

La rivascularizzazione coronarica multivasale. Quando la rivascularizzazione incompleta può rappresentare un'opzione terapeutica

Fabrizio Ugo, Emilia Solinas, Diego Ardissino

U.O. Cardiologia, Dipartimento del Cuore, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Key words:
Myocardial
revascularization;
Percutaneous coronary
intervention.

Scientific evidence that prognosis of patients with ischemic heart disease, treated by either surgery or percutaneous revascularization, is similar, has led interventional cardiologists to search for an aggressive approach in percutaneous revascularization of patients with multivessel disease. It is still matter of debate which strategy is preferable between pursuing complete revascularization or performing revascularization of the culprit vessel and later of the other vessels.

According to American and European guidelines for percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndromes with ST-segment elevation and multivessel disease, primary angioplasty should only be directed to the infarct-related artery (culprit vessel), with decision about PCI of non-culprit lesions guided by objective evidence of residual ischemia at later follow-up. PCI should not be performed in a non-infarct-related artery at the time of primary angioplasty in patients without hemodynamic impairment.

In patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation the decision to perform either culprit vessel or complete revascularization can be made on individual basis; in patients with favorable anatomy, the competent practitioner can perform either single or multivessel PCI with a high likelihood of success and low risk of morbidity and mortality.

The endothelial dysfunction induced by coronary angioplasty, the occurrence of post-procedural infarction and contrast-induced nephropathy, the X-ray exposure, the problem of the informed consent, the procedural costs are aspects that strongly support a strategy based on staged revascularization when appropriate.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-4): 36S-46S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Ugo

U.O. di Cardiologia
Dipartimento del Cuore
Azienda Ospedaliero-
Universitaria
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
ugo.fabrizio@libero.it

Introduzione

La dimostrazione scientifica che la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica, sottoposta a rivascularizzazione chirurgica o percutanea, è sostanzialmente simile, ha spinto i cardiologi interventisti a ricercare una sempre maggiore "aggressività" nella rivascularizzazione percutanea dei pazienti con coronaropatia multivasale.

Un settore che richiede ancora forti investimenti di ricerca è quello della modalità di trattamento della coronaropatia multivasale. Se sia preferibile una sola procedura che affronti la rivascularizzazione di più arterie coronarie o la rivascularizzazione di una lesione alla volta è ancora oggetto di ampia discussione. Finché non ci saranno dati metodologicamente corretti e raccolti in una serie sufficientemente ampia che valutino l'efficacia e la sicurezza di una singola procedura su diversi vasi o più procedure su singolo vaso, il giudizio dell'emodinamista e la sua esperienza resteranno i fattori principali che influenzano la scelta.

Fisiopatologia del circolo coronarico

Dalla fisiopatologia cardiovascolare si sa che una lesione aterosclerotica significativa ($\geq 70\%$) determina un aumento delle resistenze al flusso nel vaso epicardico (Figura 1). In risposta all'abbassamento della pressione di perfusione e del flusso nel letto vascolare distale, le arteriole precapillari si dilatano al fine di mantenere un soddisfacente flusso basale per un adeguato apporto di ossigeno al miocardio. La perdita di energia, data dal flusso che da laminare si trasforma in turbolento a livello della stenosi, determina una riduzione della pressione a valle della stenosi e si viene quindi a creare un gradiente pressorio tra il tratto prossimale dell'arteria (pre-stenotico) e il tratto di vaso a valle (post-stenotico). La pressione diminuisce o il gradiente aumenta con l'aumentare del flusso coronarico^{1,2}.

Esiste, quindi, una soglia assoluta di pressione di perfusione miocardica post-stenotica al di sotto della quale un'ischemia miocardica può essere facilmente indotta.

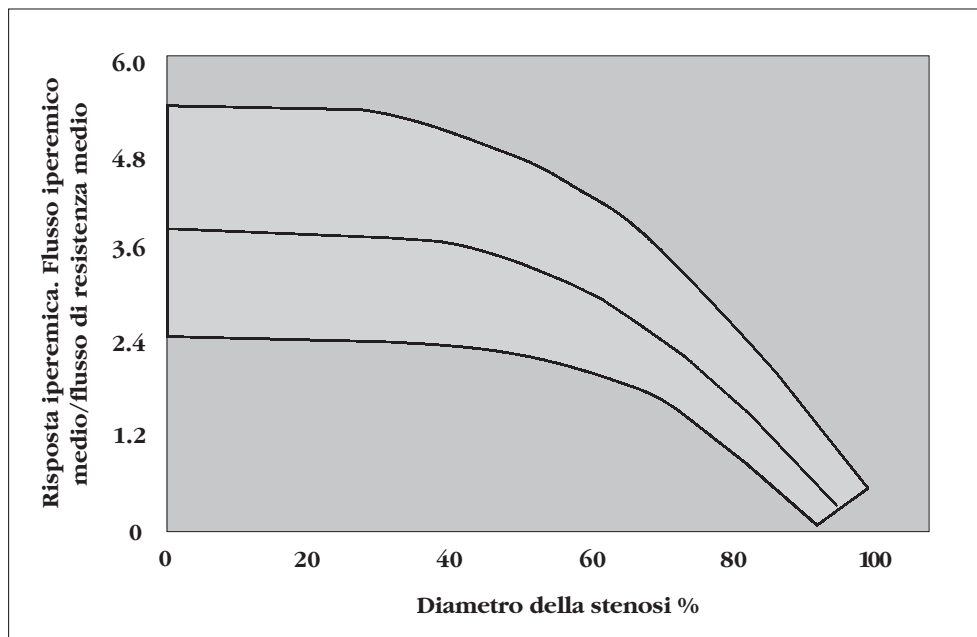


Figura 1. Riserva di flusso coronarico.

Tuttavia, i presupposti fisiopatologici che attribuivano alla severità della stenosi di una placca una correlazione diretta con il flusso nell'arteria epicardica e, quindi, con l'infarto, sono stati rivisitati e ridefiniti e oggi si può affermare che aterosclerosi coronarica non significa cardiopatia ischemica.

La dimostrazione scientifica classica di tale assunzione è stata data da Ambrose et al.³ che hanno studiato 38 pazienti i quali sono stati sottoposti a due procedure di coronarografia. Di questi, 23 pazienti (gruppo I) avevano avuto un infarto miocardico tra il primo e il secondo esame e 15 pazienti (gruppo II) avevano presentato una o più nuove occlusioni totali nella seconda seduta senza accusare infarto.

