

IL DESTINO DEL PAZIENTE DOPO PTCA: PROBLEMI DIAGNOSTICI E DI PREVENZIONE SECONDARIA

*D. Bertoli, R. Petacchi, A. Cantarelli, A. Castellano, M. Corradeghini, M.R. De Nittis, G. Filorizzo
Struttura Complessa di Cardiologia Clinica Riabilitativa, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana*

Introduzione

Sono ormai trascorsi 30 anni dall'introduzione dell'angioplastica coronarica (PCI) nella pratica clinica ed una serie numerosa di trial con esiti positivi (1-7) ne ha decretato il definitivo successo come trattamento di prima scelta in alcune condizioni assai frequenti e di grande impatto clinico come, prima di tutto, l'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento di ST.

Il successo della PCI nei trial si è rapidamente tradotto in una crescita vertiginosa nel suo utilizzo nella pratica clinica. Si calcola che negli USA vengano eseguite oltre 1.200.000 PCI l'anno (8), nel Regno Unito 45.000 (9) ed in Italia (10) oltre 124.000 (dati 2006).

E' quindi evidente come il destino del paziente dopo PCI sia un problema divenuto di quotidiana occorrenza per il cardiologo clinico.

Il sempre crescente utilizzo della PCI si è associato ad una notevole evoluzione delle tecniche strumentali e dei trattamenti associati che rende necessario un continuo aggiornamento delle conoscenze relative alla gestione del paziente post-PCI, come testimoniato anche dai frequenti aggiornamenti delle linee-guida dedicate a questo capitolo della cardiologia (11).

Il paziente sottoposto a PCI viene generalmente dimesso dopo 24 ore in caso di procedura elettiva o dopo pochi giorni dopo un evento coronarico acuto. Possiamo pertanto distinguere, almeno a scopo didattico, un suo "destino" a breve (1 settimana), medio (6-12 mesi) o lungo termine.

La prima settimana dopo PCI

Complicazioni relative all'accesso vascolare

L'accesso vascolare per PCI può essere effettuato per via femorale, radiale o brachiale.

Quest'ultimo è quello decisamente meno usato per le conseguenze potenzialmente catastrofiche per l'arto superiore in caso di complicanze (occlusione) a livello di questa arteria. L'accesso femorale è quello probabilmente ancora più utilizzato per la sua semplicità ma l'accesso radiale sta guadagnando sempre più spazio a causa della minore frequenza di complicazioni vascolari gravi connesse al suo utilizzo anche se una recente meta-analisi ha evidenziato una minore percentuale di successo tecnico della procedura

interventistica e quindi la necessità di una maggiore esperienza dell'operatore (12).

Le complicanze vascolari a livello femorale sono riportate nel 2-6% dei casi (13) e comprendono ematomi, pseudoaneurismi, formazione di fistole artero-venose, ischemia dell'arto inferiore, infezioni, sanguinamenti retroperitoneali. La formazione di masse a livello femorale (soprattutto se di grosse dimensioni e con tendenza alla crescita) richiede la pronta esecuzione di una ecografia vascolare. Gli ematomi generalmente si risolvono spontaneamente mentre fistole AV e pseudoaneurismi lo possono fare con la compressione protratta e richiedono comunque un monitoraggio ecografico. Il trattamento chirurgico può talora rendersi necessario.

Il sanguinamento retroperitoneale è una complicanza rara (< 0.5%) ma insidiosa che si realizza a seguito della puntura arteriosa al di sopra del legamento inguinale e può causare dolore addominale o lombare senza apparente ematoma a livello dell'inguine. Una ipotensione persistente ed inspiegata nei giorni successivi una PCI deve far pensare a questa complicanza che talora richiede trattamento chirurgico.

Le infezioni in sede di puntura femorale sono rare ma la loro incidenza è in crescita probabilmente a causa dell'utilizzo dei nuovi device per la chiusura arteriosa (tipo Perclose o Angioseal) che certamente abbreviano i tempi di allettamento e migliorano il comfort del paziente ma non hanno dimostrato di ridurre la complicanze vascolari nel sito di accesso e introducono corpi estranei nella ferita arteriosa.

L'accesso radiale è generalmente preferito dal paziente e gravato da minori complicanze locali (14).

Talora può verificarsi la perdita del polso radiale senza tuttavia che questo si traduca in ischemia della mano se un circolo collaterale adeguato è garantito dall'arteria ulnare (eventualità facilmente verificabile prima della procedura con il test di Allen).

