

RICERCA DI VITALITÀ E DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA: UN BINOMIO IN DISCUSSIONE?

*P.G. Camici, E. Ammirati, O.E. Rimoldi**

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,
Istituto Scientifico San Raffaele IRCCS
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.
*CNR IBFM di Milano.

Meccanismi patofisiologici della disfunzione sistolica ischemica cronica

Nei primi anni '70, due studi hanno dimostrato che nei pazienti con malattia coronarica la disfunzione contrattile cronica non è attribuibile esclusivamente alla presenza di cicatrice. Infatti, la contrattilità poteva migliorare dopo la somministrazione di agenti inotropi e questo miglioramento correlava con quello osservato dopo by-pass aorto-coronarico^{1,2,3}.

Negli anni '90, almeno due diversi meccanismi sono stati ipotizzati essere alla base della disfunzione sistolica cronica del ventricolo sinistro (VS) nei pazienti con malattia coronarica:

- a) la perdita irreversibile di funzione contrattile per morte delle cellule cardiache e formazione di cicatrice fibrosa a seguito d'infarto miocardico (IM)⁴;
- b) un miocardio cronicamente disfunzionante, ma vitale, con una preservata integrità di membrana cellulare, che può recuperare funzionalità dopo la rivascolarizzazione⁴. Quest'ultimo è anche conosciuto come "miocardio ibernato"^{3,5,6}, una condizione che oggi si ritiene sia la conseguenza di ripetuti episodi di ischemia in aree di miocardio irrorato da coronarie stenotiche, seguiti da stunning (disfunzione contrattile transitoria)^{4,5,6,7,8}.

Valutare la vitalità miocardica permette di individuare aree d'ibernazione nei pazienti con malattia coronarica e miocardio cronicamente disfunzionante, identificando così quei pazienti che potrebbero beneficiare in termini di recupero di funzione contrattile del VS dalla rivascolarizzazione coronarica (fig. 1)^{9,10}. Rimane però da chiarire se l'identificazione del miocardio ibernato e la sua successiva rivascolarizzazione si traduca in un beneficio prognostico in termini di riduzione della mortalità/morbilità¹⁰.

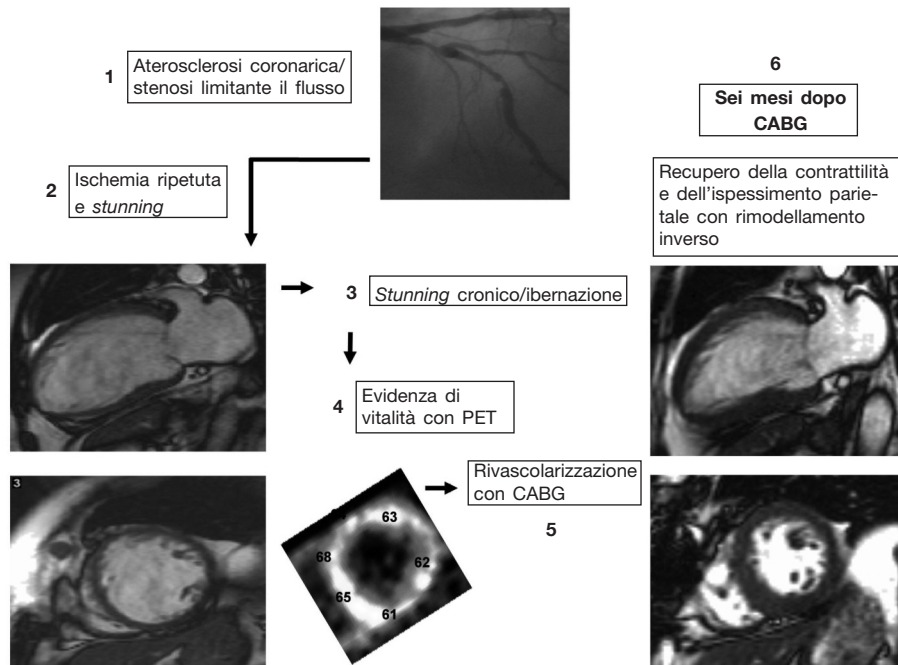


Fig. 1. Meccanismi fisiopatologici della disfunzione cronica reversibile del ventricolo sinistro dovuta a malattia coronarica. L'angiografia, la risonanza magnetica cardiaca (RMC) e la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography - PET*) di un paziente con una cardiopatia ischemica con evidenza di miocardio ibernato (sulla sinistra, 1-4), i cui sintomi di scompenso cardiaco e la cui funzione del VS migliorano significativamente dopo la rivascolarizzazione con by-pass aorto-coronarico (*coronary artery by-pass grafting - CABG*), come dimostrato dalla RMC (sulla destra, 5-6). I numeri nell'immagine PET al centro dimostrano la conservata captazione di ^{18}F Fluorodeossiglucosio in tutti i segmenti. Immagine adattata da Ammirati et al.¹²

