

REVISTA ROMÂNĂ DE
CARDIOLOGIE

Vol. XVIII, Nr. 2, An 2003

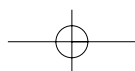
**Ghid de evaluare si tratament
al sindroamelor coronariene acute fara
supradenivelare persistenta de ST**

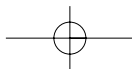
*Grupul de Lucru asupra Managementului Sindroamelor Coronariene
Acute din cadrul Societatii Europene de Cardiologie*

*Michel E. Bertrand, Presedinte; Maarten L. Simoons, Keith A.A. Fox,
Lars C. Wallentin, Christian W. Hamm, Eugene McFadden, Pim J. DeFeyter,
Giuseppe Specchia, Witold Ruzyllo*

European Heart Journal (2002), 23: 1809-1840

© The European Society of Cardiology





REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

Vol. XVIII, Nr. 2, An 2003

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Redactor Șef

Prof.Dr. Costin Carp

Redactori Coordonatori

Prof.Dr. Eduard Apetrei

Prof.Dr. Cezar Macarie

Secretar

Prof.Dr. Carmen Ghinghină

Colegiul de redacție

Prof.Dr. Dan Bratu (Târgu Mureș)

Prof.Dr. Ion Bruckner (București)

Prof.Dr. Alexandru Câmpeanu (București)

Prof.Dr. Radu Căpălneanu (Cluj)

Prof.Dr. Mircea Cintează (București)

Prof.Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara)

Prof.Dr. Maria Dorobanțu (București)

Prof.Dr. Ștefan Iosif Drăgulescu (Timișoara)

Prof.Dr. Bradu Fotiade (București)

Prof.Dr. Constantin Georgescu (Tg. Mureș)

Prof.Dr. George Georgescu (Iași)

Prof.Dr. Leonida Gherasim (București)

Prof.Dr. Alexandru Ioan (București)

Prof.Dr. Dan Dominic Ionescu (Craiova)

Dr. Matei Iliescu (București)

Prof.Dr. Ion Manițiu (Sibiu)

Prof.Dr. Nour Olinic (Cluj)

Dr. Doina Rogozea (București)

Prof.Dr. Ion Țintoiu (București)

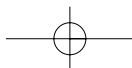
Prof.Dr. D. Zdrenghia (Cluj)

Corector

Dr. Irina Șerban (București)

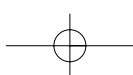
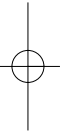
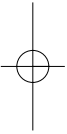
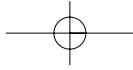
ISSN 1583-2996

Wellcare / Publicis



SUMAR

Introducere	5
Fiziopatologie	6
<i>Ruptura si eroziunea placii</i>	6
<i>Inflamatia</i>	7
<i>Tromboza</i>	7
<i>Vasoconstrictia</i>	7
<i>Miocardul</i>	7
Diagnosticul	8
<i>Prezentarea clinica</i>	8
<i>Examenul fizic</i>	8
<i>Electrocardiograma</i>	8
<i>Markeri biochimici ai leziunii miocardice</i>	9
<i>Recomandari</i>	10
Evaluarea riscului	11
<i>Factorii de risc</i>	11
<i>Prezentarea clinica</i>	11
<i>Electrocardiograma</i>	11
<i>Markeri biochimici ai leziunii miocardice</i>	11
<i>Markeri ai activitatii inflamatorii</i>	12
<i>Markeri ai trombozei</i>	12
<i>Echocardiografia</i>	13
<i>Test de efort inaintea externarii</i>	13
<i>Angiografia coronariana</i>	13
<i>Recomandari pentru stratificarea riscului</i>	13
Optiuni terapeutice	14
<i>Agentii anti-ischemici</i>	14
<i>Beta-blocantele</i>	14
<i>Nitratii</i>	14
<i>Activatorii canalelor de potasiu</i>	15
<i>Blocantele de canale de calciu</i>	15
<i>Terapia antitrombotica</i>	15
<i>Heparina si heparina cu greutate moleculara mica</i>	16
<i>Inhibitorii directi ai trombinei</i>	17
<i>Managementul complicatiilor hemoragice</i>	18
<i>Agenti antiplachetari</i>	18
<i>Aspirina</i>	18
<i>Antagonisti receptorilor pentru ADP</i>	18
<i>Recomandari</i>	19
<i>Inhibitorii receptorilor glicoproteinei II b/III a</i>	19
<i>Tratamentul fibrinolitic</i>	24
<i>Revascularizatia coronariana</i>	24
<i>Angiografia coronariana</i>	24
<i>Interventiile coronariene percutane</i>	24
<i>Chirurgia coronariana de bypass</i>	25
<i>Indicatii pentru interventii coronariene percutane, respectiv pentru chirurgie</i>	26
<i>Strategia tratamentului invaziv fata de strategia tratamentului conservator</i>	27
Strategie de management in sindroamele coronariene acute	27
<i>Evaluarea initiala la prezentare</i>	28
<i>Strategii in functie de stratificarea riscului</i>	29
<i>Pacienti cu risc inalt de moarte sau IMA</i>	29
<i>Pacienti cu risc scazut de moarte sau IMA</i>	30
Managementul pe termen lung	30
Rezumat	32



Introducere

Prezentațiile clinice ale bolii cardiace ischemice includ angina pectorală stabilă, ischemia silențioasă, angina instabilă, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă și moartea subită. De mulți ani, angina instabilă a fost considerată ca un „sindrom” intermediar între angina stabilă cronică și infarctul miocardic acut. În ultimii ani, fiziopatologia lui a fost clarificată și au apărut progrese majore în management.

Acum se știe că „sindroamele coronariene acute”, adică angina instabilă și infarctul miocardic în evoluție, au un substrat anatomic comun: observațiile patologice, angioscopice și biologice au demonstrat că angina instabilă și infarctul miocardic sunt prezentații clinice diferite care rezultă dintr-un mecanism fiziopatologic comun, mai precis, ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice, cu grade diferite de tromboză și embolizare distală supraadaugate¹⁻³.

Au fost dezvoltate criteriile clinice care să permită clinicianului să ia decizii la timp și să aleagă tratamentul optim, bazându-se pe stratificarea riscului și pe o abordare țintită a intervenției. În practică, pot fi întâlnite două categorii de pacienți:

(1) Pacienți cu suspiciune de sindrom coronarian acut, cu disconfort toracic în evoluție și supradenivelare persistentă de segment ST (sau BRS nou instalat). Supradenivelarea persistentă de segment ST reflectă în general ocluzie coronară acută totală. Obiectivul terapeutic este recanalizarea rapidă, completă și susținută prin tratament fibrinolitic (în lipsa contraindicațiilor) sau prin angioplastie primară (dacă este fezabilă tehnic).

(2) Pacienți care se prezintă cu durere toracică însoțită de modificări ECG ce sugerează boala cardiacă ischemică acută. Această categorie nu prezintă supradenivelare persistentă de segment ST, ci mai degrabă subdenivelare persistentă sau tranzitorie de segment ST sau inversare de undă T, unde T aplatizate, pseudo-normalizare a undelor T sau modificări ECG nespecifice; de asemenea, pot avea un ECG normal la prezentare. Pacienții cu modificări ischemice ECG, dar fără simptome (ischemie silențioasă), pot fi incluși în această categorie.

În aceste cazuri, strategia este aceea de a ameliora ischemia și simptomele, de a observa pacientul prin electrocardiografe seriabile și de a repeta determinările markerilor de necroză miocardică (de preferat troponina sau CK-MB), precum și de a iniția terapia potrivită dacă diagnosticul este confirmat.

Aceste ghiduri se vor referi doar la managementul pacienților cu suspiciune de sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST. Managementul pacienților cu supradenivelare persistentă de segment ST este tratat în Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut⁴. Definiția infarctului miocardic a fost revizuită și adusă la zi printr-un document adoptat prin consensul Societății Europene de Cardiologie și al Colegiului American de Cardiologie⁵. Documentul curent este versiunea adusă la zi a documentului publicat în 2000 (Eur.Heart J. 2000;1406-32). Revizuirea a început în octombrie 2001 și a fost terminată și revizuită de membrii comitetului pentru ghiduri de practică medicală la sfârșitul lui iulie 2002.

Trebuie menționate două atenționări:

În primul rând, aceste ghiduri sunt bazate pe dovezile rezultate din multe trialuri clinice. Cu toate acestea, aceste trialuri au fost limitate la populații selectate cu diverse caracteristici clinice, care ar putea să nu le reflecte pe acelea întâlnite în practică medicală.

Mai mult decât atât, trebuie ținut cont că acesta este un domeniu cu o evoluție rapidă; ghidurile de față reflectă cunoștințele curente și au fost revizuite în lumina datelor adiționale prezentate la sfârșitul anului 2000 și în decursul anului 2001; alte ghiduri (ACC/AHA, BCS)⁶⁻⁸ au fost de asemenea examinate în detaliu. O Opinie Europeană asupra celui de al Cincilea Consens Nord American în ceea ce privește Terapia Antitrombotică a fost exprimat de ESC Working Group în iunie 2000⁹.

Puterea dovezilor legate de un anumit tratament depinde de datele disponibile. Prin urmare, în acest document, puterea dovezilor va fi ierarhizată după trei niveluri: Nivel de dovezi A: date derivând din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize.

Nivel de dovezi B: date derivând dintr-un singur trial randomizat sau din studii non-randomizate.

Nivel de dovezi C: opinie prin consens al experților.

Puterea recomandărilor este prezentată folosind clasificarea următoare:

Clasa I: situații pentru care există dovezi că o terapie dată este utilă și eficientă

Clasa II: situații pentru care există dovezi contradictorii și/sau divergente despre eficacitatea/utilitatea unui tratament dat

Clasa III: contraindicații.

	FRIC	ESSENCE	TIMI-11B	FRAXIS
Perioada de desfasurare	Mar 1993-Apr 1995	Oct 1994-Mai 1996	Aug 1996-Mar 1998	Mai 1995-Iul 1997
Nr. de pacienti	1499	3171	3910	3468
Ultimul episod de durere pectorala	<72h	<24h	<24h	<48h
Dovezi de ischemie			Da	
Subdenivelare de ST	>1mm	>1mm		Da, nedefinita
Inversare de T	1mm	Da		Da, nedefinita
Creștere CK-MB				
Creștere de troponine				
Medicament in studiu	Dalteparin	Enoxaparin	Enoxaparin	Nadroparin
Bolus	120 UI/kg s.c.x 2/zi (zilele 1-6)	1 mg/kg x 2/zi	30 mg i.v.	86aXaUI/kg
Perfuzie			1,0 mg/kg x 2/zi	86aXaUI/kg x 2/zi
Durata	7500 UI zilele 6-45	48h-8zile	8 zile	G&: 6zile Gr2:14 zile
Aspirina	75-165mg/zi	100-325mg/zi	100-325mg/zi	100-325mg/zi
Grupul de control				
Bolus heparina nefractionata	5000 UI	5000UI	70 UI/kg	5000 UI
Perfuzie	1000UI/h	1000UI	15UI/kg/h	1250UI/h
Aspirina	75-165mg/zi	100-325mg/zi	100-325mg/zi	100-325mg/zi
Interventii aditionale				
Dilatare percutana (PCI)	Exclusa	Prudenta in indicatii	Nu<24h	Prudenta in indicatii
By-pass aorto-coronarian (CABG)	Exclusa	Prudenta in indicatii	Nu<24h	Prudenta in indicatii
Eficacitate				
Indice primar	Deces, IMA, Ang recurenta	Deces, IMA, Ang recurenta	Deces, IMA, revasc urg	Deces, IMA, Ang refract
Data	Zilele 6 si 45	14 zile	8 si 43 de zile	14 zile
Definitia IMA (CK sau CK-MB)	CK>2 limita super. normal (LSN) sau CK-MB>1LSN	CK>2 LSN	CK-MB>1LSN	CK-MB>2LSN
IMA dupa PCI (CK sau CK-MB)		CK>3LSN	CK-MB>3LSN	
IMA dupa CABG (CK sau CK-MB)		CK>5LSN	CK-MB>5LSN	

Tabelul 1

In aceste ghiduri, nivelul de dovezi si puterea recomandarilor sunt rezumate in Tabelul 1. Implicatiile legale ale ghidurilor medicale au fost discutate anterior ¹⁰.

Sindroamele coronariene acute sunt o problema de sanatate majora si reprezinta un mare numar din spitalizarile anuale in Europa. In EuroHeart Survey, studiu efectuat din septembrie 2000 pana in mai 2001 in 103 de centre tertiare si comunitare din 25 de tari europene, mortalitatea la 6 luni a sindroamelor coronariene acute fara supradenivelare de segment ST a fost 12% ¹¹. Aceasta rata e similara cu aceea observata in registrul GRACE ¹²⁻¹⁴.

Cu toate acestea, rezultatele unor trialuri clinice recente indica faptul ca o strategie clinica, care incorporeaza o stratificare atenta a riscului alaturi de agenti terapeutici noi si de tehnici de revascularizare la pacienti corect selectati, poate imbunatati atat prognosticul imediat, cat si pe cel de lunga durata.

Fiziopatologie

In ultimile decenii, a fost apreciata si intr-o mare masura adusa la lumina complexitatea sindroamelor coronariene acute. Pe scurt, sindroamele coronariene acute se datoreaza unei reduceri primare, acute sau subacute, a aportului miocardic de oxigen, provocata de ruptura unei placii aterosclerotice, asociata cu inflamatie, tromboza, vasoconstrictie si microembolizari.

Ruptura si eroziunea placii

Ateroscleroza nu este un proces continuu, liniar, ci mai degraba o boala cu faze alternative de stabilitate si de instabilitate. Modificari subite si imprezibile ale simptomelor par a fi legate de ruptura placii. Placile predispuse la ruptura au un nucleu lipidic voluminos, o densitate scazuta a celulelor musculare netede, o densitate mare a macrofagelor, o capsula fibroasa subtire - colagen dezorganizat si o concentratie crescuta de factori tisulari ¹⁵⁻¹⁸. Nucleul lipidic formeaza o masa celulara in interiorul matricei colagenice a placii. Dupa moartea celulelor spumoase, nucleul lipidic poate fi creat prin disolutia activa a colagenului de catre metaloproteinaze si nu doar prin acumulare pasiva. Nucleul lipidic al placilor predispuse la ruptura are o concentratie mare de esterii colesterolici cu o proportie mare de acizi grasi polinesaturati. O proportie mai mica de polinesaturati se observa la marginea placilor dislocate fata de centrul lor. Proportia relativa a diferitilor acizi grasi poate influenta tromboticele si formarea locala de trombi.

Ruptura placii poate rezulta din diverse combinatii ale urmatoarelor:

Ruptura activa este probabil legata de secretia de enzime proteolitice de catre macrofage, slabind capsula fibroasa. *Ruptura pasiva a placii* este legata de fortele fizice aparute in cel mai slab punct al capsulei fibroase, care

corespunde in mare cu partea cea mai subtire a capsulei fibroase, la jonctiunea placii cu peretele adiacent „normal”. Vulnerabilitatea placii poate depinde de tensiunea parietala circumferentiala, ca si de localizarea, dimensiunile si compozitia nucleului lipidic si de impactul fluxului pe suprafata luminala a placii. Pe langa ruptura, *eroziunea placii* a fost descrisa ca unul dintre mecanismele cauzatoare in sindroamele coronariene acute. Eroziunea placii pare a fi mai frecventa la femei, diabetici si pacienti hipertensivi; exista unele dovezi ca ar apare mai frecvent pe stenozele de grad inalt si pe stenozele localizate pe artera coronara dreapta^{19, 20}. Un studiu recent a aratat o prevalenta de 40% a eroziunii placii in moartea coronariana subita si o prevalenta de 25% in infarctul miocardic acut, cu o prevalenta mai mare la femei decat la barbati^{21, 22}. Pentru ruptura placii, aceste cifre erau 37% la barbati fata de 18% la femei. Cand se produce eroziunea, trombul adera la suprafata placii, pe cand atunci cand placa se rupe, trombul implica straturile mai profunde ale placii, pana la nucleul lipidic; cand aceasta situatie nu este insotita de remodelare pozitiva, ar putea contribui la cresterea si la progresia rapida a placii.

Inflamatia

Capsula fibroasa are de obicei o concentratie mare de collagen de tip I si poate suporta tensiuni de intindere mari fara a se rupe. Cu toate acestea, este o structura dinamica cu un echilibru continuu intre sinteza de collagen mediata de factori de crestere si degradarea de catre metaloproteinaze derivate din macrofage activate. In plus, apoptoza celulelor musculare netede poate slabi tesutul capsulei²³ si favoriza ruptura placii. Infiltrarea macrofagica a fost demonstrata constant in studiile anatomo-patologice: proportia de macrofage este de sase pana la de noua ori mai mare in placile rupte fata de placile stabile²⁴. Prezenta macrofagelor reflecta un proces inflamator care este de asemenea caracterizat de prezenta limfocitelor T activate la locul rupturii placii. Aceste limfocite T pot elibera citokine diverse care activeaza macrofagele si promoveaza proliferarea celulelor musculare netede²³. S-a sugerat ca aceste celule produc metaloproteaze care digera matricea extracelulara. In vitro, macrofagele induc liza collagenului obtinut din capsule fibroase umane, iar inhibitorii de metaloproteaze pot bloca acest proces. In plus, la marginile placii au fost evidentiaste mastocite²⁵.

Hiperplazia neointimala a fost descrisa la nivelul a 40% dintre fragmentele de placa instabila obtinute prin aterectomie directionala^{26, 27}; caracterizata de pierderea tesutului fibros insotita de matrice extracelulara abundenta, aceasta hiperplazie neointimala poate fi stimulata

de factori de crestere inflamatori proveniti din celule, trombi, sau celulele musculare netede.

Tromboza

Tromboza este indusa la locul rupturii sau eroziunii placii. Poate conduce la modificari rapide ale severitatii stenozei si poate duce la ocluzia subtotala sau totala a vasului. Nucleul bogat in lipide, care este expus dupa ruptura placii, este inalt trombogen si are o concentratie de factor tisular mai mare decat alte componente ale placii²⁸. Mai mult, exista o corelatie puternica intre activitatea factorului tisular si prezenta macrofagelor²⁴. In angina instabila a fost evidentiata o crestere dramatica a activitatii procoagulante sistemice monocitare.

Pot fi de asemenea implicati factorii cu rol in hipercoagulabilitatea sistemica: hipercolesterolemia, fibrinogenul, fibrinoliza deficitara si infectia pot contribui cu totii la generarea trombului. Trombul care apare in sindroamele coronariene acute este in special bogat in plachete. Tromboliza spontana poate explica episoadele tranzitorii de ocluzie/subocluzie a vasului trombotic si simptomele tranzitorii sau modificarile ECG asociate.

Tromboza la locul rupturii placii se poate fragmenta in particule mici, care migreaza in aval si pot ocluziona arteriole si capilare. Acesti emboli plachetari pot provoca mici zone de necroza (leziune miocardica minima, infarcte mici) in absenta ocluziei arterelor coronare epicardice.

Vasoconstrictia

Trombul bogat in plachete poate elibera substante vasoconstrictoare ca serotonina si tromboxanul A₂²⁹, care induc vasoconstrictie la locul rupturii placii sau la nivelul microcirculatiei. Acest efect vasoconstrictor este factorul dominant in cazul anginei Prinzmetal, caracterizata de constrictia brusca si tranzitorie a unui segment coronarian, neprecedata de o crestere a cererii miocardice de oxigen. Aceste episoade de ischemie acuta transmurala sunt provocate de vasospasm coronarian localizat, care contracta sever sau ocluzioneaza una sau mai multe artere coronare epicardice mari.

