

A CINQUE ANNI DAL COURAGE ABBIAMO ANCORA IL CORAGGIO DI SEGUIRNE LE INDICAZIONI?

*F. Bovenzi, L. Cortigiani, R. Lorenzoni, D. Brogi, M. Lazzari,
A. Boni, C. Gemignani, C. Lisi, A. Mazzoni, L. Borelli*

**Dipartimento Cardio-Respiratorio, Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Campo di Marte di Lucca.**

L'aterosclerosi coronarica è una malattia cronica, progressiva e per lungo tempo clinicamente stabile, ma che può rapidamente evolvere verso una sindrome coronarica acuta o morte improvvisa per rottura o erosione di una placca¹. Tuttavia, altre condizioni fisiopatologiche, come la disfunzione endoteliale, il danno del microcircolo, lo spasmo muscolare, l'infiammazione e la stessa trombosi possono coesistere o riaccutizzare una condizione di stabilità clinica².

Nonostante i progressi terapeutici, la cardiopatia ischemica rappresenta ancora oggi la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali e la presenza di coronaropatia configura un grande rischio per la salute dei cittadini³. L'angina cronica stabile è una delle sue prime e più comuni manifestazioni cliniche, emergendo come un gravoso problema assistenziale ed economico⁴.

Un ampio registro eseguito su una popolazione di 3.031 pazienti stabili ambulatoriali (Euro Heart Survey) riporta una bassa incidenza di morte, dell'1.5% e di infarto miocardico, dell'1.4% per anno, che raddoppia se coesiste una coronaropatia critica confermata all'angiografia. La prevalenza stimata della cardiopatia ischemica in Europa è del 2-4% (20.000 e 40.000 per milione di abitanti), ma aumenta con l'età fino a raggiungere il 10-20% tra i 65 e i 74 anni, mentre in Italia raggiunge il 5% negli individui di età maggiore ai 35 anni, pari a circa 2.500.000 di persone⁵.

La diagnosi di angina cronica stabile è basata sulla presenza di sintomi di angina, di un test da sforzo positivo per ischemia e di una conferma di aterosclerosi coronarica dopo coronarografia⁶. Purtroppo, il modo ottimale per trattare questi pazienti è una continua fonte di controversie, sia nel mondo scientifico, che nel mondo reale². Studi recenti e loro metanalisi non hanno ancora chiaramente confermato l'utilità clinica di una rivascularizzazione miocardica dell'angina stabile con angioplastica coronarica (PCI), piuttosto che con sola terapia medica, mentre sappiamo che la PCI è capace di ridurre significativamente l'incidenza di morte e infarto miocardico nei pazienti con sindrome coronarica acuta^{7,8}.

Con l'accresciuta disponibilità di metodi non invasivi per diagnosticare una sospetta coronaropatia, molti pazienti asintomatici vengono sottoposti a coronarografia e successiva procedura di PCI, troppo spesso inappropriata nell'indicazione⁹. La prevenzione farmacologica nell'angina stabile mira soprattutto a correggere il rischio di morte cardiovascolare e di infarto acuto del miocardio a un costo accettabile, anche se nella realtà contribuisce ad alleviare i sintomi. Non è facile scegliere l'opportuna strategia nei singoli casi, anche perché la quantificazione anatomica e funzionale della stenosi coronarica rimane complessa, ma nonostante questo, nel mondo reale, meno della metà dei pazienti (44.5%) viene sottoposto ad uno stress test di ischemia nei 90 giorni che precedono una procedura di PCI elettiva¹⁰.

Review dei principali studi pubblicati

L'ACME trial (Veterans Affairs Angioplasty Compared to MEDicine) è stato uno dei primi studi nei pazienti con angina stabile che ha messo a confronto l'efficacia della PCI verso terapia medica¹¹. Tutti avevano una coronaropatia monovascolare con un test da sforzo positivo, seguiti con un follow-up di sei mesi. Lo studio evidenziò un miglioramento dei sintomi nel gruppo PCI con una maggiore tolleranza allo sforzo, anche se l'incidenza di morte e di infarto miocardico era simile in entrambi i gruppi e la PCI correlava con maggiori costi e complicanze.

Il trial ACME 2 ha studiato pazienti con coronaropatia bivasale, angina stabile e con uno stress test positivo. Tutti i pazienti venivano trattati con PCI o con terapia medica e i risultati erano confrontati con i pazienti monovascolari del precedente studio¹². Le conclusioni furono che la PCI era meno efficace nel controllare i sintomi dei pazienti con malattia bivasale e angina stabile.

Lo studio ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot) includeva pazienti asintomatici, o con sintomi controllati dalla terapia medica, o con ischemia silente nel monitoraggio Holter delle 24 ore e con un test da sforzo positivo^{13,14}. Lo studio dimostrò, nel follow-up durato due anni, che questi pazienti avevano una migliore prognosi se trattati con la PCI o con rivascolarizzazione chirurgica.

