



# Ghid de management al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST

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

Michel E. Bertrand<sup>1</sup>, președinte; Maarten L. Simoons, Keith A.A. Fox, Lars C. Wallentin, Christian W. Hamm, Eugene McFadden, Pim J. DeFeyter, Giuseppe Specchia, Witold Ruzyllo

## Introducere

### Fiziopatologie

Ruptura și eroziunea plăcii  
Inflamația  
Tromboza  
Vasoconstricția  
Miocardul

### Diagnosticul

Prezentarea clinică  
Examenul fizic  
Electrocardiograma  
Markeri biochimici ai leziunii miocardice  
Recomandări

### Evaluarea riscului

Factorii de risc  
Prezentarea clinică  
Electrocardiograma  
Markeri biochimici ai leziunii miocardice  
Markeri ai activității inflamatorii  
Markeri ai trombozei  
Ecocardiografia  
Test de efort înaintea externării

Angiografia coronariană

Recomandări pentru stratificarea riscului

### Opțiuni terapeutice

Agenții anti-ischemici  
Beta-blocantele  
Nitrații  
Activatorii canalelor de potasiu  
Blocantele de canale de calciu  
Terapia antitrombotică  
Heparina și heparinele cu greutate moleculară mică

Inhibitorii direcți ai trombinei  
Managementul complicațiilor hemoragice

Agenți antiplachetari

Aspirina  
Antagoniști ai receptorilor pentru ADP  
Recomandări  
Inhibitorii receptorilor glicoproteinei II b/III a

Tratamentul fibrinolitic

Revascularizația coronariană

Angiografia coronariană

Intervențiile coronariene percutanate

Chirurgia coronariană de by-pass

<sup>1</sup> Corespondență: Dr Michel Bertrand, Department of Cardiology, Hopital Cardiologique, Boulevard du Pr Leclercq, 59037 Lille, France.

Indicații pentru intervenții coronariene percutane, respectiv pentru chirurgie  
Strategia tratamentului invaziv față de strategia tratamentului conservator  
**Strategie de management în sindroamele coronariene acute**  
Evaluarea inițială la prezentare

## Introducere

Prezentările 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 ca angina instabilă și infarctul miocardic sunt prezentări clinice diferite care rezultă dintr-un mecanism fiziopatologic comun, mai precis, ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice, cu grade diferite de tromboza și embolizare distală supraadăugate<sup>[1-3]</sup>.

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 coronariană 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 pectorală 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 unda T, unde T aplatizate, pseudo-normalizare a undelor T sau modificări ECG nespecifice; de asemenea, pot avea un ECG normal la

Strategii în funcție de stratificarea riscului  
Pacienți cu risc înalt de moarte sau IMA  
Pacienți cu risc scăzut de moarte sau IMA  
**Managementul pe termen lung**  
**Declarație rezumativă**

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 electrocardiograme seriate 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.

Acest ghid se va 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 acut [4]. Definiția infarctului miocardic a fost revăzută și adusă la zi printr-un document adoptat prin consensul Societății Europene de Cardiologie și al Colegiului American de Cardiologie [5]. 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 revăzută 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 practica 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)<sup>[6-8]</sup> 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 2000<sup>[9]</sup>.

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 meta-analize.

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 divergențe despre eficacitatea/utilitatea unui tratament dat

Clasa III: contraindicații.

În acest ghid, nivelul de dovezi și puterea recomandărilor sunt rezumate în Tabelul 1. Implicațiile legale ale ghidurilor medicale au fost discutate anterior [10].

Sindroamele coronariene acute sunt o problemă de sănătate majoră și reprezintă un mare număr din spitalizările anuale în Europa. În EuroHeart Survey, studiu efectuat din septembrie 2000 până în mai 2001 în 103 centre terțiare și comunitare din 25 de țări europene, mortalitatea la 6 luni a sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST a fost 12% [11]. Aceasta rată e similară cu aceea observată în registrul GRACE [12-14].

Cu toate acestea, rezultatele unor trialuri clinice recente indică faptul că o strategie clinică, care încorporează o stratificare atentă a riscului alături de agenți terapeutici noi și de tehnici de revascularizare la pacienți corect selectați, poate îmbunătăți atât prognosticul imediat, cât și pe cel de lungă durată.

