

Timing e modalità dei controlli dopo sindrome coronarica acuta trattata con rivascularizzazione: alcune riflessioni

Alessandra Menegato, Michele Galli

Monaldi Arch Chest Dis 2006; 66: 142-146.

Dipartimento Cardiologico, ASL6 Livorno.

*... Perché i discorsi se li porta via il vento...
(detto livornese)*

L'argomento, di fatto il *cuore* della attività cardiologica quotidiana valutativa, è estremamente complesso e tutt'altro che definito: a fronte delle numerose, limitate esperienze locali, vi è di fatto una modesta evidenza scientifica a cui ricondursi. Qualche anno fa il Registro Internazionale Multicentrico ROSETTA [1], al fine di stabilire quale valutazione funzionale e a che distanza fosse effettuata dopo una rivascularizzazione coronarica, aveva raccolto l'esperienza di 13 centri in 5 paesi occidentali relativa a 800 pazienti trattati con angioplastica, in oltre il 50% dei quali effettuata a seguito di una sindrome coronarica acuta (SCA). Il registro aveva evidenziato che solo nel 60% dei pazienti veniva effettuata una valutazione funzionale, prevalentemente di tipo ergometrico; il timing delle valutazioni funzionali era estremamente disperso nei primi 6 mesi, sebbene la maggior parte dei test valutativi fosse stata effettuata precocemente (<1 mese) rispetto all'evento iniziale.

Altra importante "non evidenza" documentata nel Registro ROSETTA era l'assenza di relazione tra modalità operative e domanda clinica: in altri termini, i test erano effettuati indipendentemente dai presupposti e dal quesito nel singolo paziente.

Cosa suggeriscono le Linee Guida? A complicare ulteriormente l'argomento concorre sicuramente la mancanza di Linee Guida chiare e concordi nelle indicazioni. Per esempio, le Linee Guida AHA/ACC sul test ergometrico [2] danno una indicazione di Classe I nel caso l'esame venga effettuato per la valutazione di pazienti con sintomatologia ischemica ricorrente, e solo di Classe IIB per l'individuazione della restenosi tardiva, limitatamente ad una popolazione ad alto rischio: indicazioni quindi molto precise, selettive e assai pragmatiche. Gli orientamenti della Società Americana di Ecocardiografia [3] ci sembrano invece decisamente lontani da un simile atteggiamento pragmatico: c'è un'indicazione di Classe I per l'eco-stress effettuato ai fini di identificare la restenosi in pazienti con sintomatologia ricorrente atipica, l'indicazione è invece di Classe IIA per la valutazione con eco-stress della restenosi in pazienti con sintomatologia tipica. All'esatto opposto si collocano le indicazioni della Società Americana di Cardiologia Nucleare [4]: in modo ul-

tra-pragmatico, viene riconosciuto il valore clinico (indicazione di Classe IIA) dello stress imaging scintigrafico solo se effettuato tardivamente (>6 mesi) dopo angioplastica in una popolazione ad alto rischio. Le Linee Guida 2005 della Società Europea di Cardiologia dedicate alla angioplastica coronarica [5] non dedicano neppure una riga all'argomento "valutazione funzionale post-PCI". Le opinioni allora ci sembrano molte, discordanti, talora anche abbastanza confuse (o, meno eufemisticamente, tutt'altro che confuse e ben orientate da interessi di bottega). Ci sembra sicuramente più ragionevole effettuare la valutazione funzionale *lontano* dall'episodio acuto, quando la stabilizzazione della riserva coronarica nel territorio vascolare pertinente al vaso trattato, la progressione della coronaropatia nativa e il completamento della eventuale restenosi, rendono più qualificante il risultato del test.

Finalmente un atteggiamento molto concreto sull'argomento è stato assunto dalle recentissime Linee Guida AHA/ACC 2006 riguardanti la PTCA [6], e che affrontano in modo assai dettagliato tanto la gestione a breve che a lungo termine del paziente dopo PCI. Le Linee Guida raccomandano una valutazione funzionale molto selettiva, limitatamente a sottogruppi di soggetti a particolare rischio clinico e ben individuabili (pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, o coronaropatia multivasale, interessamento dell'arteria discendente anteriore in sede prossimale, soggetti nei quali il risultato angiografico procedurale sia risultato subottimale o con familiarità per morte improvvisa o diabete o che effettuino occupazioni particolarmente a rischio, etc.). Le stesse Linee Guida dicono chiaramente che un utilizzo di tipo routinario o periodico del test ergometrico o dello stress imaging va assolutamente scoraggiato, se non in presenza di precise indicazioni cliniche.