Nel gruppo I la percentuale media della stenosi (all'atto della prima angiografia), a livello di quella che poi è stata l'arteria responsabile dell'infarto al riesame, è stata significativamente più bassa rispetto alla percentuale media di stenosi nelle lesioni che susseguentemente hanno mostrato occlusione totale nel gruppo II (48 vs 73.5%, $p < 0.05$). Nell'arteria responsabile dell'infarto del gruppo I solo 5 (22%) su 23 lesioni erano inizialmente $> 70\%$, al contrario nel gruppo II 11 (61%) di 18 lesioni che sono progredite ad occlusione totale erano inizialmente $> 70\%$ ($p < 0.01$).

Inoltre, nel gruppo I, i pazienti che hanno sviluppato un infarto Q avevano all'angiografia iniziale una malattia ancora minore nell'arteria responsabile dell'evento acuto (34%) rispetto ai pazienti che hanno sviluppato un infarto non Q (80%).

Questo studio ha mostrato come l'infarto miocardico frequentemente si sviluppa da una lesione giudicata non severa all'angiografia e molti pazienti che subiscono un infarto miocardico acuto presentano all'antece-

dente angiografia delle lesioni $< 50\%$ sull'arteria responsabile dell'infarto. Addirittura il 13% dei pazienti che ha subito un infarto aveva all'angiografia antecedente un quadro angiografico normale. Tousoulis et al.⁴ hanno confermato l'inaccuratezza della severità delle stenosi nel predire l'evoluzione verso l'infarto miocardico acuto, sottolineando come la complessità fosse la caratteristica più frequentemente riscontrabile negli angiogrammi pre-evento acuto.

La revisione della letteratura e soprattutto l'attenta lettura degli studi recenti evidenziano che la maggior parte degli eventi ischemici acuti è attribuibile ad un'instabilizzazione di lesioni epicardiche emodinamicamente non significative. Viceversa le stenosi critiche sono meno frequentemente responsabili di eventi cardiaci maggiori. In termini probabilistici, la probabilità di un evento coronarico acuto non è conseguenza unica e diretta del grado di stenosi, ovvero delle dimensioni della placca⁵.

Sulla base di studi di anatomia microscopica, si è osservato che la maggior parte degli eventi coronarici acuti origina da placche aterosclerotiche con caratteristiche morfologiche di instabilità: nucleo ampio e contenuto in un involucro fibroso sottile, il "cappuccio", povero di strutture di sostegno (collagene), ma infiltrato da macrofagi e linfociti che tendono ad indebolirne ulteriormente la tenuta e a facilitarne la fuoriuscita del contenuto interno⁶⁻⁸. Queste placche particolarmente propense alla fissurazione sono definite "vulnerabili" o "instabili".

L'evento coronarico acuto è precipitato dalla rottura del cappuccio fibroso, con esposizione del contenuto della placca all'interno del torrente ematico, cui segue afflusso di piastrine e formazione di un trombo superficiale; questo, in alcuni casi, è seguito dalla forma-

zione di un trombo “rosso”, più o meno protrudente nel lume vascolare, costituito da un agglomerato di fibrina ed emazie⁹.

Studi di aterectomia e autoptici hanno documentato che, come per alcuni pazienti con placche stabili, le placche instabili sono caratterizzate da un'attiva infiammazione del cappuccio fibroso concentrato nel sito della rottura di placca^{10,11}.

L'infiammazione del cappuccio fibroso può originare da processi sistemici e in tal modo condizionare placche aterosclerotiche coronariche in un pattern molto più diffuso¹²⁻¹⁴.

Gli eventi acuti in presenza di malattia coronarica possono, almeno in alcuni pazienti, riflettere processi fisiopatologici diffusi, che portano ad un'instabilizzazione multifocale di placca con instabilizzazione clinica^{15,16}.

È stato documentato come, in pazienti con infarto miocardico acuto, siano presenti all'angiografia coronarica diverse placche vulnerabili in segmenti non responsabili dell'evento acuto (segmenti non colpevoli). Pazienti con infarto miocardico hanno nell'87% dei casi due o più placche vulnerabili in segmenti non colpevoli¹⁷.

Inoltre, in uno studio¹⁸ in cui sono stati confrontati pazienti con infarto miocardico acuto che presentavano patologia monovasale o multiple placche complesse, si è visto, con valori statisticamente significativi, come ad 1 anno di distanza dall'evento acuto l'occorrenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori (reangioplastica, bypass aortocoronarico, recoronarografia, reinfarto, angioplastica su vaso non colpevole) siano di gran lunga inferiori in chi aveva una patologia monovasale.

Oggi, il concetto di placca vulnerabile, che si instabilizza sotto la spinta di determinanti intrinseci della placca e sistemici, è stato esteso in senso lato all'intero paziente introducendo così la figura del “paziente instabile”, un soggetto che, per predisposizione personale o per altri fattori che portano ad un'esaltazione dei processi infiammatori e trombotici generalizzati, si trova in una condizione di aumentato rischio per un evento acuto in presenza di malattia coronarica.

Limiti di una rivascolarizzazione oltre la necessità

È ancora oggetto di investigazione se sia preferibile un trattamento di ripercussione aggressivo multivasale (sia nell'ambito della stessa seduta sia in sedute differite) o se il solo trattamento della lesione colpevole sia associato ad una prognosi migliore in termini di mortalità e morbilità.

Usualmente viene definita con il termine di rivascolarizzazione completa una dilatazione di tutte le lesioni con stenosi $\geq 70\%$ e la frequenza con cui questo si ottiene dipende dall'estensione della malattia coronarica.

Altre cause che determinano una rivascolarizzazione incompleta sono date, oltre che dalle caratteristiche angiografiche della lesione, anche dalla scelta e dall'e-

sperienza dell'operatore che decide se trattare o meno quella lesione.

Un percorso decisionale, volto all'esecuzione di una rivascolarizzazione completa, deve anche considerare i limiti che questo tipo di approccio comporta e l'occorrenza di possibili complicanze procedurali.

Disfunzione del vaso rivascolarizzato

A rigore di logica, in un paziente con malattia coronarica multivasale, il trattamento di tutte le lesioni nell'ambito di una stessa procedura dovrebbe rappresentare la migliore strategia di rivascolarizzazione ed essere associato ad una migliore prognosi.

