

## Κλινική Έρευνα

**Χρόνια Σταθερή Στηθάγχη: Διαδερμική Αγγειοπλαστική ή Φαρμακευτική Αγωγή;**

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΜΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ,  
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΧΟΥ, ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΥ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΤΙΑΛΙΑΚΑΣ,  
ΧΡΗΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

*Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Ελλάδα*

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Στεφανιαία νόσος,  
σταθερή στηθάγχη,  
θεραπεία, πρόγνωση**

**Εισαγωγή:** Μια από τις πιο κοινές μορφές εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου είναι η σταθερή στηθάγχη. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτής της κατηγορίας αποτελεί τα τελευταία χρόνια σημείο αντιπαράθεσης. Πρόσφατες μελέτες και μεταanalύσεις αυτών δεν έχουν ξεκαθαρίσει ακόμη τη χρησιμότητα της επεμβατικής αντιμετώπισης με αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων συγκριτικά με την αντιμετώπιση μόνο με φαρμακευτική αγωγή.

**Σκοπός-Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε στο Medline και στην αγγλική γλώσσα ανασκόπηση των μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη και έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων της αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών με εκείνα της φαρμακευτικής αγωγής, όσον αφορά στην πρόγνωση, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην έκβαση των παραπάνω ασθενών. Συμπεριλήφθηκαν οι κυριότερες δημοσιευμένες μελέτες και μεταanalύσεις αυτών που δημοσιεύτηκαν από το 1992 έως και το Σεπτέμβριο του 2009, και αφορούσαν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου.

**Αποτελέσματα-Συμπεράσματα:** Η αντιπαράθεση για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο ολοένα και αυξάνεται. Η αρχική αντιμετώπιση με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με αλλαγή του τρόπου ζωής φαίνεται ότι, αρχικά τουλάχιστον, επαρκούν στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, είναι επιτακτικός ο σχεδιασμός νέων μεγάλων σχετικών μελετών μακρόχρονης παρακολούθησης, στις οποίες επιβάλλεται να διερευνηθεί η επίδραση όλων των δόκιμων μεθόδων και μέσω θεραπευτικής αντιμετώπισης, ανάλογα με τη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων των παραπάνω ασθενών.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
2 Οκτωβρίου 2009  
Ημερ. αποδοχής:  
13 Ιανουαρίου 2010

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Γεώργιος Λάζαρος

Αγιλλέως 31,  
175 62 Π. Φάληρο  
Αθήνα  
e-mail: [glaz35@hotmail.com](mailto:glaz35@hotmail.com)

**Η** στεφανιαία νόσος συνιστά στις μέρες μας παγκόσμια απειλή και η σταθερή στηθάγχη είναι μια από τις πιο κοινές μορφές εκδήλωσης της.<sup>1,2</sup> Η διάγνωση της χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου βασίζεται στην παρουσία στηθαγχικών ενοχλημάτων, στη θετική δοκιμασία κόπωσης για ισχαιμία του μυοκαρδίου, καθώς και στην επιβεβαίωση της αθηροσκληρωτικής των στεφανιαίων αγγείων με στεφανιογραφία.<sup>3</sup>

Θέμα προς αντιπαράθεση παραμένει ωστόσο τα τελευταία χρόνια η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθε-

νών.<sup>2</sup> Πρόσφατες μελέτες, ή μεταanalύσεις αυτών, δεν έχουν ξεκαθαρίσει ακόμη τη χρησιμότητα της επεμβατικής αντιμετώπισης με διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (PCI) σε σύγκριση με την αντιμετώπιση μόνο με φαρμακευτική αγωγή.

Ενώ η PCI είναι γνωστό ότι μειώνει την επίπτωση του θανάτου καθώς και του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία στεφανιαία σύνδρομα, δε φαίνεται ίδιο όφελος να επεκτείνεται και στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.<sup>4,5</sup>

Με την ολοένα αυξανόμενη διαθεσιμότητα μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου, ασυμπτωματικοί ασθενείς οδηγούνται συχνά σε PCI. Αναγκαία συνθήκη όμως για οποιαδήποτε προληπτική παρέμβαση είναι η αντιμετώπιση μιας απειλής, που στην περίπτωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο θάνατος, με ένα αποδεκτό κόστος.

### Ανασκόπηση σχετικών δημοσιευμένων μελετών

Μια από τις πρώτες μελέτες που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της PCI σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, συγκριτικά με την στρατηγική της αγωγής μόνο με φάρμακα ήταν η μελέτη ACME. (Veterans Affairs Angioplasty Compared to Medicine).<sup>6</sup> Οι ασθενείς της μελέτης είχαν γνωστή νόσο ενός αγγείου και θετική δοκιμασία κοπώσεως και παρακολούθηθηκαν συνολικά για έξι μήνες. Οι ερευνητές διαπίστωσαν μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων και καλύτερη ανοχή στη κόπωση στην ομάδα της PCI, ενώ η επίπτωση του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Η PCI ωστόσο, επιβαρύνθηκε από μεγαλύτερο κόστος και μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών.

