

Quando fare (e quando non fare) la coronarografia nel paziente con angina stabile

Michele Galli, Alberto Genovesi Ebert, Marisa Carluccio

Divisione di Cardiologia, Spedali Riuniti ASL6, Livorno

Key words:

Coronary angiography;
Coronary heart disease;
Stable angina.

Preventive intervention presupposes a threat that can be averted at an acceptable cost; in patients with stable coronary artery disease, the threat of subsequent myocardial infarction and death is generally low, and proper management can usually control symptoms and improve prognosis substantially. In general, patients who have indications for coronary angiography are also potential candidates for revascularization. The relation of typical angina to prognosis is mediated by its relation to the extent of coronary disease; since the risk of coronary occlusion is not proportional to stenosis severity, it is not surprising that treating one or more stable tight lesions does not reduce the rates of subsequent major cardiac events.

Clinical evaluation, ventricular function, response to stress testing, and the extent of coronary artery disease are the key pieces of information to stratify patient risk. In subjects without a markedly positive stress test, the ischemic burden is helpful in decision-making with respect to selecting initial therapy, and contributes to risk assessment. An initial invasive strategy without prior functional testing is rarely indicated, and may only be considered for patients with severe valve disease, serious arrhythmias or when therapy has failed to control symptoms satisfactorily, with a view to revascularization.

In the absence of uncontrolled symptoms, patients are potentially eligible for coronary angiography if noninvasive tests reveal a substantial area of myocardium at risk. Coronary angiography should also be undertaken in patients with moderate to severe ischemia who do not have a significant reduction of the ischemic burden with therapy, given their worse prognosis. Because the treatment of asymptomatic patients cannot improve their symptoms, recommendations for coronary angiography in this subset are weaker and limited to risk stratification in subjects with high-risk criteria.

Invasive procedures require a high likelihood of success and acceptable risk of morbidity and mortality and patients should be fully informed of the risks of the therapeutic modality individually. Regardless of the treatment modality used (early invasive vs selectively invasive), noninvasive imaging of the ischemic burden may assist in both decision-making for initial therapy and determining therapeutic efficacy related to long-term outcome.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 716-725)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 aprile 2008;
nuova stesura il 5 maggio
2008; accettato il 21
maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Galli

U.O. di Cardiologia
Spedali Riuniti
Viale Alfieri, 36
57100 Livorno
E-mail: m.galli@
nord.usl6.toscana.it

L'angina stabile è caratterizzata da un processo aterosclerotico coronarico lentamente progressivo ed i pazienti costituiscono una popolazione a rischio di eventi relativamente basso. La storia naturale della coronaropatia stabile è d'altro canto un "target" elusivo, giacché riflette la naturale progressione della malattia, modulata dall'effetto dell'intervento terapeutico.

Negli ultimi 10 anni, ben 17 linee guida delle principali società cardiologiche internazionali hanno affrontato le problematiche gestionali inerenti alla cardiopatia ischemica stabile, discutendo e rielaborando le varie indicazioni per la coronarografia^{1,2}. Rifacendoci all'ultimo e più mirato documento a proposito, le linee guida 2006 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla gestione dell'angina stabile¹ (Tabella 1), le indicazioni proposte tengono

conto sia di finalità diagnostiche che prognostiche. Raccomandazioni alla procedura di classe I contemplan i pazienti ad alta probabilità di malattia e fortemente sintomatici nonostante la terapia medica o la rivascularizzazione, e pazienti con aritmie maligne e/o sopravvissuti ad arresto cardiaco; una indicazione di classe IIa è invece prevista nei pazienti a probabilità di malattia intermedia/alta e con percorso diagnostico non invasivo inconclusivo, o ad alto rischio di restenosi dopo angioplastica percutanea (PCI) prognosticamente "importante" per sede angiografica trattata. Nel caso di procedure angiografiche effettuate per la stratificazione prognostica del paziente ad alta probabilità di coronaropatia o con coronaropatia nota, la raccomandazione di classe I include l'angiografia effettuata in pazienti pauci-asintomatici giudicati

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Ruolo consolidato della coronarografia nella diagnosi etiologica di coronaropatia in soggetti sopravvissuti ad arresto cardiaco, con insufficienza ventricolare sinistra, valvulopatie o aritmie maligne; la coronarografia è propedeutica al trattamento di rivascolarizzazione, migliora allora la prognosi dei soggetti con coronaropatia grave (malattia trivasale/malattia del tronco comune), di quelli ad alto rischio di eventi cardiovascolari in relazione sia all'inducibilità di ischemia severa ai test provocativi che alla sintomatologia anginosa grave, e migliora la qualità di vita in soggetti significativamente sintomatici nonostante terapia medica ottimale. Nei soggetti a basso rischio di eventi, l'approccio indiscriminatamente invasivo non si traduce in alcun vantaggio prognostico rispetto alla sola terapia medica ottimale, e l'approccio inizialmente conservativo con sola terapia medica non influenza negativamente la prognosi.

Questioni aperte. L'impatto prognostico della coronarografia/rivascolarizzazione nei pazienti a rischio moderato (rischio di eventi 1-3% annuo) rimane non definito. Altrettanto indefinita è la validità prognostica di un iter terapeutico non invasivo intrapreso in assenza del risultato coronarografico, poiché in tutti gli studi di confronto tra terapia solo medica e rivascolarizzazione i soggetti ad alto rischio anatomico-angiografico (malattia trivasale severa, tronco comune e arteria interventricolare prossimale) erano esclusi dalla randomizzazione. È inoltre controversa l'applicabilità pratica della terapia medica "ottimale" identificata dal trial COURAGE come prognosticamente "equivalente al trattamento combinato con terapia di rivascolarizzazione", almeno come approccio iniziale.

Le ipotesi. I test provocativi di ischemia dovrebbero indirizzare la scelta terapeutica in funzione del carico ischemico inducibile e, se severo, foriero di aumentato rischio di eventi maggiori, nonostante il trattamento medico, ipotesi a tutt'oggi non suffragata da alcuno studio randomizzato in cui la selezione dei pazienti sia l'esito di un'indagine sequenziale non invasiva → invasiva. La rivalutazione dei pazienti che, per la persistenza di sintomi e/o di significativa ischemia inducibile nonostante terapia medica ottimale, hanno comunque necessitato dell'approccio invasivo potrebbe consentire l'identificazione di marker predittivi *a priori* dei soggetti "stabili" che pur tuttavia beneficiano dell'avvio di un iter invasivo precoce.

ad alto rischio di eventi cardiaci maggiori in base al risultato delle valutazioni non invasive, o a rischio intermedio di eventi se candidati a chirurgia non cardiaca maggiore, soprattutto nel caso di chirurgia vascolare¹.