Il trial AVERT (Atorvastatin VERSus Revascularisation Treatment) era progettato per valutare l'effetto del trattamento aggressivo di riduzione del colesterolo sull'incidenza dei sintomi di ischemia¹⁵. Lo studio aveva arruolato 341 pazienti, con angina stabile lieve-moderata e buona funzione ventricolare sinistra, seguiti per 18 mesi dopo trattamento con PCI o terapia medica che includeva la somministrazione giornaliera di 80 mg di atorvastatina. I risultati dimostrarono che la terapia medica portava a una riduzione dei sintomi di angina, simile a quella con la PCI.

Nello studio MASS (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study), 214 pazienti con angina stabile, stenosi maggiore dell'80% della discendente anteriore prossimale e una buona funzione ventricolare sinistra, sono stati seguiti per 5 anni¹⁶. I pazienti venivano trattati con PCI o con terapia medica. Sebbene gli episodi di angina fossero ridotti nel gruppo PCI, non c'era nessuna differenza negli endpoints primari come l'infarto miocardico e la morte.

Lo studio ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte)¹⁷ ha arruolato 300 pazienti paucisintomatici dopo una-sei settimane successive ad un infarto acuto del miocardio e coronaropatia monovascolare, seguiti fino a 56 mesi. Lo studio dimostrava che la PCI dell'arteria culprit era associata ad un minor uso di nitrati e ad una prognosi migliore.

Nel trial RITA-2 (Second Randomised Intervention Treatment of Angina),

1.018 pazienti asintomatici per angina, ma con evidenza di coronaropatia, venivano inizialmente trattati con terapia medica o con PCI^{18,19}. Nei 7 anni di follow-up, il gruppo dei pazienti sottoposti a PCI lamentava meno episodi di angina e una migliore tolleranza allo sforzo fisico, sebbene non furono evidenziate riduzioni significative del numero di infarti o di morte. Un altro dato interessante da ricordare è che ben il 35.4% dei pazienti del gruppo con terapia medica è stato poi sottoposto a PCI durante il periodo di studio. Questo dato anticipa quello di successivi altri studi. Lo studio TIME (Trial of Invasive versus Medical Therapy in the Elderly) ha incluso pazienti anziani con età maggiore di 75 anni che avevano un'angina refrattaria ad almeno due tipi di terapia antianginosa^{20,21,22,23}. Lo scopo dello studio era quello di valutare l'effetto della sola terapia medica verso PCI unita a terapia medica nel ridurre gli eventi di morte, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazione per angina, oltre ad un miglioramento della qualità della vita dopo almeno sei mesi. Come ci si poteva attendere, veniva documentato un iniziale lieve miglioramento della qualità della vita nel gruppo che era sottoposto a PCI; tuttavia, nei quattro anni di follow-up, non si evidenziò alcuna differenza di mortalità tra i due gruppi. Le conclusioni furono che il trattamento invasivo potrebbe essere utile nei pazienti anziani che hanno angina refrattaria al fine di alleviare i sintomi, ma senza prolungare la vita.

Hambrecht et al. hanno studiato 101 pazienti con coronaropatia monovasale (stenosi angiografica maggiore di 75%) trattati con PCI o indirizzati a un regime di esercizio fisico con 20 minuti al giorno di cyclette²⁴. I pazienti evidenziavano anche angina (Canadian Cardiovascular Society, CCS dalla classe I alla classe III) con una documentata ischemia del miocardio ad un test non invasivo. Nei pazienti che svolgevano attività fisica, si evidenziò un miglioramento clinico di una classe della CCS in confronto al gruppo PCI, ma anche un più lungo intervallo di tempo privo di eventi cardiovascolari, con conseguente riduzione della metà dei costi complessivi.

Una sottoanalisi dello studio DANAMI (DANish Acute Myocardial Infarction study) che includeva 1.008 pazienti dopo un infarto acuto del miocardio trattato con trombolisi e complicato da ischemia residua (silente o sintomatica), dimostrava che il trattamento invasivo era capace di ridurre il rischio del reinfarto non fatale e i ricoveri ospedalieri per angina instabile²⁵.

L'INSPIRE (adenosine sestamibi SPECT Post-Infarction Evaluation) ha valutato 205 pazienti stabili dopo infarto acuto del miocardio con frazione di eiezione maggiore del 35% ed evidenza di criteri di alto rischio alla scintigrafia miocardica (SPECT) con adenosina²⁶. Lo scopo dello studio era quello di scoprire il beneficio della terapia medica intensiva, paragonato alla PCI, sulla riduzione dell'ischemia valutata con SPECT. La conclusione fu che un trattamento medico ottimale era capace di ridurre il difetto di perfusione scintigrafico in modo simile alla PCI.

Nello studio MASS II furono studiati 611 pazienti con angina stabile, stenosi prossimale maggiore del 70% dei grossi tronchi coronarici e documentata ischemia miocardica al test da sforzo, trattati con terapia medica o con PCI^{27,28,29,30}. Dall'analisi dei dati non furono dimostrate differenze significative per la mortalità totale e cardiovascolare tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, nel gruppo PCI si documentò una significativa più bassa incidenza di episodi anginosi.

Il trial SWISSI II (SWiss International Study on Silent Ischemia) ha studiato 201 pazienti con recente infarto del miocardio e ischemia silente³¹. I pazienti fu-

rono trattati con sola terapia medica o con PCI e furono seguiti per un periodo medio di circa 10 anni. Il gruppo PCI mostrava un maggiore beneficio nella riduzione degli eventi cardiovascolari.