Στη μελέτη ACME 2 μελετήθηκαν άνδρες με νόσο 2 αγγείων, σταθερή στηθάγχη και θετική δοκιμασία κοπώσεως, που αντιμετωπίστηκαν είτε με PCI είτε φαρμακευτικά και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης σε άνδρες με νόσο 1 αγγείου.<sup>7</sup> Η μελέτη έδειξε ότι η αγγειοπλαστική είναι λιγότερο αποτελεσματική στον έλεγχο συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο 2 αγγείων και σταθερή στηθάγχη συγκριτικά με ασθενείς με νόσο 1 αγγείου.

Η μελέτη ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ασυμπτωματικούς, είτε και με συμπτώματα που ελέγχονται με φαρμακευτική αγωγή, με ασυμπτωματική ισχαιμία σε Holter 24h και θετική δοκιμασία κόπωσης.<sup>8,9</sup> Η μελέτη έδειξε σε μια παρακολούθηση 2 ετών, ότι οι παραπάνω ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση όταν επαναιματοθούν είτε με αγγειοπλαστική είτε χειρουργικά.

Η μελέτη AVERT (Atorvastatin versus revascularization treatment) σχεδιάστηκε για να εξετάσει την επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στην επίπτωση των ισχαιμικών συμπτωμάτων.<sup>10</sup> Συμμετείχαν 341 ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού σταθερή στηθάγχη και καλή συσταλτικότητα της

αριστερής κοιλίας, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 18 μήνες και αντιμετωπίστηκαν είτε με αγγειοπλαστική είτε με φαρμακευτική αγωγή που περιελάμβανε ωστόσο 80mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η φαρμακευτική αγωγή πέτυχε μείωση των στηθαγχικών ενοχλημάτων αντίστοιχη με εκείνη της αγγειοπλαστικής.

Στη μελέτη MASS παρακολούθηθηκαν για 5 έτη, 214 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και καλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και συνοδό στένωση >80% στο εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου.<sup>11</sup> Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με αγγειοπλαστική είτε με φάρμακα. Στη ομάδα της PCI ενώ μειώθηκαν τα στηθαγχικά επεισόδια, δεν φάνηκε διαφορά όσον αφορά στα 'σκληρά' καταληκτικά σημεία όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατος.

Στη μελέτη ALKK<sup>12</sup> εντάχθηκαν 300 ασθενείς με ήπια ή χωρίς στηθάγχη μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (1-6 εβδομάδες) και με νόσο ενός αγγείου, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 56 μήνες. Στους σταθερούς αυτούς ασθενείς δείχτηκε ότι η PCI στο «ένοχο» για το έμφραγμα αγγείο συνδυάστηκε με μειωμένη χρήση νιτροδών καθώς και καλύτερη πρόγνωση.

Στη μελέτη RITA – 2 (Second Randomized Intervention Treatment of Angina) συμπεριελήφθησαν 1018 ασθενείς, χωρίς στηθάγχη, με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, που αντιμετωπίστηκαν είτε αρχικά μόνο φαρμακευτικά είτε με PCI.<sup>13,14</sup> Η PCI σε περίοδο παρακολούθησης 7 ετών επέφερε μείωση των στηθαγχικών ενοχλημάτων και αύξησε την ανοχή στη κόπωση στους ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι για αγγειοπλαστική, χωρίς ωστόσο παράλληλη μείωση των οξέων εμφραγμάτων ή του θανάτου. Να σημειωθεί ωστόσο ότι το 35,4% των ασθενών της ομάδος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης υποβλήθηκαν τελικά σε επαναιμάτωση κατά την διάρκεια της μελέτης.

Η μελέτη TIME (Trial of Invasive Versus Medical Therapy in the Elderly) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς μεγαλύτερους των 75 ετών με ανθεκτική στηθάγχη, θεραπευόμενη με τουλάχιστον 2 αντιστηθαγχικά φάρμακα.<sup>15-18</sup> Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής μόνο, ή σε συνδυασμό με PCI στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία για στηθάγχη με ή χωρίς επαναιμάτωση και ποιότητα ζωής) σε περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η μελέτη ανέδειξε μια πρώιμη μικρή βελτίωση στη ποιότητα ζωής στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης.