Rischio basso vuole selettività

Nel corso dell'ultimo ventennio, il perfezionamento delle varie strategie terapeutiche della cardiopatia ischemica ne ha progressivamente eroso il rischio di eventi cardiaci maggiori. Nei trial clinici condotti negli primi anni '90, l'incidenza cumulativa di morte ed infarto miocardico non fatale in pazienti con coronaropatia stabile inizialmente trattati con sola terapia medica è stata del 7.2% al follow-up a 6-57 mesi³; nello studio

ACTION, il più grande database moderno sulla prognosi dell'angina stabile (7665 pazienti con follow-up medio di 4.9 anni), l'incidenza di eventi fatali e di infarto è stata, rispettivamente, di 1.4 e 1.2 casi per 100 pazienti/anno e l'incidenza di eventi complessivi (morte, ospedalizzazione per infarto, scompenso, dolore toracico o rivascolarizzazione) di 8.7 casi per 100 pazienti/anno⁴.

Il rischio annuo di morte e di infarto non fatale nella cardiopatia ischemica stabile è attualmente stimato rispettivamente nell'ordine dello 0.9-1.4% e 0.5-2.6% e i pazienti si definiscono a basso, moderato ed alto rischio per probabilità di mortalità cardiovascolare annua rispettivamente pari all'1%, 1-2% e >2%¹. Per quanto riguarda il rischio peri- e postprocedurale, i più aggiornati risultati a riguardo confermano il dato storico di relativa sicurezza delle procedure invasive nel paziente stabile: l'incidenza di morte, infarto non fatale o ictus dopo coronarografia è 0.1-0.2%¹; la mortalità intraospedaliera dopo PCI è 0.3-0.6%, tanto nei centri a basso che ad alto volume^{5,6}.

Se la maggioranza di soggetti con cardiopatia ischemica stabile – più o meno sintomatica – è a basso rischio (mortalità cardiovascolare annua <1%), non sorprende il fatto che negli ultimi anni in questi pazienti non si sia mai concretizzata un'evidenza scientifica circa la supremazia delle strategie interventistiche sull'approccio terapeutico tendenzialmente conservativo (o, se si preferisce, selettivamente invasivo). Percentuali di mortalità e morbilità a lungo termine così modeste mal giustificano inoltre la grande enfasi data negli anni '80 all'ischemia silente e possibili implicazioni prognostiche sfavorevoli; recenti osservazioni fisiopatologiche hanno d'altro canto documentato come in pazienti con cardiopatia ischemica stabile ed ischemia inducibile, sessioni di training fisico prolungate, ripetute ed "ischemizzanti" sono generalmente ben tollerate senza evidenza di danno miocardico, aritmie significative o disfunzione ventricolare⁷.

Esiste pur sempre un sottogruppo di pazienti stabili a prognosi più sfavorevole (mortalità cardiovascolare annua >2%), quali i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, coronaropatia trivasale e/o coinvolgimento del tronco comune, diabete e vasculopatia periferica. In questo sottogruppo, la scelta della strategia terapeutica ottimale può tradursi in un significativo miglioramento della prognosi⁸.

Quando avviare a cateterismo: l'elusiva evidenza scientifica pre-COURAGE

La coronarografia consente un'accettabile visualizzazione dell'anatomia delle arterie coronarie e una buona valutazione della sede e della gravità delle lesioni eventualmente presenti, e quindi del fondamentale substrato anatomico dell'angina stabile. A differenza del mondo delle sindromi coronariche acute, ai fini della dimo-

Tabella 1. Riassunto delle raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per l'esecuzione della coronarografia nel paziente con angina stabile.

Per la diagnosi	Per la prognosi
<p><i>Classe I</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Angina severa (classe CCS 3) con elevata probabilità pre-test, soprattutto se non responsiva alla terapia farmacologica (evidenza B) - Soggetti sopravvissuti ad arresto cardiaco (evidenza B) - Soggetti con aritmie ventricolari gravi (evidenza C) - Pregressa rivascolarizzazione (PCI o BPAC) con ricorrenza precoce di angina moderato-severa (evidenza C) <p><i>Classe IIa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Probabilità intermedia o alta di coronaropatia con risultati non conclusivi o conflittuali ai test non invasivi (evidenza C) - Elevato rischio di restenosi quando la PCI sia stata effettuata in sede coronarica prognosticamente "importante" (evidenza C) 	<p><i>Classe I</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Angina severa (classe CCS 3) soprattutto se non adeguatamente responsiva alla terapia farmacologica (evidenza B) - Soggetti a rischio elevato di eventi coronarici maggiori ai test non invasivi, anche se con sintomi lievi-moderati (evidenza B) - Soggetti a rischio intermedio-alto ai test non invasivi, in programma per interventi di chirurgia maggiore extracardiaca, in particolare chirurgia vascolare (evidenza B) <p><i>Classe IIa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Test diagnostici non invasivi risultati non conclusivi o conflittuali (evidenza C) - Elevato rischio di restenosi quando la PCI sia stata effettuata in sede coronarica prognosticamente "importante" (evidenza C)

BPAC = bypass aortocoronarico; PCI = angioplastica percutanea.

strazione della reale utilità dell'esame angiografico nell'iter terapeutico della cardiopatia ischemica stabile, non esistono in letteratura studi in cui i pazienti sono stati randomizzati ad un approccio diagnostico sistematicamente o selettivamente invasivo. Nello studio END⁹, il più ampio studio prospettico non randomizzato e in cui 11 372 pazienti con angina stabile erano stati avviati direttamente all'esame invasivo o selettivamente a coronarografia in base al risultato del test di immagine, la strategia diagnostica subito invasiva è risultata più costosa di quella selettiva, ma non più efficace, stante la simile incidenza di eventi coronarici maggiori nel follow-up (morte o infarto non fatale occorsi nel 2.5 vs 2.1%, 5.0 vs 4.7% e 9.0 vs 8.3% nelle tre sottoclassi di pazienti stratificati per rischio clinico pre-test, $p > 0.20$).