Il coraggio di dire la verità

Di particolare importanza nella letteratura scientifica sono stati i risultati dello studio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)³², condotto dal 1999 fino al 2004 su 2.287 pazienti con angina stabile e documentata ischemia miocardica, pari al 6.4% dei 36.000 pazienti valutati. Questo iniziale bias di selezione fa riflettere sulla debole rappresentazione del mondo reale! I pazienti erano suddivisi in due gruppi: uno veniva trattato con terapia medica ottimale e strategie aggressive di controllo dei fattori di rischio, l'altro inoltre con l'aggiunta di una procedura di PCI associata. L'end point primario dello studio metteva insieme la morte per ogni causa e l'infarto non fatale. Tante sono state le criticità dello studio segnalate in letteratura, a cominciare dal bias di selezione su menzionato, dal numero abbastanza esiguo di donne arruolate (15%) e di Drug Eluting Stent (DES) impiantati, solo nel 2.7% dei casi. La mortalità cardiovascolare fu del 27%, ma i pazienti arruolati erano tutti a basso o medio rischio ischemico: erano esclusi, infatti, i pazienti con malattia del tronco comune, occlusione coronarica, angina refrattaria CCS classe IV, scompenso cardiaco resistente alla terapia medica, shock cardiogeno e una frazione di eiezione inferiore al 30%. Venivano anche esclusi i pazienti che avevano subito un intervento di rivascolarizzazione miocardica nei sei mesi precedenti o quelli che avevano una sfavorevole anatomia coronarica alla PCI o un'occlusione coronarica. Tra i criteri di inclusione c'era una stenosi maggiore del 70% nel segmento prossimale di una coronaria epicardica, con un'evidenza di ischemia miocardica al test da sforzo o all'ECG a riposo, oppure una stenosi maggiore dell'80%, con un quadro clinico di angina tipica. Dopo un follow-up di 4.6 anni lo studio aveva evidenziato che non c'era riduzione degli end point primari nei pazienti trattati con PCI: in particolare, furono osservati 211 eventi nel braccio PCI e 202 nel braccio terapia medica ($p = 0.62$). Inoltre, il beneficio in termini di riduzione dei sintomi nel braccio PCI si riduceva progressivamente con il passare del tempo, con un modesto beneficio a cinque anni. È interessante considerare che alla fine dello studio, circa un terzo dei pazienti nel gruppo in terapia medica (33%) veniva rivascolarizzato a causa della comparsa di angina resistente alla terapia medica o per la presenza di peggioramento dell'ischemia al controllo di un test di ischemia non invasivo. Gli autori dello studio concludevano incoraggiando l'opportunità vantaggiosa, in questa frequente tipologia di pazienti, di una scelta inizialmente conservativa. La verità denunciata con la pubblicazione del COURAGE ha risvegliato un vivace dibattito scientifico nel mondo cardiologico internazionale.

In un sottostudio del COURAGE, che valutava i pazienti anche con un test di perfusione miocardica (Myocardial perfusion single photon emission computed tomography - MPS), l'aggiunta di un PCI al trattamento medico ottimale portava ad un'ulteriore riduzione nell'ischemia documentata con l'imaging dello studio; in modo particolare, il beneficio era maggiore nei pazienti che avevano inizialmente un'estensione ischemica maggiore del 10%³³.

In un altro studio, Weintraub et al. hanno dimostrato che i pazienti con angina

stabile che erano trattati con PCI riferivano un migliore stato di salute nell'analisi di appositi questionari loro somministrati³⁴, anche se questa piccola differenza non andava oltre i 36 mesi.

Gu et al. hanno studiato 80 pazienti con angina stabile e coronaropatia multivasale documentata all'angiografia³⁵. Di questi pazienti, 31 furono trattati con PCI e 41 con sola terapia medica. Non fu evidenziato alcun beneficio in termini di eventi cardiovascolari principali tra i due gruppi.

Uno studio giapponese sui pazienti con angina stabile e coronaropatia cronica definita a basso rischio ha dimostrato che l'associazione di PCI con la terapia medica riduceva gli eventi cardiovascolari per un periodo di follow-up di 3.3 anni rispetto alla sola terapia medica³⁶.

Una più recente metanalisi di 17 studi che hanno confrontato la PCI e la terapia medica in 7.513 pazienti con sintomi o segni di ischemia miocardica e coronaropatia stabile, tra il 1993 e il 2007, ha evidenziato che una scelta interventistica con PCI riduce l'end point primario di mortalità per tutte le cause rispetto alla sola terapia medica, con un follow-up medio di 51 mesi³⁷. L'angioplastica risultò associata ad una riduzione del 20% della mortalità totale (OR 0.80; 0.64-0.99). Inoltre, la PCI comportava una riduzione, statisticamente non significativa, del 26% della morte cardiaca (OR 0.74; 0.51-1.06) e del 10% dell'infarto non fatale (OR 0.90; 0.66-1.23).