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών για 4 έτη δεν υπήρξε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Επομένως, η επεμβατική αντιμετώπιση μπορεί να εφαρμοστεί στους ηλικιωμένους με ανθεκτική στηθάγχη, παρέχοντας ανακούφιση των συμπτωμάτων χωρίς ωστόσο παράλληλα να επιτυγχάνεται παράταση της επιβίωσης.

Οι Hambrecht και οι συν. του μελέτησαν 101 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ενός αγγείου (αγγειογραφική στένωση >75%) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με άσκηση (20 λεπτά άσκηση καθημερινά με εργομετρικό ποδήλατο).<sup>19</sup> Οι ασθενείς εμφάνιζαν επίσης στηθάγχη (κατηγορίας I έως III κατά CCS) και τεκμηριωμένη μυοκαρδιακή ισχαιμία σε αναίμακτη δοκιμασία ελέγχου ισχαιμίας. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασκηθέντες ασθενείς είχαν κλινική βελτίωση κατά 1 κατηγορία κατά CCS με υποδιπλάσιο κόστος σε σύγκριση με την ομάδα της PCI καθώς και μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο καρδιακών συμβαμάτων.

Μια υποανάλυση της μελέτης DANAMI με 1008 ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε θρομβόλυση λόγω οξείας εμφράγματος μυοκαρδίου και οι οποίοι παρουσίαζαν υπολειμματική ισχαιμία (σιωπηλή ή συμπτωματική), έδειξε ότι η επεμβατική αντιμετώπιση μειώνει τον κίνδυνο μη θανατηφόρων επανεμφράγματος, καθώς και των εισαγωγών στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη.<sup>20</sup>

Στη μελέτη INSPIRE παρακολουθήθηκαν 205 σταθεροί ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με κλάσμα εξώθησης >35% και με κριτήρια υψηλού κινδύνου στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με χορήγηση αδενοσίνης (adenosine SPECT).<sup>21</sup> Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί το πιθανό όφελος της εντατικής φαρμακευτικής αγωγής συγκριτικά με τη PCI ως προς τη μείωση της σπινθηρογραφικά διαπιστούμενης ισχαιμίας. Διαπιστώθηκε ότι η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή έχει αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά της επαναιμάτωσης σε ότι αφορά στη μείωση του σπινθηρογραφικού ελλείμματος αιμάτωσης.

Στη μελέτη MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study) 611 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη σε έδαφος πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου (στένωση > 70% σε εγγύς τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών), καθώς και τεκμηριωμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου με δοκιμασία κόπωσης, αντιμετωπίστηκαν μόνο με φαρμακευτική αγωγή ή με PCI.<sup>22-25</sup> Στα αποτελέσματα της μελέτης, κατά τη σύγκριση των ομάδων της αγγειοπλαστικής με αυτή της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, δεν υπήρξε διαφορά όσο αφορά στο

καρδιακό θάνατο και την ολική θνητότητα. Ωστόσο, στην ομάδα της PCI φάνηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των στηθαγγχικών επεισοδίων.

Η μελέτη SWISSI II (Swiss International Study on Silent Ischemia Trial II), συμπεριέλαβε 201 ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και σιωπηλή ισχαιμία.<sup>26</sup> Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε μόνο με φαρμακευτική αγωγή είτε με PCI και παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 10 περίπου ετών. Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε στο σκέλος της PCI όφελος όσον αφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ιδιαίτερης σημασίας ήταν τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation).<sup>27</sup> Η μελέτη διεξήχθη από το 1999 έως το 2004 και συμπεριέλαβε 2287 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και αντικειμενικά ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά είτε μόνο με φαρμακευτική αγωγή είτε και με PCI. Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγεται το σχετικά μικρό ποσοστό γυναικών που εντάχθηκαν (15%). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με νόσο στελέχους, ασθενείς με έντονα θετική δοκιμασία κόπωσης, ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη τάξης IV κατά CCS, ασθενείς με ανθιστάμενη στην αγωγή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενές shock, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 30%, ασθενείς που είχαν επαναιματωθεί εντός του προηγούμενου εξαμήνου και τέλος ασθενείς με ακατάλληλη στεφανιαία ανατομία για PCI. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν είτε στένωση μεγαλύτερη του 70% στο εγγύς τμήμα μίας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας καθώς και ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε δοκιμασία κόπωσης ή σε ΗΚΓφσημα ηρεμίας είτε στένωση >80% και τυπική στηθάγχη. Ωστόσο, το ένα τέταρτο των ασθενών δεν είχε στηθαγγχικά ενοχλήματα. Η μέση παρακολούθηση ήταν 4,6 έτη. Η στηθάγχη στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής βελτιώθηκε στον ένα χρόνο με περαιτέρω όφελος στα 5 έτη. Αν και η στηθάγχη βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα της επεμβατικής θεραπείας αρχικά, η διαφορά στην βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά τα 5 έτη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στο τέλος της μελέτης το ένα τρίτο περίπου της ομάδος της φαρμακευτικής αγωγής ακολούθησε επαναιμάτωση λόγω ανθεκτικής στην αγωγή στηθάγχης, ή λόγω επιδείνωσης της ισχαιμίας σε αναίμακτη δοκιμασία ελέγχου ισχαιμίας. Επισημαίνεται ότι, στη μελέτη COURAGE επικαλυμμένα (DES) stents τοποθετήθηκαν μόνο