## Fiziopatologie

În ultimile decenii, a fost apreciată și într-o mare măsură adusă la lumină complexitatea sindroamelor coronariene acute. Pe scurt, sindroamele coronariene acute se datorează unei reduceri primare, acute sau subacute, a aportului miocardic de oxigen, provocată de ruptura unei placi aterosclerotice, asociată cu inflamație, tromboză, vasoconstricție și microembolizări.

## Ruptura și eroziunea plăcii

Ateroscleroza nu este un proces continuu, liniar, ci mai degrabă o boală cu faze alternative de stabilitate și de instabilitate. Modificări subite și imprevizibile ale simptomelor par a fi legate de ruptura plăcii. Plăcile predispuse la ruptură au un nucleu lipidic voluminos, o densitate scăzută a celulelor musculare netede, o densitate mare a macrofagelor, o capsulă fibroasă subțire - colagen dezorganizat și o concentrație crescută de factori tisulari [15-18]. Nucleul lipidic formează o masă celulară în interiorul matricei colagenice a plăcii. După moartea celulelor spumoase, nucleul lipidic poate fi creat prin disoluția activă a colagenului de către metaloproteinaze și nu doar prin acumulare pasivă. Nucleul lipidic al plăcilor predispuse la ruptură are o concentrație mare de esteri colesteroici cu o proporție mare de acizi grași polinesaturați. O proporție mai mică de polinesaturați se observă la marginea plăcilor dislocate față de centrul lor. Proporția relativă a diferiților acizi grași poate influența trombocitele și formarea locală de trombi.

Ruptura plăcii poate rezulta din diverse combinații ale următoarelor: *Ruptura activă* este probabil legată de secreția de enzime proteolitice de către macrofage, slăbind capsula fibroasă. *Ruptura pasivă a plăcii* este legată de forțele fizice apărute în cel mai slab punct al capsulei fibroase, care corespunde în mare cu partea cea mai subțire a capsulei fibroase, la joncțiunea plăcii cu peretele adiacent „normal”. Vulnerabilitatea plăcii poate depinde de tensiunea parietală circumferențială, ca și de localizarea, dimensiunile și compoziția nucleului lipidic și de impactul fluxului pe suprafața luminală a plăcii. Pe lângă ruptură, *eroziunea plăcii* a fost descrisă ca unul dintre mecanismele cauzatoare în sindroamele coronariene acute. Eroziunea plăcii pare a fi mai frecventă la femei, diabetici și pacienți hipertensivi; există unele dovezi că ar apărea mai frecvent pe stenozele de grad înalt și pe stenozele localizate pe artera coronară dreaptă [19, 20]. Un studiu recent a arătat o prevalență de 40% a eroziunii plăcii în moartea coronariană subită și o prevalență de 25% în infarctul miocardic acut, cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați [21,22]. Pentru ruptura plăcii, aceste cifre erau 37% la bărbați față de 18% la femei. Când se produce eroziunea, trombul aderă la suprafața plăcii, pe când atunci când placa se rupe, trombul implică straturile mai profunde ale plăcii, până la nucleul

**Tabelul 1.**

	FRIC	<i>ESSENCE</i>	TIMI-11B	FRAXIS
Perioada de desfășurare	Mar 1993-Apr 1995	Oct 1994-Mai 1996	Aug 1996-Mar 1998	Mai 1995-Iul 1997
Nr. de pacienți	1499	3171	3910	3468
Ultimul episod de durere pectorală	<72h	<24h	<24h	<48h
<i>Dovezi de ischemie</i>			Da	
Subdenivelare de ST	>1mm	>1mm		Da, nedefinită
Inversare de T	1mm	Da		Da, nedefinită
Creștere CK-MB				
Creștere de troponine				
Medicament în studiu	Dalteparin	Enoxaparin	Enoxaparin	Nadroparin
Bolus	120 UI/kg SQ t.i.d. (zilele 1-6)	1 mg/kg t.i.d.	30 mg i.v.	86aXaIU/kg
Perfuzie			1,0 mg/kg t.i.d.	86aXaIU/kg t.i.d.
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 heparină nefracționată	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
Management adițional				
PCI	Exclusa	Prudență în indicații	Nu<24h	Prudență în indicații
CABG	Exclusa	Prudență în indicații	Nu<24h	Prudență în indicații
Eficacitate				
Indice primar	Deces, IMA, Ang recurenta	Deces, IMA, Ang recurentă	Deces, IMA, revasc urg	Deces, IMA, Ang refract
Data	Zilele 6 si 45	14 zile	8 si 43 de zile	14 zile
Definiția 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 după PCI (CK sau CK-MB)		CK>3LSN	CK-MB>3LSN	
IMA după CABG (CK sau CK-MB)		CK>5LSN	CK-MB>5LSN	

lipidic; când această situație nu este însoțită de remodelare pozitivă, ar putea contribui la creșterea și la progresia rapidă a plăcii.