Miocardul

Studiile anatomo-patologice la pacienti cu sindroame coronariene acute fara supradenivelare persistenta de segment ST arata un spectru larg de modificari in miocardul irigat de artera responsabila. Miocardul poate fi normal sau pot exista grade diferite de necroza (infarct

miocardic). La unii pacienti au fost demonstrate arii focale de necroza celulara in miocardul irigat de artera responsabila, care au fost atribuite unor episoade repetate de embolizare cu trombi³⁰⁻³². Troponinele T sau I cardiace sunt markerii cei mai sensibili si specifici pentru necroza miocardica si au devenit markerii de electie la pacientii cu suspiciune de sindroame coronariene acute, in timp ce prezenta necrozelor mici poate sa nu fie detectata de determinarile CK sau CK-MB, care raman la limita superioara a normalului sau putin deasupra acesteia. Nivelurile crescute ale troponinelor cardiace in absenta cresterii CK-MB au fost etichetate ca „leziune miocardica minima”. Acest concept are o importanta clinica, pentru ca are implicatii practice majore in ceea ce priveste prognosticul defavorabil si alegerea unui regim terapeutic.

Diagnostic

Manifestari clinice

Clinica sindroamelor acute coronariene cuprinde o larga gama de manifestari. In mod traditional, se disting cateva caracteristici: durere anginoasa de repaus, prelungita (>20 min), angina de novo severa (clasa III conform Societatii Canadiene de Boli Cardiovasculare), trecerea recenta a unei angine stabile anterior intr-o clasa canadiana superioara (cel putin III) (angina agravata).

Durerea prelungita apare la 80% din pacienti, in timp ce angina de novo sau cea agravata se poate identifica numai la 20%³³. Trasaturile clasice ale durerii de tip ischemic sunt bine cunoscute si nu vor mai fi descrise in cele ce urmeaza.

Totusi, tablourile clinice atipice, in cazul sindroamelor acute coronariene, nu sunt un lucru iesit din comun. Sunt mai des observate in cazul pacientilor tineri (25-40 de ani) sau la varste inaintate (>75 de ani), diabetici si la femei. Manifestarile atipice ale anginei instabile includ: durere aparuta predominant in repaus, durere in epigastru, sindrom dispeptic recent instalat, durere toracica cu caracter de intepatura, angina pectorala cu trasaturi de durere de tip pleuritic, sau dispnee progresiva. In Multicenter Chest Pain Study, ischemia miocardica acuta fost diagnosticata la 22% din pacientii care s-au prezentat la camera de garda cu durere toracica acutita sau cu senzatie de intepatura, 13% cu durere cu elemente de tip pleuritic si 7% la care durerea aparea la palpare³⁴. In plus, angina varianta, care face parte din spectrul anginei instabile, ar putea ramane nedagnosticata la prima prezentare la medic.

Examenul fizic

De cele mai multe ori acesta este normal, inclusiv inspectia toracelui, auscultatia, alura ventriculara si tensiunea arteriala. Scopul examenului fizic este acela de a exclude cauzele non-cardiace de durere toracica, pe cele de durere cu origine cardiaca non-ischemica (pericardite, valvulopatii), de a identifica factorii precipitanti extracardiaci, de a exclude pneumotoraxul si nu in ultimul rand de a gasi semne de instabilitate hemodinamica potentiala si/sau de insuficienta ventriculara stanga.

Electrocardiograma

Electrocardiograma de repaus are un rol cheie in evaluarea pacientilor suspectati de sindrom coronarian acut. Este un instrument util de screening in cazul pacientilor cu manifestari atipice si poate furniza argumente pentru diagnostice alternative ca pericardita, tromboembolismul pulmonar sau cardiomiopatiile. In mod ideal, traseul ar trebui obtinut in momentul in care pacientul este simptomatic si comparat cu un traseu realizat dupa disparitia simptomelor. Comparatia cu un traseu realizat anterior are o mare valoare mai ales in cazul pacientilor cu o patologie cardiaca aditionala, ca de exemplu hipertrofia ventriculara stanga^{34, 35} sau infarct miocardic anterior. Unde Q patologice ce coincid cu un infarct miocardic in antecedente sunt foarte sugestive pentru prezenta unei ateroscleroze avansate, dar nu indica in mod obligatoriu instabilitatea leziunilor ateromatoase in momentul actual.

Modificarile segmentului ST si ale undei T sunt cele mai sigure indicatii ale unei boli coronariene instabile^{36, 37}. Subdenivelarea ST cu >1 mm (0,1 mV) in doua sau mai multe derivatii concordante, in context clinic sugestiv, indica, cu mare probabilitate, existenta un sindrom coronarian acut, la fel ca si inversarea undelor T (>1 mm) in derivatii cu unde R dominante, desi aceasta ultima modificare este mai putin specifica. Negativarea undei T, adanci, simetrice in derivatiile precordiale anterioare se afla frecvent in relatie cu o stenoza importanta in segmentul proximal al arterei descendente anterioare. Alte modificari nespecifice de segment ST si unde T (<0.1 mV) sunt mai putin specifice. Intr-adevar, in Multicenter Chest Pain Study, astfel de modificari nespecifice au fost prezente la pacientii care in cele din urma a fost exclus diagnosticul de sindrom coronarian acut. In cadrul episoadelor ischemice mai pot fi semnalate si blocuri de ramura, tranzitorii inasa. Trebuie mentionat ca o ECG complet normala nu exclude posibilitatea existentei unui sindrom coronarian acut. In unele studii aproximativ 5%

din pacientii cu ECG normala, externati din serviciile de urgenta, au fost ulterior diagnosticati fie cu infarct miocardic acut, fie cu angina instabila³⁸⁻⁴⁰. In orice caz, o ECG perfect normala efectuata in timpul unui episod de durere toracica importanta ar trebui sa atraga atentia asupra existentei unor alte cauze pentru suferinta bolnavului.

Supradenivelarea segmentului ST indica ischemie transmurala prin ocluzia unei artere coronare. Supradenivelarea persistenta de segment ST indica un infarct miocardic in evolutie. Cea tranzitorie poate fi observata in sindroame coronariene acute si in special in cazul anginei Prinzmetal.

Pentru detectarea sau excluderea modificarilor de segment ST in cazul episoadelor repetate de durere toracica sau in ischemia silentioasa se poate insitui monitorizarea continua cu derivatii multiple a segmentului ST.

Markerii biochimici ai leziunilor miocardice

Troponinele cardiace T sau I sunt markerii preferati pentru evidentierea necrozei miocardice, deoarece sunt mai specifice si mai precise decat enzimele cardiace traditionale precum creatin kinaza (CK) sau izoenzima sa MB (CK-MB) de la nivel cardiac. Se considera ca orice crestere a nivelului de troponina cardiaca T sau I reflecta necroza celulara miocardica ireversibila. In contextul unui episod ischemic (durere anginoasa, modificari de segment ST) aceasta crestere trebuie etichetata ca infarct miocardic, conform documentului de consens recent adoptat de ESC si ACC^{5, 41}.

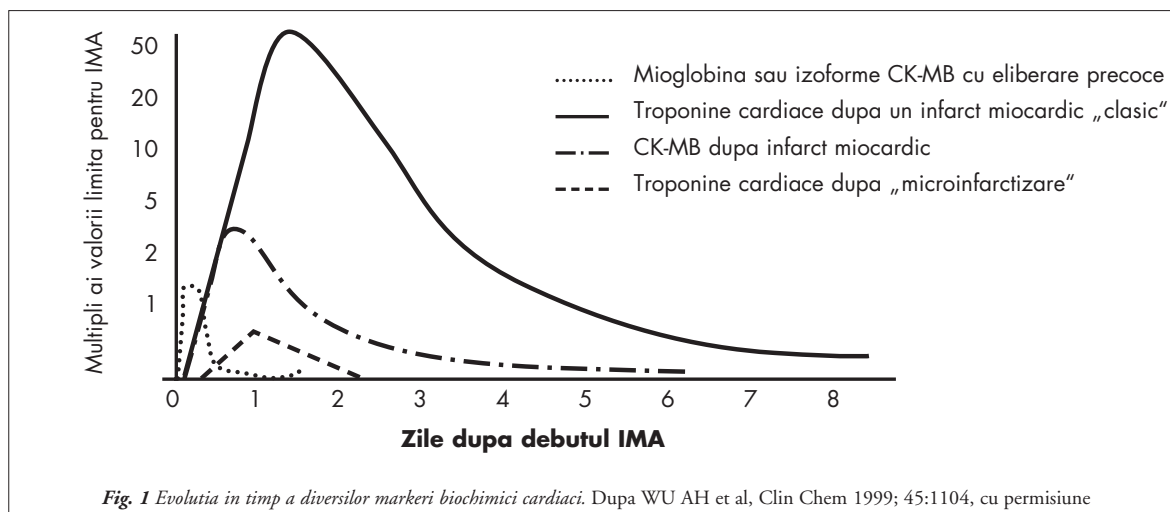
Complexul troponinic este format din trei proteine cu structura diferita (troponinele I, C si T) si este localizat pe filamentul subtire al aparatului contractil, atat in muschiul striat scheletic, cat si in miocard, regland interactiunea calciu-dependenta a miozinei cu actina. Izoformele cardiace pentru toate cele trei troponine sunt codificate de gene diferite, lucru pus in evidenta cu ajutorul anticorpilor monoclonali care recunosc secvente de aminoacizi diferite^{41, 42}. Izoformele cardiace ale troponinelor T si I sunt exprimate in exclusivitate in miocitele cardiace. Astfel, detectarea troponinelor cardiace T si I este specifica lezarii miocardului, fapt ce atribuie acestor markeri rolul de nou „standard de aur”⁴³. In conditii de rezultate fals pozitive prin cresteri ale CK-MB, ca in traumatismele musculaturii scheletice, troponinele au rolul de a elucida implicarea cardiaca. La pacientii cu infarct miocardic, o crestere initiala a nivelului troponinelor apare in sangele periferic la 3 pana la 4 ore conse-

cutiv eliberarii lor din citosol, nivelul ramanand ridicat timp de pana la doua saptamani din cauza proteolizei aparatului contractil. Cresterea proportionala cu intinderea leziunii, spre deosebire de omul sanatos, la care troponinele plasmatiche sunt in cantitate redusa, permite detectarea leziunilor miocardice la aproape o treime din pacientii cu sindroame coronariene acute si fara crestere de CK-MB. Este important de precizat ca alte afectiuni cu risc vital manifestate prin durere toracica, ca de exemplu anevrismul disecant de aorta sau embolia pulmonara, pot avea de asemenea ca efect cresterea nivelului troponinelor si trebuie facut intotdeauna diagnosticul diferential cu aceste entitati.

Trebuie adaugat ca un singur test pentru troponine efectuat la internare nu este suficient deoarece la 10 pana la 15% dintre pacienti cresterile enzimatiche sunt detectate in orele ce urmeaza. Pentru a afirma sau a exclude existenta leziunilor miocardice este necesara repetarea tes-telor sanguine la 6 pana la 12 ore de la internare sau dupa orice criza anginoasa severa petrecuta ulterior. Daca ultimul episod anginos a avut loc cu mai mult de 12 ore inainte de determinarea initiala a troponinei, atunci se poate renunta la o a doua determinare, daca nu exista alte cauze de suspiciune.

Cresterea nivelului troponinelor apare si in cazul leziunilor miocardice non-ischemice cum ar fi miocardi-tele, insuficienta cardiaca congestiva severa, tromboembolismul pulmonar, efectul unor agenti chemioterapeutici cu cardiotoxicitate crescuta⁴⁴⁻⁴⁶. Aceste rezultate nu ar trebui privite ca fals pozitive, ele confirmand sensibilitatea markerului. Adevarate rezultate fals pozitive au fost decelate in cazul troponinei T la instalarea miopatiilor scheletale sau in insuficienta renala cronica, iar pentru troponina I, datorita interferarii testelor prin reactia cu filamente de fibrina sau anticorpi heterofili⁴⁷⁻⁵⁰. Noile teste enzimatiche au reusit sa indeparteze in mare parte aceste inconveniente, totusi mai pot aparea rare rezultate fals pozitive.

Nu exista o deosebire fundamentala intre testarea pentru troponina T si cea pentru troponina I. Diferentele aparute intre diverse studii sunt in mare parte explicate prin variatia criteriilor de includere in studiu, diferente in alegerea esantioanelor si folosirea truselor cu valori limita diferite. Exista un singur producator de teste pentru troponina T, in timp ce pentru troponina I sunt mai multi producatori. Recomandarile comitetului de consens specifica o valoare limita diagnostica pentru infarctul miocardic bazata pe a 99 percentila din valorile troponinelor de la indivizi sanatosi, mai degraba decat prin comparatia cu CK-MB. Marja de eroare (coeficientul de variatie) la a



99 percentila pentru fiecare testare trebuie să fie mai mică de 10%. Fiecare laborator în parte ar trebui să-și evalueze limitele valorilor de referință în domeniul respectiv, în mod regulat. Pentru troponina T nivelele limită între 0.01 și 0.03 mcg/l au putut fi asociate cu prognostic defavorabil în sindroamele coronariene acute^{51, 52}. Pentru troponina I, limitele trebuie decise pe baza unor studii clinice efectuate sub control strict, pentru fiecare tip de test în parte, fără a folosi o extrapolare la toate tipurile de teste. Se pare că o creștere mică sau moderată a nivelului troponinelor denotă cel mai mare risc precoce la pacienții cu sindroame coronariene acute⁵³.

Dacă pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST sunt stabili clinic, poate exista un interval de timp până la diagnosticarea lor și începerea tratamentului. Acest lucru este însă mai puțin critic decât în cazul infarctului miocardic cu supradenivelare de ST. Pe de altă parte, pentru a stabili rapid diagnosticul corect necesar unei trieri eficiente a cazurilor, existența unor teste rapide pentru markeri biochimici ar constitui un avantaj. Testele rapide sunt analize care pot fi efectuate direct la patul bolnavului sau la prezentarea la departamentul de gardă, în centrele de evaluare a durerii toracice sau în unitățile de terapie intensivă. Motivul realizării acestui tip de teste este reprezentat de rapiditatea obținerii rezultatelor. Astfel de teste trebuie introduse în practică în cazul în care laboratorul nu poate furniza rezultate în 45-60 de minute⁵⁴. Acest fel de analize nu necesită o instruire specială a celui care le interpretează. Astfel, testele rapide pot fi efectuate de către o mare parte din personalul medical, după o instruire adecvată. Totuși, citirea acestor teste (în mare parte calitative) se face cu ochiul liber și apare o notă subiectivă în interpretarea lor. O potențială limitare a acestuia neajuns este data de exprimarea rezultatului de tip pozitiv/negativ, fără a furniza

informații asupra concentrației finale a markerului în sânge. Citirea atentă, după intervalul de timp exact indicat pentru trusa respectivă, la lumina bună este esențială pentru a reduce erorile de interpretare, mai ales în cazurile de legare marginală de anticorpi. Chiar și cea mai palidă colorație obținută trebuie citită ca un rezultat pozitiv.

Evoluția în timp a diversilor markeri biochimici este prezentată în Figura 1. Mioglobina este un marker relativ precoce, în timp ce creșterile de CK-MB și troponine sunt înregistrate mai târziu. Nivelul troponinelor poate rămâne ridicat 1 până la 2 săptămâni la pacienții cu infarctele întinse, ceea ce poate masca o necroză recurentă (reinfarctizare) la pacienții cu infarctele recente. În aceste cazuri măsurarea repetată a nivelului de CK-MB sau mioglobina este preferată pentru detectarea reinfarctizării.

Recomandari

La pacienții cu suspiciune de boala cardiacă ischemică acută:

(1) Efectuarea unei ECG de repaus și apoi începerea monitorizării continue a segmentului ST, în mai multe derivații (sau înregistrări ECG frecvente dacă nu este posibilă o monitorizare continuă a pacientului).

(2) Măsurarea troponinei T sau I la internare și, dacă este normală, repetarea testului la 6 până la 12 ore.

(3) Măsurarea nivelului seric al mioglobinei și/sau CK-MB la pacienții cu simptome recente (< 6 ore) ca markeri precoce ai infarctului miocardic, sau la pacienții cu ischemie recurentă după un infarct miocardic recent (<2 săptămâni) pentru detectarea unui infarct ulterior.

Nivel de evidență: A

Evaluarea riscului

La pacienții diagnosticați cu un sindrom coronarian acut (ACS) strategia terapeutică se stabilește în mod individual, în funcție de riscul de progresie la infarct miocardic sau de riscul vital.

Sindroamele acute coronariene acopera un grup heterogen de pacienți cu manifestări clinice diferite, care prezintă grade diverse de extensie și severitate a afectării aterosclerotice coronariene, și care au nivele diferite de risc „trombotic” acut (risc de progresie la infarct) ⁵⁵. Pentru a selecta cel mai potrivit tratament pentru fiecare pacient, riscul pentru evenimente ulterioare ar trebui evaluat în mod repetat. O astfel de evaluare trebuie făcută de la început, în momentul stabilirii diagnosticului sau la internare; bazată pe informațiile clinice aflate la îndemână imediat și pe datele de laborator care se pot obține rapid. Aceasta prima evaluare va fi modificată ulterior în concordanță cu evoluția simptomelor, cu informațiile suplimentare aduse de o ECG pe care se evidențiază ischemia, cu rezultatele de laborator și cu evaluarea funcției ventriculului stâng. În afara de vârsta pacientului și istoricul de boală coronariană, examenul clinic, traseul ECG și probele biochimice sunt elementele cheie în evaluarea riscului.

Factori de risc

Vârsta înaintată și sexul masculin sunt asociate cu forme mai severe de boală coronariană și consecutiv cu un risc crescut de evoluție defavorabilă. Manifestări anterioare ale bolii coronariene, ca de exemplu angina severă sau de lungă durată sau infarct miocardic în antecedente, sunt și ele corelate cu un risc crescut de complicații ulterioare. Istoricul de disfuncție ventriculară stângă sau de insuficiență cardiacă congestivă, diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială sunt alți factori de risc. Într-adevăr, cei mai mulți factori de risc binecunoscuți pentru boala coronariană sunt și indicatori de risc pentru un prognostic defavorabil în boala coronariană instabilă ⁵⁶.

Manifestări clinice

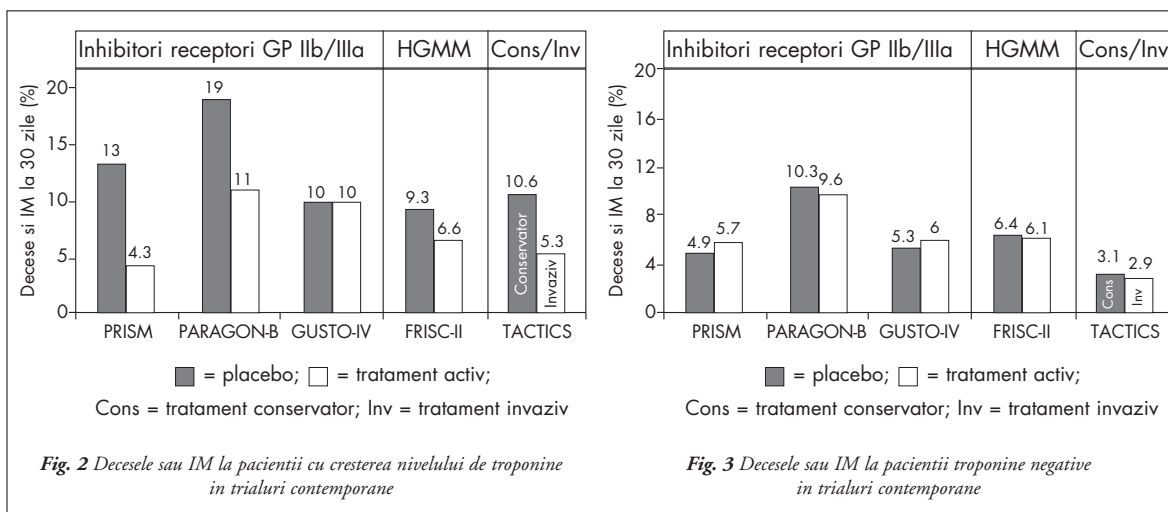
Manifestările clinice și timpul scurs de cel mai recent episod ischemic, prezenta anginei de repaus și felul în care pacientul răspunde la tratamentul dau informații importante pentru prognostic ⁵⁶⁻⁵⁸. Clasificarea propusă de Braunwald, bazată pe aceste aspecte clinice, este corelată cu prognosticul clinic și a fost folosită în lucrările științifice pentru a defini caracteristicile loturilor de studiu ^{57, 59, 60}. Totuși, pentru a alege tratamentul optim, trebuie ținut cont și de alți indicatori de risc ^{56, 58}.