στο 2,7% των ασθενών. Σαν τελικό συμπέρασμα, η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρξε μείωση στη θνητότητα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με PCI, ενώ το όφελος όσον αφορά στην ανακούφιση από τα συμπτώματα στο σκέλος της PCI αμβλύθηκε με το πέρας του χρόνου.

Οι Weintraub και συν. διαπίστωσαν ότι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική παρουσίασαν καλύτερη κατάσταση υγείας όπως αυτό ορίζεται από ειδικά ερωτηματολόγια.<sup>28</sup> Ωστόσο η μικρή αυτή διαφορά στη βελτίωση δεν εξακολούθησε μετά τους 36 μήνες.

Οι Ye Gu και συν. μελέτησαν 80 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο.<sup>29</sup> Από αυτούς οι 31 αντιμετωπίστηκαν με PCI και οι 41 μόνο με φαρμακευτική αγωγή. Στη μελέτη δεν αναδείχθηκε κάποιο όφελος όσον αφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Από μια υπομελέτη επιλεγμένων ασθενών της COURAGE που εκτιμήθηκαν με διαδοχικές μελέτες ελέγχου μυοκαρδιακής αιμάτωσης με SPECT MPI (myocardial perfusion imaging), η προσθήκη της PCI πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, είχε ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της απεικονιστικά τεκμηριωμένης ισχαιμίας και ειδικότερα το όφελος ήταν μεγαλύτερο σε αυτούς με μεγαλύτερη αρχικό ισχαιμικό φορτίο.<sup>30</sup>

Μια Ιαπωνική μελέτη σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και χρόνια στεφανιαία νόσο χαμηλού κινδύνου, έδειξε ότι ο συνδυασμός της PCI με φαρμακευτική αγωγή μείωσε τα συμβάματα σε διάστημα παρακολούθησης 3,3 ετών σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>31</sup>

Σε μια μετανάλυση 17 μελετών επί ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο διαπιστώθηκε ότι η στρατηγική αντιμετώπισης με PCI βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης, σε σύγκριση με φαρμακευτική αγωγή.<sup>32</sup>

Η πρόσφατη μελέτη BARI 2D<sup>33</sup> δεν κατάφερε να δείξει όφελος της PCI ως προς τη θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και στηθάγχη (στένωση σε τμήμα μείζονος επικαρδιακού αγγείου >70% ή στένωση >50% και θετική δοκιμασία κόπωσης), επιβεβαιώνοντας και ενισχύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης COURAGE.<sup>27</sup>

Τέλος, μια πρόσφατη μετανάλυση από τους Trikalinos και συν.<sup>34</sup> όλων των μελετών της τελευταίας 20ετίας που αναφέρονται στην αντιμετώπιση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου με PCI, έδειξε σε ένα σύνολο 25.388 ασθενών ότι η PCI, παρά την τεχνολογική εξέ-

λιξη, δεν μειώνει την επίπτωση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του θανάτου, συγκριτικά με τη φαρμακευτική αγωγή μόνο.

Ο σχεδιασμός και η έκβαση των κυριότερων από τις προαναφερθείσες μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

### Ποιοί λόγοι οδηγούν στα μέχρι τώρα αποτελέσματα – αδυναμίες των μελετών

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση των Κατρίτσι και συν.<sup>35</sup> σχετικά με την προγνωστική επίπτωση της PCI σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, σχολιάζεται και επισημαίνεται ο σχετικά μικρός χρόνος παρακολούθησης των περισσότερων μελετών, με εξαίρεση τη μελέτη SWISSI II (10,2 έτη) και τη μελέτη COURAGE (4,6 έτη). Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται επίσης ότι σε πολλές μελέτες δεν ήταν επιβεβαιωμένη η ισχαιμία του μυοκαρδίου με αναίμακτο καρδιολογικό έλεγχο.