## **Inflamația**

Capsula fibroasă are de obicei o concentrație mare de colagen de tip I și poate suporta tensiuni de întindere mari fără a se rupe. Cu toate acestea, este o structură dinamică cu un echilibru continuu între sinteza de colagen mediată de factori de creștere și degradarea de către metaloproteinaze derivate din macrofagele activate. În plus, apoptoza celulelor musculare netede poate slăbi țesutul capsulei [23] și favoriza ruptura plăcii. Infiltrarea macrofagică a fost demonstrată constant în studiile anatomo-patologice: proporția de macrofage este de șase până la de nouă ori mai mare în plăcile rupte față de plăcile stabile [24]. Prezența macrofagelor reflectă un proces inflamator care este de asemenea caracterizat de prezența limfocitelor T activate la locul rupturii plăcii. Aceste limfocite T pot elibera citokine diverse care activează macrofagele și promovează proliferarea celulelor musculare netede [23]. S-a sugerat că aceste celule produc metaloproteaze care digeră matricea extracelulară. In vitro, macrofagele induc liza colagenului obținut din capsule fibroase umane, iar inhibitorii de metaloproteaze pot bloca acest proces. În plus, la marginile plăcii au fost evidențiate mastocite [25].

Hiperplazia neointimală a fost descrisă la nivelul a 40% dintre fragmentele de placă instabilă obținute prin aterectomie direcțională [26,27]; caracterizată de pierderea țesutului fibros însoțită de matrice extracelulară abundentă, această hiperplazie neointimală poate fi stimulată de factori de creștere inflamatori proveniți din celule, trombi, sau celulele musculare netede.

## **Tromboza**

Tromboza este indusă la locul rupturii sau eroziunii plăcii. Poate conduce la modificări rapide ale severității stenozei și poate duce la ocluzia subtotală sau totală a vasului. Nucleul bogat în lipide, care este expus după ruptura plăcii, este înalt trombogen și are o concentrație de factor tisulari mai mare decât alte componente ale plăcii [28]. Mai mult, există o corelație puternică între activitatea factorului tisular și prezența macrofagelor [24]. În angina instabilă a

fost evidențiată o creștere dramatică a activității procoagulante sistemice monocitare.

Pot fi de asemenea implicați factorii cu rol în hipercoagulabilitatea sistemică: hipercolesterolemia, fibrinogenul, fibrinoliza deficitară și infecția pot contribui cu toții la generarea trombului. Trombul care apare în sindroamele coronariene acute este în special bogat în plachete. Tromboliza spontană poate explica episoadele tranzitorii de ocluzie/subocluzie a vasului trombotic și simptomele tranzitorii sau modificările ECG asociate.

Tromboza la locul rupturii plăcii se poate fragmenta în particule mici, care migrează în aval și pot ocluziona arteriole și capilare. Acești emboli plachetari pot provoca mici zone de necroză (leziune miocardică minimă, infarcturi mici) în absența ocluziei arterelor coronare epicardice.

## **Vasoconstricția**

Trombul bogat în plachete poate elibera substanțe vasoconstrictoare ca serotonina și tomboxanul A<sub>2</sub> [29], care induc vasoconstricția la locul rupturii plăcii sau la nivelul microcirculației. Acest efect vasoconstrictor este factorul dominant în cazul anginei Prinzmetal, caracterizată de constricția bruscă și tranzitorie a unui segment coronarian, neprecedată de o creștere a cererii miocardice de oxigen. Aceste episoade de ischemie acută transmurală sunt provocate de vasospasm coronarian localizat, care contractă sever sau ocluzionează una sau mai multe artere coronare epicardice mari.