Nella prima settimana dopo PCI il paziente dovrebbe comunque astenersi da attività fisica intensa e dal sollevare pesi e l'inserimento in un programma riabilitativo di breve durata potrebbe

migliorare il recupero del normale livello di attività in tutta sicurezza.

Complicanze relative alla funzione renale

L'utilizzo di mezzi di contrasto non-ionici ha ridotto notevolmente queste complicanze rispetto al passato ma ancora oggi alcune tipologie di pazienti (anziani, diabetici, pazienti con insufficienza renale cronica anche di grado lieve) sono a rischio di nefropatia da contrasto (15,16). La creatininemia dopo PCI può aumentare e generalmente raggiunge il suo massimo valore entro 2-5 giorni dalla PCI per tornare ai valori basali entro 2 settimane senza alcun trattamento specifico. Purtroppo in alcuni casi il peggioramento della funzionalità renale è protratto e grave, talora tale da richiedere dialisi. Una recente meta-analisi (17) suggerisce che N-acetilcisteina e l'idratazione somministrate il giorno precedente la procedura sono di beneficio nella prevenzione della nefropatia da contrasto. Anche il sodio bicarbonato potrebbe avere un ruolo nefroprotettivo (18).

Una rara ma importante diagnosi differenziale della nefropatia da contrasto è la nefropatia da ateroemboli nella quale il deterioramento della funzione renale è progressivo nell'arco di settimane o mesi e si associa alle tipiche lesioni cutanee di tipo ischemico alle dita delle mani e dei piedi.

Piastrinopenia

La piastrinopenia può raramente complicare l'uso di eparina (quasi sempre usata durante PCI) e di inibitori Gp IIb/IIIa (spesso utilizzati durante PCI ad alto rischio) (19-24). Una piastrinopenia grave (< 50.000/mmc) dopo terapia protratta con eparina ha una incidenza di 0.5-5% e si verifica solitamente dopo 5-14 giorni dall'esposizione mentre dopo inibitori Gp IIb/IIIa si verifica in < 1% dei casi più precocemente (entro 24 ore). Il trattamento è rappresentato dalla sospensione del farmaco ed eventualmente dalla somministrazione di piastrine.

Valutazione del dolore toracico precoce dopo PCI

Circa la metà dei pazienti sottoposti a PCI manifesta qualche forma di dolore toracico nei giorni successivi alla procedura e la cause possono variare da una piuttosto comune sensazione di "presenza dello stent" fastidiosa ma chiaramente benigna fino alla trombosi acuta dello stent.

L'ECG e la clinica devono guidare la diagnosi similmente a quanto accade nelle sindromi coronariche acute. Nel caso la procedura di rivascola-

rizzazione sia stata incompleta e la sintomatologia dubbia è possibile ricorrere a stress test solitamente con metodiche di imaging finalizzate ad individuare la sede dell'eventuale ischemia.

Il medio termine

Il problema della restenosi

La restenosi coronarica si verifica generalmente tra il 3° ed il 12° mese dalla PCI con un picco tra il 4° e 5° mese per poi diminuire nei successivi 3 anni (25). Occasionalmente la restenosi può manifestarsi più precocemente ma difficilmente prima del 1° mese post-PCI. Una angina che si ripresenti oltre il 12° mese è solitamente associata ad una progressione della malattia nei vasi nativi piuttosto che ad una restenosi (26).

Sebbene circa il 10-20% (27) dei pazienti con stent metallici presenti una restenosi asintomatica non vi sono dati a favore dell'ipotesi che l'impiego di stress test eseguiti in modo sistematico al fine di individuare i pazienti con restenosi migliori la prognosi dei pazienti post-PCI. Studi che hanno testato la possibilità che l'impiego sistematico di una valutazione con ECG da sforzo e scintigrafia miocardica di perfusione migliori la capacità di esercizio o la qualità di vita non hanno dato esito positivo (28-29). Le linee guida ACC/AHA (30) ritengono ragionevole eseguire di routine uno stress test intorno al 6° mese post-PCI solo in casi selezionati ed in particolare nei soggetti ad alto rischio di sviluppo di ischemia in estesi territori miocardici. Può inoltre essere interessante caratterizzare il potenziale ischemico di stenosi coronariche di grado intermedio non rivascolarizzate. Si deve comunque ricordare che il test da sforzo con solo ECG ha una limitata sensibilità (intorno al 50%) nel predire la restenosi (31-36) ed in questi pazienti è quasi sempre necessario ricorrere a metodiche di imaging quali l'ecocardiografia (37-40) o la scintigrafia miocardica di perfusione (41-43). Ancora scarso spazio sembra avere invece la TAC multislice (44).