Razionale, ma non clinicamente valido. Non è solo la confusione che ritroviamo nelle Linee Guida a creare incertezze, ma anche la discrepanza tra la razionalità con cui affrontiamo le problematiche cliniche quotidiane e l'evidenza opposta talora derivante dai trials clinici. Le nostre scelte terapeutiche, cartesianamente, si basano sui risultati della valutazione clinica e strumentale: se il risultato della valutazione funzionale suggerisce un rischio aumentato, interveniamo in modo più aggressivo, (ad esempio aumentando la posologia del diuretico se all'esame

ecocardiografico l'esame Doppler del flusso transmitralico suggerisce aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistro; oppure effettuando la rivascolarizzazione coronarica se il paziente ha ischemia inducibile allo stress imaging, o impiantando un defibrillatore se vogliamo contrastare l'aumentato rischio di morte improvvisa). Quanto sopra è molto razionale, ma tutt'altro che clinicamente convalidato. Un esempio: le curve di sopravvivenza della vasta popolazione analizzata nel studio VALIANT, (trial moderno che ha valutato il beneficio addizionale della terapia con sartano in soggetti con infarto miocardico acuto e significativa disfunzione ventricolare sinistra) [7] dimostrano, come prevedibile, non solo uno stretto legame *quantitativo* tra evento fatale al follow-up e severità della disfunzione ventricolare, ma anche una dipendenza *cronologica* delle cose, confermando che i pazienti con infarto miocardico e funzione ventricolare sinistra particolarmente compromessa presentano la massima incidenza di morte improvvisa nelle prime settimane dopo l'evento acuto. È logico attendersi un notevole beneficio da un intervento precoce ed aggressivo, esempio con un defibrillatore. Lo studio DINAMIT [8] ha tuttavia documentato quanto la speculazione clinico-cartesiana sia aleatoria. Lo studio ha arruolato pazienti con infarto acuto ad elevato rischio di morte improvvisa, non soltanto perché con severa disfunzione ventricolare post-infartuale, ma anche perché selezionati alla luce di una variabilità RR decisamente depressa (sinonimo, come sappiamo, di un'alterata funzione autonoma): in questi pazienti l'impianto profilattico di defibrillatore non ha offerto alcun beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine.

Presupposti ed obiettivi. I più ovvi goals di prevenzione secondaria dopo SCA trattate con rivascolarizzazione sono la riduzione della mortalità, la prevenzione delle recidive, il rallentamento della progressione della malattia atero-trombotica, e della restenosi, un pronto e completo re-inserimento nella vita di relazione e lavorativa ed il miglioramento della qualità della vita. Questi obiettivi sono *sempre* gli stessi in tutti i pazienti? Se i presupposti fisiopatologici o l'aspettativa di vita sono dissimili, gli obiettivi della prevenzione secondaria possono differire. Confrontiamo il processo fisiopatologico della SCA nel paziente giovane e nell'anziano: sappiamo che nel soggetto giovane più frequentemente e più precocemente viene effettuata una terapia (meccanica o farmacologica) di ricanalizzazione del vaso di necrosi, che spesso comporta una valida riperfusione a livello tissutale; si tratta frequentemente di una coronaropatia monovasale, e la funzione ventricolare residua è generalmente conservata. Ben diversamente avviene nel paziente anziano, in cui l'efficace riperfusione del vaso di necrosi avviene meno frequentemente, la coronaropatia è assai più estesa e severa, la funzione ventricolare residua – a parità di danno subito – comunque più compromessa. Nel paziente anziano, dopo SCA, goals indiscutibili della prevenzione secondaria nel giovane (ad esempio la sopravvivenza e la prevenzione delle recidive, e quindi controllo della malattia), diventano più elusivi, altri invece appaiono prioritari (qualità della vita, e quindi controllo dei sintomi). Le strategie valutati-

ve non possono essere uguali se gli scopi della prevenzione assumono significati differenti.

L'importanza degli obiettivi non è sempre proporzionale all'efficienza delle attuali strategie valutative e terapeutiche. Se la valenza relativa alla riduzione di mortalità, alla prevenzione delle recidive e della progressione della malattia atero-trombotica è massima, assai più contenuta è quella relativa alla prevenzione della restenosi, nei confronti della quale, come noto, sono invece profusi sforzi economici e sanitari enormi e per la valutazione della quale tanto ci si prodiga, disponendo oltretutto di metodiche diagnostiche – non invasive o invasive – e terapeutiche decisamente efficaci.