## **Miocardul**

Studiile anatomo-patologice la pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST arată un spectru larg de modificări în miocardul irigat de artera responsabilă. Miocardul poate fi normal sau pot exista grade diferite de necroză (infarct miocardic). La unii pacienți au fost demonstrate arii focale de necroză celulară în miocardul irigat de artera responsabilă, care au fost atribuite unor episoade repetate de embolizare cu trombi [30-32]. Troponinele T sau I cardiace sunt markerii cei mai sensibili și specifici pentru necroza miocardică și au devenit markerii de elecție la pacienții cu suspiciune de sindroame coronariene acute, în timp ce prezența necrozelor mici poate să nu fie detectată de determinările CK sau CK-

MB, care rămân la limita superioară a normalului sau puțin deasupra acesteia. Nivelurile crescute ale troponinelor cardiace în absența creșterii CK-MB au fost etichetate ca „leziune miocardică minimă”. Acest concept are o importanță clinică, pentru că are implicații practice majore în ceea ce privește prognosticul defavorabil și alegerea unui regim terapeutic.

## Diagnostic

### Manifestări clinice

Clinica sindroamelor acute coronariene cuprinde o largă gamă de manifestări. În mod tradițional se disting câteva caracteristici: Durere anginoasă de repaus, prelungită (>20 min), angina de novo severă (clasa III conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare), trecerea recentă a unei angine stabile anterior într-o clasă canadiană superioară (cel puțin III) (angina agravată).

Durerea prelungită apare la 80% din pacienți, în timp ce angina de novo sau cea agravată se poate identifica numai la 20% [33]. Trăsăturile clasice ale durerii de tip ischemic sunt bine cunoscute și nu vor mai fi descrise în cele ce urmează.

Totuși tablourile clinice atipice în cazul sindroamelor acute coronariene nu sunt un lucru ieșit din comun. Sunt mai des observate în cazul pacienților tineri (25-40 de ani) sau la vârste înaintate (>75 de ani), diabetici și la femei. Manifestările atipice ale anginei instabile includ durere apărută predominant în repaus, durere în epigastru, sindrom dispeptic recent instalat, durere toracică cu caracter de înțepătură, angina pectorală cu trăsături de durere de tip pleuritic sau dispnee progresivă. În Multicenter Chest Pain Study, ischemia miocardică acută a fost diagnosticată la 22% din pacienții care s-au prezentat la camera de gardă cu durere toracică ascuțită sau cu senzație de înțepătură, 13% cu durere cu elemente de tip pleuritic și 7% la care durerea apărea la palpare [34]. În plus, angina variantă, care face parte din spectrul anginei instabile, ar putea rămâne nedagnosticată la prima prezentare la medic.

### Examenul fizic

De cele mai multe ori acesta este normal, inclusiv inspecția toracelui, auscultația, alura ventriculară și tensiunea arterială. Scopul

examenului fizic este acela de a exclude cauzele non-cardiace de durere toracică, pe cele de durere cu origine cardiacă non-ischemică (pericardite, valvulopatii), de a identifica factorii precipitanți extracardiaci, de a exclude pneumotoraxul și nu în ultimul rând de a găsi semne de instabilitate hemodinamică potențială și/sau de insuficiență ventriculară stângă.

## Electrocardiograma

Electrocardiograma de repaus are un rol cheie în evaluarea pacienților suspecți de sindrom coronarian acut. Este un instrument util de screening în cazul pacienților cu manifestări atipice și poate furniza argumente pentru diagnostice alternative ca pericardita, tromboembolismul pulmonar sau cardiomiopatiile. În mod ideal, traseul ar trebui obținut în momentul în care pacientul este simptomatic și comparat cu un traseu realizat după dispariția simptomelor. Compararea cu un traseu realizat anterior are o mare valoare mai ales în cazul pacienților cu o patologie cardiacă adițională, ca de exemplu hipertrofia ventriculară stângă [34,35] sau infarct miocardic anterior. Unde Q patologice ce coincid cu un infarct miocardic în antecedente sunt foarte sugestive pentru prezența unei ateroscleroze avansate, dar nu indică în mod obligatoriu instabilitatea leziunilor ateromatoase în momentul actual.