Più numerosi – anche se obsoleti nella stragrande maggioranza dei casi – sono gli studi in cui, dopo la coronarografia, è stato valutato il beneficio derivante dalla rivascolarizzazione coronarica con PCI rispetto alla sola terapia medica. Ai fini della risposta al quesito iniziale, e cioè quando fare la coronarografia nel paziente stabile, sono ovvi i limiti della trasposizione dei risultati di trial in cui tutti i soggetti erano sottoposti a coronarografia: è tuttavia altrettanto ovvio che, salvo rare eccezioni, nel paziente con ischemia stabile la coronarografia non è mai fine a se stessa, ma essa viene effettuata nell'ipotesi di un'ulteriore procedura di rivascolarizzazione.

Piccoli studi degli anni '90 non erano stati in grado di dimostrare un sostanziale beneficio terapeutico – in termini di significativa riduzione di mortalità ed infarto non fatale – della PCI sulla sola terapia medica in pazienti con cardiopatia ischemica stabile¹⁰⁻¹³. Abbastanza ovvi appaiono i limiti di questi studi, sia per quanto riguarda il campione numerico, l'obsolescenza del relativo contesto farmacologico (sottoutilizzati acido acetilsalicilico, statine, inibitori dell'enzima di conver-

sione dell'angiotensina, affatto utilizzati tienopiridine ed inibitori della glicoproteina IIb/IIIa) e tecnologico (alcuni dei trial risalgono addirittura all'era pre-stent), e le differenti definizioni di eventi utilizzate nei vari trial, soprattutto nel caso degli eventi periprocedurali.

Per ovviare all'esiguità delle singole casistiche, è stata condotta una metanalisi di 11 studi a riguardo, per un totale di 2950 pazienti (1476 trattati con PCI e 1474 in modo conservativo): non è stata documentata alcuna significativa differenza tra i due trattamenti sia per quanto riguarda la mortalità generale (risk ratio 0.94, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.72-1.24), la morte cardiaca (rischio relativo [RR] 1.17, IC 95% 0.88-1.57), l'infarto non fatale (RR 1.28, IC 95% 0.94-1.75), il bypass aortocoronarico (RR 1.03, IC 95% 0.80-1.33) o la PCI (RR 1.23, IC 95% 0.80-1.90) nel follow-up³.

Nello studio svizzero TIME¹⁴, che a fine anni '90 ha randomizzato pazienti sintomatici anziani (età media 80 anni) alla sola terapia medica o alla rivascolarizzazione (nel 52% dei casi con PCI, nel 21% con bypass aortocoronarico), il sensibile miglioramento della sintomatologia anginosa ottenuto con la rivascolarizzazione non si associava ad una riduzione di eventi cardiaci maggiori a 1 anno (mortalità aumentata in modo non significativo dopo rivascolarizzazione).

Tra i trial relativamente moderni che hanno valutato il beneficio di un approccio diagnostico-terapeutico sistematicamente invasivo in pazienti stabili ad aumentato rischio clinico si distingue lo studio CARP¹⁵: 510 pazienti candidati a chirurgia vascolare maggiore elettiva sono stati randomizzati a rivascolarizzazione coronarica preoperatoria "profilattica" (nei due terzi dei casi con PCI) o a solo trattamento medico; erano esclusi i pazienti con severa disfunzione ventricolare (frazione di eiezione ventricolare sinistra <20%), stenosi aortica severa o malattia del tronco comune. Tutti i pazienti CARP erano stati giudicati a rischio preoperatorio intermedio o alto per storia clinica ed avevano una coro-

naropatia significativa (stenosi angiografica >70%); la grande maggioranza dei pazienti aveva angina, test ergometrico o scintigrafia positivi per ischemia. Al follow-up a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico vascolare, la mortalità nei pazienti randomizzati a rivascolarizzazione o a sola terapia medica è stata rispettivamente del 3.1% e 3.4% ($p = \text{NS}$); l'infarto miocardico non fatale (innalzamento dei valori di troponina) è occorso nel 12 vs 14% dei casi ($p = \text{NS}$). Al follow-up a 2.7 anni dalla randomizzazione, la mortalità è stata del 22% nel gruppo rivascolarizzato e 23% nel gruppo non rivascolarizzato (RR 0.98, IC 95% 0.70-1.37, $p = 0.92$)¹⁵. Il trial CARP non ha quindi dimostrato alcun beneficio prognostico a breve o lungo termine della rivascolarizzazione profilattica di pazienti con coronaropatia stabile, nonostante l'alto rischio della casistica valutata sia per profilo clinico (ischemia miocardica presente in tutti) che situazionale (imminente chirurgia extracardiaca maggiore). Lo studio CARP sorprende per contesto clinico e conclusioni, smentendo sia le migliori costruzioni logiche in tema di trattamento ottimale della cardiopatia ischemica stabile, che alcune delle indicazioni di classe I alla coronarografia precedentemente segnalate.

L'era post-COURAGE

Nella primavera 2007 sono stati pubblicati i risultati del trial COURAGE¹⁶, che per consistenza della casistica e modernità dei presidi terapeutici adottati rappresenta lo studio di maggior rilievo clinico a riguardo. Lo studio ha randomizzato 2287 pazienti stabili e con significativa coronaropatia a solo trattamento medico ottimale o a trattamento medico ottimale associato a rivascolarizzazione; in tutti i pazienti la terapia medica ottimale includeva l'aggressivo trattamento dei fattori di rischio. A fronte di una strategia di rivascolarizzazione sistematica nel braccio "aggressivo" (prevalentemente con PCI), i pazienti del braccio "conservativo" sono stati avviati in modo selettivo alla rivascolarizzazione, nel caso restassero sintomatici nonostante la piena terapia medica; l'endpoint primario dello studio ha combinato la mortalità e l'infarto non fatale. Il follow-up è stato di 4.6 anni, al termine del quale si sono osservati 211 eventi nel braccio PCI e 202 nel braccio terapia medica ($p = 0.62$). La conclusione degli autori del COURAGE è stata che un trattamento inizialmente conservativo in questa categoria di pazienti può essere strategicamente vantaggioso: una conclusione moderata ed attenta, ma che ha ugualmente suscitato, come noto, un accesissimo dibattito nel mondo cardiologico.