Risultati clinici della rivascolarizzazione coronarica

Nonostante la rivascolarizzazione coronarica sia eseguita frequentemente, il suo ruolo nei pazienti con disfunzione del VS moderata-severa, che non hanno sintomi anginosi significativi, rimane incerto^{11,12}. Le recenti Linee Guida Europee sullo scompenso cardiaco (SC) non raccomandano chiaramente la rivascolarizzazione come specifico intervento nei pazienti con disfunzione ischemica cronica del VS, a meno che non soffrano di angina (CCS >2), per l'incertezza clinica di bilanciare i benefici della rivascolarizzazione con gli aumentati rischi peri-procedurali¹³. Questo è dovuto alla mancanza, al momento della stesura delle linee guida, di specifici studi randomizzati che comparino la più recente terapia medica ottimale (TMO) includendo la terapia risincronizzante (*cardiac-resynchronization therapy - CRT*) e i defibrillatori impiantabili (*implantable cardioverter-defibrillator - ICD*) con la TMO associata alla rivascolarizzazione sia mediante by-pass che con angioplastica percutanea coronarica¹³. Inoltre, non infrequentemente, nella pratica clinica l'estensione della vitalità e del miocardio ibernato non è valutata prima della rivascolarizzazione.

Anche nel Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) la vitalità non è stata misurata in tutti i pazienti reclutati né è stata utilizzata per guidare la terapia^{14,15,16}. Va sottolineato che la vitalità totale (quella misurata nello STICH) comprende sia il miocardio normo-funzionante che quello ibernato.

Risultati clinici della rivascolarizzazione nei pazienti con disfunzione cronica del VS

Nel 2002 Allman et al.¹⁷ hanno pubblicato una meta-analisi su 24 studi retrospettivi pubblicati prima del 1999. Lo studio ha valutato un totale di 3.088 pazienti con FE del VS di $32\pm 8\%$ che sono stati sottoposti a valutazione della vitalità come parte del *workup* prima della rivascolarizzazione e sono stati seguiti per 25 ± 10 mesi. Nei pazienti con miocardio vitale, la rivascolarizzazione è stata associata a un 79.6% di riduzione di mortalità annuale rispetto alla terapia medica, mentre la rivascolarizzazione non conferiva un vantaggio prognostico nei pazienti con minima o assente vitalità. Questa meta-analisi ha dimostrato una forte associazione tra la presenza di vitalità miocardica dimostrata da test non invasivi e il miglioramento della sopravvivenza dopo la rivascolarizzazione in pazienti con malattia coronarica cronica e disfunzione del VS.

Sulla base di questa meta-analisi, che però non poteva prendere in considerazione i più recenti trial su farmaci e dispositivi impiantabili risultati efficaci nei pazienti con SC, le Linee Guida Europee del 2010 sulla rivascolarizzazione hanno classificato la rivascolarizzazione con by-pass come intervento efficace nei pazienti con malattia coronarica e FE $\leq 35\%$, senza angina significativa e con evidenza di miocardio vitale come classe di raccomandazione IIa (evidenza a favore dell'utilità/efficacia della procedura) con livello di evidenza B (dato derivato in questo caso dalla meta-analisi di studi non randomizzati)¹⁸. La rivascolarizzazione mediante angioplastica è stata invece classificata come classe IIb (l'efficacia/l'utilità è meno ben dimostrata dalle evidenze) con evidenza C (opinione di esperti o piccoli studi retrospettivi o registri)¹⁸. La meta-analisi di Allman et al.¹⁷, comunque, soffre di ulteriori limitazioni, che la rendono datata rispetto al contesto attuale:

- 1) gli studi erano retrospettivi e non randomizzati;
- 2) lo studio più grande comprendeva 353 pazienti e 12 studi includevano meno di 100 pazienti ciascuno;
- 3) è improbabile che studi negativi di dimensioni comparabili possano essere stati pubblicati, e quindi essere stati considerati.