Electrocardiograma

ECG este absolut necesară nu numai pentru diagnostic ci și pentru aprecierea prognosticului. Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care au inversări izolate de undă T, care la rândul lor au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare ^{61, 62}. Unele studii au pus la îndoială valoarea prognostică a inversării izolate a undei T ⁶³. ECG standard de repaus nu reflectă în mod adecvat natura dinamică a trombozei coronariene și nici a ischemiei miocardice. Aproape două treimi din episoadele ischemice în boala coronariană instabilă sunt silențioase și, deci, nedectabile pe un traseu ECG conventional. Monitorizarea Holter a segmentului ST poate fi valoroasă, dar este o metodă limitată de timp, rezultatele fiind interpretate la câteva ore sau zile de la înregistrarea lor. Metoda de elecție este reprezentată de monitorizarea continuă, asistată de computer, pe 12 derivații. Monitorizarea continuă a segmentului ST a relevat existența unor episoade tranzitorii de modificare a acestuia la 15-30% din pacienții cu boala coronariană instabilă, în special subdenivelări de segment ST. Acești pacienți au un risc crescut de a face evenimente cardiace ulterioare. Monitorizarea segmentului ST adaugă informații prognostice independente la ECG de repaus și la alți parametri clinici obișnuiți ⁶⁴⁻⁶⁹. La 30 de zile rata mortalității/infarctului miocardic a fost de 9.5% la pacienți cu > 0-2 episoade ischemice pe zi, dar de 12.7% și, respective, 19.7% la pacienți > 2-5 și respectiv > 5 episoade ischemice pe zi ⁷⁰.

Markeri ai lezării miocardice

Pacienții instabili cu nivele crescute de troponina serică au o evoluție nefavorabilă pe termen scurt și lung în comparație cu cei fără creșteri ale troponinelor ⁷¹⁻⁷³. În particular, acești markeri de necroză miocardică sunt corelați cu riscul de (re)infarctizare sau de deces de cauză cardiacă ⁷⁴⁻⁸⁴. Orice creștere detectabilă a nivelului troponinelor este asociată cu un risc crescut de deces și reinfarctizare. Riscul de deces este de asemenea corelat cu gradul de creștere al troponinei ^{80, 85}, dar Lindahl *et al.* au arătat că nivele foarte mari de troponina sunt asociate cu creșterea mortalității pe termen lung, cu reducerea funcției ventriculului stâng, dar cu un risc modest de reinfarctizare ⁸⁶. Riscul crescut asociat cu ridicarea nivelului troponinei este independent de alți factori de risc, și aditiv acestora, cum ar fi modificările ECG de repaus sau pe traseul înregistrat la monitorizare, sau cu markerii inflamației ^{87, 88}. Testele rapide pentru troponine sunt utile în evaluarea riscului pe termen scurt la



pacientii cu sindrom coronarian acut. Mai mult, identificarea pacientilor cu nivele crescute de troponina (cTnT sau cTnI) este utila pentru stabilirea managementului optim la pacientii cu boala coronariana instabila. Studii recente au aratat ca pacientii cu nivele crescute de troponina beneficiaza in mod specific de tratamentul cu heparine cu greutate moleculara mica, blocanti de GPIIb/IIIa sau tratamente prin metode invazive, in timp ce, la cei fara crestere enzimatica, nu s-a observat un astfel de beneficiu ^{81, 89-92} (Figurii 2 si 3).

Markeri ai activitatii inflamatorii

Cresteri ale fibrinogenului si ale proteinei C reactive (CRP) inalt-sensibile au fost raportate ca markeri ai riscului in sindroamele coronariene acute, desi datele nu sunt concludente ^{86, 93-95}. De exemplu, in studiul FRISC un nivel crescut al fibrinogenului a fost asociat atat cu riscul pe termen scurt cat si cu cel pe termen lung de deces/infarct miocardic. Importanta prognostica a fibrinogenului a fost independenta de modificarile ECG si de nivelul seric de troponina ⁹³. Totusi, in studiul TIMI III, cresterile fibrinogenului au fost corelate cu un numar crescut de episoade ischemice intraspital, in timp ce nu a existat o relatie cu rata infarctelor/deceselor pe perioada de urmarire de 42 de zile ⁹⁴. Valoarea prognostica a cresterii CRP pare sa fie mai importanta in cazul pacientilor cu semne de leziune miocardica ^{60, 93}. In unele studii, cresterile concentratiei CRP par a fi corelate in principal cu riscul de deces pe termen lung, in contrast cu nivelul fibrinogenului, care se coreleaza atat cu mortalitatea cat si cu riscul de infarct ^{90, 92, 93, 96}. Nivelele de troponina T si de CRP sunt puternic corelate cu riscul pe termen lung de deces de cauza cardiovasculara si sunt factori de risc

independenti, dar efectele lor sunt aditive atat intre ele, cat si cu alti markeri clinici. Nivelurile ridicate de peptid natriuretic cerebral (BNP) si de interleukina 6 (IL-6), evaluate la internare, sunt puternic corelate cu mortalitatea, atat pe termen lung, cat si pe termen scurt ⁹⁷.

Mai mult, cresterile IL-6 par a identifica pacientii care au cel mai mare beneficiu din interventiile invazive precoce si din tratamentul antitrombotic pe termen lung ⁹⁸. O crestere precoce a concentratiei de molecule solubile de adeziune intercelulara (sICAM-1) si IL-6 a fost demonstrata la pacientii cu sindroame coronariene acute, iar studiul mai detaliat al acestor markeri ar putea furniza date mai precise in ceea ce priveste patogenia sindroamelor coronariene acute ⁹⁹.

Markeri ai trombozei

In unele studii (dar nu in toate) a fost evidentiata o asociere intre generarea crescuta de trombina si o evolutie nefavorabila in angina instabila ^{100, 101}. Deficitul de proteine C, S, antitrombina si rezistenta la proteina C activata sunt defecte ale mecanismelor de anticoagulare asociate cu dezvoltarea tromboembolismului venos. Totusi, pana acum nici una din aceste deficiente nu a fost pusa in relatie cu riscul crescut de sindroame coronariene acute. Capacitatea redusa de fibrinoliza a fost asociata cu un risc crescut de aparitie a evenimentelor coronariene in studii comunitare si in angina instabila ¹⁰²⁻¹⁰⁵. Concentratii crescute de PAI-1 au fost raportate ca fiind corelate cu un risc crescut de dezvoltare a unor noi evenimente coronariene la cei cu un infarct miocardic in antecedente ¹⁰⁶. Concentratii crescute ale D-dimerilor au fost observate in angina instabila si in infarctul miocardic acut ¹⁰⁷. Totusi, sunt putine studii realizate pe scara larga in ceea ce pri-

veste activitatea fibrinolitica in boala coronariana instabila si relatia acesteia cu proteinele de faza acuta. In mod curent, markerii hemostazei nu sunt recomandati pentru evaluarea riscului sau pentru selectarea strategiilor de tratament individuale la pacientii cu boala coronariana instabila.

Ecocardiografia

Funcția ventriculului stang este un element important de prognostic la pacientii cu boli cardiace ischemice si poate fi evaluata usor si cu acuratete cu ajutorul ecocardiografiei. Hipokinezia sau akinezia tranzitorie localizate in segmente ale peretelui ventriculului stang poate aparea in conditii de ischemie, cu restabilirea unei cinetici parietale normale, la disparitia ischemiei. Cand sunt identificate, disfuncția de ventricul stang sau alte conditii preexistente, cum ar fi stenoza aortica sau cardiomiopatia hipertrofica, acestea se constituie ca elemente importante atat pentru prognostic, cat si pentru conducerea tratamentului.

Testul de efort inainte de externare

Dupa stabilizare si inainte de externare, un test de stres este util pentru a confirma diagnosticul de boala coronariana la pacientii la care diagnosticul nu a fost stabilit pana atunci, precum si pentru a evalua riscul pe termen mediu si lung de aparitie al evenimentelor coronare ulterioare.

Testul de efort are o inalta valoare predictiva negativa ¹⁰⁸⁻¹¹¹. Parametrii ce reflecta performanta cardiaca au o valoare prognostica cel putin egala cu a celor care reflecta ischemia, in timp ce o combinatie a acestor parametri da cea mai buna informatie prognostica ^{108, 110, 111}. O mare parte dintre pacienti nu pot efectua efort fizic, lucru care prin el insusi este asociat cu un prognostic defavorabil. Prin utilizarea suplimentara a unei metode imagistice de detectare directa a ischemiei, ce de exemplu scintigrafia de perfuzie sau ecocardiografia de stres, creste sensibilitatea si specificitatea prognosticului, in special la femei, desi lipsesc inca studii mari prognostice, pe termen lung, implicand ecocardiografia de stres dupa un episod de boala coronariana instabila ¹¹²⁻¹¹⁵.

Coronarografia

Aceasta investigatie aduce informatii unice asupra prezentei si a severitatii bolii coronariene. Pacientii cu afectare multivasculara, la fel ca si cei cu stenoze ale trunchiului arterei coronare stangi au un risc crescut de aparitie a unor evenimente cardiace importante ¹¹⁶.

Evaluarea angiografica a caracteristicilor si a localizarii leziunii responsabile, precum si a celorlalte leziuni, este esentiala daca se are in vedere revascularizarea. Leziunile complexe, lungi, cu multe calcificari, angulatiile si tortuozitatile importante ale vaselor sunt indicatori ai riscului, dar cel mai mare risc este asociat cu defectele de umplere ce indica un trombus intracoronarian.

Recomandari pentru evaluarea riscului

Evaluarea trebuie sa fie precisa, de incredere si, de preferat, usor de efectuat, rapid disponibila si cu costuri mici. Sunt recomandate urmatoarele metode:

(A) Markeri de risc trombotic (pentru riscul acut):

- a. Durere toracica recurenta
- b. Subdenivelare de segment ST
- c. Modificari dinamice ale segmentului ST
- d. Nivel crescut de troponine cardiace
- e. Tromb prezent la coronarografie

(B) Markeri ai unor suferinte primare (riscul pe termen lung):

B1: Markeri clinici

- a. Varsta
- b. Istoric de infarct miocardic, by-pass coronarian, diabet, insuficienta cardiaca congestiva, hipertensiune

B2: Markeri biologici

- a. Disfunctie renala (creatinina serica crescuta sau clearance creatinina scazut)
- b. Markeri inflamatori, cresterea CRP, fibrinogen, IL-6

B3: Markeri angiografici

- a. Disfunctie de VS
- b. Extinderea bolii coronariene

Nivelul de dovezi pentru toti markerii: A

Tratament	Beneficiu precoce Reducerea ischemiei	Beneficiu precoce Preventia deceselor/IM	Sustinerea efectelor beneficiului precoce	Reducerea suplimentara timp indelungat a mortalitatii si a incidentei IM	Clasa	Referinte
Beta-blocante	A	B	B	A	I	117,118
Nitrati	C	-	-	-	I	121-128
Antagonisti de calciu	B	B	-	-	II	118,132-138
Aspirina	-	A	A	A	I	139,140
Thienopyridina	B	B	B	B	I	153
Inh. de receptori GPIIb/IIIa	A	A	A	A	II	160-182
Heparina nefractionata	C	B	-	-	I	139,140,149
HGGM	A	A	A	C*	I	141-145
Antitrombine specifice	-	A	A	-	I	147,148
Revascularizatie	C	B	B	B	I	52,183,157-163,184

*In grupuri selectate de pacienti

Tabelul 5

Optiuni terapeutice

Posibilitatile terapeutice descrise in acest paragraf se bazeaza pe dovezi provenite din numeroase studii clinice sau metaanalize, sumarizate in Tabelul 5. Cinci categorii de agenti terapeutici vor fi discutate: agentii antiischemici, terapia antitrombinica, agentii antiagreganti, fibrinoliticele si revascularizatia coronariana.

Agenti antiischemici

Aceste medicamente scad consumul miocardic de oxigen (scazand frecventa cardiaca si tensiunea arteriala sau deprimand contractilitatea miocardica) sau induc vasodilatatie.

Beta-blocantele

Dovezile pentru efectul benefic al beta-blocantelor in angina instabila provin din studii randomizate limitate, alaturi de consideratii fiziopatologice si extrapolari din experienta in angina stabila si infarctul miocardic acut. Agentii beta-blocanti inhiba competitiv efectele catecolaminelor circulante. In sindroamele coronariene acute fara supradenivelare de ST, beneficiile principale ale terapiei beta-blocante sunt legate de efectele pe receptorii β_1 , ce duc la scaderea consumului miocardic de oxigen.

Studii initiale privind beneficiile terapiei beta-blocante in boala cardiaca ischemica acuta au fost mici si fara lot control. Trei studii dublu-orb randomizate au comparat terapia beta-blocanta cu placebo in angina instabila^{117, 118}. O meta-analiza a aratat ca terapia beta-blocanta se asociaza cu o reducere relativa cu 13% a riscului de progresie a anginei instabile spre infarct miocardic acut¹¹⁹. Desi nu s-a demonstrat in aceste studii relativ mici nici un efect semnificativ pe mortalitatea in angina instabila, studii mai mari, la pacienti cu infarct miocardic acut sau recent, care au primit beta-blocante, au aratat un efect semnificativ pe mortalitate¹²⁰.

Beta-blocantele sunt recomandate in sindroamele coronariene acute in absenta contraindicatiilor; calea

intravenoasa e preferata la pacientii cu risc inalt (nivel de dovezi: B). Nu exista nici o dovada ca vreun agent beta-blocant specific ar fi mai eficient pentru efectul benefic in angina instabila. Daca exista indoilei privind toleranta pacientului, de exemplu la pacienti cu boala pulmonara preexistenta sau cu disfunctie de ventricul stang, este de preferat un agent beta-blocant cu durata scurta de actiune. Initierea terapiei parenterale cu beta-blocant necesita monitorizarea semnelor vitale si, de preferat, monitorizarea ECG continua. Terapia orala va fi instituita ulterior pentru a atinge o frecventa cardiaca tinta intre 50-60 batai/min. Pacientii cu tulburari importante de conducere atrioventriculara, cu istoric de astm sau cu disfunctie acuta de ventricul stang nu ar trebui sa primeasca beta-blocante¹²¹.

Nitratii

Utilizarea nitratiilor in angina instabila se bazeaza pe considerente fiziopatologice si pe experienta clinica. Beneficiile terapeutice ale nitratiilor si ale claselor de medicamente similare ca sindnoniminele sunt legate de efectele lor pe circulatia periferica si coronariana. Beneficiul terapeutic major este probabil legat de efectele venodilatatoare care duc la scaderea presarcinii miocardice si a volumului telediastolic al ventriculului stang, ceea ce duce la o scadere a consumului miocardic de oxigen. In plus, nitratii dilata arterele coronare normale si cele afectate de ateroscleroza, cresc fluxul coronar colateral si inhiba agregarea plachetara.

Studiile privind nitratii si angina instabila au fost mici si observationale¹²¹⁻¹²³. Nu exista studii randomizate placebo controlate care sa confirme beneficiile acestei clase de medicamente, atat in ameliorarea simptomatologiei cat si in reducerea evenimentelor cardiace adverse. Un studiu randomizat care a inclus doar 40 de pacienti a comparat preparatele de nitrati administrate intravenos, oral sau sublingual si nu a gasit nici o diferenta semnificativa privind ameliorarea simptomelor¹²⁴. Un alt studiu randomizat de mica amploare a comparat nitroglicerina

administrata intravenos cu cea administrata sublingual si nu a gasit nici o diferenta ¹²⁵. Nu exista date provenind din studii controlate care sa indice intensitatea sau durata optima a terapiei.

La pacientii cu sindroame coronariene acute care necesita internare, nitratii pot fi administrati intravenos in absenta contraindicatiilor (nivel de dovezi:C). Doza de medicament trebuie titrata ascendent pana la cedarea simptomelor sau pana la aparitia efectelor adverse (in special cefalee sau hipotensiune). O limitare a terapiei continue cu nitrati este data de fenomenul de toleranta, legat de doza administrata si de durata tratamentului ¹²⁶⁻¹²⁸.

Dupa controlul simptomatologiei, nitratii administrati intravenos trebuie inlocuiti cu alternative non-parenterale, administrate cu pastrarea intervalelor libere corespunzatoare. O alternativa este folosirea medicatiei nitratile, ca sidnoniminele sau activatorii de canale de potasiu.

Activatorii canalelor de potasiu

Un studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat (studiul IONA: Impact of Nicorandil in Angina) a aratat la 5126 pacienti cu angina stabila ca nicorandilul (10 mg x 2/zi pentru 2 saptamani, crescute la 20 mg x 2/zi pentru 1,6 ani) a scazut mortalitatea cardiovasculara, infarctul miocardic non-fatal si spitalizarile neprogramate pentru angina de la 15,5% la placebo la 13,1% la cei ce au primit nicorandil (*hazard ratio*: 0,83 (95% CI: 0,72-0,97), P=0,014). Totusi, mortalitatea prin afectiuni cardiovasculare si infarct miocardic non-fatal au fost ne semnificativ reduse de la 5,2% la 4,2% (*hazard ratio*: 0,79 (95% CI: 0,61-1,02), P=0,068) ¹²⁹. Nu sunt disponibile date specifice pentru sindroame coronariene acute.

Blocantii canalelor de calciu

Blocantii canalelor de calciu sunt medicamente vasodilatatoare. In plus, unele au efecte directe semnificative pe conducerea atrioventriculara si pe frecventa cardiaca. Exista trei subclase de blocanti de canale de calciu care sunt diferite ca structura chimica si au efecte farmacologice diferite: dihidropiridinele (de exemplu nifedipina), benzotiazepinele (de exemplu diltiazemul) si fenilalchilaminele (de exemplu verapamilul). Agentii din fiecare subclasa difera in functie de gradul in care produc vasodilatatie, scad contractilitatea miocardica si scad conducerea atrioventriculara. Blocul atrioventricular poate fi produs de fenilalchilamine. Nifedipina si amlodipina produc cea mai marcata vasodilatatie arteriala periferica, in timp ce diltiazemul are cel mai redus efect vasodilatator. Toate subclasele produc vasodilatatie coronariana similara.

Exista mai multe studii mici care testeaza eficacitatea calciu-blocantelor in angina instabila. In general, studiile arata o eficacitate asemanatoare beta-blocantelor in ameliorarea simptomelor ¹³⁰⁻¹³¹. Studiul cel mai mare, studiul HINT, a testat nifedipina si metoprololul intr-un design factorial 2x2 ¹¹⁸. Desi nu s-a observat nici o diferenta statistic semnificativa, a existat o tendinta catre un risc crescut de infarct miocardic sau angina recurenta la pacientii tratati cu nifedipina (comparat cu placebo), in timp ce tratamentul cu metoprolol sau cu o combinatie a celor doua medicamente a fost asociat cu o reducere a acestor evenimente. Intr-un studiu, pacienti cu angina instabila au fost tratati la externare cu beta-blocante sau cu diltiazem si au fost urmariti timp de 51 de luni ¹³². Diltiazemul a fost asociat cu o crestere ne semnificativa a ratei ajustate a mortalitatii (33% vs 20%) si a riscului de reinternare sau de deces (*hazard ratio*: 1,4), dar in alte doua studii a parut a avea un usor efect benefic ¹³³⁻¹³⁴.