La terapia ripercussiva è considerata angiograficamente ottimale quando si ottiene un flusso TIMI 3 dopo angioplastica sul vaso colpevole¹⁹. Tuttavia, anche quando si ottiene tale risultato, alcuni pazienti presentano una ripercussione subottimale a livello del tessuto miocardico^{20,21}.

L'angioplastica coronarica rappresenta una manovra invasiva che genera un elevato stress sulla parete vascolare. L'evoluzione tecnologica, che ha introdotto l'uso ormai quotidiano degli stent nella rivascolarizzazione miocardica percutanea, ha comportato anche il loro vasto impiego nel trattamento della patologia multivasale.

La disfunzione endoteliale indotta dall'uso del solo pallone durante angioplastica percutanea sembra molto più severa nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con impianto di stent a 6 mesi di follow-up rispetto all'uso di solo pallone o aterectomia direzionale. I meccanismi principalmente coinvolti nella genesi di questo meccanismo sembra che siano determinati da un danno più importante sulla parete²².

È stato notato, tramite la misurazione della riserva di flusso coronarico, che in alcuni pazienti, soprattutto in coloro gravati da alterazioni microvascolari (diabete mellito, infarto/ischemia miocardica), un vaso sottoposto ad angioplastica con solo pallone e maggiormente con impianto di stent possa non essere funzionalmente attivo nell'immediato^{23,24}.

Il cardiologo interventista che si accinge ad eseguire una procedura di rivascolarizzazione multivasale, nell'ambito di una sola seduta, deve considerare che la rivascolarizzazione di più vasi contemporaneamente può non essere associata ad un miglioramento della perfusione miocardica ed esporre il paziente ad un rischio di morte periprocedurale aumentato.

Infarto miocardico periprocedurale

Lo studio CAVEAT (Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy) aveva dimostrato per la prima volta, in un largo trial prospettico, che l'incidenza di infarto miocardico periprocedurale, utilizzando criteri più accurati e sensibili, era maggiore di quello che si

considerava come tale. Dal registro medico la frequenza di infarto era del 3% per l'angioplastica e del 6% per l'aterectomia.

Tramite il dosaggio laboratoristico della creatinina (CK) e della CK-massa (CK-MB), considerando come infarto periprocedurale un aumento di 3 volte le CK-MB basali, si è visto che l'incidenza di infarto periprocedurale era dell'8% per l'angioplastica con pallone e del 19% per l'aterectomia direzionale²⁵.

L'uso della scintigrafia miocardica in pazienti che sono stati sottoposti ad aterectomia rotazionale ha documentato la presenza di difetti di perfusione intraprocedurale malgrado una mancanza di prova enzimatica di necrosi miocardica periprocedurale²⁶. L'incidenza di necrosi miocardica periprocedurale è ancora più alta se si considera un indicatore molto più sensibile, la tropoina (I o T). Con questo test^{27,28}, l'incidenza di una relativa necrosi in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica è compresa tra il 30 e il 40%. Ciò suggerisce che l'embolizzazione è straordinariamente comu-

ne e che una grande minoranza di pazienti realmente accusa un certo danno miocitario misurabile. Forse la maggior parte dei pazienti ha in effetti embolizzazione, ma questa non porta necessariamente ad un danno in quanto o le particelle di placca che embolizzano sono poche o vi è una risposta adattativa a tale processo.

È stato visto che le complicanze periprocedurali, il numero di lesioni trattate, la presenza di vasculopatia periferica, la presentazione clinica (sindromi coronariche acute), il tempo di scopia e l'età del paziente, principalmente intervengono nel conferire un aumentato rischio di infarto periprocedurale (Tabella 1).

Cavallini et al.²⁹ hanno dimostrato che la mortalità a due anni di distanza era significativamente più alta in pazienti con aumento delle CK-MB rispetto a quelli senza (7.2 vs 3.8%; odds ratio = 1.9; intervallo di confidenza 95% 1.3-2.8; p < 0.001). Un'analisi multivariata ha indicato che il valore di picco di CK-MB ha predetto indipendentemente il rischio di morte con un rapporto lineare tra esso e la probabilità aggiustata di morte (Figura 2).

Tabella 1. Predittori di morte a 2 anni.

| Variabile | OR aggiustato (IC 95%) | p |
|------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| Insufficienza renale cronica (sì vs no) | 2.29 (1.32-3.95) | 0.003 |
| Insuccesso angiografico di una procedura* (sì vs no) | 2.13 (1.14-3.96) | 0.017 |
| Vasculopatia periferica (sì vs no) | 1.78 (1.14-2.77) | 0.010 |
| Diabete mellito (sì vs no) | 1.50 (1.01-2.23) | 0.045 |
| Età (per anno) | 1.07 (1.05-1.10) | < 0.001 |
| CK-MB picco (per unità) | 1.04 (1.01-1.07) | 0.009 |
| Frazione di eiezione (per diminuzione di 1%) | 1.03 (1.01-1.04) | < 0.001 |
| Bypass aortocoronarico precedente (sì vs no) | 1.47 (0.91-2.369) | 0.109 |
| NSTEMI (sì vs no) | 1.31 (0.90-1.91) | 0.155 |
| Patologia multivasale | 1.148 (0.79-1.665) | 0.467 |

CK = creatininasasi; IC = intervallo di confidenza; NSTEMI = infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; OR = odds ratio. * un lume coronarico residuo > 50% oppure un flusso TIMI < 3 in una lesione coronarica trattata.