I risultati dello studio COURAGE concordano con quelli degli studi precedenti: aggregando i 2287 pazienti COURAGE ai 1872 soggetti raccolti nella meta-analisi precedentemente ricordata³, il beneficio della PCI nel ridurre la probabilità di morte o infarto non fatale rispetto alla sola terapia medica permane nullo (o,

a seconda di come la si pensi, non significativamente negativo) (odds ratio 1.09, IC 95% 0.94-1.27, $p = 0.13$)¹⁷.

Un simile ridimensionamento del ruolo delle procedure di rivascolarizzazione percutanea nel paziente stabile avversa nettamente l'esuberante volume di attività interventistica attuale, ed in particolare la robusta frazione di pazienti asintomatici comunque trattati in virtù del solo riflesso oculo-stenotico. Alla luce di quanto sopra, ci sembra allora cruciale capire a) in quali pazienti la rivascolarizzazione oltre ad offrire vantaggi in termini di controllo dei sintomi può avere un effetto prognostico favorevole (l'iter diagnostico e terapeutico invasivo è subito da preferirsi perché salva-vita); b) in quali pazienti la rivascolarizzazione sarà solo rimandata di qualche tempo, stante comunque l'oggettiva inadeguatezza della terapia medica ottimale (l'iter invasivo è da preferirsi subito perché salva-tempo).

Ragionando su esclusi e cross-over dei trial

È sempre arduo trasferire ed applicare *tout court* i risultati dei grandi trial nella pratica clinica quotidiana, stante la relativa rappresentatività del mondo reale dei pazienti arruolati negli studi, soprattutto per quanto riguarda il mondo della cardiopatia ischemica stabile: ad esempio nello studio MASS II¹³ gli inclusi furono solo il 2.9% dei 20 769 inizialmente considerati, e nel CARP¹⁵ il 9% dei 5859 valutati; i pazienti finalmente inclusi nello studio COURAGE¹⁶ sono stati solo il 6.4% dei 35 539 considerati e il 74% degli eleggibili. Al fine di una corretta comprensione delle conclusioni dello studio COURAGE e del loro reale valore clinico, è bene rammentare le numerose categorie di pazienti stabili esclusi dallo studio (sottogruppi di pazienti per i quali allora le "conclusioni COURAGE" sono scientificamente non pertinenti e clinicamente non assimilabili).

Nello studio COURAGE non sono stati inclusi i pazienti con storia di rivascolarizzazione entro 6 mesi, grossolane alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione ventricolare a riposo, scompenso refrattario o shock. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con angina classe IV nonostante piena terapia medica o con test ergometrico positivo a basso carico: per questi soggetti, seppur clinicamente stabili, l'utilità della coronarografia e della rivascolarizzazione ci sembra inconfutabile ai fini del miglioramento della qualità di vita e dell'elevata probabilità di insuccesso della sola terapia medica nel risolvere sintomi e segni di ischemia.

Come accaduto anche in altri trial, anche nello studio COURAGE¹⁶ non sono stati inclusi i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa (una frazione di eiezione <30% era presente in 4939/35 539) o significativa valvulopatia (presente in 1285/35 539). Per questi pazienti, l'indicazione alla coronarografia in vista di una rivascolarizzazione o di un intervento cardochirurgico combinato ci sembra tuttora ineccepibile, sulla ba-

se del beneficio prognostico dimostrato nello storico studio CASS¹⁸ (trial di fatto mai rimesso in discussione) nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e angina stabile moderata se trattati con rivascolarizzazione.

Analizzando i trial clinici, ci viene spesso da giudicare l'eventuale cross-over tra i trattamenti randomizzati come potenziale limite delle conclusioni dello studio. Nei trial di confronto tra terapia medica e rivascolarizzazione, il cross-over dal primo al secondo approccio terapeutico è sempre stato (fortunatamente!) elevato: nello studio MASS II¹³ il 24% dei pazienti originariamente assegnati alla sola terapia medica erano poi stati rivascolarizzati nel corso del follow-up a 5 anni e nello studio RITA-2¹² il cross-over a 7 anni è stato del 37%. Nello studio svizzero TIME¹⁴, condotto in pazienti anziani fortemente sintomatici, il cross-over dal braccio "terapia medica" alla rivascolarizzazione è stato del 48% entro 1 anno dalla randomizzazione. Nello studio COURAGE, il fatto che il 33% dei pazienti inizialmente destinato al solo trattamento medico sia poi stato sottoposto a rivascolarizzazione coronarica nel follow-up, se da un punto di vista metodologico limita la validità dello studio (eccessivo cross-over dal braccio selettivamente invasivo a quello sistematicamente invasivo), dall'altro dimostra come nella realtà clinica attuale la contrapposizione dogmatica ed ottusa "invasivo vs conservativo" si diluisca fortunatamente in una più ragionevole prassi dinamica di "rivascolarizzazione laddove la sola terapia medica non basta": di fatto, la strategia selettiva nella popolazione COURAGE ha permesso di evitare circa due terzi delle procedure altrimenti effettuate aderendo all'atteggiamento sistematico, senza mettere a repentaglio la sicurezza del paziente.

Indicazioni (s)elektive: se il ragionamento è multisinaptico

Un'altra quota non trascurabile (3961/35 539) di pazienti è stata esclusa dal trial COURAGE¹⁶ sulla base del riscontro coronarografico di severa coronaropatia (in particolare, 947 soggetti avevano una malattia del tronco comune). Pochi di noi proporrebbero in questi casi una strategia terapeutica inizialmente conservativa. Nella pratica quotidiana, integrando i riscontri clinici¹⁹ con i risultati dello stress imaging, o più semplicemente del test ergometrico, non mancano gli indizi per sospettare in modo sufficientemente agevole ed affidabile una coronaropatia più severa, legittimante quindi l'effettuazione dell'indagine angiografica. Famosi, ma poco utilizzati, sono i parametri ergometrici sviluppati dalla Duke University indicativi di più severa coronaropatia e peggior prognosi (Figura 1)²⁰.