Nel 2008 Camici et al.⁴ hanno esaminato 14 studi, realizzati con tecniche per valutare la vitalità in pazienti con FE $\leq 45\%$ dovuta a malattia coronarica, pubblicati tra il 1998 e il 2006. Similmente a Allman et al.¹⁷, si è riscontrata una riduzione della mortalità dal 12% al 4% nei pazienti trattati con TMO che venivano anche sottoposti a rivascolarizzazione in presenza di vitalità⁴. Il tasso di mortalità osservato nei pazienti trattati con terapia medica appare essere simile indipendentemente dalla presenza di vitalità, diversamente da quanto riportato da Allman et al.¹⁷. L'apparente discrepanza potrebbe essere un riflesso dell'ottimizzazione della gestione del paziente secondo le più recenti linee-guida^{13, 18,19,20}.

Segnaliamo inoltre alcune sotto-analisi o studi non randomizzati che sono d'interesse per le ulteriori considerazioni che se ne possono dedurre.

Un'analisi retrospettiva su un sottogruppo dello studio randomizzato Coronary Artery Surgery Study (CASS), che ha arruolato nella seconda metà degli anni '70 pazienti con malattia coronarica assegnati a ricevere un trattamento medico o chirurgico, ha suggerito che pazienti con una FE del 35-50% hanno una riduzione della mortalità, se trattati con by-pass, rispetto alla terapia medica a 10 anni di follow-up²¹. Le principali limitazioni di questa sotto-analisi sono:

- 1) la terapia medica non ottimale rispetto agli standard attuali;
- 2) il numero totale di pazienti era di soli 160;
- 3) il fatto che i pazienti con sintomi di scompenso non hanno avuto un evidente beneficio dalla rivascolarizzazione.

In contrasto con questi dati sono i risultati del sottostudio dell'Occluded Artery Trial (OAT), focalizzato sui pazienti con disfunzione sistolica del VS randomizzati ad angioplastica o a TMO. Questo sottostudio dell'OAT²² ha confrontato 743 pazienti con FE del VS $\leq 44\%$ versus 1.442 pazienti con FE del VS $> 44\%$ e non ha messo in luce alcuna interazione tra la FE di base e l'effetto del trattamento (angioplastica o terapia medica) sull'outcome composto di morte, recidiva infartuale o l'evoluzione a SC avanzato di classe New York Heart Association (NYHA) IV²².

È possibile che, nei pazienti suscettibili di rivascolarizzazione, un vantaggio maggiore possa essere ottenuto solo nel caso che si ottenga una rivascolarizzazione completa. A supporto di questo dato, vi è un piccolo studio prospettico sull'effetto dell'angioplastica sulla funzione miocardica, quantificata dalla risonanza magnetica cardiaca, in pazienti con malattia coronarica multivasale. Sei mesi dopo una rivascolarizzazione completa, la FE è migliorata significativamente, dal $46 \pm 12\%$ al $51 \pm 13\%$, mentre tale vantaggio non si osservava in caso di rivascolarizzazione incompleta^{23,24}.

Lo studio PARR-2

Lo studio PET and Recovery Following Revascularization-2 (PPAR-2) è il primo studio prospettico che ha valutato se la rivascolarizzazione può portare beneficio prognostico maggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca e se le decisioni cliniche supportate dalla tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno un'influenza sull'outcome rispetto al trattamento standard²⁵. Lo studio PPAR-2 è un trial multicentrico che ha randomizzato 428 pazienti con una FE del VS $\leq 35\%$ dovuta a malattia coronarica, studiati per rivascolarizzazione, insufficienza cardiaca o trapianto cardiaco. L'estensione e la severità del *mismatch* di perfusione/metabolismo alla PET sono stati misurati e forniti al medico e al chirurgo per decidere se sottoporre i pazienti a rivascolarizzazione. Nella randomizzazione si è confrontata la prognosi dei pazienti sottoposti a PET rispetto a quelli trattati senza l'informazione aggiuntiva fornita dalla PET. Da questo tipo di misurazioni era possibile ottenere delle informazioni relative all'estensione del miocardio ibernato. Sebbene ci sia stato un trend per un miglior outcome utilizzando la strategia PET rispetto al trattamento standard, i principali risultati sono stati inconcludenti.