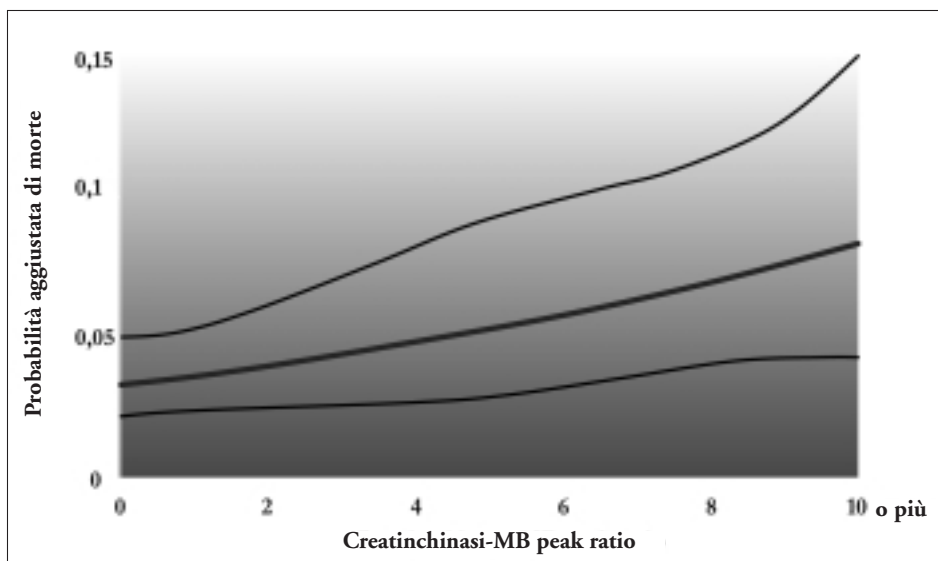


Figura 2. Infarto miocardico acuto durante angioplastica coronarica.

Al contrario la mortalità a 2 anni di distanza non è stata maggiore nei pazienti che hanno avuto un aumento di valori di troponina I postprocedurali e la determinazione laboratoristica di tale parametro non fornisce nessuna informazione prognostica aggiuntiva rispetto a quella data dai valori di CK-MB.

Nefropatia indotta dal mezzo di contrasto

Le due teorie principali, basate in gran parte sugli studi su animali da laboratorio, attribuiscono alla vasocostrizione renale e all'effetto tossico diretto del mezzo di contrasto i meccanismi primariamente coinvolti nel determinare un'insufficienza renale da mezzo di contrasto³⁰⁻³². La vasocostrizione renale è un fenomeno abbastanza frequente; è mediato in parte dal rilascio, contrasto-indotto, di endotelina e adenosina tramite alterazioni dell'ossido nitrico e in parte dall'aumento dell'osmolarità intrinseca al contrasto utilizzato. Danni renali tossici possono provocare insulti a livello tubulare che portano alla generazione di radicali liberi dell'ossigeno, che sono considerati importanti modulatori del flusso

ematico renale e del grado di filtrazione glomerulare^{33,34}.

Iakovou et al.³⁵ hanno confrontato diverse variabili come il decesso intraospedaliero, il decesso ad 1 anno, la necessità di emodialisi, e altri eventi cardiovascolari avversi in pazienti che hanno sviluppato insufficienza renale indotta oppure no. Si è notato, con valori statisticamente significativi, che tutti gli eventi cardiovascolari avversi considerati sono notevolmente aumentati in chi ha avuto un rialzo della creatinina postprocedurale (Tabella 2). Questo sta ad indicare che la nefropatia non è solamente un evento acuto, ma predispone ad outcome clinici sfavorevoli.

Nello studio condotto da Briguori et al.³⁶ si è identificato un volume di 140 ml come migliore valore cut-off nel predire l'occorrenza di nefrotossicità associata a mezzo di contrasto (Figura 3). Questi dati suggeriscono la necessità di limitare la quantità di contrasto utilizzata quando si tratta di pazienti con funzionalità renale alterata. In particolare, eseguire delle angioplastiche *ad hoc*, favorire una procedura "staged" o in più sedute può rappresentare un'importante strategia nel prevenire la nefrotossicità indotta da mezzo di contrasto in pazienti ad alto rischio.

Tabella 2. Prognosi dei pazienti con nefropatia indotta da mezzo di contrasto (CIN).

| Outcome | Pazienti con CIN | Pazienti senza CIN | p |
|-----------------------------------------------|------------------|--------------------|---------|
| Mortalità ospedaliera (%) | 4.7 | 0.9 | 0.0003 |
| Mortalità ospedaliera per cause cardiache (%) | 2.3 | 0.7 | 0.07 |
| Mortalità ospedaliera per altre cause (%) | 2.4 | 0.2 | 0.004 |
| Degenza ospedaliera (giorni) | 9.6 ± 7.2 | 4.9 ± 6.4 | < 0.001 |
| Degenza in terapia intensiva (giorni) | 2.3 ± 4.4 | 0.6 ± 1.8 | < 0.001 |
| Necessità di emodialisi | 12% | 0 | < 0.001 |
| Mortalità ad 1 anno | 32.3% | 13.9 | < 0.001 |

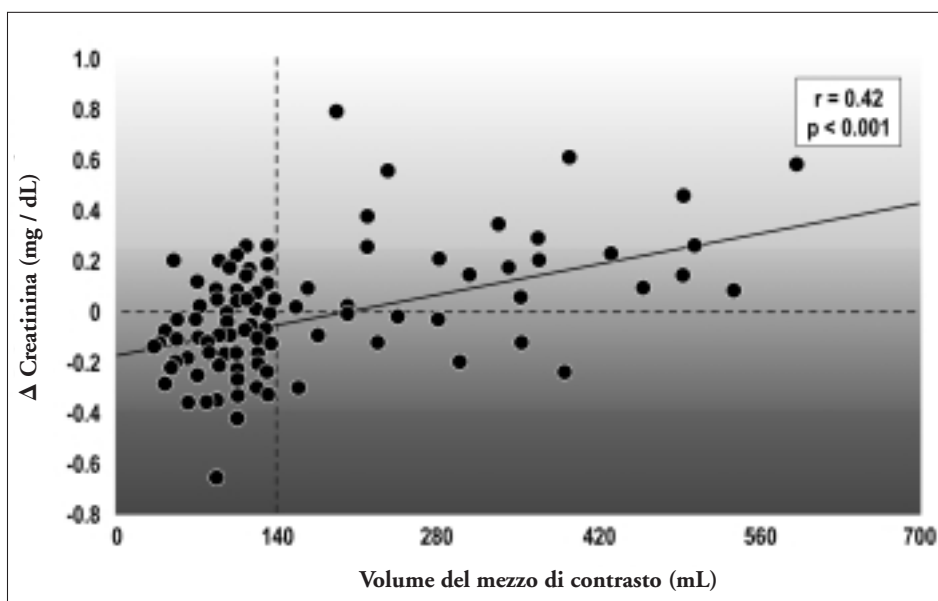


Figura 3. Volume del mezzo di contrasto e nefropatia indotta dal mezzo di contrasto.