Studi storici con l'ECG da sforzo inizialmente, e con metodiche di imaging nucleare o ecocardiografico successivamente, hanno evidenziato l'impatto prognostico sfavorevole più che dell'ischemia per sé, dell'entità del carico ischemico. Nel più vasto studio osservazionale disponibile, relativo ad oltre 10 000 soggetti senza storia di infarto o rivascolarizzazione e con scintigrafia miocardica da stress patologica (ischemia allo stress imaging di entità lieve – estensione percentuale di miocardio ischemico <20% – in ~9000 pazienti, e ~1000 pazienti con carico ischemico di entità moderata o severa >20%), Hachamovitch et al.²¹ del Cedars-Sinai di Los Angeles hanno dimostrato che maggiore è la quantità di miocardio "jeopardized", maggiore è il rischio di eventi sfavorevoli non fatali e fatali al follow-up a 2 anni, maggiore è il beneficio delle procedure di rivascolarizzazione (Figura 2).

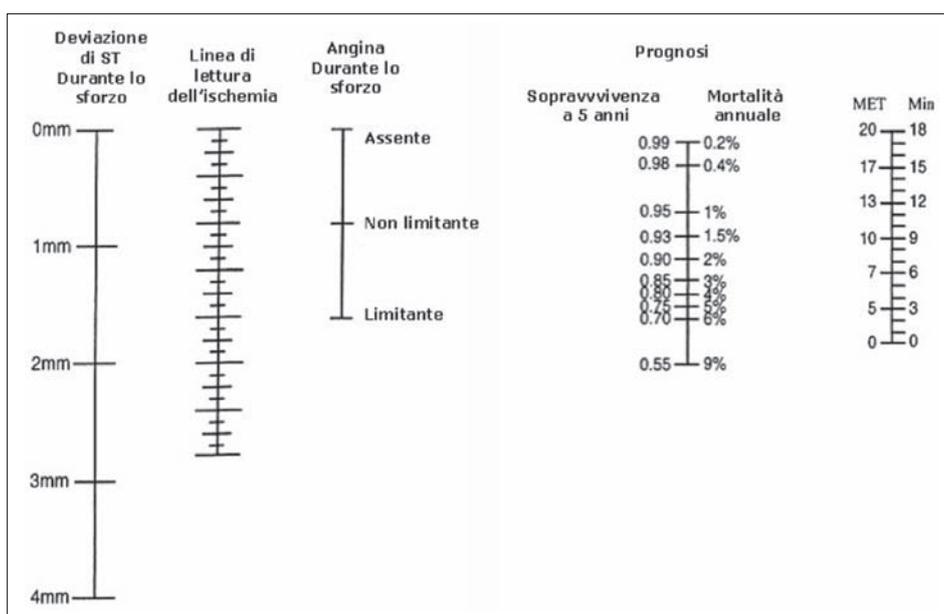


Figura 1. Regola di correlazione tra parametri ergometrici e prognosi. Da Mark et al.²⁰, modificata.

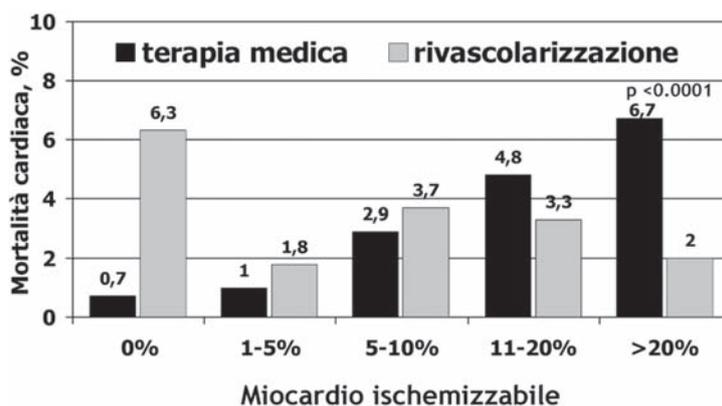


Figura 2. L'estensione del miocardio potenzialmente ischemico riesce a selezionare i pazienti a rischio più elevato, in grado di beneficiare di un trattamento più aggressivo della coronaropatia²¹.

Le implicazioni dello studio di Hachamovitch et al.²¹ sono ovvie. Se si sottopone a rivascolarizzazione coronarica (procedura con rischio intrinseco minimo ma pur sempre “one-digit”), popolazioni a basso rischio (ad esempio i soggetti con ischemia inducibile <5% del miocardio) e con morbilità al follow-up <1%, l'effetto del trattamento invasivo non può che essere sfavorevole; in questo studio, la soglia ischemica (in termini di estensione di miocardio ischemizzabile) risultata favorevole nel bilancio rischio/beneficio procedurale era del 12.5%: se il territorio miocardico “in jeopardy” è rilevante (>12.5%), la rivascolarizzazione diviene vantaggiosa. Nello studio DEFER²², la prognosi a lungo termine (5 anni) dei soggetti con stenosi angiograficamente significative (>50%) ma funzionalmente non significative (riserva frazionale di flusso >0.75) è stata eccellente (incidenza di morte e infarto non fatale <1% annuo) e non influenzata dall'eventuale procedura di rivascolarizzazione, quest'ultima risultata oltretutto ininfluente anche sulla sintomatologia anginosa. Nonostante le attuali linee guida internazionali vincolano fortemente l'esecuzione delle procedure invasive nel paziente stabile alla documentazione di ischemia inducibile^{23,24}, in realtà solo una minoranza di pazienti sono sottoposti a PCI stante l'evidenza di ischemia inducibile ai test non invasivi²⁵, e in un numero irrisorio di casi la rivascolarizzazione è preceduta dalla valutazione invasiva del significato funzionale di stenosi angiografiche “significative” (ad esempio con il calcolo della riserva frazionale di flusso).

Se numerosi altri studi osservazionali retrospettivi concordano sul fatto che estensione e severità dell'ischemia inducibile alle indagini di stress imaging rappresentino un potente fattore predittivo di eventi cardiovascolari^{26,27}, la letteratura scientifica è sorprendentemente avara di studi prospettici *ad hoc*, disegnati cioè a verificare se una strategia terapeutica che comporti una significativa riduzione del carico ischemico condizioni favorevolmente il decorso successivo (minor ischemia residua, miglior prognosi: concetto tanto facilmente intuibile, quanto scientificamente elusivo).

