificazione della lesione responsabile ha un'implicazione prognostica favorevole, in ragione della conseguente rivascolarizzazione miocardica. Correlando vari studi che hanno randomizzato i pazienti a una strategia invasiva (coronarografia precoce e successiva rivascolarizzazione) o ad una strategia conservativa (ottimizzazione della terapia farmacologica e coronarografia solo se necessario), si è osservato come la differenza percentuale di mortalità collimi direttamente con la percentuale di pazienti rivascolarizzati (Fig. 4).

Gli studi clinici finora svolti hanno utilizzato la coronarografia come unica metodica di valutazione della lesione coronarica; ma oggi si osserva una continua innovazione tecnologica, con l'introduzione e lo sviluppo di vari sistemi di visualizzazione della placca coronarica.

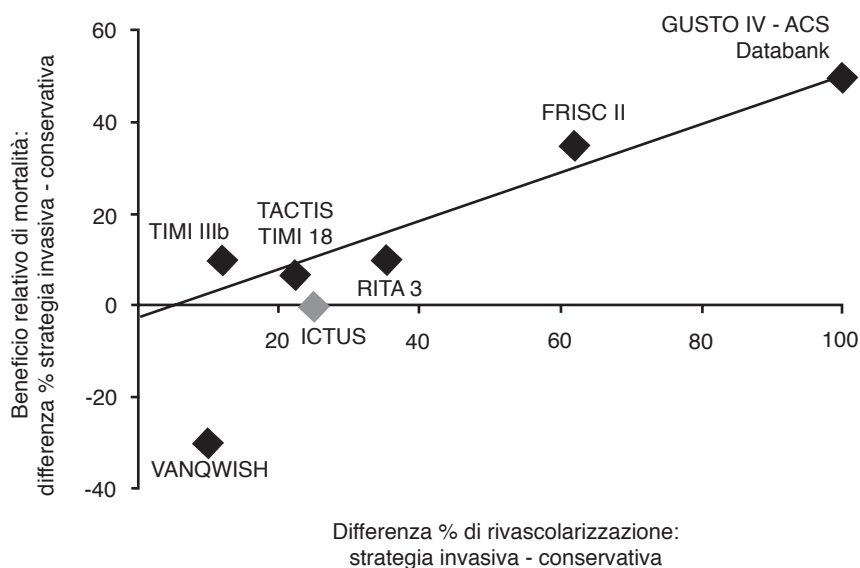


Fig. 4. Il beneficio relativo di mortalità correla direttamente con maggior propensione alla rivascolarizzazione miocardica nei pazienti sottoposti a invasiva, rispetto a quelli sottoposti a gestione conservativa (modificato da Cannon et al<sup>9</sup>).

Le coronarie possono essere infatti visualizzate dall'esterno (metodo non invasivo) o mediante l'introduzione di cateteri per via cruenta (metodo invasivo).

### **Metodiche non invasive di immagine**

La visualizzazione non invasiva della placca coronarica trova come limite principale il movimento cardiaco. Sono stati sviluppati pertanto algoritmi dedicati all'acquisizione o alla ricostruzione in diastole dei vasi epicardici.

L'*angiografia con tomografia computerizzata (CTA)* consente l'identificazione del lume coronarico e di eventuali stenosi con buona attendibilità, ma – a parte l'ottimale visualizzazione del calcio – non consente di discriminare tra le componenti fibrotica e lipidica della placca. In prevenzione primaria (su popolazioni di soggetti asintomatici nella quarta-quinta decade o in pazienti che si presentano in ospedale con dolore toracico) la CTA presenta una sensibilità ed un valore predittivo negativo elevati, ma una specificità non accettabile. I nuovi sistemi “dual source” offrono un profilo di sicurezza notevolmente migliorato, con una limitazione della dose di radiazione cui vengono esposti i pazienti.