Sul solco tracciato dal COURAGE, anche il trial multicentrico randomizzato BARI 2D (By-pass Angioplasty Revascularization Investigation)³⁸ non è stato in grado di dimostrare alcun beneficio, a cinque anni della PCI, sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici con coronaropatia cronica e angina (stenosi >70% di una coronaria prossimale o una stenosi >50% con un test da sforzo positivo per ischemia). Lo studio ha così, di fatto, confermato e rafforzato il risultato espresso dal trial COURAGE.

Infine, una recentissima metanalisi di Trikalinos et al.³⁹, che ha incluso gran parte degli studi degli ultimi venti anni riguardanti il trattamento con PCI della malattia coronarica cronica, ha dimostrato che su 25.388 pazienti, nonostante i progressi tecnologici, la PCI non ha ridotto l'incidenza di infarto miocardico fatale o morte rispetto alla sola terapia medica. I più importanti disegni e i risultati degli studi sono riportati nella tabella I.

Le ragioni di un pavido coraggio: la debolezza degli studi

Una recente pubblicazione di Katritsis et al.⁴¹, riguardante gli effetti dell'angioplastica coronarica sulla prognosi dei pazienti con coronaropatia stabile, riporta la criticità del periodo relativamente breve di follow-up nella maggior parte degli studi sull'angina cronica stabile, ad eccezione dello studio SWISS II (10.2 anni) e del COURAGE (4.6 anni), pur con un'ampia variabilità del dato. Lo stesso lavoro ci ricorda come l'ischemia miocardica non veniva documentata da un esame invasivo nella maggior parte degli studi.

Sappiamo anche che più che il grado percentuale della stenosi, usato come criterio per effettuare una PCI, è la caratteristica della placca che determina il rischio di rottura e la comparsa di una sindrome coronarica acuta, condizionando la prognosi. I pazienti con angina stabile hanno di solito placche coronariche con caratteristiche anatomiche di stabilità: uno spesso cappuccio fibroso, uno scarso core lipidico, più cellule muscolari lisce e collagene e minore percentuale di macrofagi^{41,42,43}.

Tabella I - Descrizione dei risultati dei principali studi che comparano la PCI con il trattamento medico nei pazienti con angina cronica stabile. Modificata da Maragiannis D. et al⁴⁰.

<i>Studio</i>	<i>Tipologia di pazienti</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Outcome</i>
ACME ¹¹ Parisi AF et al. (1992)	Monovasali con ischemia nel test da sforzo	6 mesi	Miglioramento dei sintomi e migliore tolleranza allo sforzo nel gruppo PCI
ACIP ¹⁴ Davies RF et al. (1997)	Asintomatici o sintomatici con ischemia documentata all'Holter delle 24 ore o con prova da sforzo positiva per ischemia	2 anni	Miglioramento nella prognosi nel gruppo ripulso
MASS ¹⁶ Hueb WA et al. (1999)	Angina stabile con stenosi >80% nella discendente anteriore prossimale	5 anni	Riduzione degli episodi di angina nel gruppo PCI
ALKK ¹⁷ Zeymer U et al. (2003)	Assenza di angina o lieve angina dopo recente infarto miocardico	56 mesi	Miglioramento nella prognosi nel gruppo PCI
RITA-2 ¹⁸ Henderson RA et al. (2003)	Assenza di angina, ma presenza di coronaropatia documentata all'angiografia	7 anni	Riduzione degli episodi di angina e migliore tolleranza allo sforzo nel gruppo PCI
TIME ²⁰ Pfisterer M et al. (2004)	Refrattarietà ad almeno due farmaci contro l'angina	4 anni	Miglioramento lieve nella qualità della vita nel gruppo PCI
INSPIRE ²⁶ Mahmorian JJ et al. (2006)	Nel post-infarto ad alto rischio ischemico alla scintigrafia miocardica	62 giorni	Il trattamento medico ottimale è sovrapponibile alla PCI nel ridurre il difetto di perfusione
DANAMI ²⁵ Madsen JK et al. (2007)	Nel post-infarto con residua ischemia miocardica	2.4 anni	Riduzione dei reinfarti e delle ospedalizzazioni nel gruppo PCI
SWISSI II ³¹ Erne P et al. (2007)	Nel post-infarto o con ischemia silente e malattia mono o bivasale	10.2 anni	Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo PCI
MASS II ¹⁶ Hueb W et al. (1999)	Angina stabile con malattia multivasale documentata ed ischemia miocardica	5 anni	Riduzione significativa negli episodi di angina nel gruppo PCI
COURAGE ³² Boden WE et al. (2007)	Angina stabile e riscontro di ischemia miocardica	4.6 anni	Nessuna riduzione nella mortalità o negli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo PCI

segue

Tabella I - (segue).