Lo stress test dovrebbe essere generalmente posticipato almeno di alcune settimane post-PCI anche se in letteratura, in pazienti selezionati, il test da sforzo è stato eseguito molto precocemente (anche il giorno stesso della PCI) senza rischio di trombosi dello stent o di complicanze nella sede di accesso arteriosa (45). Con lo studio scintigrafico di perfusione eseguito molto precocemente sono stati segnalati molti falsi positivi (probabilmente legati alla disfunzione del microcircolo che consegue alle manipolazioni della

placca post-PCI (46-50) e pertanto, la scintigrafia, in particolare, dovrebbe essere ritardata di alcune settimane (51-52).

Una coronarografia di routine (generalmente tra il 3° e 9° mese), tradizionalmente considerata il gold standard per la diagnosi di restenosi, viene oggi raccomandata solo in casi molto selezionati (es. PCI del tronco comune e equivalente anatomico). Il consenso degli esperti si è infatti orientato non tanto verso la ricerca sistematica della restenosi angiografica ad ogni costo (oggi materialmente impossibile data anche l'espansione numerica della PCI) quanto piuttosto su una strategia di follow-up post-PCI definita "angioplastically correct" cioè basata sulla clinica (sintomi) e sulla diagnosi non-invasiva di ischemia miocardica (53).

Durata della doppia antiaggregazione piastrinica

La trombosi acuta dello stent è una complicanza molto rara ma potenzialmente catastrofica che si manifesta spesso con infarto miocardico acuto o morte improvvisa. La sua incidenza durante doppia antiaggregazione piastrinica e con posizionamento di stent ad alta pressione è stimata < 1%. La maggioranza dei casi si verifica precocemente. La doppia antiaggregazione piastrinica con ASA e clopidogrel è quindi obbligatoria almeno inizialmente in tutti i pazienti post-PCI.

La sua durata ottimale è ancora controversa. Per gli stent metallici la durata minima raccomandata dalle attuali linee-guida (11) è di 1 mese anche se viene incoraggiato il proseguimento fino a 12 mesi in assenza di rischio emorragico. Con gli stent medicati sono stati riportati casi di trombosi acuta tardiva anche oltre 12 mesi post-PCI, solitamente entro pochi giorni dalla sospensione dalle doppia antiaggregazione piastrinica (54). La possibilità teorica di una ritardata endotelizzazione degli stent medicati associato al dimostrato beneficio dell'associazione ASA+clopidogrel protratta per 9 mesi nelle sindromi coronariche acute (55) ha portato nelle più recenti linee-guida (11) alla raccomandazione (classe I) di proseguire la doppia antiaggregazione piastrinica almeno fino a 12 mesi in caso di impianti di stent medicati (indifferentemente se con sirolimus o paclitaxel) con la possibilità di proseguire anche oltre (indicazione di classe IIb). L'ASA dovrebbe essere utilizzato alla dose di 162-352 mg/die per 1 mese dopo stent metallici, 3 mesi dopo stent con sirolimus e 6 mesi dopo stent con paclitaxel e dovrebbe comunque essere proseguito indefinitamente in tutti i pazienti alla dose di 75-162

mg/die. La sospensione precoce (prima dei 12 mesi) degli antiaggreganti piastrinici dovrebbe essere attentamente evitata particolarmente nei pazienti con stent medicati e, nel caso si possa prevedere la necessità di chirurgia maggiore, dovrebbero essere preferiti gli stent metallici. Relativamente alla maggiore sicurezza degli stent metallici rispetto ai medicati rispetto al rischio di trombosi tardiva mancano però ancora dati definitivi (56-57).

Gli anticoagulanti orali post-PCI

Il warfarin, anche in associazione con ASA, non è altrettanto efficace della doppia antiaggregazione piastrinica nella prevenzione della trombosi acuta dello stent (58-62). D'altronde in certi pazienti (es. portatori di protesi valvolari cardiache meccaniche) il warfarin è comunque obbligatorio. Si pone quindi la necessità, in alcuni casi, di una tripla terapia antitrombotica i cui vantaggi ed i cui rischi devono essere attentamente pesati nel singolo paziente in relazione alla stima del rischio tromboembolico e di quello emorragico. Si deve ricordare che, sebbene il rischio di sanguinamento maggiore sia statisticamente più elevato con ASA+ clopidogrel rispetto al solo ASA in termini assoluti comunque contenuto (1,7% vs 1,1% a 30 giorni nello studio CURE (55), il rischio di una triplice terapia (ASA + clopidogrel+ warfarin) è decisamente più elevato rispetto a warfarin + ASA (9,2% vs 6,5%) (63).