La restenosi nemico n. 1? Se le strategie valutative e terapeutiche “anti-restenosi” sono efficaci, l'efficienza del sistema è povera, e cercare e curare la restenosi è clinicamente meno importante. Il recente statement AHA circa la corretta gestione del paziente dopo PCI [9], scritto oltretutto da superesperti cardiologi interventisti, ribadisce come la prognosi dei pazienti con restenosi silente sia generalmente favorevole e che un monitoraggio routinario strumentale (ad esempio con stress-test) dei pazienti asintomatici dopo PCI, non essendo benefico, non è raccomandabile. Questa considerazione oltretutto si basa sui risultati di studi non più recenti effettuati in pazienti trattati soltanto con angioplastica e non con stent (è noto che, con lo stent, il rischio di restenosi è minore e, con lo stent medicato, minima).

Nell'attuale epoca interventistica, la restenosi *angiografica* post-PCI avviene oramai in <30% dei pazienti, e in <10% dei pazienti che hanno ricevuto stent a rilascio di farmaco. Analizzando la validità del processo investigativo secondo il classico metodo bayesiano (il significato del risultato post-test è funzione della probabilità pre-test della malattia), la valutazione funzionale della restenosi si riconferma tutt'altro che efficiente: anche disponendo di una metodica valutativa non invasiva con sensibilità e specificità del 90% per la diagnosi di “restenosi” (metodica attualmente disponibile solo nel nostro immaginario...), in presenza di valori pre-test <10%, il valore predittivo positivo del risultato della valutazione è ≤50%, paragonabile quindi al lancio di una moneta.

In molti centri, l'individuazione della restenosi si fa più direttamente effettuando sistematicamente il controllo angiografico a 6 mesi. È ragionevole? Poco: nell'unica esperienza considerevole in letteratura (una popolazione post-PCI di 500 pazienti randomizzati a follow-up clinico e 500 pazienti randomizzati a follow-up angiografico a 6 mesi), la sopravvivenza senza infarto è risultata assolutamente identica nei 2 gruppi, la sopravvivenza senza infarto e nuove rivascolarizzazioni era peggiore nel gruppo angiografico [10]. Ma come potrebbe essere diversamente? Facciamo una valutazione angiografica, troviamo la restenosi angiografica, che induce una *target vessel revascularization (TVR)*: si innesca così la perversa spirale TVR -> coronarografia di controllo -> nuova TVR etc. In un recente numero di *Marzo di Circulation*, ben 3 articoli [11, 12, 13] sono dedicati alla proliferazione della tecnologia cardiologica in Canada e negli Stati Uniti e all'incre-

mento vertiginoso di procedure diagnostiche (test ergometrico e stress-imaging) ed invasive coronariche, a fronte invece di una sostanziale stabilità quantitativa di ammissioni ospedaliere per SCA (indice sicuramente improprio ma abbastanza efficace per la stima della prevalenza di malattia coronarica nel tempo). Nell'editoriale di commento, giustamente si rammenta che un simile incremento di procedure rappresenta una sfida insostenibile al *welfare* [13].

Cosa davvero sappiamo sul valore clinico dei tests funzionali nello screening della restenosi? Poco. Garzon *et al.* [14] hanno raccolto in una metanalisi le piccole casistiche disponibili in letteratura sull'efficienza diagnostica delle varie metodiche nella predizione di restenosi: vengono messi a confronto il test ergometrico, l'eco-stress e la scintigrafia miocardica in popolazioni a basso, intermedio o alto rischio di restenosi dopo angioplastica. Solamente nei pazienti ad alto rischio di restenosi il valore predittivo positivo dello stress imaging è risultato clinicamente "appetibile". A questo punto, ci sembra ci restino poche certezze pratiche: per quanto riguarda sia l'imaging che il più semplice test ergometrico, un risultato *negativo* malgrado un alto pre-test di restenosi, ci consente di individuare popolazioni a bassissimo rischio di eventi. I risultati di un recente studio del gruppo catanese di A. Galassi *e coll.* [15] conferma questo nostro convincimento: in una consistente popolazione di pazienti sottoposti a PCI e ad alto pre-test di ischemia residua (i pazienti ad alto rischio indicati dalle Linee Guida AHA/ACC prima ricordati) e con follow-up strumentale tardivo (scintigrafia da sforzo 6 mesi post-PCI), un risultato scintigrafico negativo comportava un eccellente prognosi a distanza.