La *risonanza magnetica (MRI)* ha invece la potenzialità di discriminare le varie componenti della placca, ma richiede tempi di acquisizione elevati e presenta una risoluzione spaziale insufficiente.

Un recente documento di consenso dell'American Heart Association sull'impiego delle metodiche non invasive (CTA e MRI) per la valutazione della malattia coronarica ne consiglia l'uso limitato ai soli pazienti a rischio intermedio con test funzionali dubbi, sconsigliandone invece l'esecuzione in soggetti asintomatici e in coloro che abbiano test provocativi negativi. In tale documento viene comunque ribadita l'enorme potenzialità di sistemi di monitoraggio non invasivo di terapie sistemiche, tese al contenimento della placca aterosclerotica <sup>10</sup>.

### **Metodiche invasive di immagine**

Le metodiche invasive hanno l'innegabile vantaggio di consentire la visualizzazione della placca con cateteri intravascolari posizionati a distanza molto ravvicinata dalla lesione aterosclerotica.

Tali sistemi sono tutti complementari alla coronarografia, indagine eseguita per via percutanea da un accesso arterioso generalmente femorale o radiale; i cateteri vengono avanzati fino all'ostio coronarico sotto guida radiografica. L'identificazione della stenosi coronarica avviene “per difetto”, mediante l'iniezione di mezzo di contrasto radio-opaco che opacizza il lume coronarico e viene registrata su immagini bidimensionali. Per tale motivo la coronarografia è stata definita criticamente indagine “luminologica”, in quanto non consente alcuna informazione sulla parete vasale, fatta eccezione per quelle desunte “in negativo” dall'opacizzazione del lume <sup>11</sup>. Una stenosi viene considerata severa, ovvero in grado di determinare una riduzione di flusso tale da causare ischemia nel territorio a valle, quando presenta un diametro di stenosi  $\leq 50\%$  (cui dovrebbe corrispondere un'area di stenosi  $\leq 70\%$ ).

Nelle SCA è frequentemente riscontrata la presenza di un'interfaccia irregolare tra la superficie luminale della placca e il mezzo di contrasto, che studi autoptici hanno correlato a rottura di placca, emorragie intrapacca e trombosi endoluminale. Spesso l'evento coronarico è ascritto alla rottura di placche che, pur se a superficie irregolare (Fig. 5), non determinano una riduzione significativa del lume; al momento attuale tali lesioni non sono preventivamente identificabili, e non appare quindi utile il trattamento locale (mediante PCI) di lesioni con diametro di stenosi <50%.

L'*ecografia intravascolare* (IVUS) è estremamente utile per la quantificazione delle lesioni intermedie, per ottimizzare l'impianto dello stent e per valutare le fini modificazioni della placca e delle sue componenti in risposta a nuove terapie antiaterosclerotiche. L'IVUS ha consentito la documentazione in vivo del rimodellamento espansivo (o positivo), caratteristico di placche a maggior contenuto lipidico, che spesso si associa a condizioni cliniche di instabilità. La metodica viene eseguita con un catetere che scorre sul filo-guida dell'angioplastica posizionato a valle della lesione; ha una risoluzione spaziale di circa 100  $\mu\text{m}$  e non è pertanto proponibile per la stima dello spessore del cappuccio fibroso. L'IVUS è estremamente accurato nella visualizzazione di placche contenenti calcio, e presenta una buona specificità, ma una scarsa sensibilità nell'identificazione della rottura di placca. Nel tentativo di ottenere una migliore caratterizzazione della placca sono stati recentemente sviluppati metodi di analisi in radiofrequenza del backscatter, che hanno portato alla realizzazione di un sistema di decodifica con colore delle categorie di placca fibrotica, fibrolipidica, calcifica e del core necrotico, metodica che è stata denominata "istologia virtuale".