In caso di triplice terapia è raccomandato (11) un livello di INR tra 2 e 2,5 insieme ad una riduzione della dose di ASA tra 75 e 81 mg/die.

Il lungo termine e la prevenzione secondaria

Le principali aree di interesse (fattori di rischio) della prevenzione secondaria post-PCI sono riassunte nella tabella 1 con i rispettivi obiettivi, interventi, classe di raccomandazione e livello di evidenza (11).

Per quanto attiene ad altri interventi farmacologici si deve ricordare la forte indicazione (classe I, livello A) all'uso di ACE-i (64) particolarmente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (EF <= 40%), diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica. Ma anche per tutti i pazienti non a basso rischio vi è indicazione di classe I (livello B) ad un uso cronico degli ACE-i. Infine anche per i pazienti a basso rischio (con normale EF, perfetto controllo dei fattori di rischio e ben rivascularizzati) sembra ragionevole (classe IIa, livello B) un uso di ACE-i a lungo termine. Decisamente più limitate le indicazioni all'uso degli inibitori recettoriali dell'angio-

tensina che andrebbero riservati ai pazienti con disfunzione VS o ipertensione arteriosa intolleranti agli ACE-i. Piuttosto ampia invece l'indicazione ai beta-bloccanti (classe 1, livello A) (11) che comprende i pazienti con pregresso infarto miocardico e quelli con disfunzione ventricolare sinistra con o senza scompenso cardiaco. Anche in questo caso sembra ragionevole (classe IIa, livello C) un uso più esteso ove non sussistano controindicazioni.

La riabilitazione cardiologica (RC) dopo PCI

La RC si è affermata negli ultimi anni come un valido modello di cura per il recupero funzionale e per la prevenzione secondaria dei cardiopatici dopo eventi cardiovascolari acuti e la rivascolarizzazione miocardica. La RC è oggi intesa come insieme di interventi multidisciplinari ("comprehensive" cardiac rehabilitation) che affiancano al tradizionale training fisico la valutazione clinica e la stratificazione del rischio residuo, il counseling per la modifica degli stili di vita, la ottimizzazione della terapia farmacologica in fase subacuta, il controllo farmacologico e clinico a medio termine per la correzione di fattori di rischio, l'intervento psico-comportamentale. Numerosi studi osservazionali e alcuni trials prospettici randomizzati hanno documentato l'efficacia del complesso degli interventi riabilitativi nel migliorare, dopo un evento acuto cardiovascolare, la capacità funzionale, il profilo di rischio coronarico, l'aspetto psicologico e la qualità di vita in molte tipologie di pazienti, inclusi gli anziani e le donne, con una evidenza di tipo A o B. (65-67)

I pazienti sottoposti a PCI rappresentano, come abbiamo visto, un target di popolazione di cardiopatici particolarmente a rischio sia di complicanze a breve-medio termine, legate alle problematiche dell'intervento acuto o della restenosi nei primi 6 mesi, ma soprattutto di progressione della coronaropatia a medio-lungo termine. Essi pertanto rappresentano una popolazione di pazienti da considerare ad alto rischio cardiovascolare e nei quali devono essere attuate e soprattutto mantenute nel tempo le strategie di prevenzione secondaria farmacologiche e non farmacologiche per ridurre la progressione della malattia aterosclerotica e l'incidenza delle complicanze a distanza. E' fondamentale pertanto in questi pazienti mantenere nel tempo la adesione alle terapie farmacologiche prescritte alla dimissione, con particolare riferimento alla terapia con statine, aspirina, ACE-inibitori/sartani e betabloccan-

ti, per migliorare a lungo termine il profilo di rischio coronarico e le complicanze cardiovascolari.

Purtroppo i dati della letteratura (EuroAspire I e II) sono concordi nel dimostrare in questi pazienti una significativa riduzione nel tempo dell'aderenza alla corretta terapia farmacologica in prevenzione secondaria (68). Le cause di questo comportamento sono molteplici, ma è stato documentato che strategie di intervento educazionale e controlli clinici periodici, come previsti nei protocolli di RC "comprehensive", possono migliorare la adesione globale alla corretta terapia farmacologica e quindi mantenere nel tempo un migliore profilo di rischio coronarico (69).