O meta-analiza a efectelor blocantilor canalelor de calciu privind mortalitatea sau infarctul non-fatal in angina instabila sugereaza ca aceasta clasa de medicamente nu previne producerea infarctului miocardic acut si nu scade mortalitatea ¹³⁵. In particular, mai multe analize cu date stranse din studii observationale sugereaza ca nifedipina cu durata scurta de actiune se poate asocia cu efecte negative dependente de doza in ceea ce priveste mortalitatea pacientilor cu boli coronariene ¹³⁶⁻¹³⁷. Pe de alta parte, exista dovezi pentru rolul protector al diltiazemului in infarctul miocardic fara supradenivelare de ST (nivel de dovezi:C).

Blocantii canalelor de calciu au efecte de ameliorare a simptomatologiei la pacientii care primesc deja nitrati si beta-blocant; sunt utili la unii pacienti la care sunt contraindicate beta-blocantele si la un subgrup de pacienti cu angina varianta. Nifedipina sau alte dihidropiridine nu ar trebui utilizate fara terapie beta-blocanta concomitenta. Blocantii canalelor de calciu trebuie evitati la pacientii cu disfunctie severa de ventricul stang sau tuburari de conducere atrioventriculara.

Terapia antitrombinica

Tromboza intracoronariana joaca un rol major in sindroamele coronariene acute. Trombul este format din fibrina si plachete. Formarea trombului poate fi redusa si rezolutia trombului facilitata prin:

- Medicamente care inhiba trombina: direct (hirudina) sau indirect (heparina nefractionata sau heparina cu greutate moleculara mica)
- Agenti antiplachetari (aspirina, ticlopidina, blocanti de receptori GPIIb/IIIa)
- Agenti fibrinolitici

	Momentul evaluării	LMWH	LMWH	UFH	OR	95%CI
Termen scurt						
FRIC	0-6 zile	Dalteparin	3,9	3,6	1,07	0,63-1,8
ESSENCE	14 zile	Enoxaparin	4,6	6,1	0,75	0,55-1,02
TIMI-11B	14 zile	Enoxaparin	5,7	6,9	0,81	0,63-1,05
FRAXIS	14 zile	Nadroparin	4,9	4,5	1,08	0,72-1,62
<i>Total</i>					<i>0,86</i>	<i>0,72-1,02</i>
Termen lung						
FRIC	06-45 zile	Dalteparin	4,3	4,7	0,92	0,54-1,57
ESSENCE	43 zile	Enoxaparin	6,2	8,2	0,73	0,56-0,96
TIMI-11B	43 zile	Enoxaparin	7,9	8,9	0,88	0,7-1,11
FRAXIS	90 zile	Nadroparin	8,9	7,9	1,16	0,85-1,58
<i>Total</i>					<i>0,89</i>	<i>0,77-1,03</i>

Tabelul 2 Mortalitatea si infarctul miocardic non-fatal

Heparina si heparina cu greutate moleculara mica

Heparina nefractionata a fost adoptata ca terapie antitrombinica in ghidurile anterioare pentru terapia anginei instabile si a infarctului miocardic fara supradenivelare de ST. Pana acum, dovezile pentru utilizarea heparinei nefractionate sunt mai putin consistente fata de alte strategii terapeutice¹³⁹. In practica clinica, mentinerea controlului terapeutic antitrombinic este impiedicata de nivelul imprevedibil al legarii heparinei de proteinele plasmatic (acestea fiind crescute in reactiile de faza acuta). In plus, heparina are eficacitate limitata impotriva trombinei legate de tromb sau in trombul bogat in plachete.

In absenta aspirinei, tratamentul cu heparina se asociaza cu o frecventa mai mica a anginei refractare / infarctului miocardic si a deceselor (ca indice combinat) comparat cu placebo (reducerea relativa a riscului 0,29) in timp ce reducerea relativa a riscului pentru aspirina comparat cu placebo in acelasi studiu a fost 0,56. Combinarea aspirinei cu heparina nu a avut un efect protector semnificativ fata de terapia unica cu aspirina¹⁴⁰. Reducerea initiala a evenimentelor cardiace de catre heparina a fost pierduta dupa intreruperea ultimei (rebound). Prin urmare, nu exista probe pentru un efect protector sustinut al heparinei.

Intr-o meta-analiza a efectului heparinei adaugata la aspirina la pacienti cu angina instabila (6 studii) s-a observat aparitia mortii sau infarctului miocardic la 7,9% din pacientii care au primit aspirina plus heparina si la 10,3% din pacientii care au primit doar aspirina (reducerea absoluta a riscului=2,4%, OR:0,74 (95% CI:0,5-1,09), P=0,10)¹³⁹ (nivel de dovezi:B). Asadar, aceste rezultate nu aduc dovezi evidente de beneficiu prin

adaugarea heparinei la aspirina, dar trebuie subliniat ca nu au fost realizate studii mai mari in aceasta directie. Totusi, ghidurile clinice recomanda o strategie ce include administrarea de heparina nefractionata cu aspirina ca o extrapolare pragmatica a dovezilor disponibile.

Heparinele cu greutate moleculara mica (HGMM) au activitate anti-Xa crescuta in raport cu activitatea anti-IIa (antitrombinica), in comparatie cu heparina nefractionata. In plus, heparinele cu greutate moleculara mica au sensibilitate scazuta la factorul 4 plachetar si un efect anticoagulant mai predictibil, cu frecventa mai mica a trombocitopeniei. Aceste heparine pot fi administrate subcutanat, pe baza unei doze ajustate in functie de greutate, si nu necesita monitorizare de laborator. Diverse HGMM par a avea efecte similare in preventia si tratamentul trombozelor venoase, in ciuda unor diferente farmacologice si privind timpul de injumatatire. La pacientii cu sindroame coronariene acute tratati cu aspirina, s-a realizat in mai multe studii clinice o comparatie intre heparinele cu greutate moleculara mica si placebo sau heparina nefractionata.

Beneficiul heparinelor cu greutate moleculara mica in comparatie cu placebo in prezenta aspirinei si posibilitatea administrarii acestui tratament pe o perioada mai lunga de timp au fost demonstrate in studiul FRISC, in care s-a testat dalteparin in comparatie cu placebo la pacienti cu angina instabila/infarct miocardic fara supradenivelare de ST, tratati cu aspirina¹⁴¹.

Patru studii randomizate au comparat diversele heparine cu greutate moleculara mica si heparina nefractionata. Caracteristicile acestor studii privind criteriile de includere si medicatia studiata sunt rezumate in Tabelul 1, iar rezultatele principale sunt rezumate in Tabelul 2.

Mortalitatea si infarctul miocardic la diverse momente

Studiul	LMWH	Momentul evaluarii	Frecventa evenimentelor %	
			LMWH	UFH
FRIC	Dalteparin	Ziua 1-6	3,9	3,6
ESSENCE	Enoxaparin	Ziua 14	4,6	6,1
TIMI 11-B	Enoxaparin	Ziua 14	5,7	6,9
FRAXIS	Nadroparin	Ziua 14	4,9	4,5
Total				
FRIC	Dalteparin	Ziua 6-45	4,3	4,7
ESSENCE	Enoxaparin	Ziua 43	6,2	8,2
TIMI 11-B	Enoxaparin	Ziua 43	7,9	8,9
FRAXIS	Nadroparin	Ziua 90	8,9	7,9
Total				

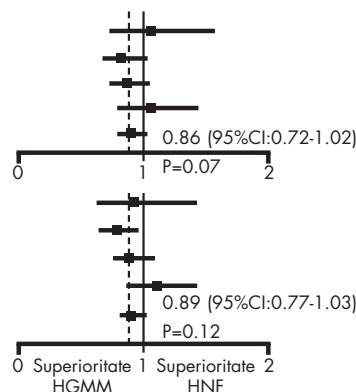


Fig. 4 Comparatie intre heparinele cu greutate moleculara mica si heparinele nefractionate la pacientii cu sindroame coronariene acute

Meta-analiza celor patru studii nu arata diferente convingatoare privind eficacitatea si siguranta intre heparina cu greutate moleculara mica si heparina nefractionata ¹⁴². Meta-analiza a aratat ca terapia de durata cu heparina cu greutate moleculara mica s-a asociat cu risc semnificativ crescut de sangerare majora (OR=2,26 (95%CI:1,63-3,41), P<0,0001).

In rezumat, exista dovezi convingatoare ca, la pacientii tratati cu aspirina, heparina cu greutate moleculara mica este mai buna decat placebo ¹⁴¹ (nivel de dovezi:A). Doua studii au furnizat date in favoarea heparinei cu greutate moleculara mica (enoxaparin) fata de heparina nefractionata la administrarea in acut ^{55, 143, 144} (Figura 4). Aceste rezultate au fost confirmate la un an de urmarire ¹⁴⁵. Deci, pentru heparinele cu greutate moleculara mica in general, poate fi concluzionat ca tratamentul acut este cel putin la fel de eficace in comparatie cu tratamentul cu heparina nefractionata (nivel de dovezi:A). Totusi, enoxaparin a fost superior heparinei nefractionate in cele doua comparatii directe (pentru indicele combinat al deceselor / infarct miocardic / angina recurenta).

Heparinele cu greutate moleculara mica ofera avantaje practice semnificative privind comoditatea administrarii, efectele antitrombinice mai puternice, lipsa necesitatii de monitorizare a coagularii si un profil de siguranta asemanator heparinei nefractionate. Studii observationale au sugerat profiluri de siguranta similare pentru heparina nefractionata cand e utilizata impreuna cu inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa (studiile NICE) ¹⁴⁶, iar un studiu randomizat de marime moderata (n=750 pacienti) cu enoxaparin vs heparina nefractionata sugereaza superiori-

tatea sigurantei si eficacitatii la pacientii tratati cu eptifibatide (INTACT). Totusi, dovezile pentru tratamentul ambulator de durata mai lunga cu heparina cu greutate moleculara mica sunt mai putin convingatoare.

Inhibitorii directi ai trombinei

Studiul GUSTO IIB a testat inhibitorul direct de trombina, hirudina, comparativ cu heparina, la pacienti cu sindroame coronariene acute, dar care nu primeau un agent trombolitic. Au fost observate beneficii precoce (la 24h si 7 zile), care insa nu au mai fost semnificative la 30 de zile ¹⁴⁷.

Studiul OASIS-2 a testat o doza mai mare de hirudina pentru 72h comparativ cu heparina nefractionata, si frecventa deceselor de cauza cardiovasculara sau a infarctului miocardic nou la 7 zile a fost de 4,2% pentru grupul ce a primit heparina nefractionata si de 3,6% pentru grupul tratat cu hirudina (P=0,077). S-a constatat un exces al sangerarilor majore (1,2% vs 0,7%), dar nu si un exces de sangerari amenintatoare de viata sau de accidente vasculare cerebrale ¹⁴⁸.

O analiza combinata a studiilor pilot OASIS-1, OASIS-2 si GUSTO IIB a indicat o reducere relativa a riscului cu 22% privind mortalitatea cardiovasculara sau infarctul miocardic la 72h, cu 17% la 7 zile si cu 10% la 35 de zile ^{147, 148} (nivel de dovezi:B). Aceasta analiza combinata e semnificativa statistic la 72h si la 7 zile si semnificativa la limita la 35 de zile (P=0,057). Hirudina a fost aprobata la pacientii cu trombocitopenie indusa de heparina, dar nici una dintre hirudine nu este aprobata pentru sindroame coronariene acute.

Masurile recomandate in tratamentul sangerarilor aparute in cursul terapiei anti-trombinice

Sangerarile minore se trateaza de obicei prin simpla stopare a tratamentului. Sangerarile majore de tipul hematemezei, melenei sau hemoragiei intracraniene pot necesita administrare de antagonisti de heparina. Riscul inducerii unui fenomen de rebound trombotic trebuie evaluat pentru fiecare pacient in parte.

Efectele anticoagulante si hemoragice ale heparinei nefractionate sunt antagonizate de o concentratie echimolara de sulfat de protamina, care neutralizeaza activitatea anti-IIa, dar neutralizeaza doar partial activitatea anti-Xa a heparinelor cu greutate moleculara mica.

Agentii antiplachetari

Aspirina

Acidul acetilsalicilic inhiba ciclooxigenaza-1 si blocheaza formarea tromboxanului A₂. In consecinta, agregarea plachetara indusa pe aceasta cale este blocata. Trei studii au demonstrat clar ca aspirina scade mortalitatea sau infarctul miocardic la pacienti cu angina instabila ^{140, 149, 150}.

O meta-analiza a aratat ca 75-150 mg aspirina au fost la fel de eficiente ca dozele mai mari. Pentru infarctul miocardic acut, terapia antiplachetara (aproape in exclusivitate aspirina) a dus la mai putine evenimente vasculare per 1000 de pacienti tratati ¹⁵¹. In plus, la beneficiul precoce stabilit de aceste studii, un beneficiu pe termen mai lung e realizat prin continuarea terapiei cu aspirina. Efectele secundare gastrointestinale sunt relativ neobisnuite la aceste doze mici, dar exista cateva contraindicatii, incluzand ulcerul peptic activ, hemoragiile locale sau diatezele hemoragice. Reactiile alergice sunt rare. Prin urmare, tratamentul cu aspirina este recomandat la toti pacientii suspectati de sindroame coronariene acute, in absenta coontraindicatiilor (*nivel de dovezi:A*) si pentru tratament de durata dupa aceea (*nivel de dovezi:A*).

Antagonistii de receptori ADP:Tienopiridinele

Ticlopidina si clopidogrelul sunt inhibitori ai ADP, ducand la inhibarea agregarii plachetare. Ticlopidina a fost investigata intr-un singur studiu ¹⁵², dar intoleranta la acest medicament e relativ frecventa datorita tulburarilor gastrointestinale sau reactiilor aler-

gice. In plus, pot aparea neutropenie sau trombocitopenie. Ticlopidina a fost inlocuita de clopidogrel.

Clopidogrelul a fost investigat la pacientii cu sindroame coronariene acute tratati cu aspirina (75-325 mg) intr-un studiu clinic (CURE) care a cuprins 12.562 de pacienti ¹⁵³. Pacientii spitalizati in intervalul de 24h dupa instalarea simptomatologiei, cu modificari ECG sau cu enzime cardiace crescute au fost tratati randomizat cu o doza de incarcare de 300 mg de clopidogrel, urmata de 75 mg clopidogrel pe zi vs placebo pentru o durata medie de 9 luni. Primul indice urmarit (mortalitate cardiovasculara, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral) a fost semnificativ redus de la 11,4% la 9,3% (ARR=2,1%, risc relativ:0,80; (95% CI, 0,72-0,90) P<0,001). Frecventa fiecarui component a avut tendinta sa fie reduisa la grupul tratat cu clopidogrel, dar cea mai importanta diferenta a fost observata pentru infarctul miocardic (ARR=1,5%, risc relativ 0,77;(95%CI, 0,67-0,89)). Frecventa ischemiei refractare in timpul spitalizarii initiale a scazut semnificativ (P=0,007) de la 2,0% la 1,4% (ARR=0,6%, risc relativ:0,68; 95%CI, 0,52-0,90), dar nu difera semnificativ dupa externare (7,6% la ambele grupuri). Sangerarile majore au fost semnificativ mai frecvente la grupul tratat cu clopidogrel (3,7% vs 2,7% (+1%, risc relativ:1,38; (95%CI: 1,13-1,67) P=0,001); numarul pacientilor ce au necesitat transfuzii de doua sau mai multe unitati a fost mai mare in grupul celor tratati cu clopidogrel decat in grupul celor tratati cu placebo (2,8% vs 2,2%, P=0,02). Sangerarile majore au fost aproximativ la fel de frecvente la inceputul tratamentului (<30 zile) ca si mai tarziu (>30 zile) (2,0% si, respectiv 1,7%). Sangerarile minore au fost semnificativ mai frecvente la grupul tratat cu clopidogrel decat la cel cu placebo (5,1% vs 2,4%, P<0,001). Mai putini pacienti din grupul tratat cu clopidogrel au suferit revascularizatie coronariana (36% vs 36,9%). Totusi este interesant de analizat cei 1822 de pacienti din grupul celor tratati cu clopidogrel care au suportat interventie de by-pass coronarian. In ansamblu, nu a existat un exces al episodelor de sangerare majora dupa interventia de by-pass (1,3% vs 1,1%). Dar la cei 912 pacienti care nu au intrerupt medicatia in studiu cu mai mult de 5 zile inaintea operatiei, frecventa sangerarilor majore a fost mai mare in grupul celor tratati cu clopidogrel (9,6% vs 6,3%, P=0,06).

O crestere evidenta a riscului de sangerare a aparut la cresterea dozei de aspirina de la <100 mg la 100-300 mg si la >300 mg la ambele grupuri, tratate placebo (2,0%, 2,2%, 4,0% sangerari majore, respectiv) si tratate

cu clopidogrel (2,5%, 3,5%, 4,9%). In studiile CURE sau in Anti Platelet Triallist's Collaboration nu exista dovezi clare de imbunatatire a rezultatelor cu doze mai mari de aspirina. Prin urmare se recomanda folosirea clopidogrelului impreuna cu mentinerea dozelor 100 mg de aspirina.

Recomandari

La pacientii cu sindroame coronariene acute, clopidogrelul se recomanda pentru tratamentul acut si pentru tratamentul de durata de minim 9-12 luni (nivel de dovezi:B). Dincolo de acest nivel de dovezi, tratamentul va depinde de grupul de risc in care se incadreaza pacientul si de rationamentul clinic individual. Clopidogrelul ar trebui administrat pacientilor cu sindroame coronariene acute programati pentru angiografie doar daca nu exista posibilitatea ca pacientul sa suporte interventie chirurgicala urgenta (in decurs de 5 zile).

Clopidogrelul poate fi recomandat si pentru terapia imediata sau de lunga durata la pacientii care nu tolereaza aspirina (CAPRIE) 154 si e recomandat pacientilor la care se implanteaza stent 155 (nivel de dovezi:B).

Inhibitorii de receptor glicoproteina IIb/IIIa

Receptorii GPIIb/IIIa activati se leaga de fibrinogen si formeaza puncti intre plachetele activate, ducand la formarea de trombi plachetari. Inhibitori directi de receptor GPIIb/IIIa au fost sintetizati si au fost testati in conditii diverse in care activarea plachetara joaca un rol important, de exemplu la pacientii tratati prin interventii percutanate, pacientii internati pentru sindroame coronariene acute si pacientii ce primesc terapie trombolitica pentru infarct miocardic acut.

Patru blocanti de receptor GPIIb/IIIa administrati intravenos au fost studiatii in detaliu in sindroamele coronariene acute. Abciximab este un anticorp monoclonal. Este un blocant nespecific, cu o legare stransa de receptor si cu o inhibitie plachetara lent reversibila dupa intreruperea tratamentului.

Eptifibatide este un peptid ciclic care inhiba selectiv receptorii GPIIb/IIIa. Are un timp de injumatatire scurt si functia plachetara este recuperata la 2-4h de la intreruperea tratamentului. Tirofibanul este un antagonist non-peptidic de dimensiuni mici care mimeaza secventa tripeptidica a fibrinogenului. Blocarea recepto-

rilor este rapida (5 min), selectiva si rapid reversibila (4-6h). Lamifibanul este un blocant de receptor GPIIb/IIIa non-peptidic, selectiv, sintetic, cu timp de injumatatire de aproximativ 4h.

Diversi blocanti de receptor GPIIb/IIIa administrati oral au fost studiatii recent: orbofiban, sibrafiban, lefradafiban si altii ¹⁵⁶.

Blocantii de receptor GPIIb/IIIa si interventiile coronariene percutanate.

La pacientii tratati prin interventii coronariene percutanate (PCI) administrarea concomitenta a blocantilor de receptor GPIIb/IIIa duce la scaderea marcata a complicatiilor trombotice, in special a infarctului miocardic periprocedural (studiile EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, RESTORE, IMPACTII, ESPRIT) ¹⁵⁷.