Studio	Tipologia di pazienti	Follow-up	Outcome
Gu Y et al. (2008) ³⁵	Angina stabile e stenosi >70% di un vaso	2 anni	Nessuna riduzione negli eventi cardiovascolari nel gruppo PCI
Shaw LJ et al. (2008) ³³	Sotto-studio COURAGE	6-18 mesi	Riduzione dell'ischemia documentata con scintigrafia miocardica nel gruppo PCI
Nishigaki K et al. (2008) ³⁶	Angina stabile con coronaropatia a basso rischio	3.3 anni	Riduzione delle sindromi coronariche acute nel gruppo PCI
Katritsis DG et al. (2008) ⁴¹	Metanalisi di 17 studi		Migliore tasso di sopravvivenza nel gruppo PCI
BARI 2D ³⁸	Diabetici con coronaropatia cronica	5 anni	Nessuna riduzione nella mortalità e negli eventi cardiovascolari nel gruppo PCI
Frye RL et al. (2009)			
Trikalinos TA et al. (2009) ³⁹	Metanalisi di 61 studi	Ultimi 20 anni	Nessuna riduzione nell'incidenza di infarto miocardico o morte nel gruppo PCI

Allo stesso tempo, il progresso farmacologico (tienopiridine, statine, ACE inibitori) ha contribuito molto a migliorare significativamente la prognosi di questi pazienti, sebbene molti farmaci non fossero ancora disponibili o fossero scarsamente utilizzati nei trials.

Nonostante il significativo progresso tecnologico, la persistente complessità ed eterogeneità dei dati rende difficile un'analisi obiettiva di confronto. Comunque, molti vecchi studi hanno incluso rivascolarizzazioni miocardiche con sola angioplastica coronarica senza utilizzo di stent o con bare metal stent (BMS). I DES sono stati utilizzati poco nei trials, mentre Horst et al. in un recente studio, hanno evidenziato che i DES sono risultati più efficaci nel ridurre la restenosi ad un anno, la mortalità, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrovascolare, anche se queste differenze diminuivano con il passare del tempo⁴⁴.

Altri dati controversi nei diversi studi, in particolare nel COURAGE e nel BARI 2D, sono legati alla grande disomogeneità angiografica sull'estensione e la gravità della coronaropatia, cui corrispondeva una diversa severità del quadro clinico, ma anche all'evidenza di un elevato crossover dei casi tra i due bracci^{32,38}.

Queste incertezze mettono in evidenza la debolezza dei dati degli studi e potrebbero spiegare da un lato le ragioni di un mancato "coraggio" nella scelta di non rivascolarizzare il miocardio, ma dall'altro anche le scelte più estreme di farlo *tout court*. Tuttavia, per trarre conclusioni fisiopatologiche certe sull'efficacia di ciascuna delle due strategie, conservativa o interventistica, sarebbe più opportuno valutare il rischio di eventi futuri, persino caso per caso. Non bisogna dimenticare che il vecchio "bisogno di conoscere" l'anatomia coronarica dei pazienti con angina, forte necessità diagnostica dei cardiologi di un tempo, rappresenta il prere-

quisito spesso necessario per un'efficace scelta della modalità più appropriata di trattamento: del resto questo rappresenta anche il punto di partenza dello studio COURAGE.

Il bisogno di nuove linee guida

Nonostante i dati del COURAGE, le linee guida internazionali non sono state più aggiornate e, forse anche per questo, non si è assistito ad un calo nell'utilizzo elettivo della PCI nel mondo reale⁴⁵.

Le ultime linee guida per il trattamento dell'angina cronica stabile, pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia, risalgono al 2006. Esse dicono che la PCI ha un'indicazione di Classe II per il miglioramento della prognosi, ma solo nei pazienti con ischemia reversibile ai test funzionali e frequenti episodi ischemici durante le attività giornaliere⁴⁶. La PCI è indicata in Classe I per il miglioramento dei sintomi nei pazienti con coronaropatia monovascolare, eleggibili per il trattamento invasivo, ma solo se questi sintomi non sono controllati dalla terapia medica, e inoltre con un rischio periprocedurale che non dovrebbe eccedere il beneficio atteso. Nella malattia multivasale, con i pazienti che non presentano un'anatomia coronarica complessa e con sintomatologia moderata o severa, la PCI migliora i sintomi ed ha un'indicazione di Classe I. La PCI ha invece un'indicazione di Classe IIa nei pazienti con coronaropatia monovasale, eleggibili a un trattamento invasivo e con sintomi da lieve a moderato non tollerati. Nella malattia multivasale la PCI scende a un'indicazione di Classe IIa nei pazienti con sintomi lievi o moderati e non tollerati.

Le linee guida corrispondenti dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association raccomandano una PCI con indicazione di Classe II nei pazienti con ischemia silente o con angina CCS Classe I o II, con una o più stenosi in una o due arterie coronariche che sottendono una moderata o estesa area di miocardio vitale, o che sono associati ad un'ischemia moderata o severa a un test non invasivo^{47,48}. La PCI ha ricevuto un'indicazione in Classe IIa nei pazienti con ischemia silente o in quelli con angina in CCS Classe I-II e restenosi dopo PCI di un'arteria tributaria di un'estesa area di miocardio vitale, o in presenza di criteri di alto rischio in un test non invasivo. La PCI è anche raccomandata nei pazienti con ischemia silente o con angina CCS di Classe I-II e stenosi critica del tronco comune (>50%), non trattabile chirurgicamente (Classe IIa). Nei pazienti con angina CCS Classe III è raccomandata la PCI nei pazienti che soffrono di una malattia monovasale o una malattia multivasale con una o più stenosi significative in una o più arterie che risultano agevolmente trattabili con PCI (Classe IIa). Così come nei pazienti con angina CCS di Classe III e coronaropatia critica del tronco comune, che non possono essere sottoposti a chirurgia cardiaca, o nelle arterie native trattate chirurgicamente con multiple stenosi dei graft che non sono suscettibili di reintervento (Classe IIa). Inoltre, è chiaramente sottolineato che le indicazioni alla rivascolarizzazione sono: la persistenza di sintomi nonostante terapia medica ottimizzata, o la presenza di caratteristiche di elevato rischio ischemico. Infine, le stesse linee guida ci confermano che i pazienti con evidenza di ischemia, anche asintomatici, hanno un beneficio prognostico dalla rivascolarizzazione.