Il consenso informato

Il consenso informato rappresenta un atto medico-legale estremamente importante che testimonia che il paziente è stato debitamente ed esaurientemente informato sulla procedura a cui dovrà essere sottoposto e sui possibili rischi ad essa connessi. Esso acquista notevole importanza a seconda della procedura cui il paziente viene sottoposto; infatti, è molto più importante e difficilmente ottenibile informare il paziente sui rischi aumentati e connessi ad una procedura di rivascolarizzazione multivasale.

Quando un paziente, al momento della prima coronarografia, si trova di fronte ad una diagnosi di malattia coronarica diffusa non è nelle migliori condizioni per poter valutare serenamente la propria situazione e soprattutto ciò che l'operatore gli prospetta come possibili soluzioni per la rivascolarizzazione. La condizione di sedoanalgesia, seppur lieve, unitamente allo stress psicofisico vissuto da un paziente in sala emodinamica, non facilitano sicuramente una scelta ben ponderata.

In molte occasioni, soprattutto quelle che riguardano lo stato di salute, ogni persona vorrebbe poter essere informata per poter prendere una decisione, magari in presenza dei familiari che offrirebbero il loro sostegno morale e parteciperebbero attivamente nella scelta del migliore approccio terapeutico che il medico intende adottare.

Nel momento della scoperta di una patologia coronarica multivasale, una rivascolarizzazione completa nell'ambito di una stessa seduta non pone il paziente nelle migliori condizioni per poter effettuare una valutazione completa ed esauriente della procedura a cui sta per sottoporsi.

Esposizione alle radiazioni ionizzanti

Diversi studi si sono occupati di valutare il rischio radiologico che comporta un esame che utilizzi le radiazioni ionizzanti e il problema dell'esposizione a queste non è mai stato così attuale. Oltre a predisporre all'insorgenza di neoplasie, per quanto piccola possa essere la dose di radiazione erogata dall'apparecchio radiografico, dati sperimentali ed epidemiologici suggeriscono che nei soggetti irradiati si verifica un accorciamento della vita di qualche giorno o settimana.

Ma se il rischio di contrarre tumore da raggi è minimo in termini individuali, su scala sociale la sovraesposizione della popolazione alle radiazioni ionizzanti diventa un problema rilevante. Si stima che una radiografia al torace sia responsabile di circa 5-8 casi di nuova neoplasia per milione di esami, una coronarografia ne sia responsabile per 280 casi su milione di esami.

Il tempo di esposizione alle radiazioni ionizzanti è un parametro estremamente importante di quantificazione del rischio. Il tempo medio di esposizione duran-

te un esame coronarografico normale è di circa 5-10 min, ma se a questo si aggiunge una procedura di angioplastica semplice il tempo raddoppia.

Se si considera la patologia coronarica multivasale, il tempo di esposizione alle radiazioni ionizzanti è fortemente condizionato dal tipo di rivascolarizzazione che si intende eseguire. Un approccio di rivascolarizzazione completo può anche portare ad un'esposizione di 45 min e oltre nell'ambito di una stessa seduta.

Una strategia basata su più sedute porta ad un tempo di esposizione totale che è dato dalla somma di tutti i tempi parziali delle singole sedute e anch'esso è stimabile intorno ai 45-50 min, ottenendo un dato quindi sovrapponibile. Ciò che non risulta essere sovrapponibile è il rischio determinato dai due tipi di approccio, in quanto una procedura di rivascolarizzazione incompleta e in più tempi porta a dilazionare la dose di radiazioni assorbita.

Carico di lavoro per il paziente e per l'operatore

Un approccio di rivascolarizzazione completo si configura come una procedura lunga e indaginosa che comporta un notevole sacrificio sia da parte del paziente che viene sottoposto a tale atto sia da parte dell'operatore che la deve eseguire.

Il carico di lavoro a cui è sottoposto un cardiologo interventista è fortemente correlato al numero di angioplastiche che intende eseguire e ciò comporta anche il fatto di dover mantenere per un tempo più lungo e senza sosta il camice piombato radioprotettivo.

Il paziente che subisce una rivascolarizzazione completa è costretto a mantenersi immobile e collaborante per un tempo più lungo e ciò non è sempre facilmente ottenibile, soprattutto quando ci si trova di fronte ad un paziente che accusa dolore in quel momento o con disorientamento psichico.

L'operatore deve considerare che sulla scorta di tali considerazioni, in molte occasioni un approccio in più sedute è la cosa migliore da fare.

Considerazioni economiche

Un'analisi dei costi, in termini economici, di un approccio di rivascolarizzazione completa o incompleta nell'ambito della malattia coronarica multivasale, è stata presa in considerazione nello studio condotto da Ijsselmuiden et al.³⁷. Dallo studio si evince che un basso consumo di materiali nel gruppo dei soggetti rivascolarizzati incompletamente si è associato a bassi costi procedurali con una spesa media di circa 5784 vs 7315 Euro ($p < 0.001$) nel gruppo dei soggetti che avevano ricevuto una rivascolarizzazione completa.

In Europa il costo di un bypass aortocoronarico si aggira intorno ai 13 000 Euro, mentre un'angioplastica

varia tra 4000 e 5000 Euro e il costo medio di una degenza ospedaliera è di circa 650 Euro/die.

Alla luce di questi dati sembrerebbe evidente che il costo totale di una singola procedura completa e quello di una procedura incompleta e basata su più tempi (gravata da un aumentato numero di giorni di degenza) sia all'incirca sovrapponibile o addirittura minore per una singola procedura completa.

Tuttavia, il lavoro di Ijsselmuiden et al.³⁷ ha anche mostrato che l'occorrenza di restenosi intrastent era maggiore nei pazienti che avevano subito una rivascolarizzazione completa rispetto ai soggetti che avevano ricevuto una rivascolarizzazione incompleta e mirata (17.6 vs 7%).

Risultati degli studi nell'infarto miocardico acuto

In pazienti con patologia multivasale e infarto miocardico acuto, le strategie di riperfusione miocardica hanno tradizionalmente considerato l'esecuzione di rivascolarizzazione sulla sola arteria responsabile dell'infarto con una rivascolarizzazione differita e ischemia guidata sulla lesione non colpevole. Tuttavia, la strategia di rivascolarizzazione ottimale in questi pazienti rimane sconosciuta.