Indicele combinat al mortalitatii, infarctului miocardic si reinterventiilor pe vase tinta a fost obiectivul primar si a fost semnificativ redus in cele mai multe din aceste studii. O meta-analiza a tuturor studiilor cu abciximab a aratat o reducere a mortalitatii daca abciximab a fost administrat in timpul si dupa PCI. Studiul TARGET a comparat antagonistii de receptor GPIIb/IIIa, abciximab si tirofiban in timpul PCI, la pacientii cu sindroame coronariene acute ¹⁶³. Abciximab s-a demonstrat a fi superior tirofibanului la 30 de zile (mortalitate si infarct miocardic: 6,3% vs 9,3%, P=0,04) si la 6 luni (7,1% vs 9,6%, P=0,01). Dar diferenta nu a fost semnificativa statistic la 1 an de urmarire.

In urma acestor constatari, tratamentul cu blocanti de receptor GPIIb/IIIa se recomanda la toti pacientii cu sindroame coronariene acute la care se efectueaza PCI (nivel de dovezi:A). Perfuzia trebuie continuata post-procedural timp de 12h (pentru abciximab) sau 24h (pentru eptifibatide, tirofiban).

Inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa in sindroamele coronariene acute

La pacientii internati cu sindroame coronariene acute, utilizarea sistematica a blocantilor de receptor GPIIb/IIIa alaturi de aspirina si heparina standard nefractionata a fost studiatii in sapte studii ample randomizate: CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS ^{164, 165-169} (Tabelele 3 si 4).

Abciximab. Doua studii au fost efectuate cu abciximab in sindroamele coronariene acute: CAPTURE a analizat 1265 de pacienti cu angina instabila refractara, programati pentru interventie percutana la care medicamentul a fost administrat in timpul, cu 24h inainte si pana la 1h dupa interventie ¹⁶⁴. Spre deosebire de acesta, studiul GUSTO-IV ACS a studiat efectul abciximabului pe pacienti cu sindroame coronariene acute, dar fara sa fie programati pentru revascularizare precoce, care a fost puternic descurajata. Acest studiu a inclus 7800 de pacienti ¹⁶⁹.

Tirofiban. Studiul PRISM a inrolat 3232 de pacienti cu angina de repaus aparuta la mai putin de 24h inaintea randomizarii si cu modificari ECG ischemice sau cu istoric de boala coronariana ¹⁶⁵. PRISM-PLUS a inrolat pacienti cu un risc mai mare, cu angina instabila si modificari ECG de tip ischemic cu maxim 12h inaintea luarii in studiu ¹⁶⁶. Trei tipuri de tratament au fost comparate: tratamentul cu tirofiban in aceeasi doza ca in studiul PRISM fara heparina a fost intrerupt datorita cresterii mortalitatii la primii 345 de pacienti ¹⁶⁶.

Eptifibatide. In cel mai mare studiu (PURSUIT), 10.948 de pacienti cu sindroame coronariene acute aparute cu maxim 24h inainte de inrolarea in studiu, cu ECG anormala sau enzime cardiace crescute au fost tratati randomizat cu eptifibatide in bolus, urmat de perfuzie pana la 72h, sau cu placebo ¹⁶⁷.

Lamifiban. S-au efectuat doua studii cu lamifiban: PARAGON-A cu 2282 de pacienti si PARAGON-B cu 5225 de pacienti, dar medicatia studiata a fost administrata in doze diferite (500 mg in bolus, urmate de 1,0-2,0 mg/min perfuzie vs 180 mg/kg bolus urmate de 1,3 sau 2,0 mg/kg/min perfuzie in PARAGON-A) ^{168, 170}.

Tabelele 3 si 4 rezuma designul, caracteristicile clinice si rezultatele acestor studii. Per total, utilizarea inhibitorilor GPIIb/IIIa se asociaza cu o reducere modesta, dar semnificativa a mortalitatii si infarctului miocardic la 30 de zile la pacientii cu sindroame coronariene acute fara supradenivelare persistenta de segment ST (Figura 5). Tera-pia medicala cu blocanti de receptor GPIIb/IIIa in primele zile de internare, urmata de interventie coronariana percutanata sau de by-pass coronarian a condus la o reducere semnificativa a mortalitatii si a infarctului miocardic non-fatal la 72h, de la 4,3% la 2,9% (Figura 6).

Ulterior, la pacientii care la care s-a efectuat PCI din studiul CAPTURE ¹⁶⁴, ca si la subgrupul de pacienti tratati prin PCI din studiile PURSUIT ¹⁶⁷ si PRISM-PLUS ¹⁶⁶, s-a observat o reducere de la 8,0% la 4,9% a evenimentelor dependente de procedura (P=0,001). Un

numar mic de evenimente a aparut la peste 2 zile dupa PCI la acesti pacienti si nici un efect aditional al tratamentului nu s-a mai observat pana la 30 de zile de supraveghere (Figura 6).

In studii mai mari placebo controlate cu blocanti de receptor GPIIb/IIIa la pacienti cu sindroame coronariene acute, beneficiul tratamentului s-a observat in special la acei pacienti care au suportat revascularizare coronariana precoce ^{164, 166, 167}. O meta-analiza efectuata de Boersma ¹⁷¹ a aratat un puternic efect al tratamentului (mortalitate si infarct miocardic) la pacientii tratati prin PCI, dar nici un efect la cei netratati interventional (Figura 7). Interventia (PCI sau CABG) practicata in primele 5 zile in combinatie cu inhibitori de receptor GPIIb/IIIa a dus la o reducere absoluta de 3% a mortalitatii si infarctului miocardic (reducerea relativa a riscului: 0,79; 95%CI:0,68-0,91). Daca interventia e practicata in primele 30 de zile, reducerea absoluta a riscului a fost de 1,7% (reducerea relativa a riscului: 0,89; (95%CI: 0.80-0.98)).

In trei studii (CAPTURE, PRISM, PARAGON-B) ^{164, 165, 170}, beneficiul tratamentului cu blocanti de receptor GPIIb/IIIa s-a observat in special la pacientii internati cu troponine cardiace I sau T crescute (Figurile 2 si 3). Aceasta observatie concorda cu ideea conform careia nivelurile crescute ale troponinelor cardiace reflecta dis-trugerea miocardica minima, rezultand din embolii pla-chetare. Acesti pacienti par a avea tromboza intracoronariana activa, care poate fi redusa efectiv prin terapie antiplachetara puternica. Din contra, nu s-a observat nici un beneficiu la pacientii din studiul GUSTO IV cu troponine crescute. Tratamentul cu blocanti de receptor GPIIb/IIIa adaugati la aspirina si la doze reduse de heparina, ajustate in functie de greutate, trebuie luat in considerare la toti pacientii cu sindroame coronariene acute si cu nivel crescut al troponinei T sau I, care sunt programati pentru revascularizare precoce (*nivel de dovezi:A*). Nu s-a observat nici un beneficiu la pacientii fara troponine crescute.

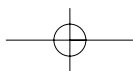
Meta-analiza celor 6 studii a demonstrat ca pacientul diabetic cu sindrom coronarian acut are un beneficiu particular de la terapia cu inhibitori de receptor GPIIb/IIIa. La 6458 de diabetici, tratamentul antiplachetar s-a asociat cu o reducere semnificativa a mortalitatii la 30 de zile, de la 6,2% la 4,6% (risc relativ 0,74; (95%CI: 0,59-0,92); P=0,007). La 1279 de pacienti diabetici care au suportat PCI in timpul spitalizarii, utilizarea blocantilor de receptor GPIIb/IIIa s-a asociat cu o reducere a mortalitatii la 30 de zile de la 4,0% la 1,2% (ARR: 2,8%; risc relativ: 0,3; (95%CI: 0,14-0,69);

	CAPTURE	PRISM	PRISM-PLUS	PARAGON-A	PURSUIT	PARAGON-B	GUSTO-IVACS
Perioada de inregistrare	1993-1995	1994-1996	1994-1996	1995-1996	1995-1997	1998-1999	1998-2000
Numar de pacienti	1265	3232	1915	2282	10948	5225	7800
Ultima durere	<48h	<24h	<12h	<12h	<24h	<12h	<24h
Markeri de ischemie							
•supradenivelare de ST	Da	>1mm	>1mm	>0.5mm	>0.5mm	>0.5mm	>0.5mm
•Inversiunea undei T	Da	Da	>1mm	>0.5mm	>0.5mm	>0.5mm	>0.5mm
•Cresterea CKMB	<2LSN	Da	Da	Nu	>LSN	>LSN	Nu
•cresterea troponinei					>LSN	>LSN	>LSN
Medicamentul studiului bolus	Abciximab 0.25mg/kg	Tirofiban 0.6µg/kg	Tirofiban 0.4 µg/kg	Lamifiban 300µg sau 750µg	Eptifibatide 180 µg/kg	Lamifiban 500 µg	Abciximab 250 µg/kg
perfuzie	10µg/kg/min	0.15 µg/kg/min	0.1 µg/kg/min	1 sau5 µg/kg/min	1.3 sau2 µg/kg/min	1 sau 2 µg/kg/min	0.125 µg/kg/min
heparina	Da	Nu	Da	Da	Da	Da	Da
Durata perfuziei	>1h dupa PTCA	48h	48-96h	72-100h	72-96h	72-120h	24 sau 48h
aspirina	250mg, minim 50mg	300-325mg	325mg	75-325mg	80-325mg	150-325mg	150-325mg
Grupul de control							
•Aspirina	250mg, minim 50mg	300-325mg	325mg	75-325mg	80-325mg	150-325mg	150-325mg
•heparina	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Management additional							
•Dilatatare percutana (PCI)	Toti pacientii	Neprogramata	Daca a fost indicata de angiografie	La alegere	La alegere	La alegere	Neprogramata
•By-pass aorto-coronarian (CABG)	PTCA complicata	De evitat<48h	48-96h post RZD	De evitat<24h	La alegere	La alegere	De evitat<48h
Eficacitate							
•primara EP	Moarte/IM/ reinterventie 30zile	Moarte/IM/ reinterventie 48h	Moarte/IM/ reinterventie 7zile	Moarte/IM	Moarte/IM	Moarte/IM	Moarte/IM
•timp	3LSN	2 LSN	2 LSN	30 zile 2 LSN	30 zile 1 LSN	30 zile 2 LSN	30 zile 3 LSN
Definitia IM(CK sau CK-MB)	IM daca PCI(CK sauCK-MB)		3 LSN		3 LSN	3 LSN	3 LSN
IM daca CABG(CksauCK-MB)					5 LSN		

Tabelul 3

	Medicamentul folosit	%	Odds Ratio	95% IC
Mortalitate sau incidenta IM la 120h				
PRISM	Tirobifan	3.0	0.77	0.53-1.13
	Placebo	3.9		
PRISM-PLUS	Tirobifan	4.1	0.56	0.36-0.87
	Placebo	7.2		
PARAGON-A	Lamifiban	4.5	0.75	0.43-1.32
	Placebo	5.9		
PURSUIT	Eptifibatide	8.6	0.83	0.72-0.95
	Placebo	10.1		
PARAGON-B	Lamifiban	5.7	0.93	0.74-1.17
	Placebo	6.1		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24h	3.2	0.85	0.63-1.15
	Abciximab 48h	3.4	0.92	0.69-1.23
	Placebo	3.7		
Toate	Medicament (n=15562)	5.9	0.84	0.85-0.99
	Placebo (n=11489)	7.3		
Mortalitate sau incidenta IM la 30 zile				
PRISM	Tirobifan	5.8	0.80	0.6-1.06
	Placebo	7.1		
PRISM-PLUS	Tirobifan	8.7	0.70	0.5-0.98
	Placebo	11.9		
PARAGON-A	Lamifiban	11.6	0.99	0.68-1.44
	Placebo	11.7		
PURSUIT	Eptifibatide	14.2	0.89	0.79-1.00
	Placebo	15.7		
PARAGON-B	Lamifiban	10.6	0.92	0.77-1.09
	Placebo	11.5		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24h	8.2	1.02	0.83-1.24
	Abciximab 48h	9.1	1.15	0.94-1.39
	Placebo	8.0		
Toate	Medicament (n=15562)	11.3	0.91	0.85-0.99
	Placebo (n=11489)	12.5		

Tabelul 4



Mortalitatea si incidenta IM la 30 zile de urmarire

		Drog	Placebo
PRISM	Tirofiban	5.8%	7.1%
PRISM-PLUS	Tirofiban	8.7%	11.9%
PARAGON-A	Lamifiban	11.6%	11.7%
PURSUIT	Eptifibatide	14.2%	15.7%
PARAGON-B	Lamifiban	10.6%	11.5%
GUSTO IV 24h	Abciximab	8.2%	8.0%
GUSTO IV 48h	Abciximab	9.1%	8.0%
Total		11.3%	12.5%
27 051 Pacienti			

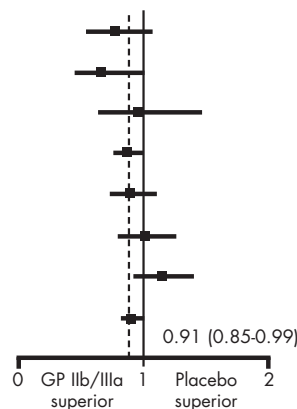


Fig. 5 Inhibitorii receptorilor GPIIb/IIIa vs. tratament convențional in 6 trialuri. Odds Ratio si interval de siguranta 95%

CAPTURE, PRISM+, PURSUIT combinate

Mortalitatea si IM nonfatal (%)

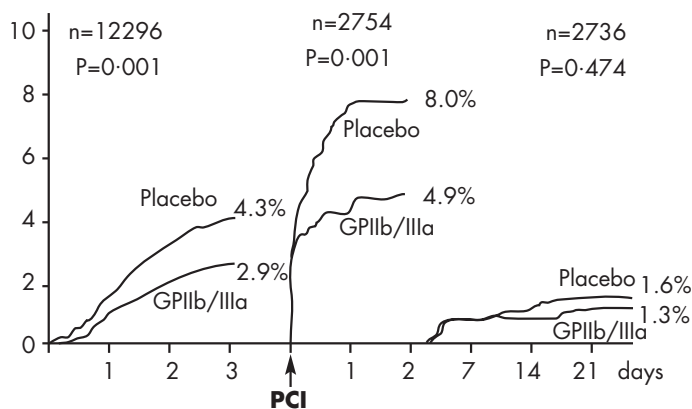


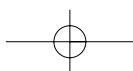
Fig. 6 Inhibitorii receptorilor GPIIb/IIIa vs. Placebo la pacientii cu sindrom coronarian acut cu intervenție percutana

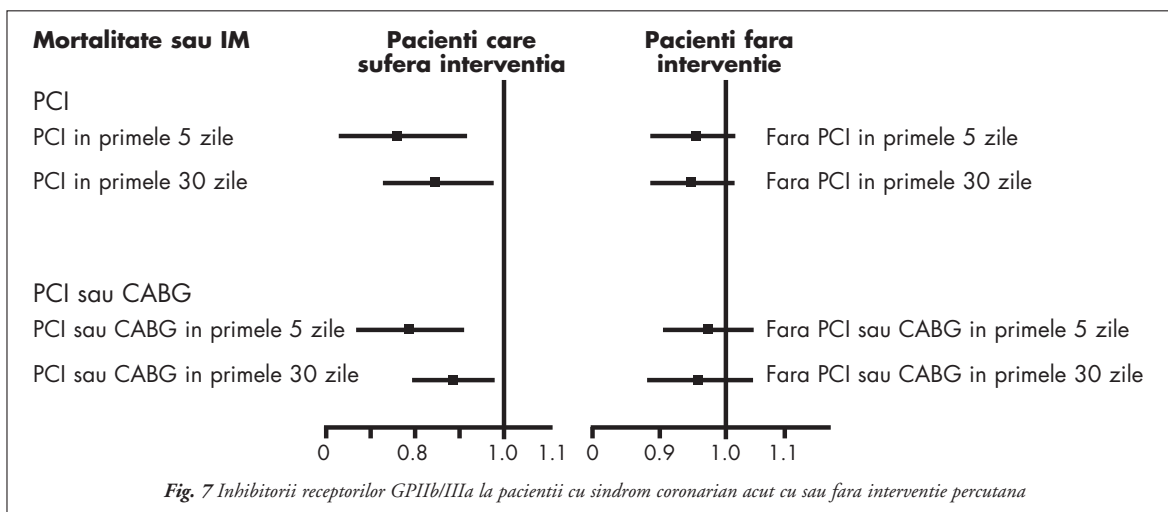
P=0,002) ¹⁷². Deci, blocantii de receptor GPIIb/IIIa sunt recomandati in mod special la pacientii diabetici si cu sindrom coronarian acut.

In sfarsit, nivelul inhibiției plachetare obtinut cu inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa variaza larg la pacientii tratati prin PCI. Studiul multicentric GOLD, cu monitorizare continua, a aratat ca pacientii cu un nivel de inhibiție plachetara mai mic de 95% la 10 min au avut cea mai mare incidenta a evenimentelor cardiace majore in spital (14,4%), in comparatie cu cei care au avut peste 95% inhibiție plachetara (6,4%; P=0,006) ¹⁷³. Aceasta incercare de a identifica nivelul terapeutic de inhibiție a capacitatii de legare a receptorului GPIIb/IIIa poate imbunatati eficacitatea si reduce complicatiile de tipul sangerarilor, dar sunt necesare studii ulterioare.

Inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa si by-pass-ul coronarian

Inhibirea agregării plachetare poate duce la sangerari, spontan sau in timpul operatiei de by-pass. Totusi, chirurgia la pacientii ce primesc aceasta medicatie s-a dovedit a fi sigura cand sunt luate masuri adecvate pentru a asigura o hemostaza corecta. Blocantii de receptor GPIIb/IIIa trebuie intrerupti inainte (4h) sau in momentul inceperii chirurgiei cardiace. Eptifibatide si tirofiban au un timp de injumatatire mic asa ca functia plachetara se reface, macar partial, la sfarsitul procedurii cand hemostaza e necesara. Abciximab are un timp de injumatatire mai lung. Daca apare sangerare excesiva la pacientii ce primeau abciximab, se poate face transfuzie de plachete proaspete.





Inhibitorii de receptori GPIIb/IIIa administrați per os.

S-au efectuat 4 trialuri care au studiat tratamentul prelungit pe cale orală cu inhibitori de receptori GPIIb/IIIa la pacienți cu sindrom coronarian acut sau după intervenție coronariană. Acest tip de tratament prelungit nu s-a dovedit a fi benefic (OPUS-TIMI14-EXCITE, SYMPHONY1 și 2), ba chiar dintr-o meta-analiză a pacienților care primeau blocanți de receptori GPIIb/IIIa rezultă o creștere modestă, dar semnificativă a mortalității ¹⁵⁶.

Managementul complicațiilor aparute la administrarea de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa.

La administrarea de medicamente antiplachetare, și mai ales inhibitoare de receptori GPIIb/IIIa, riscul de sângerare este legat în mod clar de doza de heparină care se administrează în paralel și de aceea se recomandă scheme de tratament cu doze scăzute de heparină. Înainte de intervenția coronariană se recomandă scăderea semnificativă a dozelor de heparină până la 70 UI/kg pentru obținerea ACT tinta de 200s. Când apar complicații locale ca hematumul sau sângerări continue la locul puncției, acestea pot necesita intervenție chirurgicală.

La un mic procent de pacienți poate apărea trombocitopenie la administrarea parenterală de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa. O scădere sub 50.000/mm³ a numărului de trombocite s-a descris la mai puțin de 1% dintre pacienți în PRISM-PLUS sau GUSTO-IV-ACS (24h). Oprea tratamentului are, de obicei, ca

rezultat revenirea la normal a numărului de trombocite ^{166, 169}. Readministrarea de abciximab este controversată datorită imunogenității intrinsece. În practică, studiile făcute asupra readministrării arată aceeași siguranță și eficacitate pentru administrarea repetată ca la prima administrare ^{174, 175}.