Segnaliamo, a questo proposito, i risultati del “sottostudio nucleare” del trial COURAGE²⁸, da poco pubblicati, e che verificano il beneficio prognostico derivante dall'eventuale riduzione dell'ischemia inducibile dopo rivascolarizzazione o dopo sola terapia medica ottimizzata. Tutti i pazienti presentavano all'indagine radionucleare pre-randomizzazione un carico ischemico almeno del 5% dell'area miocardica tomoscintigrafica; un'ischemia moderato-severa (difetto reversibile >10% dell'area miocardica) era presente in circa un terzo dei pazienti. Sebbene il sottostudio abbia riguardato solo una frazione della popolazione generale (314/2287 pazienti COURAGE), i risultati ci sembrano molto interessanti: al follow-up scintigrafico (effettuato in media 1 anno dopo la prima valutazione), la riduzione dell'area in precedenza ischemizzabile era più frequente e più consistente dopo rivascolarizzazione (-2.7%; IC 95% -1.7-3.8) che non dopo sola terapia medica (-0.5%; IC 95% -1.6-0.6; p <0.0001), soprattutto nel caso di un'ischemia moderato-severa alla valutazione pre-randomizzazione (Figura 3)²⁸.

Indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto, la riduzione del fenomeno ischemico scintigrafico anticipava al follow-up una minor incidenza di eventi

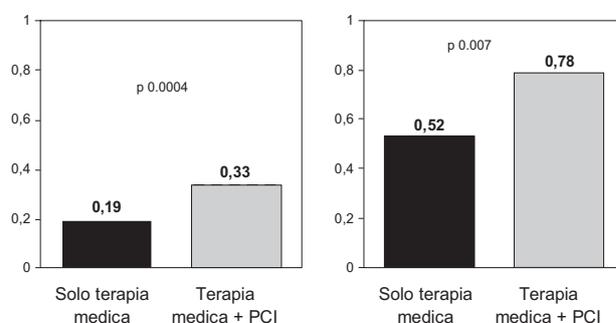


Figura 3. Sottostudio COURAGE²⁸: riduzione del carico ischemico al follow-up scintigrafico in funzione dei regimi di trattamento. Percentuale di riduzione dell'ischemia inducibile significativa (>5% del miocardio) nella totalità dei pazienti (a sinistra) e nei pazienti con ischemia di entità moderato-severa (>10% di miocardio) al test pre-randomizzazione (a destra). PCI = angioplastica percutanea.

sfavorevoli (morte o infarto non fatale nel 13.4 vs 24.7% dei pazienti con ischemia invariata al follow-up, $p = 0.03$). Inoltre, l'entità del fenomeno ischemico residuo dopo trattamento correlava con l'evoluzione clinica: la soppressione dell'ischemia inducibile si associava ad una incidenza di morte o infarto non fatale dello 0%, mentre gli eventi combinati sono stati del 22% nei pazienti con ischemia residua di entità lieve e del 39% nel caso di pazienti con ischemia severa ($p = 0.002$)²⁸.

Dagli studi sopracitati sembra allora ragionevole un approccio diagnostico-terapeutico invasivo in quei pazienti in cui sia dimostrato un carico ischemico rilevante o in cui, nonostante la terapia medica ottimale, persista ischemia inducibile in una quota di miocardio >10%. Un iter conservativo con terapia medica aggressiva appare invece quello con il miglior rapporto rischio/beneficio nei pazienti stabili in cui l'entità di ischemia inducibile è nulla o lieve ed in coloro nei quali la terapia medica sia in grado di ridurre il carico ischemico ad una quota di miocardio <10%. Queste deduzioni assai speculative non sono a tutt'oggi validate da studi controllati.

E se il cuore non duole?

In accordo con le attuali linee guida internazionali, la coronarografia e l'eventuale PCI possono ragionevolmente essere proposte al fine di migliorare la qualità di vita ai pazienti che, anche se non gravemente, rimangono sintomatici in terapia medica^{1,2}.

In molti degli studi di comparazione fra PCI e sola terapia medica precedentemente citati¹⁰⁻¹⁴ la PCI si è quantomeno dimostrata superiore nell'attenuare la sintomatologia anginosa. Nel trial MASS II¹³, la frazione di pazienti asintomatici era significativamente maggiore dopo PCI (52% al follow-up a 1 anno, 77% a 5 anni) che con sola terapia medica (rispettivamente, 36% e 55%). Nello studio TIME¹⁴ il beneficio sintomatico ottenuto dalla rivascolarizzazione a 6 mesi dalla randomizzazione non era più presente a 1 anno (va tuttavia rammentato il consistente cross-over verso la rivascolarizzazione occorso dopo la randomizzazione). Anche nello studio COURAGE¹⁶, in cui la terapia medica adottata è stata senz'altro più aggressiva ed ottimizzata che nei trial precedenti, la combinazione terapia medica + PCI si è rivelata più efficace nel controllo dei sintomi, con una quota di pazienti ancora asintomatici a 3 anni di follow-up significativamente maggiore (66 vs 58% nei pazienti trattati con sola terapia medica). È evidente come le differenze tra i trattamenti in termini di bonifica dei sintomi a lungo termine risultino clinicamente meno eclatanti di quanto lo siano statisticamente. Le differenze tra trattamenti, oltretutto, si annullavano dopo il terzo anno.

Nel paziente asintomatico e con ischemia silente, questa indicazione all'esecuzione dell'indagine angio-

grafica ovviamente viene a cadere: in questi soggetti vale la pena attendere l'insorgenza della sintomatologia prima di porre l'indicazione alla coronarografia e all'eventuale rivascolarizzazione? Qualche lettore più stagionato ricorderà che nello storico studio CASS¹⁸ di confronto tra bypass aortocoronarico e terapia medica, nel sottogruppo dei pazienti asintomatici (il 22% della casistica) la mortalità a 5 e 10 anni era risultata simile per i due trattamenti (l'unica eccezione erano i pazienti con ischemia silente e malattia del tronco comune, in cui la rivascolarizzazione migliorò sensibilmente la prognosi).