Dopo 1 anno di follow-up, la proporzione di pazienti che hanno avuto uno degli eventi che componevano l'*endpoint* principale (morte cardiaca, IM e ospedalizzazione per causa cardiaca) è stata del 30% nel braccio PET contro il

36% del braccio *standard* (rischio relativo 0.82%, intervallo di confidenza del 95% 0.59-1.14; $p=0.16$)²⁵. Va sottolineato che in questo studio la maggior parte dei pazienti (>70%) sono stati sottoposti a rivascolarizzazione con *by-pass*, suggerendo che la popolazione arruolata in questo studio presentava una malattia coronarica particolarmente severa ed estesa. In questa tipologia di pazienti, la decisione a favore della rivascolarizzazione diventa ancora più critica e lo studio PET potrebbe aiutare a ottimizzare la selezione dei pazienti e a ridurre il numero di esami coronarografici nei pazienti senza evidenza di vitalità.

È stato giustamente notato che nello studio PPAR-2 vi è stato circa un 25% di mancata adesione alle indicazioni fornite dalla PET. Un'analisi post-hoc in quei pazienti che hanno aderito alle raccomandazioni PET (braccio "ADHERE") ha mostrato un significativo miglioramento dell'outcome principale rispetto al trattamento standard²⁵. Ulteriori analisi post-hoc hanno rilevato che la PET è stata di maggiore beneficio in centri specializzati e con pronto accesso alla metodica²⁶.

In un'analisi post-hoc del PPAR-2 che includeva 182 pazienti randomizzati al braccio PET, è stata individuata una quota minima di miocardio ibernato pari al 7% della massa del VS per osservare un beneficio sull'outcome. Aree estese di miocardio ibernato hanno condotto ad un maggior beneficio della rivascolarizzazione²⁷. Questa soglia appare più bassa di quella stimata da precedenti studi non randomizzati (che era circa del 25%)⁴. Considerati nel loro insieme, i risultati del trial PPAR-2 supportano che l'imaging di vitalità con PET, per misurare l'estensione del miocardio ibernato, ha un'utilità clinica nell'identificare i pazienti ad alto rischio che possono beneficiare della rivascolarizzazione ed è uno strumento prezioso nel miglioramento nell'outcome di questi pazienti solo se le raccomandazioni basate sulla PET rientrano in una strategia di gestione diagnostico-terapeutica globale.

STICH: un nuovo trial nato vecchio

L'ipotesi che la rivascolarizzazione mediante *by-pass* possa migliorare la prognosi di pazienti con disfunzione ischemica cronica del VS è stata testata nello studio STICH^{14,15,28}. I pazienti sono stati reclutati e divisi in 3 differenti gruppi (braccio medico, braccio di trattamento con solo *by-pass* e braccio di trattamento con *by-pass* associato a ricostruzione ventricolare). È opportuno considerare che l'assegnazione ai vari gruppi ha introdotto una distorsione (*bias*) significativa, perché l'idoneità all'assegnazione dipendeva dalla decisione del singolo investigatore. Diversamente dallo studio CASS, il trial STICH non era accompagnato da un registro per seguire i pazienti eleggibili che non sono stati randomizzati¹⁴. In generale, il concetto alla base del trial STICH era in primo luogo dimostrare che l'approccio chirurgico è superiore al trattamento medico dell'insufficienza cardiaca ischemica, più che dimostrare il beneficio della rivascolarizzazione in pazienti con disfunzione ischemica del VS in presenza di miocardio ibernato.

Il risultato principale dello studio è che il *by-pass* non ha ridotto in modo significativo la mortalità rispetto alla TMO (36 vs. 41%; $p=0.11$), anche se importanti endpoint secondari sono stati raggiunti, in particolare la riduzione dell'endpoint composito "riduzione di morte e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco" ($p=0.03$). Anche se lo studio STICH dimostra che probabilmente il

by-pass può essere utile in questa tipologia di pazienti, rimangono alcuni importanti punti da chiarire.