Le più recenti linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica raccomandano la stessa sia per fini prognostici, che per migliorare i sintomi. Nel primo caso, con indicazione di Classe Ia, nelle condizioni di alto rischio, come: stenosi

critiche del tronco comune (>50%), della interventricolare anteriore prossimale o dell'unico vaso pervio (>50%), dimostrazione di ischemia inducibile (>10% del ventricolo sinistro), malattia di due o tre vasi con disfunzione ventricolare sinistra o con una "fractional flow reserve" <0.8 oppure, nel secondo caso, in tutte le forme di angina limitante o refrattaria alla terapia medica con stenosi maggiori del 50%⁴⁹.

Il contributo decisionale dell'ecocardiografia da stress

L'eco-stress è una tecnica consolidata per la diagnosi e la stratificazione prognostica della malattia coronarica^{46,50}, che ha applicazioni cliniche simili a quelle della scintigrafia perfusionale, offrendo vantaggi importanti come la più elevata specificità diagnostica, la maggiore disponibilità, i costi più contenuti e il fatto di non impiegare radiazioni ionizzanti. L'eco-stress ha una specificità superiore anche rispetto al test ergometrico⁵¹, consentendo un'efficace definizione del rischio in pazienti con dolore toracico e test da sforzo positivo⁵². Il significato prognostico dell'eco-stress è definitivamente confermato da studi condotti su migliaia di pazienti arruolati nel mondo reale. In particolare, l'ischemia durante il test si associa ad una prognosi sfavorevole anche in una popolazione ad alto rischio clinico come quella diabetica⁵³ e in particolari sottogruppi clinici come le donne⁵⁴, gli ipertesi⁵⁵ e i pazienti con blocco di branca sinistro⁵⁶. La severità della risposta durante eco-stress può essere efficacemente stratificata sulla base di una serie di indicatori ecocardiografici (tab. II)⁵⁰.

Tra questi, lo studio della riserva coronarica con Doppler transtoracico dell'arteria discendente anteriore si è affermato negli ultimi anni per l'elevato significato diagnostico⁵⁷ e prognostico^{57,58,59,60,61}, tanto da essere raccomandato dalle linee guida europee sull'eco-stress ogni qualvolta si impieghi un agente vasodilatatore e siano disponibili la competenza e la tecnologia necessarie⁵⁰.

In pazienti non selezionati con malattia coronarica nota o sospetta, una riserva coronarica <2 fornisce un contributo prognostico indipendente e incrementale rispetto a quello della cinesi regionale valutata durante test eco-dipiridamolo⁵⁸. Inoltre, in assenza di ischemia durante eco-stress la riserva coronarica consente un'accurata stratificazione del rischio nei diabetici⁵⁹, negli ipertesi⁵⁷ e nei pazienti con stenosi intermedia dell'arteria discendente anteriore⁶⁰, senza differenze tra i due sessi⁶¹. Di rilievo clinico è il fatto che l'informazione sul flusso non è influenzata dalla terapia antischemica in atto⁵⁷, che invece riduce marcatamente la sensibilità diagnostica dell'eco-stress tradizionale⁶².

Tabella II - Indicatori di severità del risultato dell'ecocardiografia da stress.

	<i>Rischio intermedio (1-3% annuo)</i>	<i>Rischio elevato (>10% annuo)</i>
WMSI al picco del test	Basso	Alto
Dose/carico di lavoro all'ischemia	Alto	Basso
Terapia antischemica al momento del test	No	Si
Durata dell'ischemia nella fase di recupero	Breve	Prolungata
Territorio coronarico sede dell'ischemia	Anteriore	Inferiore/laterale
Frazione di eiezione a riposo	<40%	>50%
Riserva coronarica nell'arteria discendente anteriore	>2	<2

Test funzionali invasivi nell'interventistica coronarica

Negli anni si è cercato di integrare i dati anatomici angiografici con indici funzionali che avessero un maggior valore prognostico e potessero essere utilizzati per guidare le strategie di intervento nei singoli pazienti⁶².