I pazienti sottoposti a rivascolarizzazione mediante PCI, al di fuori di quelli che hanno come evento indice un IMA, rappresentano solo una piccola percentuale (4%) dei pazienti che accedono ad un programma formale di RC in Italia (Survey Yside 2001) (70). Anche in letteratura tali pazienti hanno ricevuto una scarsa attenzione: pochi studi hanno analizzato gli effetti della RC specificamente nei pazienti sottoposti a PTCA. Essi, in genere, sono stati inclusi nei vari studi indistintamente insieme alle altre presentazioni cliniche.

Lo studio ETICA (71) ha comunque documentato l'efficacia della RC per quanto riguarda il recupero funzionale ed il miglioramento dei fattori di rischio dopo PCI. In questo studio i pazienti sono stati sottoposti a training aerobico al 60% del VO₂ al picco misurato mediante test da sforzo cardiopolmonare, 3 volte alla settimana per 6 mesi. La compliance, considerando la durata dello studio, è stata eccellente (>80%). I pazienti hanno effettuato sedute in palestra alternate a sedute domiciliari, seguendo scrupolosamente i criteri di controllo della frequenza cardiaca. Al termine del training è stato osservato incremento significativo della capacità funzionale espressa come VO₂ al picco (+26%, P<0.001 vs pazienti non allenati). Il training fisico ha inoltre ridotto l'incidenza di eventi cardiaci avversi a 3 anni (11.9% vs 32.2%, RR 0.71,95%CI 0.60-0.90), senza, tuttavia, ridurre il numero di nuove procedure di PCI e di bypass aortocoronarico. Nel gruppo sottoposto a training si è osservata una riduzione dei nuovi ricoveri in ospedale (18.6% vs 4%,RR 0.69, 95%CI 0.55-0.93), una riduzione di nuovi episodi di dolore toracico e una minore incidenza di angina pectoris.

Bibliografia

- 1) Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
- 2) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
- 3) Grines CL, Browne KF, Marco J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
- 4) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
- 5) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
- 6) Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
- 7) Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
- 8) AHA. Heart Disease and Stroke Statistics - 2005 Update. Dallas, TX: AHA, 2004.
- 9) Heart stats British Heart Foundation - 2004. Available at http://www.bhf.org.uk/news/upload/ed/fact_sheet2.pdf.
- 10) Società Italiana di Cardiologia Invasiva - Available at http://www.gise.it/ultimo_resoconto_attivita_2006.xls
- 11) King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, 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: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2007; DOI10.1161/ CIRCULATION.AHA.107.188208. Available at: <http://circ.aha.journals.org>
- 12) Agostoni P, Bindi-Zoccai GG, de Benedictis ML et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 349-56.
- 13) Muller DW, Shamir KJ, Ellis SG et al. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. *Am J Cardiol* 1992; 69: 63-8.
- 14) Archbold RA, Robinson NM, Schilling RJ. Radial artery access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *BMJ* 2004; 329: 443-6.
- 15) Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237-42.
- 16) Davidson C, Hlatky M, Morris K. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiocontrast agent after cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119-20.
- 17) Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, Van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
- 18) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
- 19) Brieger DB, Mak KH, Marchant KK, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449-59.
- 20) EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
- 21) EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
- 22) Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997; 95: 809-13.

- 23) O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S et al ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrelin Therapy trial). Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2468-73.
- 24) The TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
- 25) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year followup after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-6.
- 26) Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998; 97: 2003-6.
- 27) Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 645-52.
- 28) Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, et al, for the ADORE Investigators. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 744-7.
- 29) Eisenberg MJ, Schechter D, Lefkovits J, et al, for the ROSETTA Investigators. Use of routine functional testing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: results from the ROSETTA Registry. *Am Heart J* 2001; 141: 837-46.
- 30) Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on exercise testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315.
- 31) Schroeder E, Marchandise B, De Coster P et al. Detection of restenosis after coronary angioplasty for single-vessel disease: how reliable are exercise electrocardiography and scintigraphy in asymptomatic patients? *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl. G): 18-21.
- 32) Fioretti PM, Pozzoli MM, Ilmer B et al. Exercise echocardiography versus thallium-201 SPECT for assessing patients before and after PTCA. *Eur Heart J* 1992; 13: 213-9.
- 33) Garzon P, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001; 17: 41-8.
- 34) Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J Intern Med* 2003; 253: 253-62.
- 35) Krone RJ, Hardison RM, Chaitman BR, et al. Risk stratification after successful coronary revascularization: the lack of a role for routine exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 136-42.
- 36) Manyari DE, Dzavik V. Stress testing after percutaneous coronary interventions. *Can J Cardiol* 2000; 16: 734-8.
- 37) Pirelli S, Danzi GB, Alberti A et al. Comparison of usefulness of high-dose dipyridamole echocardiography and exercise electrocardiography for detection of asymptomatic restenosis after angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1335-8.
- 38) Mertes H, Erbel R, Nixdorff U, Mohr-Kahaly S, Kruger S, Meyer J. Exercise echocardiography for the evaluation of patients after nonsurgical coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1087-93.
- 39) Cheitlun MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 71: 1686-744.
- 40) Hecht HS, DeBord L, Shaw R et al. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 293-6.
- 41) Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular procedures (Committee on radionuclide Imaging) developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.