L'angioplastica è stata considerata come parte del trattamento medico¹⁴, ed è stata utilizzata solo nel 6% dei pazienti, nonostante circa il 50% dei pazienti avesse angina^{14,15}. Anche l'ICD e la CRT sono stati relativamente poco utilizzati. In particolare un ICD è stato impiantato solo nel 18% dei pazienti del braccio medico (quando probabilmente molti avevano indicazioni ad un impianto). Lo studio SCD-HeFT ha dimostrato, in una coorte di pazienti simili a quelli dello STICH, una riduzione di mortalità assoluta del 7.3% nei 1.313 pazienti con cardiopatia su base ischemica²⁹.

Il trial STICH soffre di uno svantaggio intrinseco poiché lo studio è stato pianificato alla fine degli anni '90, quando la mortalità e morbilità dovute a insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con terapia medica erano più alte^{14, 30,31,32}. Se lo studio avesse arruolato i pazienti con l'efficienza inizialmente prevista, il follow-up sarebbe terminato dopo 3 anni¹⁴. Per risolvere il problema della difficoltà di arruolamento, si è deciso di allungare il periodo di follow-up a 5 anni ed al contempo si è ridotto il numero di pazienti da arruolare dai 2.000 previsti a 1.212. Questo ha permesso di evidenziare alcune differenze significative al termine dello studio.

Inoltre, per superare le difficoltà di arruolamento, specie in Nord America ed in Europa Occidentale, gli sperimentatori dello STICH hanno incluso numerosi centri di nazioni con standard di gestione dei pazienti con SC decisamente inferiori rispetto a quelli dei paesi occidentali. Basti pensare che tra i primi 6 centri arruolatori figurano un centro in Russia, due in India e uno in Serbia. Solo 87 pazienti sono stati arruolati in Europa Occidentale e, anche se non in modo significativo, nelle sottoanalisi il comportamento di questi pazienti si scosta dal resto.

Lo studio STICH sembra inoltre dimostrare che la presenza e l'estensione della vitalità miocardica non costituiscono un fattore utile per identificare i pazienti che possono beneficiare maggiormente della rivascolarizzazione. Ricordiamo come invece proprio su tale elemento si basano le recenti linee guida sulla rivascolarizzazione¹⁸. La vitalità non è stata valutata in tutti i pazienti reclutati (solo nel 49%) e in quelli in cui è stata valutata, sono stati utilizzati diversi metodi, portando ad una significativa variabilità nell'accuratezza della sua identificazione ed estensione (basti pensare che anche nel caso della SPECT sono stati utilizzati ben 4 differenti protocolli)^{33,34}. La disponibilità del dato di vitalità non è stata casuale, ma lasciata alla scelta dei medici o dei centri arruolatori, introducendo una distorsione quasi invalicabile nell'interpretazione dei risultati. Spesso la motivazione era legata alla mancata disponibilità di tali test. Quindi, a differenza del PARR-2, i risultati dei test di vitalità non hanno guidato l'intervento terapeutico.

Se, come sottolineato da Bonow et al,¹⁶ il problema risiede nel come è stata organizzata questa parte dello studio, noi individuiamo un altro punto importante. Nello studio STICH si è considerata la vitalità totale e non l'estensione del miocardio ibernato. Come detto, la vitalità totale comprende, infatti, sia il miocardio normo-funzionante che quello ibernato. Precedenti studi fisiopatologici hanno dimostrato che la rivascolarizzazione migliora la riserva coronarica e la funzione ventricolare e che la prognosi è migliore in quei pazienti che hanno una maggiore estensione di miocardio ibernato^{3,4,35,36}. L'utilità

di identificare una “coerenza regionale” tra miocardio ibernato e lesione coronarica, per prevedere un beneficio prognostico, risulta di maggior importanza nei pazienti con coronaropatia mono e bi-vasale (nello studio STICH ben il 40% avevano queste caratteristiche)¹⁵.

Noi riteniamo che l'estensione del miocardio ibernato sia l'elemento chiave nella gestione di questi pazienti, e che lo studio STICH abbia fornito informazioni incomplete rispetto alla problematica. Il clinico, di fronte al paziente con disfunzione ischemica del VS, manca ancora di alcuni elementi essenziali:

- 1) qual è l'entità del vantaggio prognostico derivato dalla rivascolarizzazione?
- 2) quale paziente sottoporre a rivascolarizzazione?
- 3) la rilevazione del miocardio ibernato può identificare i pazienti in cui attendersi un beneficio dalla rivascolarizzazione?
- 4) anche la rivascolarizzazione mediante angioplastica può essere efficace prognosticamente nel paziente idoneo?