Lo studio DEFER ha arruolato 325 pazienti che dovevano essere sottoposti ad angioplastica coronarica su una stenosi di gravità intermedia. I pazienti erano sottoposti a misurazione della FFR prima dell'angioplastica, con un cut off di significatività posto a 0.75. I pazienti con FFR <0.75 erano sottoposti a PCI, i pazienti con FFR ≥0.75 erano randomizzati a non essere sottoposti (gruppo Defer) o a essere sottoposti comunque (gruppo Perform) ad angioplastica. Dopo 5 anni di follow-up⁶³, l'end point combinato di morte e infarto miocardico è risultato simile nei pazienti con FFR ≥0.75 che non erano stati o che erano stati sottoposti ad angioplastica coronarica (3.3% vs 7.9%; p=NS). Questo studio dimostra che non ci sono benefici clinici dal trattamento di stenosi coronariche intermedie con FFR ≥0.75.

Lo studio FAME ha arruolato 1.005 pazienti con malattia coronarica multi vasale, che sono stati randomizzati a essere trattati con PCI sulla base della sola angiografia (angiography-guided strategy: angioplastica di tutte le lesioni angiograficamente significative) o sulla base della valutazione con FFR (FFR-guided strategy: angioplastica solo delle stenosi con FFR <0.80). Dopo 2 anni di follow-up⁶⁴, l'end point combinato di morte e infarto miocardico è risultato migliore nei pazienti trattati con angioplastica guidata dalla FFR, rispetto a quelli trattati con angioplastica guidata dalla sola angiografia (8.4% vs 12.9; p<0.05). Questo studio dimostra la superiorità clinica, nei pazienti con malattia coronarica multivasale, della rivascolarizzazione funzionale completa (trattamento di tutte le stenosi limitanti il flusso), rispetto alla rivascolarizzazione angiografica completa (trattamento di tutte le stenosi angiograficamente significative).

Conclusioni

In un mondo di pazienti molto eterogenei, "medicalizzati" e preoccupati, di cardiologi clinici trascurati, di entusiasti interventisti e di chirurghi bramosi di rivincita, è difficile seguire i consigli che emergono dalle evidenze della letteratura e che ci aiutano a riflettere. Certamente lo studio COURAGE ha avuto il merito di rivoluzionare un paradigma acquisito, legato al trattamento meccanico di una stenosi, aprendo un vivace dibattito nella comunità scientifica tra sostenitori più convinti ed eretici più scettici. I risultati del COURAGE, anche se non confermano che un trattamento medico è superiore alla PCI in pazienti con coronaropatia stabile, rafforzano le precedenti evidenze legate all'importanza di un'ottimale terapia medica.

Numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato che l'angioplastica coronarica non migliora significativamente la mortalità o il rischio di infarto del miocardio nel paziente con angina cronica stabile^{39,46}, ma sappiamo anche che quelli erano tempi in cui lo stent non era applicato sistematicamente e un adeguato trattamento antiplastrinico poco utilizzato. La controversia scientifica è ancora attuale! La saggezza impone che un iniziale trattamento farmacologico associato a un cambiamento nello stile di vita, nei pazienti con angina cronica clinicamente stabile e considerati a rischio basso o medio, è certamente sufficiente in gran parte dei casi, in particolare, quando i sintomi non influenzano significativamente la qualità della vita. È però essenziale prendere in considerazione e valutare anche altre ca-

ratteristiche oltre la sintomatologia, come: la qualità della vita, il sesso, la frazione di eiezione, la tollerabilità ai farmaci e, non ultimo, la prognosi sulla base di test non invasivi di ischemia, oltre alle informazioni funzionali e ai dati anatomico-radiologici. Un eco-stress in questi casi potrebbe aiutare, offrendo un contributo prognostico indipendente e incrementale.

La necessità di progettare nuovi registri e grandi trial clinici per capire ed esaminare il trattamento di pazienti con angina cronica stabile è al momento indispensabile e ineludibile. I pazienti che dovrebbero essere arruolati in questi studi andrebbero prima stratificati in modo adeguato in relazione al rischio di sviluppare eventi, per poi essere sottoposti a terapia farmacologica ottimale e massimale, come indicato nelle linee guida. Nel braccio del PCI le tecniche e i materiali più moderni dovrebbero essere utilizzati allo scopo di massimizzare la riperfusione e minimizzare il carico ischemico. Soltanto con questo approccio scientifico, i nuovi studi renderanno possibile valutare l'efficacia di ciascun metodo in relazione agli end point primari: morte cardiovascolare e infarto miocardico, rivascolarizzazione per angina instabile, arresto cardiaco e scompenso cardiaco⁶⁵.

In attesa di nuove e convincenti evidenze, forse la scelta migliore resta la personalizzazione del nostro intervento e la discussione con il paziente delle varie opzioni, perché nel complesso paradigma della stabilità clinica, l'arte medica come scienza probabilistica, esperienziale, intrisa di saggezza e conoscenze ci insegna anche due cose: la prima è che bisogna correggere molto, seguendo i suggerimenti delle nuove evidenze; la seconda è che non bisogna correggere troppo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ.* Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367: 69-78
- 2) *Falk E.* Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:7-12
- 3) *Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S.* Global burden of cardiovascular diseases: part 1: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53
- 4) *Leal J, Luengo Fwernandez R, Gray A et al.* Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27:1610-19
- 5) *Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al.* Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332:262-267
- 6) *Abrams J.* Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352:2524-33
- 7) *Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908-17
- 8) *Katristis A.* Meta-analysis of PCI vs medical therapy in patients with stable and unstable angina [Internet]. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; October 20-25, 2007 [cited 2008 April 30]; Washington, DC
- 9) *Chan PS, Patel MR, Klein Lw et al.* Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 306(1):53-61
- 10) *Lin GA, Dudley RA, Lucas FL et al.* Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008; 300:1765-73
- 11) *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