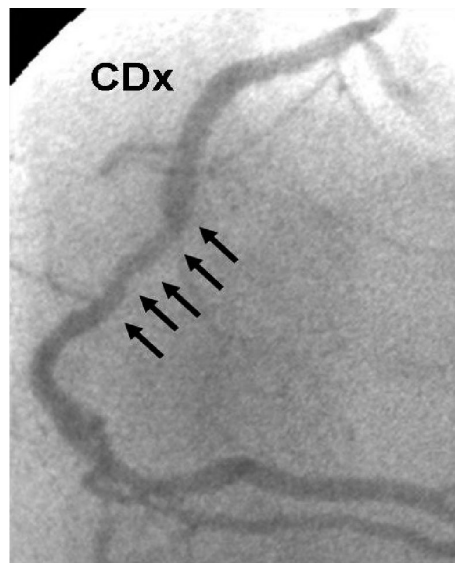


Fig. 5. Lesione a margini irregolari (frecce) localizzata al segmento medio della coronaria destra (CDx).

La deformabilità sisto-diastolica della placca viene analizzata sulla base di dati ottenuti con l'IVUS mediante l'elastografia: i pazienti con SCA presentano con maggiore frequenza placche deformabili rispetto ai soggetti con cardiopatia ischemica cronica; ma sono finora disponibili solo studi osservazionali.

L'*angioscopia* permette una discreta valutazione della presenza di trombo e di rottura della placca, e anche una certa valutazione della composizione della placca, pur se non ne consente una stima quantitativa in quanto non è in grado di valutarne lo spessore. Generalmente le lesioni che appaiono di colore giallo sono composte da un largo core lipidico e sono state correlate con eventi clinici avversi a distanza. L'*angioscopia* è scarsamente usata nella pratica clinica, in quanto richiede una visuale libera dal sangue e pertanto necessita di un palloncino che occluda la coronaria a monte per tutta la durata dell'acquisizione delle immagini.

La *tomografia a coerenza ottica* (OCT) usa la retro-riflessione della luce a frequenza vicino all'infrarosso (NIR) dalle interfacce ottiche del tessuto per generare immagini ad alta risoluzione (10  $\mu\text{m}$ , Fig. 6). L'OCT ha una sensibilità notevolmente superiore all'IVUS per l'identificazione e la quantificazione del pool lipidico; è inoltre l'unica metodica attualmente in grado di misurare lo spessore del cappuccio fibroso in vivo, nonché la densità di macrofagi presenti sulla placca. Ha quindi enormi potenzialità per l'identificazione del fibro-ateroma con cappuccio sottile. Ha anche dimostrato una buona accuratezza diagnostica per identificare lesioni intermedie (pre-ateroma) in modelli sperimentali<sup>12</sup>. Similmente all'*angioscopia*, anche l'OCT presenta un limite nell'attenuazione del segnale da parte del sangue. Tuttavia, già attualmente, è possibile eseguire brevi periodi di acquisizione senza occlusione coronarica durante boli intermittenti di soluzione salina<sup>13</sup>; se si aggiungerà in un futuro prossimo anche la disponibilità di fili-guida con frame-rate maggiore ed una superiore