Dati sierologici mostrano che i marker dell'infiammazione della parete arteriosa sono persistentemente elevati dopo infarto miocardico e sono predittivi di recidiva di sindromi coronariche acute³⁸. In aggiunta, il flusso nelle arterie non colpevoli è significativamente diminuito al momento dell'infarto e il ripristino di un flusso normale in queste sembra essere di aiuto nel recupero della funzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico³⁹.

Esistono, quindi, presupposti biologici che indicano un possibile beneficio di una completa rivascolarizzazione in soggetti con infarto miocardico acuto. I primi lavori hanno suggerito che l'esecuzione di angioplastica primaria, diretta alla rivascolarizzazione dell'arteria responsabile dell'evento acuto con una strategia di rivascolarizzazione in seconda battuta delle lesioni non colpevoli, è associata ad un buon successo procedurale e una prognosi favorevole a lungo termine⁴⁰.

Una strategia aggressiva di rivascolarizzazione completa percutanea in pazienti con infarto miocardico è stata esaminata in piccoli studi retrospettivi. Yamane et al.⁴¹ hanno dimostrato che in 117 pazienti con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno o scompenso cardiaco congestizio, una rivascolarizzazione completa è stata associata ad un miglioramento a 6 mesi della frequenza di mortalità paragonato alla rivascolarizzazione incompleta (20 vs 50%). Tuttavia, i dati presenti in letteratura su tale argomento non supportano tali ipotesi confermando anzi che una procedura mirata alla rivascolarizzazione della sola arteria responsabile dell'infarto sia la migliore in termini di outcome clinici.

Allo scopo di stabilire quale poteva essere il migliore approccio in pazienti con infarto e associata malattia multivasale, Roe et al.⁴² hanno considerato in uno studio retrospettivo caso-controllo 79 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione completa durante l'angioplastica primaria o di salvataggio e 79 pazienti che hanno ricevuto rivascolarizzazione incompleta e legata solo all'arteria responsabile dell'infarto. Anche se non si è raggiunta la significatività statistica, il trend ha mostrato come l'endpoint composito e rivolto alla sola morte a 30 giorni di distanza sia peggiore nei pazienti con rivascolarizzazione completa. Lo stesso dato si ottiene anche in un follow-up di 6 mesi.

La rivascolarizzazione completa durante angioplastica in un infarto miocardico acuto, nonostante sia accompagnata da un ottimo successo procedurale, può essere associata ad un incremento del rischio di outcome clinici avversi rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione incompleta.

Il più importante studio sulla rivascolarizzazione completa vs l'incompleta in pazienti con infarto miocardico acuto (sebbene non randomizzato) è stato quello eseguito da Corpus et al.⁴³. In questo studio si sono considerati 820 pazienti con infarto miocardico. Di questi 506 che presentavano una patologia multivasale, 354 sono stati sottoposti ad angioplastica sull'arteria responsabile dell'infarto e 152 hanno avuto una rivascolarizzazione completa (26 angioplastica primaria sulla lesione responsabile dell'infarto più tutte le stenosi; 126 angioplastica primaria sulla lesione responsabile dell'infarto più tutto il resto in differita).

I risultati ad 1 anno mostrano come i pazienti con patologia multivasale rispetto ai pazienti con patologia monovasale abbiano una maggiore incidenza di reinfarto (5.9 vs 1.6%; $p = 0.003$), rivascolarizzazione (18 vs 9.6%; $p < 0.001$) ed eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) (31 vs 13%; $p < 0.001$).

Nei pazienti con patologia multifocale la rivascolarizzazione completa, rispetto alla rivascolarizzazione sulla sola arteria responsabile, è stata associata ad una maggiore frequenza di reinfarto (13 vs 2.8%; $p < 0.001$), rivascolarizzazioni (25 vs 15%; $p = 0.007$) e MACE (40 vs 28%; $p = 0.006$). Inoltre l'esecuzione di angioplastica multipla su più vasi si è configurata come un predittore indipendente di MACE ad 1 anno (odds ratio = 1.67; $p = 0.01$) (Figura 4).

Questi dati suggeriscono che la rivascolarizzazione angiograficamente guidata delle lesioni non responsabili dell'evento acuto in pazienti con infarto miocardico acuto è da differire in favore di un approccio meno aggressivo e che tratti quelle lesioni che effettivamente sono ischemizzanti.

Le linee guida europee e americane^{44,45} supportano questo concetto e stabiliscono che in pazienti con patologia multifocale l'angioplastica primaria dovrebbe essere diretta alla sola arteria responsabile dell'evento acuto e che la decisione di eseguire una angioplastica coronarica sulle lesioni non responsabili dell'infarto

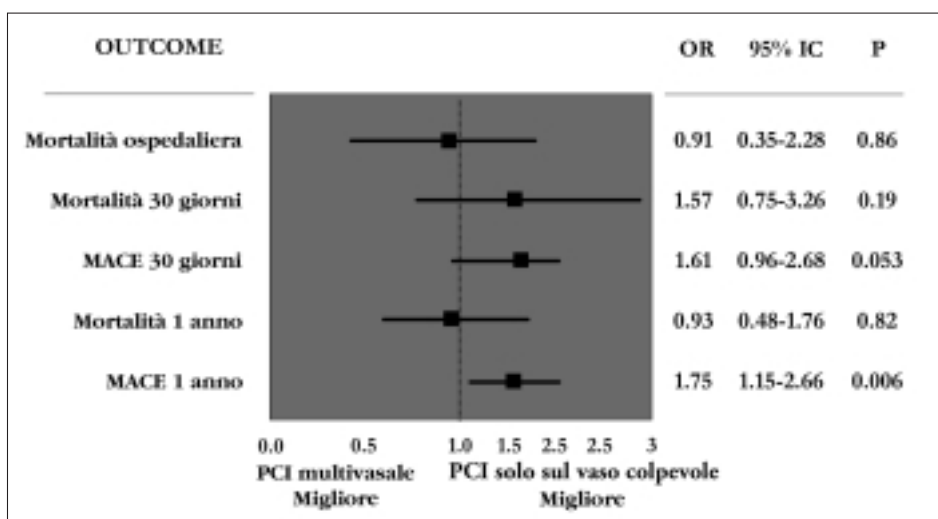


Figura 4. Angioplastica coronarica (PCI) mono- vs multivasale nell'infarto miocardico acuto. IC = intervallo di confidenza; MACE = eventi cardiaci avversi maggiori; OR = odds ratio.

deve essere guidata da un'oggettiva evidenza di ischemia residua al follow-up. Inoltre non è raccomandabile eseguire un'angioplastica a carico delle lesioni non colpevoli in pazienti senza compromissione emodinamica e disfunzione ventricolare sinistra. Questo consiglio si configura come una raccomandazione di classe III, livello di evidenza C.