- 12) *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. *Veterans Affairs ACME Investigators. J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1505-11
- 13) *Pepine CJ, Sharaf B, Andrews TC et al.* 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
- 14) *Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95:2037-43
- 15) *Pitt B, Waters D, Brown WV et al.* 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
- 16) *Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S et al.* Fiveyear (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100:II107-113
- 17) *Zeymer U, Uebis R, Vogt A et al.* Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003; 108:1324-28
- 18) *Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al.* Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-70
- 19) *Rita-2 Trial Participants.* Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350:461-468
- 20) *Pfisterer M.* Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110:1213-18
- 21) *Kaiser C, Kuster GM, Erne P et al.* Risks and benefits of optimized medical and revascularisation therapy in elderly patients with angina—on-treatment analysis of the TIME trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1036-42
- 22) *Pfisterer M, Buser P, Osswald S et al.* Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003; 289:1117-23
- 23) *Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. Lancet* 2001; 358:951-957
- 24) *Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S et al.* Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109:1371-78
- 25) *Madsen JK, Nielsen TT, Grande P et al.* Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolized myocardial infarction, the DANAMI study. *Cardiology* 2007; 108:243-251
- 26) *Mahmarijan JJ, Dakik HA, Filipchuk NG et al.* An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2458-67
- 27) *Soares PR, Hueb WA, Lemos PA et al.* Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; 114:1420-424

- 28) Hueb W, Soares PR, Gersh BJ *et al.* 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
- 29) Hueb W, Lopes N, Gersch B *et al.* Five year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115:1082-89
- 30) Daemen J, Boersma E, Flather M *et al.* Long term safety and efficacy of percutaneous intervention with stenting and coronary artery bypass Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease. A metaanalysis with a 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI II, MASS II and SOS trials. *Circulation* 2008; 118:1146-54
- 31) Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D *et al.* Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:1985-91
- 32) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
- 33) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ *et al.* 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
- 34) Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P *et al.* Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:677-687
- 35) Gu Y, Hu Y, Hu L, Cheng Z, Li L. Outcome of patients with stable angina pectoris treated with or without percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2008; 15:226-229
- 36) Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A *et al.* Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low risk coronary artery disease: a randomized comparative multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:469-479
- 37) Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:894-904
- 38) Frye RL, August P, Brooks MM *et al.*; for the BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-15
- 39) Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for nonacute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:911-918
- 40) Maragiannis D, Lazaros G, Vavuranakis M *et al.* Chronic stable angina: PCI or Medication? *Hellenic J Cardiol* 2011; 52:246-252
- 41) Katritsis DG, Meier B. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:889-893
- 42) Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl S): 15S-22S
- 43) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 44) Horst B, Rihal CS, Holmes DR *et al.* Comparison of drug eluting stents and bare metal stents for stable coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:321-328
- 45) Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-12
- 46) Fox K, Garcia MAA, Ardissino D *et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81
- 47) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003; 107:149-58
- 48) *Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfield JW Jr et al.* 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:e166-286
 - 49) *Wijns W et al.* Authors/Task Force Members. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *E Heart J* 2010; 31:2501-55
 - 50) *Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al.* Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:415-37
 - 51) *Cortigiani L, Picano E.* Stress echocardiography. In: Galiuto ed. The EAE textbook of echocardiography. Oxford University Press 2011: 197-218
 - 52) *Cortigiani L, Bigi R, Sicari R et al.* Comparison of the prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in chest pain patients with versus without diabetes mellitus and positive exercise electrocardiography. *Am J Cardiol* 2007; 100:1744-9
 - 53) *Cortigiani L, Bigi R, Sicari R et al.* Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:605-10
 - 54) *Cortigiani L, Sicari R, Bigi R et al.* Impact of gender on risk stratification by stress echocardiography. *Am J Med* 2009; 122:301-9
 - 55) *Cortigiani L, Bigi R, Landi P et al.* Prognostic implication of stress echocardiography in 6214 hypertensive and 5328 normotensive patients. *Eur Heart J* 2011; 32:1509-18
 - 56) *Cortigiani L, Picano E, Vigna C et al.* Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001; 110:361-369
 - 57) *Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S et al.* Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in left anterior descending artery. *Heart* 2011; 97:1758-65
 - 58) *Rigo F, Sicari R, Gherardi S et al.* The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008; 29:79-88
 - 59) *Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S et al.* Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007; v50:1354-61
 - 60) *Rigo F, Sicari R, Gherardi S et al.* Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51%-75% in diameter. *Am J Cardiol* 2007; 100:1527-31
 - 61) *Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S et al.* Prognostic effect of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamole stress echo. *Am J Cardiol* 2010; 106:1703-8
 - 62) *Papadopoulou SL, Girasis C.* Invasive functional testing. *Euro Intervention* 2010; 6 Suppl G:G79-86
 - 63) *Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2105-11
 - 64) *Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G et al.* Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:1274-81
 - 65) ISCHEMIA Trial (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches); <http://www.ischemiatrial.com>