Cose più utili da verificare. Minori incertezze abbiamo invece sull'utilità, dopo SCA, di una valutazione clinico-ECG (20-30 giorni dopo rivascolizzazione e, in qualche caso selezionato, anche ecocardiografica). Il semplice elettrocardiogramma ci offre informazioni molto preziose per verificare se la ricanalizzazione del vaso di necrosi (farmacologica o meccanica) è stata davvero efficace o se comunque il danno infartuale è stato esteso, creando i presupposti per uno sfavorevole rimodellamento ventricolare [16]. Eseguiamo un controllo eco a breve nel paziente ancora disfunzionante alla dimissione, o per il monitoraggio delle complicanze meccaniche, (ad esempio un aneurisma ventricolare, un'insufficienza mitralica), di un trombo intraventricolare o delle pressioni intracardiache, con ovvie implicazioni terapeutiche (associe o sospendo un anticoagulante, modifico il dosaggio del diuretico, associe un vasodilatatore). Nell'esperienza di Temporelli *e coll.* [17] i pazienti con rimodellamento ventricolare post-IMA a prognosi peggiore sono quelli che, post-dimissione, continuano ad avere aumentati valori di pressioni di riempimento ventricolare.

La semplice visita clinica a 20-30 giorni può impattare in un modo determinante sulla prognosi e sulla qualità di vita ad esempio verificando l'aderenza del paziente rivascolarizzato ai "numeri magici" della prevenzione secondaria "0-25-25-7-100": 0 sigarette fumate, 25 di body mass index massimo tollerabile, 25 minuti di esercizio fisico da svolgere

giornalmente, 7% di emoglobina glicata e 100 mg/dl colesterolo LDL valori massimi tollerabili. Purtroppo, solo a pochi pazienti al momento della dimissione ospedaliera dopo SCA è stato illustrato il significato e l'importanza di questi numeri. Oltre a verificare l'emoglobina glicata e il colesterolo LDL alla prima visita ambulatoriale, è altrettanto importante controllare l'emocromo e la creatininemia, meglio ancora, la stima del filtrato glomerulare (correggendo come noto, la creatininemia per l'età, il peso e il sesso). A 20-30 giorni dopo angioplastica, non dobbiamo infatti limitarci a verificare se la procedura è stata efficace in termini di ricorrenza di episodi ischemici o l'aderenza alla terapia anti-trombotica. Vada ad esempio indagato come sia stata tollerata la procedura interventistica in termini di complicanze vascolari, complicanze emorragiche, necessità di eventuali trasfusioni, presenza di ematomi, complicanze locali e sistemiche maggiori e le eventuali reazioni allergiche occorse: complicanze che non sempre si rivelano nei primissimi giorni di degenza post-PCI, ma che si manifestano talora dopo la dimissione. Se, ad esempio, è sfuggita all'attenzione del clinico una reazione allergica tardiva al mezzo di contrasto, o un deterioramento importante transitorio tardivo della funzione renale (che, come noto, prevale a 72 ore dalla somministrazione del contrasto): nel caso il paziente si dovesse riospedalizzare per una recidiva della SCA, l'eventuale decisione di ricorrere nuovamente ad un trattamento invasivo comporterebbe dei rischi clinici (dalla nefropatia post-procedurale, alla sindrome atero-embolica, allo shock anafilattico) ben maggiori di quelli inerenti ad un trattamento invece conservativo. Soprattutto nel caso di SCA "non sopra ST", la probabilità di riospedalizzazione è frequente: nella recente metanalisi di Mehta [18], riospedalizza nel primo anno il 41% dei pazienti trattati in un modo selettivamente invasivo, e il 32% dei pazienti trattati in modo sistematicamente invasivo. Tutti noi abbiamo ben in mente il punteggio relativo al TIMI score [19], che ci consente di scegliere l'opzione terapeutica (invasiva o non) migliore per il paziente con SCA "non sopra ST": pochissimi di noi, tuttavia, nello stesso momento in cui calcoliamo il TIMI score, calcolano anche lo *score* relativo alla Contrast Induced Nephropathy (CIN) che può occorrere dopo procedura angiografica [20]. Questo, in termini sia di rischio di dialisi post-procedurale, che di mortalità, è uno score ben più rilevante (ad esempio, "fare" una CIN dopo una procedura angiografica comporta una mortalità annua del 33%).