Είναι γνωστό επίσης ότι κυρίως τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, παρά ο βαθμός της στένωσης (που αποτέλεσε κριτήριο ένδειξης για PCI στις περισσότερες των μελετών), καθορίζουν το κίνδυνο της ρήξης αυτής και την εκδήλωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και συνεπώς και την πρόγνωση του στεφανιαίου ασθενούς. Οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη έχουν κυρίως σταθερές πλάκες με παχιά ινώδη κάψα, μικρούς λιπώδεις πυρήνες, περισσότερα λεία μυϊκά κύτταρα, λιγότερα μακροφάγα και περισσότερο κολλαγόνο.<sup>36,37</sup>

Παράλληλα, η σημαντική πρόοδος στη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή βελτίωσε πολύ την πρόγνωση με την προσθήκη νέων φαρμάκων (θιενοπυριδίνες, στατίνες, αΜΕΑ) στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, πολλά από αυτά όμως δεν ήταν διαθέσιμα και δεν χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές από τις μελέτες. Η συμμόρφωση, επίσης, στην αγωγή δεν ήταν η ίδια ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, αλλά ούτε και στις ομάδες της ίδιας μελέτης.

Παράλληλα, είναι επίσης σημαντική η πρόοδος στις τεχνικές, στις μεθόδους και στα υλικά σε ότι αφορά στη σύγχρονη PCI των στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, σε κάποιες από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν είτε απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι, είτε εμφύτευση «γυμνών» stents, ενώ επικαλυμμένα stents χρησιμοποιήθηκαν σε μικρό ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν επεμβατικά. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη COURAGE επικαλυμμένα stent χρησιμοποιήθηκαν, όπως προαναφέρθηκε, σε ποσοστό μόλις 2,7% των ασθενών. Στον

**Πίνακας 1:** Σχεδιασμός και έκβαση των κυριότερων μελετών σύγκρισης διαδερμικής αγγειοπλαστικής με φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη.

| Μελέτη   | Ασθενείς  | Παρακολούθηση    | Έκβαση  |
|--|---|------------------|---|
| ACME<br>Parisi AF et al. <sup>6</sup><br>(1992)        | Νόσος ενός αγγείου και ισχαιμία στη δοκιμασία κόπωσης   | 6 μήνες          | Μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων και καλύτερη ανοχή στην κόπωση στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης                     |
| ACIP<br>Davies RF et al. <sup>9</sup><br>(1997)        | Ασυμπτωματικοί ή συμπτωματικοί με ισχαιμία σε Holter 24h ή με θετική δοκιμασία κόπωσης              | 2 έτη            | Καλύτερη πρόγνωση στην ομάδα της επανααμιάτωσης   |
| MASS<br>Hueb WA et al. <sup>11</sup><br>(1999)         | Σταθερή στηθάγχη και στένωση >80% στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα                             | 5 έτη            | Μείωση των στηθαγγικών επεισοδίων στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης  |
| ALKK<br>Zeymer U et al. <sup>12</sup><br>(2003)        | Χωρίς ή με ήπια στηθάγχη μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου                                  | 56 μήνες         | Βελτίωση της πρόγνωσης στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης   |
| RITA-2<br>Henderson RA et al. <sup>13</sup><br>(2003)  | Χωρίς στηθάγχη με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο  | 7 έτη            | Μείωση των στηθαγγικών ενοχλημάτων και αύξηση της ανοχής στη κόπωση στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης                    |
| TIME<br>Pfisterer M et al. <sup>15</sup><br>(2004)     | Ανθεκτική σε δυο τουλάχιστον φάρμακα στηθάγχη   | 4 έτη            | Πρώιμη μικρή βελτίωση στη ποιότητα ζωής στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης  |
| INSPIRE<br>Mahmarian JJ et al. <sup>21</sup><br>(2006) | Μετεμφραγματικοί με κριτήρια υψηλού κινδύνου στο σπινθηρογραφικό έλεγχο του μυοκαρδίου με αδενουσίη | 62 ημέρες        | Η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή είχε αποτελέσματα συγκρίσιμα της επανααμιάτωσης στη μείωση του μεγέθους του ελλείμματος αιμάτωσης |
| DANAMI<br>Madsen JK et al. <sup>20</sup><br>(2007)     | Μετεμφραγματικοί με υπολειμματική ισχαιμία μυοκαρδίου   | 2,4 έτη          | Μείωση των επανεμφραγμάτων και των εισαγωγών στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης   |
| SWISSI II<br>Erne P et al. <sup>26</sup><br>(2007)     | Μετεμφραγματικοί ή με σιωπηρή ισχαιμία και στεφανιαία νόσο 1 ή 2 αγγείων                            | 10,2 έτη         | Όφελος όσον αφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης                                  |
| MASS II<br>Hueb W et al. <sup>24</sup><br>(2007)       | Σταθερή στηθάγχη με πολυαγγειακή νόσο και τεκμηριωμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου                      | 5 έτη            | Σημαντική μείωση στα στηθαγγικά επεισόδια στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης  |
| COURAGE<br>Boden WE et al. <sup>27</sup><br>(2007)     | Σταθερή στηθάγχη και ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας  | 4,6 έτη          | Χωρίς μείωση στη θνητότητα και στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης                     |
| Ye Gu et al. <sup>29</sup> (2008)                      | Σταθερή στηθάγχη και στένωση ενός αγγείου >70%  | 24 μήνες         | Δεν αναδείχθηκε όφελος στα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης                                     |
| Shaw LJ et al. <sup>30</sup><br>(2008)                 | Υπομελέτη ασθενών της COURAGE   | 6-18 μήνες       | Μείωση της ισχαιμίας όπως αυτή τεκμηριώνεται με σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης         |
| Nishigashi K et al. <sup>31</sup><br>(2008)            | Σταθερή στηθάγχη και στεφανιαία νόσος χαμηλού κινδύνου  | 3,3 έτη          | Μείωση των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης  |
| Katritsis et al. <sup>35</sup> (2008)                  | Μετανάλυση 17 μελετών   |                  | Βελτίωση της επιβίωσης στην ομάδα της επανααμιάτωσης  |
| BARI 2D<br>Frye RL et al. <sup>33</sup><br>(2009)      | Διαβητικοί με χρόνια στεφανιαία νόσο  | 5 έτη            | Δεν αναδείχθηκε όφελος ως προς τη θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης             |
| Trikalinos TA et al. <sup>34</sup><br>(2009)           | Μετανάλυση 61 μελετών   | Τελευταία 20ετία | Δεν αναδείχθηκε στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης μείωση της επίπτωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του θανάτου      |