Majoritatea trialurilor cu inhibitori de receptori GPIIb/IIIa s-au efectuat cu administrare concomitentă de heparină nefracționată. Totuși, trebuie evaluat și riscul hemoragic al administrării de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa în paralel cu heparine cu masă moleculară mică. În studiul ACUTE II cu tirofiban și enoxaparin nu s-au găsit diferențe în rata de apariție a sângerărilor majore și minore ¹⁷⁶. Un studiu observational (NICE 3) a arătat că tratamentul cu enoxaparin și inhibitori de receptori GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatid sau tirobifan) nu are ca rezultat creșterea numărului de sângerări majore, în afară celor CABG, și că pacienții care primesc acest tratament pot suferi o intervenție coronariană percutană în siguranță. Totuși, în GUSTO-IV-ACS, la pacienții care au primit abciximab sângerările majore tind să fie mai frecvente pentru abciximab decât pentru placebo atât în subgrupurile cu dalteparin, cât și în cele cu heparină nefracționată (3,8%) ¹⁶⁹, iar sângerările minore au fost considerabil mai frecvente pentru abciximab în cohorta cu dalteparin (46,4% vs 27,4%, P<0,001). Sângerările minore au fost considerabil mai frecvente la varștnici și la femei, care constituie grupe de risc maxim ¹⁷⁷.

Tratamentul fibrinolic

S-a aratat ca tratamentul fibrinolic scade volumul trombusului intracoronarian si imbunatateste semnificativ supravietuirea la pacientii cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST¹⁷⁸. Din contra, in cateva studii cu streptokinaza, APSAC, T-PA sau urokinaza s-a observat un efect nefavorabil la pacientii cu angina instabila¹⁷⁹⁻¹⁸². Riscul de deces si de infarct miocardic in serii de 2859 de pacienti a fost de 9,8% in grupul tratat cu fibrinolitice si 6,9% in grupul de control. Studiul Fibrinolytic Therapy Trialists' a aratat ca la 3563 de pacienti cu suspiciune de infarct miocardic cu subdenivelare de segment ST mortalitatea a fost de 15,2% vs 13,8% la lotul de control¹⁸³. De aceea, tratamentul trombolitic *nu este recomandat* la pacienti cu sindrom coronarian acut fara supradenivelare persistenta de segment ST.

Revascularizarea coronariana

Revascularizarea (fie prin interventie coronariana percutanata (PCI), fie prin by-pass cu graftarea arterelor coronare (CABG), pentru boala coronariana instabila, se realizeaza pentru a trata ischemiamiocardica recurenta sau prelungita si pentru a evita progresia catre infarct miocardic sau deces. Indicatiile de revascularizatie si metoda de ales prin care aceasta se realizeaza depind de extinderea si caracteristicile angiografice ale leziunilor identificate prin coronarografie.

Angiografia coronariana

Angiografia coronariana este examinarea de baza capabila sa precizeze prezenta si extinderea unei afectari coronariene semnificative. Exista o mare variabilitate in ceea ce priveste utilizarea coronarografiei in diverse tari. EuroHeart Survey a demonstrat ca din 5367 de pacienti internati cu suspiciunea de sindrom coronarian acut fara supradenivelare de segment ST, coronarografia s-a efectuat la 52%, cu variatii regionale semnificative.

Decizia pentru tratament interventional se bazeaza pe coronarografie. Indicatiile si momentul coronarografiei vor fi discutate in capitolul asupra strategiilor de management al pacientilor cu sindrom coronarian acut. Nu exista precautii speciale care trebuie luate in ceea ce priveste efectuarea unei angiografii coronariene cu exceptia pacientilor foarte instabili hemodinamic (edem pulmonar, hipotensiune, aritmii severe amenintatoare de viata) la

care ar fi preferabil sa se efectueze examinarea dupa introducerea unui balon intraaortic de contrapulsatie, sa se limiteze numarul de injectari in coronare si sa nu se faca cineangiograma ventriculara stanga care ar putea sa destabilizeze statusul hemodinamic fragil. In aceste cazuri, functia ventriculara stanga poate fi estimata prin ecocardiografie.

Date din TIMI IIIB si FRISC II arata ca 30 pana la 38% din pacientii cu sindrom coronarian instabil au boala unicononariana si 44 pana la 59% au boala multicononariana. Rata leziunilor coronariene nesemnificative variaza de la 14% la 19%. Incidenta stenozei trunchiului coronarei stangi variaza de la 4 la 8%^{63, 184}. Paternul modificarilor electrocardiografice, cand acestea sunt prezente, poate ajuta la identificarea vasului responsabil. Prezenta trombului la nivelul leziunii este un marker de risc important. Leziunea excentrica, marginile neregulate, ulceratia, aspectul de inetosare si defectele de umplere, caracteristice trombului intracoronarian, sunt markeri de risc inalt. Cu toate acestea, coronarografia are specificitate buna, dar sensibilitate slaba, pentru detectia trombilor in comparatie cu angioscopia¹⁸⁵.

Descrierea leziunii responsabile are o importanta extrema pentru alegerea interventiei optime. Tortuozitatea exagerata, calcificarile, localizarea la nivelul unei ramificatii sunt elemente importante pentru ca ele fac imposibila interventia coronariana percutana cu montare de stent. Aceste aspecte se intalnesc frecvent la varstnici.

Interventia coronariana percutana

Siguranta si succesul PCI in sindroamele coronariene acute s-a imbunatatit considerabil o data cu folosirea stenturilor si a inhibitorilor de receptori GPIIb/IIIa.

În EuroHeart Survey, 25% din populatia generala a suferit o PCI, cu implantare de stent in 74% din cazuri si administrare de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa in 27% din cazuri¹¹.

Implantarea de stent in prezenta unei artere coronare instabile ajuta la stabilizarea mecanica a placii rupte la locul leziunii. Acest beneficiu este in mod deosebit evidentiat in cazul leziunilor cu risc inalt. Intr-o sub-analiza, precizata mai sus, a trialului BENESTENT II, la pacientii cu angina instabila s-a aratat ca implantarea de stent este sigura si asociata cu o rata de restenoza la 6 luni mai mica decat dilatarea cu balon¹⁸⁶. Stenturile acoperite cu diverse medicamente sunt si mai promitatoare, iar studiul RAVEL, care a inclus 220 de pacienti cu angina instabila arata absenta restenozarii (reaparitia unei stenoze >50%) in grupul tratat cu stenturi acoperite cu rapamicina.

La toti pacientii ce sufera o PCI se administreaza aspirina si heparina. O subanaliza a pacientilor cu angina instabila din trialurile EPIC, EPILOG si CAPTURE demonstreaza convingator ca administrarea de abciximab intravenos reduce semnificativ rata aparitiei complicatiilor majore in timpul angioplastiei cu balon. Beneficiul initial s-a mentinut la 6 luni si dincolo de aceasta perioada ^{157-159, 164, 187, 188}. Reduceri similare, dar mai putin importante ale complicatiilor acute s-au obtinut cu eptifibatide sau tirofiban, dar aceste efecte initiale nu au persistat la 30 de zile ^{160, 161}.

Din subanalizele CAPTURE si PURSUIT rezulta ca efectele benefice ale antagonistilor receptorilor GPIIb/IIIa erau deja evidente cu 6-12 ore inainte de PCI si in timpul interventiei ^{164, 167}. De aceea, se recomanda sa se inceapa tratament adjuvant cu antagonisti de receptori GPIIb/IIIa inainte de PCI, si sa se continue cu abciximab timp de 12 ore, sau cu alt inhibitor de receptori GPIIb/IIIa 24 ore dupa procedura ^{164, 167}.

Studiul EPISTENT a demonstrat ca asocierea implantarii de stent cu administrarea de abciximab s-a asociat cu o reducere semnificativa a complicatiilor majore fata de asocierea stent-placebo, si de asemenea asocierea stent-abciximab a fost superioara asocierii dilatare cu balon-abciximab ¹⁸⁹. Aceste observatii au fost evidentiate si in subsetul de pacienti cu boala coronariana instabila.

Studiul ESPRIT a confirmat beneficiul asocierii implantarii de stent cu eptifibatide, deoarece indicele combinat alcatuit din mortalitate, incidenta infarctului miocardic si necesitatea revascularizarii de urgenta a vasului tinta a scazut de la 15% cu placebo la 7,9% cu eptifibatide ($p=0,0015$) in timp de 48 de ore de la randomizare, la pacientii cu sindrom coronarian acut ¹⁶².

Studiu PCI-CURE, recent publicat (un subgrup din analiza CURE), a cercetat beneficiul tratamentului prealabil cu clopidogrel ¹⁹⁰. S-a inregistrat o reducere semnificativa ($p=0,04$) a mortalitatii cardiovasculare si a infarctului miocardic la 30 de zile (de la 4,4% la 2,9%). De asemenea, intre 30 de zile si incheierea tratamentului de lunga durata cu clopidogrel s-a observat reducerea ratei mortalitatii cardiovasculare, infarctului miocardic sau a respitalizarii (25,3% vs 28,9%).

În toate trialurile cu sindrom coronarian acut si PCI, mortalitatea asociata cu PCI este foarte joasa. Dupa implantarea de stent, pacientii sunt de obicei externati in scurt timp, avand ca tratament clopidogrel si aspirina timp de o luna ¹⁵⁵. Studiul PCI-CURE sustine ca administrarea de lunga durata a clopidogrelului dupa PCI (8 luni in medie in PCI-CURE) se asociaza cu o rata scazuta

a mortalitatii cardiovasculare, a infarctului miocardic sau a oricarui tip de revascularizare ¹⁹⁰.

Intr-un numar limitat de cazuri, folosirea de interventii speciale, cum ar fi dispozitive pentru trombectomie, aparate pentru protectie distala etc. poate fi benefica, dar este nevoie de studii randomizate pentru a valida utilizarea unor astfel de dispozitive si de a stabili indicatiile potrivite.

Tratamentul chirurgical prin by-pass coronarian

EuroHeart Survey a aratat ca rata actuala a CABG este global scazuta ¹¹: 5,4%, desi exista o mare variabilitate la nivelul diferitelor tari. Din contra, in trialurile FRISC II si TACTICS, 35,2%, respectiv 20% din pacientii tratati invaziv au suferit CABG ^{51, 184}. Tehnicile chirurgicale moderne au ca rezultat o mortalitate operatorie mica ¹⁹¹. In FRISC II rata mortalitatii la pacientii tratati chirurgical a fost de 2% la o luna si 1-7% in TACTICS. Studiile pe angina instabila postinfarct (< 30 zile) au aratat o mortalitate operatorie mai mare (6,8%) (limite 0-16%) si o rata crescuta a infarctului miocardic perioperator (5,9%) (limite 0-15%). Pacientii cu boala coronariana instabila la care se efectueaza CABG au diferite profile de risc. Mortalitatea si morbiditatea perioperatorie sunt mai mari la pacientii cu angina instabila severa si la pacientii cu angina instabila dupa infarct miocardic recent (< 7 zile). Totusi, este de retinut ca in majoritatea studiilor recente asupra tratamentului invaziv (FRISC II, TACTICS), CABG se asociaza cu o mortalitate scazuta (2,1%) ^{51, 184}, desi majoritatea acestor proceduri chirurgicale s-au efectuat la pacienti cu afectarea trunchiului comun al coronareii stangi, la multi-coronarieni sau precoce dupa infarct miocardic (<7 zile).

Este important sa se ia in considerare riscul de sangerare la pacientii care sufera interventie chirurgicala si care au fost initial tratati cu regimuri agresive de medicamente antiplachetare. In trialul PURSUIT, un numar de 78 de pacienti au suferit CABG la 2 ore de la incetarea tratamentului studiat. Incidenta sangerarilor majore nu a fost diferita: 64% la grupul placebo si 63% la cei care au primit eptifibatide ¹⁹². Frecventa transfuziilor de sange a fost similara (57% vs 59%). Observatii identice au fost facute de Bizzarri cu tirofiban ¹⁹³.

În studiul CURE, la 1822 din pacientii care au primit clopidogrel s-a efectuat by-pass coronarian. Per total, nu s-a observat o crestere semnificativa a sangerarilor majore dupa CABG (1,3% vs. 1,1%), dar la cei 912 pacienti la care administrarea de clopidogrel s-a oprit cu mai putin de 5 zile inainte de operatie, rata

sangerarilor majore a fost mai mare în grupul care a primit clopidogrel (9,6% vs 6,3%, $P=0,06$)¹⁵³.

În general, tratamentul anterior cu regimuri antiplachetare agresive trebuie considerat doar o contra-indicație relativă pentru CABG imediat, dar această situație poate necesita măsuri chirurgicale speciale pentru a minimiza sangerările și, de asemenea, în anumite circumstanțe, poate necesita transfuzii cu masă plachetară. Totuși, dacă intervenția chirurgicală nu este o urgență, este mai bine să se oprească tratamentul cu 5 zile înainte de operație.

Comparând pacienții cu angina instabilă la care s-a efectuat CABG înainte sau după 12 h de la oprirea tratamentului cu fragmin, Clark et al. au demonstrat că pacienții care au primit dalteparin la mai puțin de 12 h înainte de operație au avut sangerări semnificativ mai importante decât ceilalți și recomandă oprirea administrării de dalteparin cu mai mult de 12 h înainte de operație¹⁹⁴.

Indicațiile pentru PCI, respectiv pentru intervenție chirurgicală

Pacienții uniconarieni cu indicație de revascularizare sunt tratați de obicei prin intervenție coronariană percutană cu montare de stent asociat cu administrarea de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa. La acești pacienți revascularizarea chirurgicală se ia în considerare numai în cazul unei anatomii vasculare nefavorabile (tortuozitate extremă a vaselor, unghiulare exagerată etc), care face imposibilă intervenția pe cale percutană în siguranță

La pacienții cu afectare de trunchi comun al coronarelor stângi sau care sunt triconarieni, în special cei care asociază disfuncție ventriculară stângă, se indică CABG. În aceste situații este bine documentat faptul că CABG prelungeste supraviețuirea, îmbunătățește calitatea vieții și reduce numărul reinternărilor în spital^{195, 196}. Mai mult, CABG este o alternativă mai bună la PCI în ceea ce privește raportul cost-eficiență, determinând un mai bun control al simptomelor și o necesitate scăzută de reintervenții¹⁹⁷⁻²⁰⁰.

La pacienții biconarieni (sau triconarieni cu leziuni care permit stentarea) beneficiile relative ale chirurgiei comparativ cu cele ale PCI trebuie evaluate la fiecare pacient în parte. Analiza unui subgrup de pacienți cu angina instabilă în studiile BARI și CABRI nu a arătat o diferență semnificativă în ceea ce privește indicele combinat al mortalității intraspitalicești și al incidentelor infarctului miocardic între pacienții la care s-a efectuat angioplastie și cei operați¹⁹⁷⁻²⁰². Totuși, s-a observat o

diferență semnificativă în frecvența repetării procedurilor de revascularizare, în ambele trialuri, care a fost mai mare pentru PTCA (-40% - 60%) decât pentru CABG (-5% - 10%). Studiul BARI a urmărit pacienții timp de 7 ani; în această perioadă nu a existat nici o diferență în rata mortalității, cu excepția pacienților cu diabet zaharat, care au avut un prognostic mai bun prin tratament chirurgical decât prin PTCA¹⁹⁷.

Cardiologia interventională este un domeniu în rapidă și continuă evoluție; tehnicile chirurgicale, de asemenea, continuă să se îmbunătățească. Stadiul actual al tehnicii intervenției percutane este prezentat cel mai bine în trialul ARTS²⁰³. Acest studiu este un trial randomizat care compară eficiența și raportul cost-eficiență dintre stentare și CABG la pacienții multi-coronarieni. Au fost randomizați 1200 de pacienți. Proportia pacienților instabili a fost în jur de 36% în fiecare grup, dar nu există nici o diferență între pacienții stabili și cei instabili. Tratamentul a avut succes la 97% din cei la care s-a montat stent și la 96% din grupul celor operați. Rata evenimentelor adverse cumulate (deces, IM, accident vascular cerebral, necesitatea revascularizării) la 30 de zile a fost de 8,7% la grupul celor cu stent și de 6,8% în grupul celor operați ($P=ns$). La 2 ani au apărut diferențe (20,5% vs 15,2%) datorită necesității revascularizării ulterioare în grupul stentat. Alte trialuri au dat rezultate controversate: studiul SOS a arătat o mortalitate cardiovasculară mai mare în grupul cu PCI față de grupul pacienților operați la un an de urmărire (1,6% vs. 0,6%), în timp ce studiul ERACI II a ajuns la o concluzie contrară (5,7% în grupul chirurgical vs. 0,9% în grupul cu PCI)²⁰².

Este greu să se extrapoleze aceste rezultate din studii cu pacienți strict selectați, dar se pare că nu există per total o dovadă certă că una dintre cele două strategii de tratament este mai bună. Totuși, la mulți pacienți multiconarieni unele leziuni nu pot fi tratate corespunzător prin angioplastie și stentare, de aceea chirurgia va fi modalitatea de primă alegere în cazul lor.

La un număr redus de pacienți, cu afectare multiconariană, care necesită revascularizare ce nu se poate realiza prin PCI, dar la care intervenția chirurgicală precoce presupune un risc foarte mare, se poate prefera realizarea inițială a unei intervenții percutane numai la nivelul arterei responsabile. De asemenea la pacienții cu comorbidități severe care contraindică intervenția chirurgicală, se poate efectua un „tratament percutanat în trepte”. La pacienții cu stenoza de trunchi comun al arterei coronare stângi, care prezintă o comorbiditate severă asociată, angioplastia cu implantare de stent poate fi acceptată în cazuri selectate.

La pacientii supusi unei interventii (PCI sau CABG) este important de retinut ca este dificil sa se compare rata IM periinterventional. In trialuri precedente (FRISC-II si TACTICS) au fost utilizate diferite praguri pentru cresterile enzimaticice dupa interventie sau in cazul grupurilor cu tratament conservator^{51, 184}. In cateva trialuri au fost adoptate definitii diferite, desi standardizate, ale unor situatii specifice: o crestere enzimatica ≥ 3 ori limita superioara a normalului pentru PCI, ≥ 2 ori dupa tratamentul medical, ≥ 5 ori limita superioara a normalului dupa CABG. Totusi nu exista o baza fiziopatologica pentru definirea acestor praguri. In consecinta, documentul de consens pentru redefinirea infarctului miocardic sugereaza utilizarea de praguri similare in toate situatiile⁵.

Strategia tratamentului invaziv vs. strategia conservatoare

Doua trialuri randomizate au comparat chirurgia moderna si angioplastia moderna cu terapia medicala curenta. Trialul FRISC-II a inrolat 2457 pacienti instabili, cu risc inalt, cu durere toracica in ultimile 48 inainte de internare, care aveau subdenivelare de segment ST sau inversiune de unda T sau markeri biochimici peste limita normala¹⁸⁴. Pacientii repartizati catre strategia invaziva precoce au suportat o procedura dupa o durata medie de 4 zile (PTCA) sau 8 zile (CABG), iar in bratul non-invaziv s-au efectuat interventii doar pentru angina severa. Procedurile de revascularizare au fost realizate in primele 10 zile la 71% dintre pacientii din bratul invaziv si la 9% din bratul conservator, si intr-un interval de 12 luni la 78% dintre pacientii din bratul invaziv si la 43% din cel non-invaziv. La un an, PCI a fost efectuata la 44% dintre pacientii din bratul invaziv si la 21% din cei din bratul non-invaziv. Doua treimi au suportat implantari de stent in timp ce doar 10% au primit abciximab. CABG a fost efectuat la 38% dintre pacientii din bratul invaziv si la 23% dintre cei din bratul conservator. Dupa un an de urmarire, s-a constatat o reducere semnificativa a mortalitatii totale: 2,2% vs. 3,9% (reducere relativa = 0,57 (95%CI 0,36-0,90)) ca si o reducere semnificativa a infarctului miocardic: 8,6% fata de 11,6% (reducere relativa = 0,74 (95%CI 0,58-0,94)) in favoarea strategiei invazive. De asemenea, s-a constatat o reducere semnificativa a indicelui compozit al decesului sau al infarctului miocardic in grupul invaziv comparat cu cel neinvasiv: 10,4% vs. 14,1% (risc relativ = 0,74 (95%CI 0,60-0,92)). Acest efect favorabil a fost constatat la barbati, dar nu si la femei²⁰⁴. Mai mult, simptomele de angina si necesitatea

reinternarii au fost reduce la jumatate prin strategia invaziva.