Non tutte le insufficienze renali post-angiografia sono "CIN": ricordiamo ad esempio la malattia atero-trombotica renale e la sindrome metabolica da colesterolo (CES) [21], che si associano molto spesso a manifestazioni cutanee (livedo reticularis, ulcere, gangrene secche digitali ed inter-digitali). Spesso abbiamo osservato queste lesioni cutanee e ci siamo stupiti di constatare la presenza di lesioni "trofiche" a fronte della presenza di buoni polsi arteriosi distrettuali, e non abbiamo fatto altro. La malattia atero-embolica e la CES non sono entità rarissime: più casistiche, dopo cateterismo, le hanno dimostrate in più del 2% (il che vale a dire almeno 30 casi annui per un Laboratorio di Emodinamica che effettua

1500 procedure l'anno). Per questi pazienti (che hanno una mortalità a breve molto elevata: ospedaliere del 16%) certe semplici decisioni terapeutiche sono "vitali": va sospesa l'eventuale terapia anti-coagulante, e soprattutto, vanno evitate nuove procedure invasive. Consideriamo il paradosso sciagurato di CIN e CES dopo rivascularizzazione: sono malattie indolenti, non spesso diagnosticate, molto serie vista la prognosi sfavorevole, e per le quali non c'è un trattamento specifico, (se non quello di "pensarci prima" che accadano) e che se affliggono i pazienti che più beneficiano di procedure interventistiche (i pazienti anziani, con coronaropatia multivasale, i diabetici, etc.), sono proprio i pazienti che più sono a rischio (anche mortale, nel caso di una nuova procedura). La diagnosi di malattia aterosclerotica e di CES post rivascularizzazione è facilissima, *basta pensarci*. La sola visita clinica a 20-30 giorni diventa allora fondamentale, e i parametri clinici e strumentali sopra enunciati di fatto assumono un significato prognostico ben più rilevante che il risultato della valutazione funzionale strumentale, soprattutto nel paziente anziano.

Nell'editoriale di commento ai risultati del trial *EUROASPIRE* [22], *qualche anno fa Cohen* [23] diceva: "non è con un bypass, non è con un'angioplastica, non è con uno *stent* che si tratta la malattia aterosclerotica", una sentenza molto efficace, forse un po' troppo dura, a nostro avviso, da correggere in: "non è soltanto con un bypass, non è soltanto con l'angioplastica".

Bibliografia

1. Huynh T, Eisenberg MJ, Deligonul U, Tsang J, Okrainec K, Schechter D, Lefkovits J, Mak KH, Brown DL, Brieger D. Coronary stenting in diabetic patients: Results from the ROSETTA registry. *Am Heart J* 2001 Dec; 142 (6): 960-4.
2. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002 Oct 1; 106 (14): 1883-92.
3. Chaitman MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 3; 42 (5): 954-70.
4. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1; 42 (7): 1318-33.
5. Dieker HJ, Brouwer MA, Verheugt FW. ESC guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005 Apr; 26 (8): 804-47.
6. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006 Feb 21; 113 (7): e166-286.
7. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005 Jun 23; 352 (25): 2581-8.
8. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DYNAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 Dec 9; 351 (24): 2481-8.
9. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, Brown DL, Klein LW, Kereiakes DJ, Sanborn TA, Jacobs AK; American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med* 2003 Jul 15; 139 (2): 134.
10. Jurrie M ten Berg, Lohannes C Keloner, Maarten Jan Sutorp, Freek W A Verheugt; Influence of planned six month follow-up angiography on late outcome after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2001 38 (4): 1061-1069.
11. Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE, Wennberg DE. Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993-2001. *Circulation* 2006 Jan 24; 113 (3): 374-9.
12. Alter DA, Stukel TA, Newman A. Proliferation of cardiac technology in Canada: a challenge to the sustainability of Medicare. *Circulation* 2006 Jan 24; 113 (3): 380-7.
13. Ayanian JZ. Rising rates of cardiac procedures in the United States and Canada: too much of a good thing? *Circulation* 2006 Jan 24; 113 (3): 333-5.
14. Sheppard R, Schechter D, Azoulay A, Witt H, Garzon P, Eisenberg MJ. Results of a routine exercise treadmill testing strategy early after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Can J Cardiol* 2001 Apr; 17 (4): 407-14.
15. Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, Ussia G, Moshiri S, Tamburino C. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006 Jan 15; 97 (2): 207-15.

16. Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL, Gentile F, Lucchi D, Maggioni AP, Tavazzi L, Badano L, Stoian I, Piazza R, Heyman I, Levantesi G, Cervesato E, Geraci E, Nicolosi GL. Electrocardiographic evolutionary changes and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jan; 35 (1): 127-35.
17. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, Latini R, Franzosi MG, Gentile F, Tavazzi L, Maggioni AP; GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004 May 5; 43 (9): 1646-53.
18. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005 Jun 15; 293 (23): 2908-17.
19. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 19; 41 (4 Suppl S): 89S-95S.
20. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6; 44 (7): 1393-9.
21. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A; Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jul 16; 42 (2): 211-6.
22. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1999 Jun; 20 (11): 841-4.
23. Cohen JD. ABCs of secondary prevention of CHD: easier said than done. *Lancet* 2001 Mar 31; 357 (9261): 995-1001.