αντίποδα, σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Horst και συν. φάνηκε ότι τα επικαλυμμένα stents υπερέχουν τον πρώτο χρόνο μετά τη τοποθέτηση τους όσον αφορά την επαναστενώση, τη θνητότητα, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ωστόσο μετά το έτος οι διαφορές αυτές αμβλύνονται.<sup>38-40</sup>

Θα πρέπει ιδιαίτερος να τονιστεί η ανομοιογένεια του πληθυσμού των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο στις επιμέρους μελέτες, κυρίως σε ότι αφορά στην αγγειογραφική έκταση της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου και τη διαφορετική βαρύτητα του κλινικού συνδρόμου.

Όλα τα παραπάνω παρέχουν μία αιτιολόγηση της ανομοιογένειας των ευρημάτων των διαφόρων μελετών, ενώ φαίνεται πως για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων θεραπείας, είναι απαραίτητη η κατά περίπτωση διαστρωμάτωση του κινδύνου μελλοντικών συμβαμάτων. Επίσης, φαίνεται ότι για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου αντιμετώπισης της χρόνιας στεφανιαίας νόσου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση η γνώση της στεφανιαίας ανατομίας.

### **Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη.**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2006 θεωρούν ένδειξη κατηγορίας Πα την διαδερμική αγγειοπλαστική σε ασθενείς με αναστρέψιμη ισχαιμία σε λειτουργική δοκιμασία και συχνά επεισόδια ισχαιμίας κατά την καθημέρα δραστηριότητα, όσον αφορά στη βελτίωση της πρόγνωσης.<sup>41</sup> Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών έχει ένδειξη κατηγορίας I σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ενός αγγείου κατάλληλη για επεμβατική αντιμετώπιση και συμπτώματα που δεν ελέγχονται με την φαρμακευτική αγωγή (και στους οποίους ο περιεπεμβατικός κίνδυνος δεν υπερβαίνει τα προσδοκώμενα οφέλη), όσον αφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Στην πολυαγγειακή νόσο, χωρίς υψηλού κινδύνου ανατομία των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού συμπτώματα η αγγειοπλαστική βελτιώνει τα συμπτώματα και έχει επίσης ένδειξη κατηγορίας I. Η αγγειοπλαστική έχει ένδειξη κατηγορίας Πα σε ασθενείς με νόσο μόνο ενός αγγείου, κατάλληλους για επεμβατική αντιμετώπιση, με ήπια έως μέτρια συμπτώματα, τα οποία ωστόσο δεν είναι ανεκτά. Σε πολυαγγειακή νόσο με

ήπια έως μετρίου βαθμού συμπτώματα, η PCI έχει επίσης ένδειξη κατηγορίας Πα όταν ο ασθενής δεν ανέχεται τα συμπτώματα.