Riteniamo inoltre necessario il superamento della contrapposizione tra rivascolarizzazione percutanea e chirurgica e pensiamo che la randomizzazione in un eventuale futuro studio preveda la scelta di rivascolarizzazione più adeguata per il singolo paziente, sulla base dell'anatomia coronarica, del rischio operatorio e della volontà del paziente. Questo implica un lavoro d'équipe tra cardiologo interventista e cardiocirurgo, come già sta avvenendo per altre situazioni. Da ultimo bisognerebbe valutare se la PET e la risonanza magnetica cardiaca possano entrare in un percorso diagnostico-gestionale di questi pazienti al fine di offrire il gold standard e un alto livello di riproducibilità dei risultati per identificare il miocardio ibernato. Infatti, proprio per i risultati deludenti dello STICH, ci sembra giusto proporre di testare nuovamente quest'ipotesi con i mezzi più adeguati, oggi a disposizione.

Al momento manca ancora uno studio randomizzato che, nei pazienti con sufficiente estensione di miocardio ibernato (riteniamo siano necessari almeno 4/17 segmenti per prevedere un possibile beneficio), dimostri un beneficio prognostico dalla rivascolarizzazione rispetto alla TMO.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF et al.* Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974; 49:1063-71
- 2) *Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS.* Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with post coronary by-pass ventriculography. *Circulation* 1974; 50:108-13
- 3) *Wijns W, Vatner SF, Camici PG.* Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339(3):173-81
- 4) *Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE.* Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117:103-14
- 5) *Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ.* Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95:204-9
- 6) *Rahimtoola SH.* A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary by-pass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72(6 Pt 2):V123-35

- 7) *Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG.* Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1782-8
- 8) *Barnes E, Hall RJ, Dutka DP, Camici PG.* Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:420-7
- 9) *Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M et al.* Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314:884-8
- 10) *Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH.* Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32:375-410
- 11) *McMurray JJ.* Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362(3):228-38
- 12) *Ammirati E, Rimoldi OE, Camici PG.* Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? *Circ J* 2010; 75:3-10
- 13) *Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-442
- 14) *Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, Oh JK, Bonow RO, Pohost GM et al.* The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1540-7
- 15) *Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A et al.* Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1607-16
- 16) *Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P et al.* Myocardial Viability and Survival in Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1617-25
- 17) *Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE.* Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1151-8
- 18) *Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al.* Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 20:2501-55
- 19) *Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU.* Why should we care about CARE-HF? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2199-203
- 20) *Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81
- 21) *Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T et al.* Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82:1629-46
- 22) *Kruk M, Buller CE, Tcheng JE, Dzavik V, Menon V, Mancini GB et al.* Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes over five years after infarct-related coronary artery recanalization (from the Occluded Artery Trial [OAT]). *Am J Cardiol* 2010; 105:10-6

- 23) *Kirschbaum SW, Springeling T, Boersma E, Moelker A, van der Giessen WJ, Seruys PW et al.* Complete percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with impaired left ventricular function: pre- and post-procedural evaluation by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:392-400
- 24) *Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ et al.* Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; 114:2449-57
- 25) *Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M et al.* F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2002-12
- 26) *Abraham A, Nichol G, Williams KA, Guo A, deKemp RA, Garrard L et al.* 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE sub-study of the PARR 2 trial. *J Nucl Med* 2010; 51:567-74
- 27) *D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R et al.* Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:1060-8
- 28) *Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM et al.* Coronary by-pass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360:1705-17
- 29) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
- 30) *Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49
- 31) *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877-83
- 32) *Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-38
- 33) *Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR.* Quantity of viable myocardium required to improve survival with revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2010; 17:646-54
- 34) *Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG.* Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J* 2010; 31(24):2984-95
- 35) *Pagano D, Lewis ME, Townend JN, Davies P, Camici PG, Bonser RS.* Coronary revascularization for postischaemic heart failure: how myocardial viability affects survival. *Heart* 1999 Dec; 82(6):684-688
- 36) *Pagano D, Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, Townend JN, Bonser RS, Camici PG.* Effects of coronary revascularisation on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in hibernating myocardium. *Heart* 2001; 85(2):208-12