Modificările segmentului ST și ale unde T sunt cele mai sigure indicații ale unei boli coronariene instabile [36,37]. Subdenivelarea ST cu >1 mm (0,1 mV) în două sau mai multe derivații concordante, în context clinic sugestiv, indică cu mare probabilitate existența unui sindrom coronarian acut, la fel ca și inversarea undelor T (>1 mm) în derivații cu unde R dominante, deși această ultimă modificare este mai puțin specifică. Negativarea unde T, adânci, simetrice în derivațiile precordiale anterioare se află frecvent în relație cu o stenoză importantă în segmentul proximal al arterei descendente anterioare. Alte modificări nespecifice de segment ST și unde T (<0.1 mV) sunt mai puțin specifice. Într-adevăr, în Multicenter Chest Pain Study, astfel de modificări nespecifice au fost prezente la pacienții la care în cele din urmă a fost exclus diagnosticul de sindrom coronarian acut. În cadrul episoadelor ischemice mai pot fi semnalate și blocuri de ramură, tranzitorii însă. Trebuie menționat că o ECG complet normală nu exclude posibilitatea existenței unui sindrom

coronarian acut. În unele studii aproximativ 5% din pacienții cu ECG normală externați din serviciile de urgență au fost ulterior diagnosticați fie cu infarct miocardic acut, fie cu angină instabilă [38-40]. În orice caz, o ECG perfect normală efectuată în timpul unui episod de durere toracică importantă ar trebui să atragă atenția asupra existenței unor alte cauze pentru suferința bolnavului.

Supradenivelarea segmentului ST indică ischemie transmurală prin ocluzia unei artere coronare. Supradenivelarea persistentă de segment ST indică un infarct miocardic în evoluție. Cea tranzitorie poate fi observată în sindroame coronariene acute și în special în cazul anginei Prinzmetal.

Pentru detectarea sau excluderea modificărilor de segment ST în cazul episoadelor repetate de durere toracică sau în ischemia silențioasă se poate insitui monitorizarea continuă cu derivații multiple a segmentului ST.

### **Markerii biochimici ai leziunilor miocardice**

Troponinele cardiace T sau I sunt markerii preferați pentru evidențierea necrozei miocardice deoarece sunt mai specifice și mai precise decât enzimele cardiace tradiționale precum creatin-kinaza (CK) sau izoenzima sa MB (CK-MB) de la nivel cardiac. Se consideră că orice creștere a nivelului de troponină cardiacă T sau I reflectă necroza celulară miocardică ireversibilă. În contextul unui episod ischemic (durere anginoasă, modificări de segment ST) această creștere trebuie etichetată ca infarct miocardic, conform documentului de consens recent adoptat de ESC și ACC [5,41].

Complexul troponinic este format din trei proteine cu structură diferită (troponinele I, C și T) și este localizat pe filamentul subțire al aparatului contractil atât în mușchiul striat scheletic, cât și în miocard, reglând interacțiunea calciu-dependentă a miozinei cu actina. Izoformele cardiace pentru toate cele trei troponine sunt codificate de gene diferite, lucru pus în evidență cu ajutorul anticorpilor monoclonali care recunosc secvențe de aminoacizi diferite [41,42]. Izoformele cardiace ale troponinelor T și I sunt exprimate în exclusivitate în miocitele cardiace. Astfel, detectarea troponinelor cardiace T și I este specifică lezării miocardului, fapt ce atribuie acestor markeri rolul de nou "standard de aur" [43]. În condiții de rezultate fals pozitive prin

creșteri ale CK-MB, ca în traumatismele musculaturii scheletice, troponinele au rolul de a elucida implicarea cardiacă. La pacienții cu infarct miocardic, o creștere inițială a nivelului troponinelor apare în sângele periferic la 3 până la 4 ore consecutiv eliberării lor din citosol, nivelul rămânând ridicat timp de până la două săptămâni din cauza proteolizei aparatului contractil. Creșterea proporțională cu întinderea leziunii, spre deosebire de omul sănătos la care troponinele plasmatiche sunt în cantitate redusă, permite detectarea leziunilor miocardice la aproape o treime din pacienții cu sindroame coronariene acute și fără creștere de CK-MB. Este important de precizat că alte afecțiuni cu risc vital manifestate prin durere toracică, ca de exemplu anevrismul disecant de aortă sau embolia pulmonară, pot avea de asemenea ca efect creșterea nivelului troponinelor și trebuie făcut întotdeauna diagnosticul diferențial cu aceste entități.