Οι αντίστοιχες οδηγίες του ACC/AHA συνιστούν με ένδειξη Πα την PCI σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία ή κατηγορία I ή II στηθάγχης κατά CCS, με μία ή περισσότερες σημαντικές στενώσεις σε 1 ή 2 στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίες αρδεύουν μέτρια έως μεγάλη περιοχή βιώσιμου μυοκαρδίου, ή συνοδεύονται με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμία σε αναίμακτο έλεγχο.<sup>42-44</sup> Η διαδερμική αγγειοπλαστική έλαβε ένδειξη Πα σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία, ή στηθάγχη κατηγορίας I ή II κατά CCS και επαναστενώση μετά από αγγειοπλαστική σε αρτηρία που αρδεύει μια μεγάλη περιοχή βιώσιμου μυοκαρδίου ή επί παρουσίας κριτηρίων αυξημένου κινδύνου σε αναίμακτο έλεγχο. Η αγγειοπλαστική συνιστάται επίσης σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία, ή στηθάγχη τάξης I ή II κατά CCS με σημαντική στένωση στο στέλεχος (>50%) που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά (ένδειξη Πα). Στους ασθενείς με στηθάγχη κατηγορίας III κατά CCS συνιστάται αγγειοπλαστική σε αυτούς με νόσο ενός αγγείου ή πολυαγγειακή νόσο που έχουν μια ή περισσότερες σημαντικές στενώσεις σε 1 ή περισσότερες αρτηρίες που επιδέχονται PCI (ένδειξη Πα). Επίσης συνιστάται σε εκείνους, με στηθάγχη κατηγορίας III κατά CCS, με σημαντική νόσο στελέχους που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή σε χειρουργημένους στεφανιαίους με πολλαπλές στενώσεις σε μוסχεύματα που δεν δύναται να χειρουργηθούν εκ νέου. (ένδειξη Πα).

### **Συμπεράσματα**

Προηγούμενες μελέτες με κύριο εκπρόσωπο την COURAGE και μεταanalύσεις μελετών έδειξαν ότι η διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών κατά τεκμήριο δεν βελτιώνει τη θνητότητα ή τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη. Η αντιπαράθεση όμως ολοένα και αυξάνεται καθώς νέες μεταanalύσεις υποδεικνύουν βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών της κατηγορίας αυτής με PCI,<sup>32,45</sup> ενώ άλλες όχι.<sup>34</sup>

Φαίνεται, ωστόσο, ότι στην αρχική αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια σταθερή στηθάγχη που χαρακτηρίζονται ως χαμηλού ή μετρίου κινδύνου, η φαρμακευτική αγωγή και η αλλαγή του τρόπου ζωής, επαρκούν στις περισσότερες περιπτώσεις, ειδικά εάν τα συμπτώματα δεν επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής.<sup>46</sup>

Σε κάθε περίπτωση στη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη χαρακτηριστικά όπως η συμπτωματολογία, η ποιότητα ζωής, το φύλο, η φυλή, το κλάσμα εξώθησης, η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η πρόγνωση με βάση την δοκιμασία αναίμακτου ελέγχου ισχαιμίας του μυοκαρδίου, τα αγγειογραφικά ευρήματα και τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί, ότι οι δυο προσεγγίσεις δεν είναι ανταγωνιστικές μεταξύ τους, αλλά συμπληρωματικές, έχοντας ως γνώμονα τη βέλτιστη θεραπεία του στεφανιαίου ασθενούς. Από τα αποτελέσματα των μελετών άλλωστε είναι γνωστό ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών που αρχικά αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, τελικά θα υποβληθεί σε επεμβατική αντιμετώπιση.

Η ανάγκη για σχεδιασμό νέων μεγάλων μελετών, σχετικών με τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια σταθερή στηθάγχη παραμένει επιτακτική. Στους επαρκώς διαστρωματωμένους ως προς το κίνδυνο ασθενείς που πρόκειται να ενταχθούν στις σχετικές μελέτες, θα πρέπει να χορηγείται η βέλτιστη και μεγιστοποιημένη φαρμακευτική αγωγή βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών. Στο σκέλος της PCI θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν οι πλέον σύγχρονες τεχνικές και υλικά με στόχο τη μέγιστη δυνατή επαναγγείωση και την ελαχιστοποίηση του ισχαιμικού φορτίου. Μόνο με την παραπάνω προσέγγιση θα καταστεί δυνατόν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της κάθε μεθόδου σχετικά με τα σκληρά καταληκτικά σημεία του θανάτου και του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