Trialul TACTICS a inrolat 2220 de pacienti cu sindroame coronariene acute fara supradenivelare persistenta de segment ST care au fost repartizati randomizat catre o strategie invaziva precoce (2-48h) incluzand angiografie coronariana de rutina urmata de revascularizare in functie de indicatie sau catre o strategie mai conservatoare in care cateterizarea nu a fost efectuata decat daca pacientul a prezentat dovezi obiective de ischemie recurenta sau un test de efort anormal⁵¹. In acest trial, la 60% dintre pacientii repartizati terapiei invazive s-a efectuat o procedura in spital, in timp ce 36% dintre cei alocati terapiei medicale au suportat o procedura de revascularizare. Cu toate acestea, rata indicelui compozit primar (compus din deces, IMA non-fatal si respitalizare pentru SCA) a fost semnificativ redusa dupa 6 luni de urmarire, de la 19,4% la 15,4% (ARR: 4%, reducerea relativa a riscului: 0,78; (95% CI 0,62-0,97; P=0,025)). Rata decesului sau a infarctului miocardic non-fatal la 6 luni a fost redusa in mod similar (7,3 vs. 9,5%; ARR: 2,2% reducere relativa a riscului :0,74; (95% CI: 0,54-1,00; P<0,05)). Pacientii cu nivelul troponinei T >0,01 ng/ml au avut un beneficiu semnificativ in urma acestei strategii invazive, care nu a fost observat la pacientii cu troponina T negativa.

Din trialurile FRISC II si TACTICS se pare ca o strategie invaziva moderna, precedata de medicatia anti-ischemica si antitrombotica moderna, la pacientii cu boala coronariana instabila si risc inalt reduce decesele, infarctul miocardic, simptomele si reinternarea comparativ cu o strategie conservatoare^{51, 184}. (*Nivel de dovezi: A*).

Strategii de management in sindroamele coronariene acute

In urmatoarele paragrafe, este evidentiata o strategie aplicabila la cea mai mare parte a pacientilor internati cu suspiciunea de sindrom coronarian acut. Trebuie precizat, totusi, ca manifestarile individuale ale pacientului impun o adaptare a strategiei propuse. Pentru fiecare pacient, medicul trebuie sa ia o decizie individuala, tinand cont de istoricul bolii, manifestarile clinice, rezultatele obtinute prin intermediul diferitelor investigatii in spital si de posibilitatile reale de tratament. "Ghidurile trebuie folosite doar pentru ghidare" este sintagma aplicabila majoritatii cazurilor, in timp ce exista posibilitatea optarii pentru alte strategii in functie de caz si de conditiile locale.

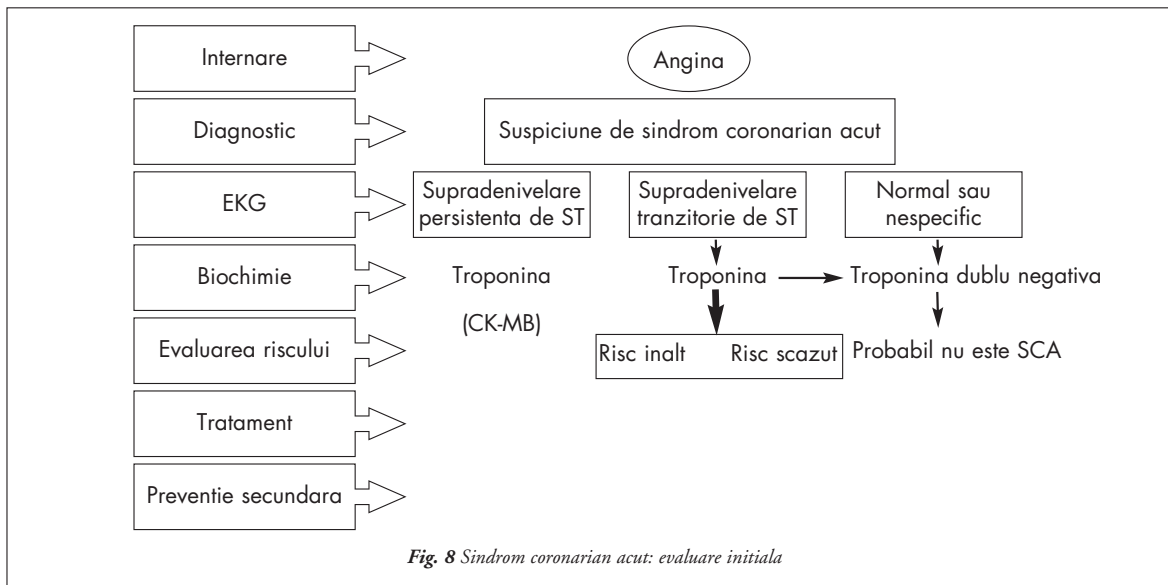


Fig. 8 Sindrom coronarian acut: evaluare initiala

Evaluarea initiala la internare

La majoritatea pacientilor, este prezenta numai senzatiile de disconfort toracic (durere toracica) si suspiciunea de sindrom coronarian acut este doar un diagnostic de lucru. Evaluarea initiala include urmasorii 4 pasi (Figura 8):

(1) Este importanta obtinerea unei anamneze corecte cu o descriere precisa a simptomelor. Este necesar un examen fizic atent, pentru decelarea prezentei posibile a unei valvulopatii (stenoza aortica), cardiomiopatie hipertrofica, insuficienta cardiaca sau boli pulmonare.

(2) Inregistrare electrocardiografica: compararea cu un ECG anterior, daca exista, este deosebit de valoroasa, mai ales la pacientii cu patologie cardiaca preexistenta (hipertrofie ventriculara stanga sau o cardiopatie ischemica cunoscuta). ECG permite diferentierea pacientilor cu suspiciune de sindrom coronarian acut in 2 categorii care necesita abordare terapeutica diferita:

(a) supradenivelarea de segment ST semnifica obstructia totala a unei artere coronare majore si este recomandata terapia de reperfuzie imediata. Acest tip reprezinta 42% din cazurile incluse un studiul European Heart Survey asupra SCA. Strategiile aplicate in cazul acestor pacienti ies din sfera de preocupari ale acestui ghid, fiind relatate in Ghidul Societatii Europene asupra Infarctului Miocardic Acut.

(b) Modificari de segment ST, dar fara supradenivelare persistenta de segment ST, sau ECG normal (51% din cazuri)

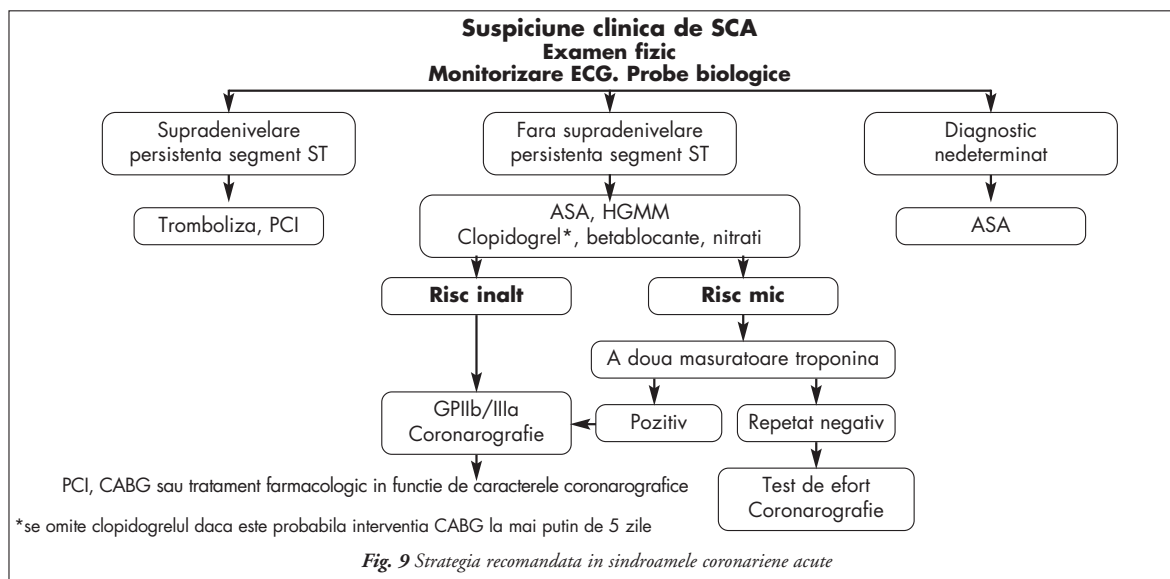
(c) In cateva cazuri (7%) apar modificari ECG nespecifice ca bloculde ramura sau ritm de pacemaker

(3) In ultimele doua cazuri, sunt necesari markerii biochimici pentru precizarea diagnosticului; evaluarile de laborator ar trebui sa includa hemoglobina (pentru detectarea anemiei) si markerii leziunilor miocardice, de preferat troponinele cardiace T sau I. Daca se evidentiaza concentratii crescute ale troponinelor sau al enzimelor cardiace, s-au produs modificari celulare ireversibile si pacientii trebuie priviti ca avand un infarct miocardic, in conformitate cu definitia data prin conferinta de consens 5.

(4) Incepe apoi o perioada de supraveghere ce include monitorizarea ECG continua in mai multe derivatii. Daca pacientul acuza un nou episod anginos se efectueaza un traseu ECG cu 12 derivatii, pentru a fi comparat cu cel obtinut anterior in momentul disparitiei simptomelor, spontan, sau la administrarea de nitrati. In plus, se poate efectua o ecocardiografie in scopul evaluarii functiei ventriculare stangi si pentru a elimina alte cauze cardiovasculare de durere toracica. In sfarsit, se efectueaza o a doua masurare a troponinelor serice intre 6 si 12 ore mai tarziu.

Pacientii pot fi clasificati apoi ca avand sindrom coronarian acut, facand distinctie intre infarctul miocardic (cu cresterea markerilor de necroza) si angina instabila (cu modificari ECG dar fara semne de necroza); ramanand un grup ce prezinta alte afectiuni sau pentru care nu s-a determinat inca o cauza a simptomelor.

Odata diagnosticat, sindromul coronarian acut fara supradenivelare persistenta de segment ST (subdenivelare ST, unde T negative, pseudonormalizarea undelor T sau ECG normal) necesita un tratament initial medica-



mentos, incluzand aspirina (75 pana la 150 mg/zi), clopidogrel (dupa ce este inregistrat pentru aceasta indicatie), HGMM sau heparina nefractionata, β -blocante si nitrati i.v. sau oral in cazul durerii persistente sau recurente. Clopidogrelul ar trebui sa inlocuiasca aspirina la pacientii cu hipersensibilitate sau intoleranta gastrointestinala grava la aspirina. Blocantele de calciu sunt preferate β -blocantelor la pacientii care au contraindicatii la acestea sau care nu le pot tolera. In perioada urmatoare de observatie (6-12 ore), o atentie speciala trebuie acordata reaparitiei durerii anginoase, in timpul careia va fi realizata o inregistrare ECG. Semnele de instabilitate hemodinamica trebuie consemnate cu atentie (hipoten-siune, raluri pulmonare) si tratate.

In acest interval initial poate fi facuta evaluarea riscului, pe baza datelor clinice, electrocardiografice si biochimice, si va fi aleasa strategia terapeutica pentru etapa urmatoare (Figura 9). Stratificarea riscului imparte pacientii in doua categorii: pacienti cu risc inalt si respectiv scazut.

Strategii in functie de stratificarea pe grupe de risc

Pacienti cu risc crescut de progresie catre infarct miocardic sau deces

Grupa pacientilor cu risc crescut cuprinde pacientii:

(a) cu ischemie recurenta (durere toracica recurenta sau modificari dinamice de segment ST (in particular

subdenivelare de segment ST sau supradenivelare tranzitorie de segment ST)

- (b) cu angina instabila precoce postinfarct
- (c) cu niveluri crescute de troponine
- (d) care devin instabili hemodinamic in perioada de observatie
- (e) cu aritmii majore (tahicardii ventriculare repetitive, fibrilatie ventriculara)
- (f) cu diabet zaharat
- (g) cu aspect ECG care impiedica evaluarea modificarilor de segment ST

La acesti pacienti se recomanda urmatoarea strategie:

(a) In timpul asteptarii si pregatirii pentru angiografie, trebuie continuat tratamentul cu HGMM. Administrarea de inhibitor de receptor GPIIb/IIIa va fi inceputa si continuata pentru 12 (abciximab) sau 24 (tirofiban, eptifibatide) ore dupa efectuarea procedurii de angioplastie.

(b) Angiografia coronariana trebuie programata cat mai curand posibil, dar fara o graba nejustificata. Un grup relativ restrans de pacienti necesita coronarografie in primele ore. Aici intra pacientii cu ischemie continua severa, aritmii majore, instabilitate hemodinamica. In cele mai multe cazuri, angiografia coronariana se face in primele 48h sau macar in timpul perioadei de spitalizare. La pacientii cu leziuni potrivite unei interventii de revascularizare miocardica, decizia privind cea mai potrivita procedura va fi luata dupa evaluarea atenta a intinderii si caracteristicilor leziunilor, daca e necesar, si in consult cu chirurgii. In general, recomandarile pentru

alegerea unei proceduri de revascularizare in angina instabila sunt asemanatoare cu cele ale procedurilor de revascularizare elective. La pacientii uniconararieni, interventia percutanata la nivelul leziunii responsabile este de prima alegere. La pacientii triconararieni sau cu afectarea trunchiului comun al coronarei stangi, procedura recomandata este CABG, in special la pacientii cu disfunctie de ventricul stang, cu exceptia existentei unei co-morbiditati serioase care contraindica chirurgia. La pacientii biconararieni si la unii triconararieni se poate folosi fie interventia percutanata, fie by-pass-ul coronarian. La unii pacienti, se poate lua in considerare o procedura in trepte, cu efectuare imediata a unei angio-plastii cu balon si stentarea leziunii responsabile, si reevaluarea ulterioara privind necesitatea de tratament a celorlalte leziuni, fie prin interventie percutanata, fie prin CABG. Daca interventia percutanata este procedura aleasa, ea poate fi efectuata in aceeasi sedinta cu coronarografia.

Pacientii cu leziuni potrivite pentru PCI vor primi clopidogrel. La pacientii programati pentru CABG, clopidogrelul va fi oprit, cu exceptia situatiei cand operatia este amanata. In acest caz, clopidogrelul trebuie oprit cu circa 5 zile inainte de operatie.

Daca angiografia nu arata solutii de revascularizare datorita extensiei leziunilor si/sau afectarii patului distal, sau nu arata stenoze coronariene majore, pacientii vor fi tratati medical. Diagnosticul unui sindrom coronarian acut poate necesita reconsiderare, si trebuie acordata o atentie particulara unor posibile cauze alternative ale simptomelor de prezentare. Totusi, absenta de stenoze semnificative nu exclude diagnosticul de sindrom coronarian acut. La pacienti selectati, un test cu ergonovina poate detecta vasoconstrictie coronariana excesiva.

Pacienti cu risc scazut de progresie rapida catre infarct miocardic sau deces

Pacientii cu risc scazut includ urmatoarele categorii:

- (a) cei fara durere toracica recurenta in timpul perioadei de observatie
- (b) cei fara subdenivelare sau supradenivelare de segment ST, ci mai degraba cu unde T negative, unde T plate sau ECG normal.
- (c) fara cresterea troponinelor sau a altor markeri biochimici de necroza miocardica la analizele initiale si repetate (efectuate intre 6 si 12 ore)

La acesti pacienti, trebuie recomandat tratamentul oral, incluzand aspirina, clopidogrel (doza de incarcare de 300 mg, urmata de 75 mg zilnic), beta-blocante si posibil nitrati sau antagonisti de calciu. Masurile profilactice

secundare trebuie insituite conform discutiei de mai jos. Heparina cu greutate moleculara mica se pot intrerupe cand, dupa perioada de observatie, nu apar modificari ECG si o a doua determinare a troponinelor este negativa.

Este recomandata efectuarea unui test de stres. Scopul acestui test este, in primul rand, sa stabileasca sau sa confirme diagnosticul de boala coronariana cand acesta este inca nesigur, si in al doilea rand sa determine riscul pentru evenimente viitoare la pacientii cu boala coronariana.

La pacientii cu ischemie semnificativa in timpul testului de efort, trebuie luate in considerare coronarografia si revascularizarea ulterioara, in special cand modificarile ischemice apar la un efort mic pe bicicleta sau pe covor rulant. Trebuie tinut cont de faptul ca un test standard poate fi neconcludent (fara modificari la un efort relativ scazut). La asemenea pacienti, o ecocardiograma de efort aditionala sau o scintigrama miocardica de efort pot fi potrivite. Detalii suplimentare sunt furnizate in Ghidurile pentru test de efort cardiac ale Grupului de Lucru al ESC pentru Fiziologia, Fiziopatologia si Electrocardiografia de efort²⁰⁵.

La unii pacienti diagnosticul poate ramane incert, in special la pacientii cu ECG normal de-a lungul perioadei de observatie, fara markeri de necroza miocardica crescuti si cu test de efort normal si toleranta buna la efort. Simptomatologia care a cauzat prezentarea la spital nu a fost probabil generata de ischemia miocardica, si pot fi necesare investigatii aditionale ale altor organe si sisteme. In orice caz, riscul de evenimente cardiace la acesti pacienti este foarte scazut. Prin urmare, teste aditionale pot fi efectuate mai tarziu in ambulator.

Managementul pe termen lung

Studii observationale arata ca cele mai multe evenimente cardiace recurente au loc in decurs de cateva luni dupa prezentarea initiala a sindroamelor coronariene acute^{33, 58}. Stabilizarea initiala a conditiei clinice a unui pacient nu implica faptul ca procesul patologic subiacent s-a stabilizat. Exista putine date in legatura cu durata procesului de vindecare a placilor rupte. Unele studii au aratat un potential sustinut de progresie rapida a leziunilor vinovate in sindroamele coronariene acute, in ciuda stabilitatii clinice initiale sub tratament medical²⁰⁶. Generarea crescuta de trombina a fost observata pana la 6 luni dupa angina instabila sau dupa infarctul miocardic³².

În plus, trialurile care au examinat eficiența heparinei alături de aspirina au raportat o creștere a evenimentelor clinice după retragerea heparinei^{140, 207}. Cu toate acestea, în FRISC II, continuarea administrării de heparina cu greutate moleculară mică nu a adus beneficii decât la pacienții la care s-a efectuat o procedură invazivă. Modificarea agresivă a factorilor de risc e obligatorie la toți pacienții în urma diagnosticului de SCA.

Este obligatoriu ca pacienții să renunțe la fumat: pacienții trebuie clar informați că fumatul este un factor de risc major. Trimiterea la clinici pentru renunțarea la fumat este recomandată și trebuie considerată terapia de înlocuire nicotinică. Trebuie optimizat controlul tensiunii arteriale. Trebuie prescrisă aspirina (75-150mg). Conform meta-analizei trailurilor antiplachetare, nu există nici un avantaj al dozelor mai mari de aspirina²⁰⁸. Pentru pacienții cu antecedente de IMA, o medie de 27 de luni de tratament duce la evenimente vasculare cu 36 mai puține per 1000 de pacienți, incluzând IMA non-fatale cu 18/1000 mai puține și decese cu 14/1000 mai puține sub tratament cu aspirina¹⁵¹.