Trebuie adăugat că un singur test pentru troponine efectuat la internare nu este suficient deoarece la 10 până la 15% dintre pacienți creșterile enzimatiche sunt detectate în orele ce urmează. Pentru a afirma sau a exclude existența leziunilor miocardice este necesară repetarea testelor sanguine la 6 până la 12 ore de la internare sau după orice criză anginoasă severă petrecută ulterior. Dacă ultimul episod anginos a avut loc cu mai mult de 12 ore înainte de determinarea inițială a troponinei, atunci se poate renunța la o a doua determinare, dacă nu există alte cauze de suspiciune.

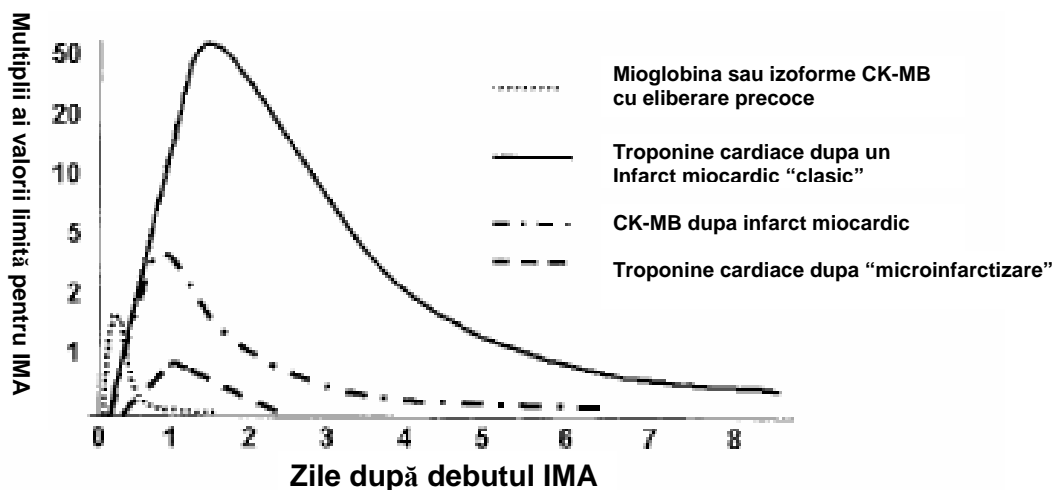
Creșterea nivelului troponinelor apare și în cazul leziunilor miocardice non-ischemice cum ar fi miocarditele, insuficiența cardiacă congestivă severă, tromboembolismul pulmonar, efectul unor agenți chemioterapeutici cu cardiotoxicitate crescută [44-46]. Aceste rezultate nu ar trebui privite ca fals pozitive, ele confirmând sensibilitatea markerului. Adevărate rezultate fals pozitive au fost decelate în cazul troponinei T la instalarea miopatiilor scheletale sau în insuficiența renală cronică, iar pentru troponina I datorită interferării testelor prin reacția cu filamente de fibrină sau anticorpi heterofili [47-50]. Noile teste enzimatiche au reușit să îndepărteze în mare parte aceste inconveniente, totuși mai pot apărea rare rezultate fals pozitive.

Nu există o deosebire fundamentală între testarea pentru troponina T și cea pentru troponina I. Diferențele apărute între diverse studii sunt în mare parte explicate prin variația criteriilor de includere în studiu, diferențe în

alegerea eşantioanelor și folosirea truselor cu valori limită diferite. Există un singur producător de teste pentru troponina T, în timp ce pentru troponina I sunt mai mulți producători. Recomandările comitetului de consens specifică o valoare limită diagnostică pentru infarctul miocardic bazată pe a 99 percentilă din valorile troponinelor de la indivizii sănătoși, mai degrabă decât prin comparația cu CK-MB. Marja de eroare (coeficientul de variație) la a 99 percentilă 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 nivele limită între 0.01 și 0.03 µg/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 acute [53].

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 minute [54]. 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 acestui neajuns este dată 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.



**Fig 1.** Evoluția în timp a diversilor markeri biochimici cardiaci. După WU AH et al, *Clin Chem* 1999; 45:1104, cu permisiune

Evoluția în timp a diversilor markeri biochimici este prezentată în Fig. 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 infarcte întinse, ceea ce poate masca o necroză recurentă (reinfarctizare) la pacienții cu infarcte recente. În aceste cazuri măsurarea

repetată a nivelului de CK-MB sau mioglobina este preferată pentru detectarea reinfarctizării.