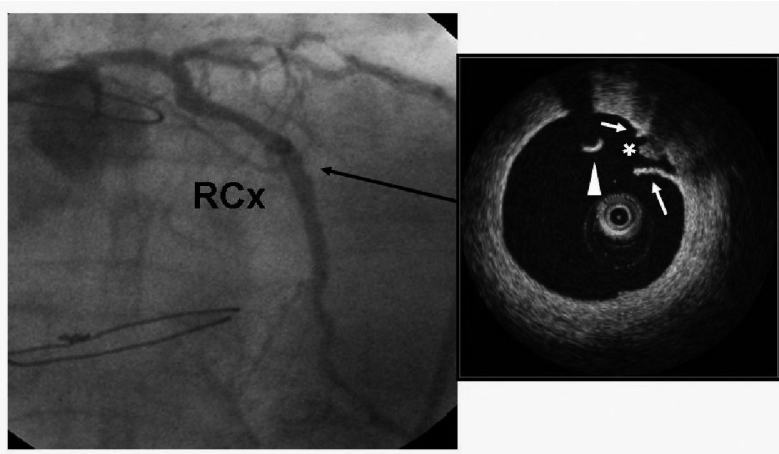


Fig. 6. In un paziente già operato di bypass aortocoronarico si osserva al segmento medio del ramo circonflesso (RCx) la presenza di una lesione angiograficamente di grado lieve (a sinistra) che, alla valutazione OCT (a destra), dimostra la presenza di una fissurazione intimale (freccie piccole) con susseguente sovrapposizione trombotica (asterisco). La testa di freccia indica l'artefatto creato dalla presenza del filo guida.



velocità di acquisizione delle immagini, la metodica avrà verosimilmente una più ampia diffusione, che ne consentirà la validazione clinica.

Altri sistemi sono in via di sperimentazione: la *termografia*, che identifica le placche con una spiccata componente infiammatoria e ad elevata densità macrofagica in quanto a temperatura più elevata di lesioni croniche, e la *MRI intravascolare*, che appare estremamente promettente per la valutazione qualitativa delle componenti della placca.

In un universo diagnostico che sta rapidamente sviluppando metodi diagnostici estremamente sofisticati, la coronarografia, seppur limitata alla sola valutazione del lume coronarico, mantiene un ruolo prioritario nell'identificazione della placca responsabile dei sintomi, e costituisce l'esame di riferimento per la strategia successiva di rivascolarizzazione nei pazienti con SCA.

### **La valutazione funzionale nella stima della vulnerabilità**

Nella cardiopatia ischemica cronica, al contrario che per le SCA, la sola valutazione anatomica non appare sufficiente ad identificare i pazienti e le lesioni che necessitano di un trattamento locale mediante PCI. Nello studio COURAGE, condotto in oltre 2000 pazienti con evidenza d'ischemia miocardica e di malattia coronarica, il trattamento con PCI ha mostrato, dopo circa 5 anni di follow-up, una minima e non significativa riduzione della mortalità rispetto ad un trattamento farmacologico ottimale (7.6 vs 8.3%)<sup>14</sup>. La PCI ha evidenziato una maggior riduzione dell'angina e dell'ischemia miocardica; il beneficio maggiore nella prevenzione di morte e/o infarto miocardico è stato rilevato proprio nei pazienti nei quali era stata ottenuta una maggiore riduzione della superficie di miocardio esposta all'ischemia durante sforzo, rispetto alla scintigrafia miocardica iniziale<sup>15</sup>.

A confermare l'importanza della valutazione funzionale di una lesione nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica, giungono anche i dati dello studio FAME<sup>16</sup>, in cui circa 1000 pazienti con malattia coronarica multivasale sono stati randomizzati a PCI eseguita su tutte le lesioni giudicate significative sulla base della sola coronarografia o solo sulle lesioni che mostravano una riserva di flusso frazionale (fractional flow reserve, FFR)  $\leq 0.80$ . I pazienti sottoposti a PCI solo sulle lesioni funzionalmente rilevanti, hanno mostrato un'incidenza di morte e/o infarto miocardico ad un anno significativamente inferiore rispetto ai pazienti sottoposti indiscriminatamente a PCI sulla base della sola severità angiografica (7.3 vs 11.1%,  $P=0.04$ ). Nella cardiopatia ischemica cronica appare pertanto necessaria un'accurata valutazione funzionale, in quanto il beneficio di una PCI può derivare solo dal trattamento di una lesione che determina chiaramente ischemia; mentre il trattamento "locale" di una lesione non causante ischemia ha implicazioni prognostiche sfavorevoli.