Pe baza rezultatelor studiului CURE, clopidogrelul în doze de 75 mg trebuie prescris pentru o durată de minim 9, posibil 12, luni, cu reducerea dozei de aspirina la 75-100 mg¹⁵³. Betablocaștele îmbunătățesc prognosticul la pacienții după infarct miocardic și ar trebui continuate după sindroamele coronariene acute. Terapia hipolipemiantă ar trebui începută fără întârziere. Inhibitorii de HMG-CoA reductază reduc substanțial mortalitatea și evenimentele coronariene la pacienții cu nivele de LDL-colesterol înalte sau intermediare sau chiar joase (<3,0 mmol/l) (Heart Protection Study). Subgrupuri mici de pacienți din PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS și TACTICS sugerează că statinele ar putea aduce un beneficiu imediat în sindroamele coronariene acute, dar aceste date nu sunt randomizate. Trialul MIRACL a comparat atorvastatin (80 mg zilnic în medie la 63 de ore după internare și continuat pentru 16 săptămâni) plus dietă vs. placebo, la 3086 de pacienți randomizați²⁰⁹. Parametrul final primar (un indice compozit alcătuit din deces, IMA non-fatal, reinternare pentru angina agravată la 16 săptămâni) a fost pozitiv la limita ($P=0,0459$): 14,8% față de 17,4%, dar parametri finali importanți ca decesul sau IMA au fost similari în ambele grupuri (10,1% față de 10,9%). Diferența în parametrii finali primari a fost dată de reinternarea pentru angina recurentă (6,2% vs 8,4%). În registrul RIKS-HIA (Registrul Informării și Cunoașterii Internarilor de Terapie Intensivă Suedeză) rata mortalității la un an era mai joasă la pacienții cu infarct fără supradenivelare de ST externati cu terapie cu

statine decât la grupul fără acest tratament^{210, 211}. Alte trialuri specifice sunt în desfășurare, pentru a evalua dacă statinele aduc cu adevărat un beneficiu imediat în sindroamele coronariene acute (A to Z) și dacă dozele mari sunt mai eficiente decât dozele intermediare (TNT, SEARCH, IDEAL). Mai multe studii angiografice asupra intervențiilor pe lipide sugerează că un prognostic clinic favorabil nu este legat în mod necesar de regresia aterosclerozei, ci ar putea să fie legat de pasivizarea plăcii inflamate, de reversibilitatea disfuncției endoteliale sau de scăderea factorilor protrombotici.

A fost sugerat un rol al inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA) în prevenirea secundară a sindroamelor coronariene acute. Trialurile randomizate SAVE și SOLVD, efectuate la subiecți cu disfuncție ventriculară stângă, au raportat o reducere a evenimentelor cardiace la pacienții cunoscuți cu boala coronariană ischemică tratați cu IECA²¹²⁻²¹⁴. Descreșterea în rata IMA a devenit aparentă după 6 luni de tratament activ. Aceste date sugerează puternic faptul că efectul benefic al inhibiției ECA trece dincolo de controlul tensiunii arteriale. Acest concept este susținut de date experimentale indicând faptul că acest avantaj ar putea fi corelat și de stabilizarea plăcii, precum și de trialul HOPE care arată o reducere a deceselor cardiovasculare de la 8,1% la 6,1% (ARR:2%, risc relativ: 0,40; (95%CI:0,64-0,87); $P<0,001$) și IMA (risc relativ: 0,80; (95%CI:0,70-0,90); $P<0,001$) la 4-6 ani²¹⁷. Cu toate acestea, în HOPE, nu a fost demonstrat nici un beneficiu la pacienții cu angină instabilă definită de modificările ST și T, dar acest fapt ar putea fi datorat hazardului. Alte trialuri sunt în desfășurare pentru a confirma aceste descoperiri: EUROPA (EUropean trial Of Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) și PEACE (Prevention of Events with ACE inhibitors study), care ar putea stabili noi strategii pentru a preveni apariția sindroamelor coronariene acute.

Cum ateroscleroza coronariană și complicațiile sale sunt multifactoriale, trebuie acordată multă atenție tratării tuturor factorilor de risc modificabili într-un efort de a reduce recurența evenimentelor cardiace.

Rezumat

Sindroamele coronariene acute sunt o problema majora de sanatate publica si reprezinta un mare numar de spitalizari anuale in Europa. In ciuda tratamentului modern, ratele mortalitatii, infarctului miocardic si reinternarii cu un sindrom coronarian acut la o urmarire de 6 luni raman inca foarte inalte.

Dupa examinarea clinica, este necesar sa se inregistreze o electrocardiograma urmata de monitorizare continua in mai multe derivatii a segmentului ST-T, daca este posibil. Ar trebui recoltate probe de sange pentru a determina troponinele T sau I si CK-MB.

(A) *Pacientii cu supradenivelare de segment ST* au nevoie de recanalizare coronariana imediata prin PCI sau tromboliza.

(B) *Pacientii fara supradenivelare persistenta de segment ST* ar trebui sa primeasca tratament de baza incluzand aspirina, heparina cu greutate moleculara mica, clopidogrel, beta-blocante (daca nu sunt contraindicate) si nitrati. Stratificarea riscului ar trebui realizata pe baza datelor clinice, ECG-urilor, determinarilor de troponine.

Pot fi identificate doua categorii de pacienti:

(1) Pacienti cu risc inalt (ischemie persistenta sau recurenta, subdenivelare de ST, diabet, troponine crescute, instabilitate hemodinamica sau aritmica) care necesita in plus fata de tratamentul de baza de administrare parenterala de inhibitori de receptori GP IIb/IIIa, urmata de coronarografie in cadrul perioadei de spitalizare. Aceasta examinare este efectuata in urgenta la pacientii cu instabilitate hemodinamica sau cu aritmii amenintatoare de viata, recurente. Pacientii cu leziuni ce se preteaza la PCI vor primi clopidogrel, care va fi de asemenea administrat pacientilor cu leziuni ce se preteaza la nici un fel de revascularizare. Pacientii programati pentru CABG nu vor primi clopidogrel, exceptand situatia amânării operatiei, dar in acest caz clopidogrelul trebuie intrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de operatie. De asemenea, clopidogrelul trebuie intrerupt daca angiografia coronariana este complet normala.

(2) Pacientii cu risc scazut includ pacientii fara durere pectorala recurenta, cu inversie de unda T, unde T aplatizate sau ECG normal si troponina negativa. In aceste cazuri, determinarile troponinei ar trebui repetate intre 6-12h. Daca aceasta examinare este de doua ori negativa, heparina poate fi intrerupta, in timp ce aspirina, beta-blocantele si nitrati sunt continuati si este administrat clopidogrelul. Inainte de externare sau in zilele urmatoare daca acest lucru nu este posibil, va fi efectuat

un test de efort pentru a evalua probabilitatea si severitatea bolii coronariene ischemice. Dupa aceasta investigatie, poate fi efectuata o angiografie coronariana.

In toate cazurile, in timpul urmaririi trebuie continuat un management agresiv al factorilor de risc: oprirea fumatului, efort regulat, aspirina, clopidogrel pentru cel puțin 9 luni, beta-blocante (in lipsa contraindicițiilor) si statine.

Bibliografie

- ¹ Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377—81.
- ² Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl L): 3-7.
- ³ Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-13.
- ⁴ Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: prehospital and in-hospital management. *Eur Heart J* (in Press).
- ⁵ Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- ⁶ Braunwald E., Antman EM, Beasley JW *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
- ⁷ Braunwald E, Antman EM, Beasley JW *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000, 102: 1193-209.
- ⁸ Hall R. Guidelines on the management of unstable angina. *Heart* 2001; 85: 132.
- ⁹ Verstraete M, Prentice CR, Samama M, Verhaeghe R. A European view on the North American fifth consensus on antithrombotic therapy. *Chest* 2000, 117: 1755—70.
- ¹⁰ Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: The legal implications of medical guidelines. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999, 20: 1152-7.
- ¹¹ Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
- ¹² Fox K, Goodman S, Klein W, Brieger D, Steg P, Dabbous O, Avezum A. Managements of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
- ¹³ GRACE I. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
- ¹⁴ Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373—7.
- ¹⁵ Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-18.
- ¹⁶ Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126-46.
- ¹⁷ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
- ¹⁸ Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- ¹⁹ Burke AP, Tang AL. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
- ²⁰ Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
- ²¹ Farb ABA, Tang AL. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63.
- ²² Arbustini EDBB, Morbini P, Burke AP, Bocciaelli M, Specchia G, Virmani. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-72.
- ²³ Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- ²⁴ Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Iallou JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
- ²⁵ Kaartinen M, van der Wal A, van der Loos C. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 606-12.
- ²⁶ Arbustini E, De Servi S, Bramucci E *et al.* Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 675-82.
- ²⁷ Arbustini E, Morbini P, De Servi S *et al.* Histopathologic features in therectomy samples obtained from patient with unstable angina, stable angina and restenosis. Directional Atherectomy Lombardi Group. *G Ital Cardiol* 1996; 26: 623-33.
- ²⁸ Toschi VGR, Lettino M, Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
- ²⁹ Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.

- 30 Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E—120E.
- 31 Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995; 92: 2033-5.
- 32 Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
- 33 Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534-9.35.
- 34 Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65-9.
- 35 Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Warton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3-11.
- 36 Fisch C. The clinical ECG; sensitivity and specificity. Elsevier, 1997.
- 37 Savonitto S, Ardisino D, Granger CB *et al*. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
- 38 Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
- 39 McCarthy 13D, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365-73.
- 40 Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273-8.
- 41 Davies E, Gawad Y, Takahashi M *et al*. Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 1997; 30: 479-90.
- 42 Katus HA, Looser S, Hallermayer K *et al*. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-93.
- 43 Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R *et al*. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
- 44 Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V *et al*. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-17.
- 45 Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
- 46 Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
- 47 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163—8.
- 48 McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Ilerzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976-82.
- 49 Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 118-23.
- 50 Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221-6.
- 51 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA *et al*. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879 -87.
- 52 FRISC II investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
- 53 Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-86.
- 54 Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
- 55 Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP *et al*. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
- 56 Campbell RWF, Turpie AGG, Maseri A *et al*. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314-22.
- 57 Braunwald E, Jones RH, Mark DB *et al*. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
- 58 Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
- 59 Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-14.
- 60 Van Miltenburg-van Zijl A1, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald sub groups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.

- 61 Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
- 62 Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G *et al*. The Fast Revascularization during InStability in Coronary artery d. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002; 23: 41-9.
- 63 TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
- 64 Andersen K, Eriksson P. Ischaemia detected by continuous on-line vectocardiographic monitoring predicts unfavourable outcome in patients admitted with probable unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 753-60.
- 65 Gottlieb SO, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-19.
- 66 Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-502.
- 67 Larsson H, Areskog M, Areskog NH *et al*. The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 888-93.
- 68 Wilcox I, Ben Freedman S, Kelly DT, Harris PJ. Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1313-16.
- 69 Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ *et al*. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222-8.
- 70 Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W *et al*. Recurrent ischaemia during continuous multilead STsegment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; metaanalysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997-2006.
- 71 Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-10.
- 72 Ottani F, Galvani M, Nicolini FA *et al*. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27.
- 73 Morrow DA, Cannon CP, Rifai N *et al*. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-12.
- 74 Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
- 75 Pettersson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CKMB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J* 1992; 13: 1387-92.
- 76 Ravkilde J, Hansen AB, Horder M, Jorgensen PJ, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase isoenzyme MB. A 2-5-year follow-up study in 156 consecutive patients. *Cardiology* 1992; 80: 143-51.
- 77 Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262-4.
- 78 Wu AH, Abbas SA, Green S *et al*. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-2.
- 79 Lindahl B. Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1996; 101: 193-232.
- 80 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
- 81 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-8.
- 82 Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B *et al*. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-9.
- 83 Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997; 96: 2578-85.
- 84 Galvani M, Ottani F, Ferrini D *et al*. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
- 85 Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 762-70.
- 86 Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
- 87 Holmvang LAK, Andersen K, Dellborg M *et al*. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram

and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 667-74.

88 Dellborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35E-39E.

89 Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B *et al*. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.

90 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.

91 Newby LK, Ohman EM, Christenson RH *et al*. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891-6.

92 Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M *et al*. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-17.

93 Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.

94 Becker RCC, Bovill E *et al*. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-7.

95 Pollak H, Fischer M, Fritsch S, Enenkel W. Are admission plasma fibrinogen levels useful in the characterization of risk groups after myocardial infarction treated with fibrinolysis? *Thromb Haemost* 1991; 66: 406-9.

96 Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.

97 De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH *et al*. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.

98 Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-13.

99 O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22: 1226-34.

100 Ardissino D, Merlmi PA, Gamba G *et al*. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.

101 Ernofsson M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 491-4.

102 Meade TW. Routine measurement of fibrinogen concentration. Clinically feasible. *BMJ* 1993; 307: 1562.

103 Meade TW, Cooper JA, Chakrabarti R, Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischaemic heart disease in women. *BMJ* 1996; 312: 1581.

104 Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl A): 31-4.

105 Munkvad S, Gram J, Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 525-8.

106 Hamsten A, de Faire U, Walldius G *et al*. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.

107 Kruskal JCP, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 22: 1361-5.

108 Wilcox I, Freedman SB, Allman KC *et al*. Prognostic significance of a pre-discharge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 677-83.

109 Wilcox I, Ben Freedman SB, Li JN, Harris PJ, Kelly DT. Comparison of exercise stress testing with ambulatory electrocardiographic monitoring in the detection of myocardial ischemia after unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 67: 89-91.

110 Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, Madsen JK. Long-term risk factors from non-invasive evaluation of patients with acute chest pain, but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 30-7.

111 Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-42.

112 Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1992; 15: 585-9.

113 Amanullah AM, Lindvall K. Pre-discharge exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417-23.

114 Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39: 71-8.

- 115 Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment (published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1991 Sep; 18(3):889) . *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053-7.
- 116 Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977-84.
- 117 Telford AMWC. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; I: 1225-8.
- 118 Lubsen JJJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
- 119 Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
- 120 Miami Trial research group. Metoprolol in myocardial infarction. *Eur. Heart J* 1985; 6: 199-226.
- 121 Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-8.
- 122 DePace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806-9.
- 123 Roubin GSHP, Eckhardt I *et al.* Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598-602.
- 124 Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-82.
- 125 Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5-9.
- 126 May DCPJ, Podma JJ, Black WH *et al.* In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 317: 805-9.
- 127 Reichek N, Priest C, Zimrin D, Chandler T, Sutton MS. Antianginal effects of nitroglycerin patches. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1-7.
- 128 Thadani U, Hamilton SF, Olsen E *et al.* Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986; 105: 485-92.
- 129 IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
- 130 Theroux P, Taeymans Y, Morissette D *et al.* A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
- 131 Parodi O, Simonetti I, Michelassi C. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest. A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57: 899-906.
- 132 Smith NLRG, Reiherge GE, Psaty BM *et al.* Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305-11.
- 133 Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Qwave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 203-9.
- 134 Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000; 86: 275-9.
- 135 Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92.
- 136 Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD *et al.* The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
- 137 Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
- 138 Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG *et al.* Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751-6.
- 139 Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-15.
- 140 Theroux P, Ouimet H, McCans J *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
- 141 FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during stability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *nct* 1996; 347: 561-8.
- 142 Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.
- 143 Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the

thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.

144 Antman EM, Cohen M, Radley D *et al.* Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Qwave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE metaanalysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.

145 Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23: 308-14.

146 Ferguson JJ. Combining low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: the NICE 3 story. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. *J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E10-3; discussion E25-8.

147 Gusto IIB investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.

148 Fox KA. Implications of the Organization to Assess Strategies for ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) study and the results in the context of other trials. *Am J Cardiol* 1999; 84: 26M-31 M.

149 Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045 -8.

150 Cairns JA, Singer J, Gent M *et al.* One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239-46.

151 Antithrombotic, Trialist, Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

152 Balsano F, Rizzon P, Violi F *et al.* Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.

153 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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

154 CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

155 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*

2000; 102: 624-9.

156 Leebeek FWG, Boersma E, Cannon CP, Werf FJJ van de, Simoons ML. Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. *Eur Heart J* 2002; 23: 444-57.

157 EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.

158 EPILOG investigators. Platelet glycoprotein lib/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.

159 EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.

160 RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.

161 IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.

162 ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.

163 Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC *et al.* 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.

164 CAPTURE I. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349:1429-35.

165 PRISM. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.

166 PRISM-PLUS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/ IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Qwave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.

167 PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;

339: 436-43.

168 PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein 11b/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.

169 GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIB/ IIIA receptor blocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularization: The GUSTO-IV ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24

170 PARAGON-B investigators. Randomized, placebo controlled trial of titrated IV Lamifiban for acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 316-21.

171 Boersma E, Harrington R, Moliterno D *et al.* Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.

172 Roffi M, Chew DP, Mukherjee D Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.

173 Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA *et al.* Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572-8.

174 Madan M, Tchong JE. Update on abciximab readministration during percutaneous coronary interventions. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 2 44-9.

175 Madan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB *et al.* Efficacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435-40.

176 Cohen M. Initial experience with the low-molecular-weight heparin, enoxaparin, in combination with the platelet glycoprotein IIB/IIIa blocker, tirofiban, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E5-9: discussion E25-8.

177 James S, Armstrong P, Califf R *et al.* Safety and efficiency of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1538-45.

178 TIMI IIIA investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38-52.

179 Karlsson JE, Berglund U, Bjorkholm A, Ohlsson J, Swahn E, Wallentin L. Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator during instability in coronary artery disease: effect on myocardial Ischemia and need for coronary revascularization. TRIC Study Group. *Am Heart J* 1992; 124: 1419—26.

180 Schreiber TL, Macina G, McNulty A *et al.* Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 840-4.

181 Schreiber TL, Macina G, Bunnell P *et al.* Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. *Am Heart J* 1990; 120: 248-55.

182 Schreiber TL, Rizik D, White C *et al.* Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992; 86: 1407-14.

183 FTT Trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.

184 FRISCCII investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary- artery disease: FRISCC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.

185 Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26-33.

186 Serruys PW, van Hout B, Bonnier H *et al.* Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.

187 Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM *et al.* Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-56.

188 Lincoff AM. Trials of platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor antagonists during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1998; 82: 36P-42P.

189 EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIB/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIB/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.

190 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI -CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.

191 Bjessmo S, Ivert T, Flink H, Hammar N. Early and late mortality after surgery for unstable angina in relation to Braunwald class. *Am Heart J* 2001; 141: 9-14

192 Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ *et al.* Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatid: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 866-71; discussion 871-2.

193 Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E *et al.* Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical

bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1181-5.

194 Clark SC, Vitale N, Zacharias J, Forty J. Effect of low molecular weight heparin (fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 762-4; discussion 764-5.

195 Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 145.

196 Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 2 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 144.

197 BART investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997; 277: 715-21.

198 CABRI Investigators. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Circulation* 1996; 93: 847.

199 RITA investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.

200 King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS *et al.* A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emery Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.

201 Hamm C W, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43.

202 Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Pavioltti C, Liprandi M1, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060-7.

203 Serruys PW, Unger F, Sousa JE *et al.* Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.

204 Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 41-8.

205 Exercise Physiology Working Group. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-88.

206 Kontny F. Reactivation of the coagulation system: rationale for long-term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 1997; 80:55E-60E.

207 RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827-30.

208 Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

209 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-18.

210 Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.

211 Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-days survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-II.

212 SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

213 SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators (published erratum appears in *N Engl J Med* 1992 Dec 10; 327(24):1768). *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.

214 Collins R, Peto R, MacMahon S *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.

215 Rabbani RTE. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-17.

216 Yusuf S, Kostis JB, Pitt B. ACE inhibitors for myocardial infarction and unstable angina. *Lancet* 1993; 341: 829.

217 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.

218 Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG *et al.* Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522-6.