Solo uno studio controllato randomizzato ha formalmente testato l'efficacia della rivascolarizzazione con PCI nei pazienti con ischemia silente²⁹. Lo studio ACIP²⁹ ha incluso 558 pazienti con ischemia inducibile al test ergometrico o all'ECG dinamico ed anatomia favorevole per la rivascolarizzazione, randomizzati a tre trattamenti: rivascolarizzazione sistematica, guidata dall'angina, o dall'ischemia. A 2 anni la mortalità è stata rispettivamente dell'1.1%, 6.6% e 4.4% ($p < 0.02$). Al di là dell'esiguità del campione testato, lo studio, pianificato nel 1992, prevedeva come standard di terapia medica la sola somministrazione di atenololo e nifedipina e non prevedeva il sistematico uso della terapia antitrombotica e delle statine. Il 59% dei pazienti arruolati aveva angina nelle ultime 6 settimane e due terzi della popolazione aveva storia di precedente infarto o rivascolarizzazione. Alla luce dell'attuale standard della terapia medica, i risultati dell'ACIP non ci sembrano trasferibili alla realtà clinica quotidiana. In considerazione della scarsa evidenza scientifica circa le reali implicazioni prognostiche e ricadute terapeutiche della coronaropatia totalmente silente, vale la pena rammentare la forte contrarietà espressa in numerosi enunciati e linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sull'utilizzo delle varie metodiche non invasive (ergometria, ECG dinamico, calcio coronarico, stress imaging) come test di screening routinario in individui asintomatici².

Visto che il trattamento non può "migliorare" la sintomatologia (che, per definizione, non c'è) nel paziente stabile con ischemia silente, lo scopo fondamentale della valutazione angiografica in questi pazienti è una più accurata definizione prognostica, unica indicazione riconosciuta dalle linee guida ACC/AHA (le sole ad affrontare l'argomento): l'indicazione è di classe IIa nei pazienti giudicati ad alto rischio e con ischemia alla valutazione funzionale; di classe IIb in quelli con inadeguata stratificazione prognostica ai test non invasivi².

Sebbene l'entità del fenomeno ischemico silente sia generalmente più contenuta di quella sintomatica³⁰, ci sembra ragionevole raccomandare la coronarografia nei pazienti asintomatici con rilevante estensione di miocardio ischemico (quantizzabile secondo il già citato studio osservazionale di Hachamovitch et al.²¹ in $\geq 12\%$ dell'area miocardica).

Plus royaliste que le roi

Il trattamento attuale della coronaropatia stabile riconosce quattro caposaldi: a) la modificazione dello stile di vita al fine di correggere i fattori rischio modificabili; b) i farmaci efficaci nel prevenire crisi ischemiche; c) i farmaci efficaci contro la progressione ed instabilizzazione della coronaropatia; d) le procedure di rivascolarizzazione coronarica¹. Sebbene alcuni pazienti con angina cronica stabile mostrino caratteristiche di rapida progressione angiografica³¹, nessuna relazione è stata dimostrata in pazienti con sindrome ischemica stabile tra la severità della stenosi coronarica e il rischio di rapida evoluzione occlusiva responsabile di eventi coronarici acuti³². Non sorprende allora che il trattamento di stenosi coronariche anche severe non affranchi il paziente stabile da successivi eventi sfavorevoli, ma al più lo liberi per un certo periodo di tempo dai sintomi.

D'altro canto, se in passato le procedure interventistiche coronariche avevano nell'angina stabile l'indicazione prioritaria e dominante, gli attuali registri internazionali e nazionali vedono nettamente ridimensionata – almeno in senso relativo – tale “utenza”: di circa 1 milione di procedure di PCI effettuate annualmente negli Stati Uniti, quelle eseguite in pazienti con cardiopatia ischemica stabile sono solo il 30%³³; nella “survey” dell'ESC⁵ le PCI effettuate nel 2006 nei pazienti con angina stabile e con sindrome coronarica acuta sono state rispettivamente il 42.4% e 57.4%; nel Registro OSCAR for Quality della Società Italiana di Cardiologia Invasiva, l'indicazione alla PCI per angina stabile o per sindrome coronarica acuta in oltre 16 900 pazienti arruolati a fine 2005 era rispettivamente il 39% e 61% dei casi (Bolognese L., comunicazione personale).

Nello studio COURAGE, la mancata dimostrazione di un sensibile vantaggio della PCI sulla terapia medica aggressiva ha (ri)consolidato nella mente di alcuni, stanchi della crescente monopolizzazione interventistica della gestione della cardiopatia ischemica, l'illusione del primato della sola terapia medica e della sostanziale inutilità dell'esame coronarografico in prima battuta nella gestione dei pazienti stabili. A non pochi, tuttavia, sono sfuggiti i dettagli dell'ottimale terapia medica adottata in tutti i pazienti COURAGE, che integrava un meticoloso controllo dei fattori rischio, la correzione degli stili di vita e un massiccio supporto farmacologico: acido acetilsalicilico, betabloccanti a lento rilascio e/o amlodipina e/o mononitrato, lisinopril o losartan in presenza di disfunzione ventricolare o ipertensione arteriosa o in prevenzione secondaria, simvastatina ed eventualmente ezetimibe, niacina e fibrati (!) al fine di raggiungere gli ambiziosi “target” di colesterolemia LDL <85 mg/dl, HDL >40 mg/dl e trigliceridemia 150 mg/dl. Altrettanto impressionanti sono stati i valori di compliance alla terapia farmacologica (>90% a 1 anno per quanto riguarda aspirina e statina e >80% per il betabloccante). Difficilmente i risultati del-

lo studio COURAGE potrebbero essere replicati con un atteggiamento terapeutico molto meno COURAGEoso nel promuovere scrupolosamente l'esercizio fisico, la sospensione del fumo, la dieta equilibrata e il calo ponderale, il controllo glicemico e dei valori pressori per la prevenzione secondaria della malattia aterotrombotica, secondo la pessima prassi che caratterizza l'attuale trattamento della cardiopatia ischemica³⁴.

Conclusioni

In assenza di solidi indizi scientifici che possano giustificare un utilizzo preventivo della coronarografia ed eventualmente della rivascolarizzazione nel paziente stabile, le attuali linee guida internazionali riconoscono una indicazione di classe I alla coronarografia solo nei pazienti persistentemente sintomatici nonostante la piena terapia medica e in quelli giudicati ad alto rischio di eventi al follow-up. Nella già ben definita categoria di pazienti ad alto rischio per la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia e/o test ergometrico fortemente positivo, alla luce delle considerazioni precedentemente esposte, crediamo possano essere inclusi i pazienti con dimostrazione di estesa area di miocardio ischemizzabile, sintomatico e non, o con persistente ischemia dopo terapia ottimale, medica o meccanica.