### **Considerazioni conclusive**

L'intensa attività di ricerca volta all'identificazione della vulnerabilità locale e al suo trattamento, dovrebbe rendere ottimisti per future strategie di prevenzione degli eventi avversi cardiovascolari. Esiste tuttora un dualismo concettuale tra sostenitori della vulnerabilità locale e sostenitori della vulnerabilità

unicamente sistemica, che non appare totalmente giustificato.

Al momento attuale sono in via di svolgimento numerosi studi clinici che mirano alla verifica del valore clinico di vari strumenti diagnostici. Non va però minimizzata la difficoltà a identificare strategie comuni di stratificazione del rischio. Gli sforzi, sia economici che logistici, appaiono tuttavia giustificabili nell'ottica dei grandi benefici ipoteticamente raggiungibili.

Le nostre principali conclusioni sono le seguenti:

1. I marcatori plasmatici di rischio (colesterolo LDL e hs-CRP) appaiono utili per guidare un trattamento sistemico in prevenzione primaria, pur se non è possibile valutare costo/efficacia dell'esecuzione di screening laboratoristici su ampie popolazioni.
2. La coronarografia, seppur limitata allo studio del lume coronarico, appare sempre indispensabile per guidare la gestione ed il trattamento locale dei pazienti con SCA, per i quali i benefici derivanti dalla rivascularizzazione sono direttamente correlati alla sua estensione, alla stratificazione clinica ed ai tempi di accesso alla sala di emodinamica.
3. Le altre metodiche per immagini, sia invasive non-angiografiche che non invasive, non appaiono ancora "mature" per una applicazione clinica. Tra le metodiche invasive l'IVUS è risultato utile in sperimentazione clinica per verificare l'efficacia di strategie farmacologiche su end-point surrogati (ad es. il volume dell'ateroma). L'OCT è l'unica metodica in grado di misurare lo spessore del cappuccio fibroso. Le altre metodiche invasive mancano ancora totalmente di validazione clinica. Le metodiche non invasive (CTA in vantaggio rispetto alla RNM), pur se potenzialmente affascinanti, non hanno ancora un ruolo nel processo decisionale del paziente coronaropatico e necessitano di validazione clinica.
4. Lo studio anatomico delle coronarie - oggi eseguito con coronarografia, forse in futuro con CTA o RNM - potrebbe avvantaggiarsi, più di quanto si faccia attualmente, da una valutazione funzionale della lesione e/o del territorio miocardico, fondamentale nell'identificazione della lesione responsabile di eventi nel paziente con cardiopatia ischemica cronica.

L'identificazione della placca vulnerabile ha dunque delle buone ragioni teoriche, come presupposto per una terapia locale complementare a quella sistemica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Falk E, Shah PK, Fuster V.* Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 2) *De Caterina R.* Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:453-467
- 3) *Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75
- 4) *Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK.* Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110:1226-30
- 5) *LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM,*

- Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35
- 6) *Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38
  - 7) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ.* Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008
  - 8) *Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, Duckers H, Bleie O, Dudek D, Botker HE, von Birgelen C, D'Amico D, Hutchinson T, Zambanini A, Mastik F, van Es GA, van der Steen AF, Vince DG, Ganz P, Hamm CW, Wijns W, Zalewski A.* Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008; 118:1172-82
  - 9) *Cannon CP.* Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25:1471-72
  - 10) *Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M, Woodard PK.* Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation* 2008; 118:586-606
  - 11) *Topol EJ, Nissen SE.* Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-42
  - 12) *Zimarino M, Prati F, Stabile E, Pizzicannella J, Fouad T, Filippini A, Rabozzi R, Trubiani O, Pizzicannella G, De Caterina R.* Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions--an in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis* 2007; 193:94-101
  - 13) *Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Albertucci M.* Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroIntervention* 2007; 3:365-370
  - 14) *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.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
  - 15) *Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91
  - 16) *Pijls N.* Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (FAME) study Paper presented at: TCT meeting; October 14, 2008