Risultati degli studi nelle forme stabili e nelle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST

Ancora molto dibattuto è invece l'approccio alla rivascolarizzazione completa o legata solo al vaso colpevole nei pazienti con coronaropatia stabile o sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST. La letteratura che prende in considerazione il problema già a partire dagli anni '80 è ricca di dati discordanti che derivano da studi non randomizzati e condotti su una popolazione esigua e disomogenea (pazienti stabili e instabili). In effetti manca un'oggettiva prova di efficacia che la rivascolarizzazione completa sia la procedura migliore per questi pazienti e potrebbe anche essere svantaggiosa.

Alcuni lavori⁴⁶⁻⁴⁸ non randomizzati hanno mostrato un lieve aumento dell'incidenza di angina o la necessità di una rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con patologia multivasale che hanno ricevuto una rivascolarizzazione incompleta, rispetto a quelli affetti da malattia multivasale e rivascolarizzazione completa.

Non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di occorrenza di mortalità, reinfarto e la necessità di eseguire una nuova angioplastica⁴⁹.

Il rischio di complicazioni periprocedurali è intuitivamente cumulativo per il numero delle stenosi dilatate, tuttavia questo è difficile da stabilire con certezza.

Una procedura di rivascolarizzazione completa può quindi esporre il paziente ad un aumentato rischio nell'immediato, che è giustificato da un eventuale beneficio a lungo termine.

Cowley et al.⁵⁰ hanno studiato 339 pazienti che hanno eseguito un'angioplastica. Di questi una rivascolarizzazione completa, utilizzando la definizione standard (non stenosi residue > 50% in un vaso > 1.5 mm di diametro), è stata ottenuta solo nel 25% del totale. La sopravvivenza libera da eventi ad 1 anno di follow-up (morte, infarto miocardico, bypass aortocoronarico) nell'intera coorte è stata del 76.5%. Utilizzando la definizione standard, una completa rivascolarizzazione è stata associata maggiormente e negativamente (p = 0.003) con eventi cardiaci a lungo termine, anche dopo correzione statistica per gli effetti di altri correlati indipendenti di eventi. Stenosi moderate in coronarie di diametro > 1.5 mm servono una modesta porzione di miocardio e non sembrano necessitare una rivascolarizzazione per ottenere una buona prognosi a lungo termine con l'angioplastica. Sembra quindi che l'angioplastica in queste lesioni non sia giustificata, ad eccezione di quando vi sia una documentazione che queste causino un'angina che limiti lo stile di vita, e la definizione standard di rivascolarizzazione completa che si basa su dati angiografici appaia subottimale.

Frequentemente, non tutte le lesioni significative possono essere dilatate e ciò esita in una rivascolarizzazione incompleta. Nello studio condotto da Faxon et al.⁵¹ solo la metà dei pazienti con patologia coronarica multivasale è stata sottoposta ad una rivascolarizzazione completa proprio per l'impossibilità di ottenere un risultato angiografico ottimale postprocedurale. Lo studio, tuttavia, mostra che i risultati nell'immediato e ad 1 anno di distanza sono simili nel gruppo dei pazienti completamente rivascolarizzati e in quelli solo parzialmente ed entrambi i gruppi sono stati gravati da una

bassa incidenza di mortalità e morbilità. Dall'80 all'85% dei pazienti erano liberi da angina al follow-up. Questo, tuttavia, è stato ottenuto grazie all'alta incidenza di reangioplastica e bypass aortocoronarico in entrambi i gruppi.

In questo studio viene sottolineato come il determinante più importante sulla prognosi sembra non essere legato alla significatività angiografica della stenosi, quanto al suo significato funzionale nel determinare ischemia miocardica. Allo scopo di esaminare l'influenza del grado di rivascolarizzazione funzionale sulla prognosi, i pazienti con rivascolarizzazione incompleta sono stati arbitrariamente divisi in due gruppi: quelli la cui rivascolarizzazione era funzionalmente adeguata e quelli la cui rivascolarizzazione era inadeguata (in base alle caratteristiche angiografiche post-procedurali). I MACE (morte, reinfarto, reangioplastica) e l'occorrenza di angina sono stati simili nei due gruppi mentre una differenza significativa è stata trovata per l'aumentata necessità di eseguire un bypass aortocoronarico nel secondo gruppo sia in ospedale (18 vs 3%) sia ad 1 anno di follow-up (16 vs 0%; $p < 0.04$). Il dato sicuramente più interessante è quello ottenuto confrontando i pazienti con incompleta, ma funzionalmente adeguata rivascolarizzazione, con i pazienti rivascolarizzati completamente: la rivascolarizzazione completa non ha mostrato miglioramenti in termini di mortalità e morbilità rispetto ad una rivascolarizzazione incompleta, ma ben eseguita.

Questo studio enfatizza, quindi, la necessità di una corretta valutazione (tramite test di inducibilità di ischemia) del significato funzionale delle stenosi residue presenti in una rivascolarizzazione incompleta.

In un recente studio condotto da Ijsselmuiden et al.³⁷ su 209 pazienti, inviati per coronarografia elettiva e con patologia multivasale, si è osservato, seppure con valori non statisticamente significativi, che l'occorrenza di restenosi intrastent è stata maggiore nei pazienti che hanno subito una rivascolarizzazione completa rispetto ai pazienti con singolo stent nella lesione colpevole (17.6 vs 7.0%).

Allo stato attuale delle cose non si sono osservati chiari miglioramenti dati da un tipo di approccio rispetto all'altro e quindi la decisione di eseguire una rivascolarizzazione completa o di limitarla al solo trattamento del vaso responsabile rimane una decisione basata sulla scelta individuale dell'operatore.