Dal momento che la stragrande maggioranza dei pazienti con indicazione alla coronarografia sono potenziali candidati alla rivascolarizzazione, i requisiti di fondo alle indicazioni sopra esposte sono che i rischi procedurali siano accettabili, la probabilità di successo della strategia terapeutica sia elevata e che la scelta dell'iter invasivo sia consapevolmente condivisa con il paziente, pienamente informato circa le aspettative, i rischi ed i benefici.

Riassunto

La storia naturale della coronaropatia stabile è un “target” elusivo, giacché riflette la naturale progressione della malattia, modulata dall'effetto dell'intervento terapeutico. Nessuna relazione è stata dimostrata in pazienti con sindrome ischemica stabile tra la severità della stenosi coronarica e il rischio di rapida evoluzione occlusiva responsabile di eventi coronarici acuti: non sorprende allora che il trattamento di stenosi coronariche anche severe non affranchi il paziente stabile da successivi eventi sfavorevoli, ma al più lo liberi per un certo periodo di tempo dai sintomi.

La maggioranza di soggetti con angina stabile è a basso rischio (mortalità cardiovascolare annua <1%) e negli ultimi anni non si è mai concretizzata l'evidenza della supremazia delle strategie interventistiche sull'approccio terapeutico selettivamente invasivo; secondo le conclusioni del recente trial COURAGE, un trattamento inizialmente conservativo in pazienti stabili potrebbe essere strategicamente vantaggioso. È allora cruciale stabilire in quali pazienti stabili la rivascolarizzazione, oltre ad offrire vantaggi in termini di controllo dei sintomi, può avere un effetto prognostico favorevole e in quali la rivascolarizzazione sarà solo rimandata di qualche tempo, stante comunque l'oggettiva inadeguatezza della terapia medica ottimale.

Non esistono studi di randomizzazione tra iter diagnostico sistematicamente o selettivamente invasivo nel paziente con cardiopatia ischemica stabile, ed in assenza di solidi indizi scientifici che possano giustificare un utilizzo preventivo della coronarografia ed eventualmente della rivascularizzazione nel paziente stabile, le attuali linee guida internazionali riconoscono una indicazione di classe I alla coronarografia solo nei pazienti persistentemente sintomatici nonostante la piena terapia medica e in quelli giudicati ad alto rischio di eventi al follow-up. Nella già ben definita categoria di pazienti ad alto rischio per la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia e/o test ergometrico fortemente positivo, crediamo possano essere inclusi i pazienti con dimostrazione di estesa area di miocardio ischemizzabile, sintomatico e non, o con persistente ischemia dopo terapia ottimale, medica o meccanica.

Parole chiave: Angina stabile; Cardiopatia ischemica; Coronarografia.

Bibliografia

1. Fox K, Garcia MA, 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.
2. 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). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
3. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
4. Poole-Wilson PA, Voko Z, Kirwan BA, de Brouwer S, Dunselman PH, Lubsen J, for the ACTION Investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1928-35.
5. http://www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/world-congress2006/Marco_FP2532/
6. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, et al, for the CARDIO-ARIF Registry Investigators. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006; 27: 1054-60.
7. Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 2007; 28: 1559-65.
8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
9. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of pre-catheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 661-9.
10. 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: 10-6.
11. 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: 70-6.
12. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al, for the 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.
13. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, 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: 1082-9.
14. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al, for the Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME) Investigators. 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.
15. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
In pazienti con cardiopatia ischemica stabile un approccio inizialmente invasivo con rivascularizzazione percutanea non riduce il rischio di morte, infarto miocardico ed eventi cardiovascolari maggiori quando si sommi ad una terapia medica ottimizzata.
17. Diamond GA, Kaul S. COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1604-9.
Il trial COURAGE riletto dal cardiologo clinico, che sottolinea come una iniziale strategia di "wait and see" nell'angina stabile sia giustificata e soprattutto come una terapia medica ottimale sia da perseguire quale obiettivo prioritario.
18. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82: 1629-46.
19. Hubbard BL, Gibbons RJ, Lapeyre AC 3rd, Zinsmeister AR, Clements IP. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters. *Arch Intern Med* 1992; 152: 309-12.
20. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-53.
21. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-7.
La rivascularizzazione mostra un impatto prognostico favorevole rispetto alla sola terapia medica nei pazienti con estensione moderato-severa di ischemia inducibile allo stress imaging radionucleare, determinando un chiaro beneficio di sopravvivenza nei soggetti a rischio elevato (anziani, donne, diabetici).
22. Pijls N, 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.
23. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous

- coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
24. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
 25. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164-71.
 26. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1840-5.
 27. Picano E. Prognosi. *Ecocardiografia da stress*. Edizione italiana. Milano: Sprinter-Verlag Italia, 2004: 239-51.
 28. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al, for the COURAGE Investigators. 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.
Nel sottogruppo di pazienti del COURAGE che venivano indagati con test nucleare di ischemia inducibile prima e dopo la randomizzazione, la rivascolarizzazione **aggiunta alla terapia medica otteneva una maggiore riduzione del carico ischemico rispetto alla sola terapia medica; una riduzione significativa (estensione >5%) di ischemia inducibile ha avuto un favorevole rilievo prognostico.**
 29. 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.
 30. Marcassa C, Galli M, Baroffio C, Campini R, Giannuzzi P. Ischemic burden in silent and painful myocardial ischemia: a quantitative exercise sestamibi tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 948-54.
 31. Kaski JC. Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. *Ital Heart J* 2000; 1: 21-5.
 32. Ambrose JA, Fuster V. The risk of coronary occlusion is not proportional to the prior severity of coronary stenoses. *Heart* 1998; 79: 3-4.
 33. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1598-603.
Il trial COURAGE riletto dal cardiologo interventista, che punta il dito sulla consistente quota di rivascolarizzazioni incomplete e avanza notevoli riserve circa l'applicabilità nella pratica clinica generale della terapia medica così come utilizzata nel COURAGE.
 34. EUROASPIRE uninspiring: Obesity and smoking wipe out any gains. <http://www.theheart.org/article/808687.do>.