## Βιβλιογραφία

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part 1: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-2753.
2. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*. 2006; 367: 59-78.
3. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2524-2533.
4. Mahta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293: 2908-2917.
5. Kastrati A. Meta-analysis of PCI vs medical therapy in patients with stable and unstable angina. Paper presented at: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; October 20 – 25, 2007; Washington, DC. Available at: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=65674>. Accessed April 30, 2008.
6. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs ACME Investigators*. *N Engl J Med*. 1992; 326: 10-16.
7. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. *Veterans Affairs ACME Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 1505-1511.
8. Pepine CJ, Sharaf B, Andrews TC, et al. Relation between clinical, angiographic and ischemic findings at baseline and ischemia-related adverse outcomes at 1 year in the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study. *ACIP Study Group*. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 1483-1489.
9. 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: 2037-2043.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators*. *N Engl J Med*. 1999; 341: 70-76.
11. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, et al. Five – year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation*. 1999; 100: II107-113.
12. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, et al. Rndomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausarzte. *Circulation*. 2003; 108: 1324-1328.
13. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcomes in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1161-1170.
14. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet*. 1997; 350: 461-468.
15. Pfisterer M. Long-term outcomes in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patient (TIME). *Circulation*. 2004; 110: 1213-1218.
16. Kaiser C, Kuster G, Erne P, et al. Risks and benefits of optimized medical and revascularisation therapy in elderly patients with angina: on-treatment analysis of the TIME trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1036-1042.
17. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcomes 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: 1117-1123.
18. The TIME investigators. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 951-957.
19. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004; 109: 1371-1378.

20. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, et al. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolized myocardial infarction-the DANAMI Study. *Cardiology*. 2007; 108: 243-251.
21. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk Ng, et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2458-2467.
22. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2006; 114: 1420-424.
23. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1743-1751.
24. Hueb W, Lopes N, Gersch B, et al. Five year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomised controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for Multivessel coronary Artery Disease. *Circulation*. 2007; 115: 1082-1089.
25. Duemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long term safety and efficacy of percutaneous intervention with stenting and coronary artery bypass Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease. A metanalysis with a 5-year patient- Level Data from the ARTS, ERACI II, MASS II and SOS trials *Circulation*. 2008; 118: 1146-1154.
26. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1985-1991.
27. Boden WE O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503-1516.
28. Weintraub W, Spertus J, Kolm P, et al. Effect of PCI on Quality of life in Patients with stable Coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 677-687.
29. Ye Gu, Yongjun Hu, Liqui Hu, Zhong Cheny, Lun Li. Outcome of patients with stable angina pectoris treated with or without percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2008; 15: 226-229.
30. Shaw L, Berman D, Maron D, et al. Optimal Medical Therapy with or without percutaneous Coronary Intervention to Reduce ischemic Burden. Results from the clinical outcomes utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial nuclear Substudy. *Circulation*. 2008; 117: 1283-1291.
31. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low risk coronary artery disease a randomized comparative multicenter study. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008; 1: 469-469.
32. Schomig A, Mehilli J, Waha A, Seyforth M, Poche J, Kas-trati A. A Meta-Analysis of 17 Randomized Trials of a Percutaneous Coronary Intervention – Based Strategy in patients with stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 894-904.
33. Frye RL, et al. for the BARI2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-2515.
34. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009 Mar 14; 373(9667): 911-918. Review. Erratum in: *Lancet*. 2009 Aug 1; 374(9687): 378.
35. Katritsis D, Meier B. Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 889-893.
36. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: Suppl:15S-22S.
37. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92: 657-671.
38. Horst B, Rihal CS, Holmes DR, et al. Comparison of drug eluting stents and bare metal stents for stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009; 2: 321-328.
39. Toutouzas K, Patsa C, Vaina S, et al. preliminary experience report: Drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery in patients with a single lesion in the proximal left anterior descending artery suffering from diabetes mellitus and chronic stable angina. *Hellenic J Cardiol*. 2008; 49: 65-71.
40. Toutouzas K, Markou V, Drakopoulou M, Mitropoulos I, Tsiamis E, Stefanadis C. Patients with type two diabetes mellitus: increased local inflammatory activation in culprit atheromatous plaques. *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46: 283-288.
41. 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: 1341-1381.
42. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summery article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients With chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003; 107: 149-158.
43. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfield JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update 2001 Guidelines for percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-e286.
44. King SB III, Smith SC Jr, Hirschfeld JE Jr, et al. 2007 Focused Update of the 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 172-209.
45. Katritsis D, Ioannidis J. Percutaneous Intervention versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease A. Metanalysis. *Circulation*. 2005; 111: 2906-2912.
46. Coylewright M, Blumenthal R, Post W. Placing COURAGE in Context: Review of the recent literature on Managing Stable Coronary Artery Disease, *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 799-805.