Le linee guida europee e americane sull'angioplastica^{44,45} raccomandano che la decisione di eseguire una rivascolarizzazione del solo vaso colpevole o una rivascolarizzazione completa in pazienti che giungono all'attenzione medica per angina stabile o instabile, è una scelta individuale e operatore-dipendente. In presenza di un'anatomia favorevole un buon ed esperto operatore può eseguire l'una o l'altra procedura con una percentuale di successo molto alta e con rischio di mortalità e morbilità basso (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C).

Conclusioni

La strategia di rivascolarizzazione va quindi ben calibrata sul paziente che ci si trova a studiare. Sarebbe sbagliato considerare la patologia coronarica multivasale come una patologia a sé che necessiti di una ben precisa terapia. Questa va considerata in un contesto più ampio che non può prescindere da alcune considerazioni legate alla presentazione clinica (paziente stabile o paziente instabile), al rischio cardiovascolare del soggetto, alla presenza di comorbilità, al rischio periprocedurale che occorre in un paziente sottoposto ad una procedura lunga, indagativa su più vasi.

Infatti, mentre per i pazienti che si presentano con infarto miocardico acuto una rivascolarizzazione completa delle lesioni non colpevoli rappresenta una controindicazione, per i pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST o coronaropatia stabile si lascia molto spazio all'operatore che sulla scorta delle considerazioni precedenti decide, valutando il rapporto costo-beneficio, il miglior approccio terapeutico per quel paziente.

Riassunto

La dimostrazione scientifica che la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica, sottoposta a rivascolarizzazione chirurgica o percutanea, è sostanzialmente simile, ha spinto i cardiologi interventisti a ricercare una sempre maggiore "aggressività" nella rivascolarizzazione percutanea dei pazienti con coronaropatia multivasale.

Un settore che richiede ancora forti investimenti di ricerca è quello della modalità di trattamento della coronaropatia multivasale. Se sia preferibile una sola procedura che affronti la rivascolarizzazione di più arterie coronarie o la rivascolarizzazione di una lesione alla volta è ancora oggetto di ampia discussione. Finché non ci saranno dati metodologicamente corretti e raccolti in una serie sufficientemente ampia che valutino l'efficacia e la sicurezza di una singola procedura su diversi vasi o più procedure su singolo vaso, il giudizio dell'emodinamista e la sua esperienza resteranno i fattori principali che influenzeranno la scelta. Sarebbe sbagliato considerare la patologia coronarica multivasale come una patologia a sé e che necessiti di una ben precisa terapia.

La strategia di rivascolarizzazione va ben calibrata sul paziente che ci si trova a studiare e deve essere, quindi, considerata in un contesto più ampio che non può prescindere da alcune considerazioni legate alla presentazione clinica (paziente stabile o paziente instabile), al rischio cardiovascolare del soggetto, alla presenza di comorbilità, al rischio periprocedurale che occorre in un paziente sottoposto ad una procedura lunga, indagativa su più vasi.

Infatti, mentre per i pazienti che si presentano con infarto miocardico acuto una rivascolarizzazione completa delle lesioni non colpevoli rappresenta una controindicazione, per i pazienti con sindrome coronarica acuta o coronaropatia stabile si lascia molto spazio all'operatore che sulla scorta delle considerazioni precedenti decide, valutando il rapporto costo-beneficio, il migliore approccio terapeutico per quel paziente.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Rivascolarizzazione coronarica.

Bibliografia

1. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, et al. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 1974; 33: 87-94.
2. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 459-74.
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
4. Tousoulis D, Davies G, Crake T, Lefroy DC, Rosen S, Maseri A. Angiographic characteristics of infarct-related and non-infarct-related stenoses in patients in whom stable angina progressed to acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 382-88.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-8.
6. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
7. Kragler AH, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in the coronary arteries in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1991; 121: 210-1.
8. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 323-33.
9. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
10. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
11. Kovanene PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084-8.
12. Falk E, Shan PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
13. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
14. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
16. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after acute myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
17. Akasura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-8.
18. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-22.
19. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 666-71.
20. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implication of "no-reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-8.
21. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
22. Caramoni PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1675-9.
23. van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Lie KI. Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation* 1998; 98: 2133-40.
24. Kern MJ, Puri S, Bach RG, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation* 1999; 100: 2491-8.
25. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-7.
26. Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E, et al. Influence of a platelet GPIIb/IIIa receptor antagonist on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 998-1004.
27. Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al. Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 1998; 19: 112-7.
28. Reimers B, Lachin M, Cacciavillani L, et al. Troponin T, creatine kinase MB mass, and creatine kinase MB isoform ratio in the detection of myocardial damage during non-surgical coronary revascularization. *Int J Cardiol* 1997; 60: 7-13.
29. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al, for the Italian Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494-8.
30. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41: 1408-15.
31. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
32. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44: 1217-23.
33. Hughes AK, Stricklett PK, Padilla E, Kohan DE. Effect of reactive oxygen species on endothelin-1 production by human mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 49: 181-9.
34. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 117-23.
35. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18-22.

36. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
37. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J* 2004; 148: 467-74.
38. Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001; 103: 3062-8.
39. Gregorini L, Marco J, Kozanova M, et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 482-90.
40. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Results of primary angioplasty for acute myocardial infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1089-96.
41. Yamane M, Inoue S, Yokozuka H. Complete versus incomplete revascularization for acute myocardial infarction with Killip class III or IV subsets. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 320A.
42. Roe MT, Cura FA, Joski PS, et al. Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 170-3.
43. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 493-500.
44. 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.
45. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines): executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
46. Vandormael MG, Chaitman BR, Ischinger T, et al. Immediate and short-term benefit of multilesion coronary angioplasty: influence of degree of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 983-91.
47. Mabin TA, Holmes DR, Smith HC, et al. Follow-up clinical results in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 71: 754-60.
48. Samson M, Meester HJ, De Feyter PJ, Strauss B, Serruys PW. Successful multiple segment coronary angioplasty: effect of completeness of revascularization in single-vessel multilesions and multivessels. *Am Heart J* 1990; 120: 1-12.
49. Kornowsky R, Mehran R, Satler LF, et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 420-6.
50. Cowley MJ, Vandermael M, Topol EJ, et al. Is traditionally defined complete revascularization needed for patients with multivessel disease treated by elective coronary angioplasty? Multivessel Angioplasty Prognosis Study (MAPS) Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1289-97.
51. Faxon DP, Ghalilli K, Jacobs AK, et al. The degree of revascularization and outcome after multivessel coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992; 123: 854-9.