- 42) Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzner SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 670-7.
- 43) Miller DD, Verani MS. Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 260-6.
- 44) Rixe J, Achenbach S, Ropers D et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *European Heart Journal* 2006; 27, 2567-2572
- 45) Roffi M, Wenaweser P, Meier B et al. Early exercise after coronary stenting is safe. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1569-73.
- 46) Manyari D, Knudtson M, Kloiber R. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 86-95.
- 47) Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E, et al. Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001; 42: 1768-72.
- 48) Versaci F, Tomai F, Nudi F, et al. Differences of regional coronary flow reserve assessed by adenosine thallium-201 scintigraphy early and six months after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty or stent implantation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1097-102.
- 49) Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, et al. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 1988; 77: 873-85.
- 50) Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 612-21.
- 51) Jain A, Mahmarian JJ, Borges-Neto S, et al. Clinical significance of perfusion defects by thallium-201 single photon emission tomography following oral dipyridamole early after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 970-6.
- 52) Hardoff R, Shefer A, Gips S, et al. Predicting late restenosis after coronary angioplasty by very early (12 to 24 h) thallium-201 scintigraphy: implications with regard to mechanisms of late coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1486-92.
- 53) Schiele F. The "angioplastically correct" follow-up strategy after stent implantation. *Heart* 2001; 85: 363-4.
- 54) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- 55) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502 [Erratum, *N Engl J Med* 2001; 345: 1506, 1716].
- 56) Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116: 2391-8.
- 57) Williams DO, Abbott JD. Et tu, bare metal stent? *Circulation*. 2007;116:2363-5.
- 58) Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Anti-thrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119: 321-36S.
- 59) Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
- 60) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
- 61) Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- 62) Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomised multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
- 63) Orford JL, Fasseas P, Berger PB et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.

- 42) Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzner SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 670-7.
- 43) Miller DD, Verani MS. Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 260-6.
- 44) Rixe J, Achenbach S, Ropers D et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *European Heart Journal* 2006; 27, 2567-2572
- 45) Roffi M, Wenaweser P, Meier B et al. Early exercise after coronary stenting is safe. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1569-73.
- 46) Manyari D, Knudtson M, Kloiber R. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 86-95.
- 47) Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E, et al. Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001; 42: 1768-72.
- 48) Versaci F, Tomai F, Nudi F, et al. Differences of regional coronary flow reserve assessed by adenosine thallium-201 scintigraphy early and six months after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty or stent implantation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1097-102.
- 49) Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, et al. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 1988; 77: 873-85.
- 50) Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 612-21.
- 51) Jain A, Mahmarian JJ, Borges-Neto S, et al. Clinical significance of perfusion defects by thallium-201 single photon emission tomography following oral dipyridamole early after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 970-6.
- 52) Hardoff R, Shefer A, Gips S, et al. Predicting late restenosis after coronary angioplasty by very early (12 to 24 h) thallium-201 scintigraphy: implications with regard to mechanisms of late coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1486-92.
- 53) Schiele F. The "angioplastically correct" follow-up strategy after stent implantation. *Heart* 2001; 85: 363-4.
- 54) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- 55) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502 [Erratum, *N Engl J Med* 2001; 345: 1506, 1716].
- 56) Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116: 2391-8.
- 57) Williams DO, Abbott JD. Et tu, bare metal stent? *Circulation*. 2007;116:2363-5.
- 58) Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Anti-thrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119: 321-36S.
- 59) Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
- 60) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
- 61) Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- 62) Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomised multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
- 63) Orford JL, Fasseas P, Berger PB et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.