## Recomandări

**La pacienții cu suspiciune de boală 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 acoperă 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. Această primă 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 afară 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, prezența anginei de repaus și felul în care pacientul răspunde la tratament 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 convențional. 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 boală 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, respectiv, 19.7% la pacienți > 2-5 și respectiv > 5 episoade ischemice pe zi [70].

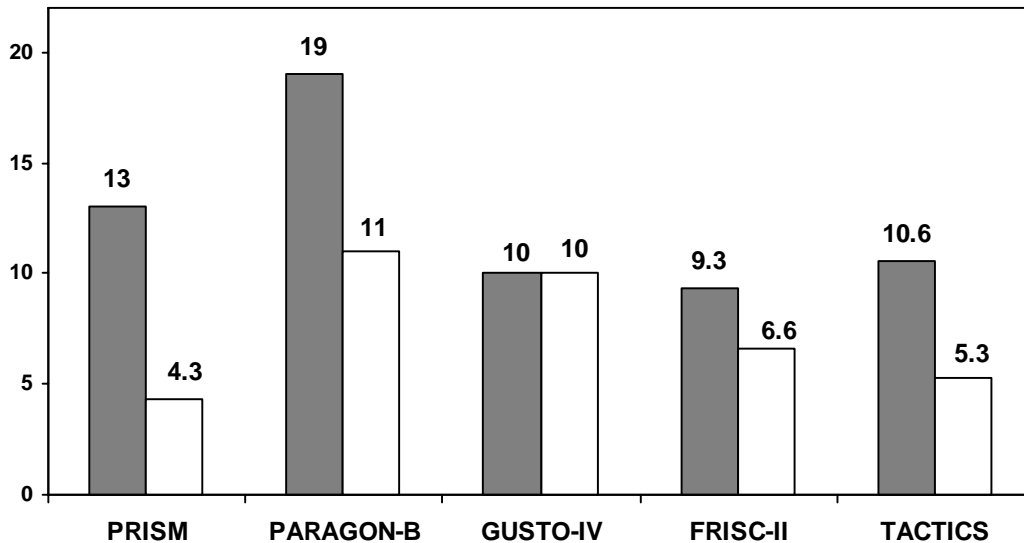


Fig 2. Decesele sau IM la pacienții cu creșterea nivelului de troponine în trialuri contemporane. ■ = placebo; □ = tratament activ; Cons = tratament conservator; Inv = tratament invaziv

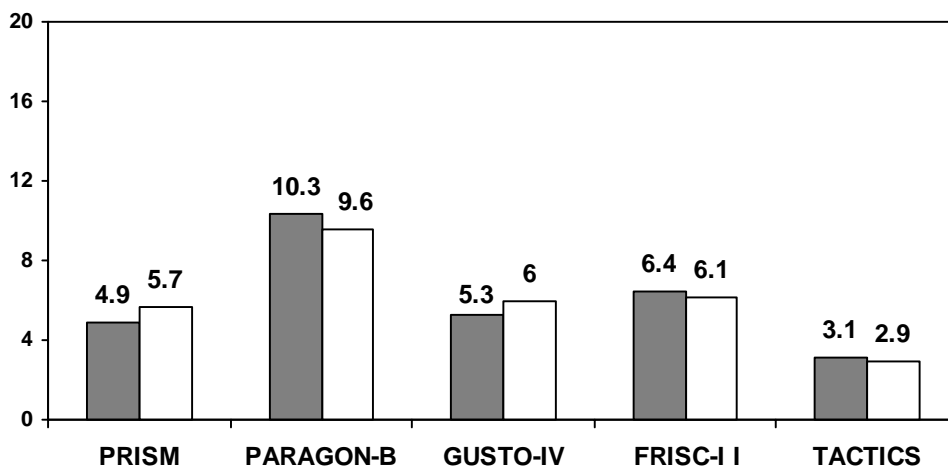
### Markeri ai lezării miocardice

Pacienții instabili cu nivele crescute de troponină 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 troponină 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 pacienții cu sindrom coronarian acut. Mai mult, identificarea pacienților cu nivele crescute de troponină (cTnT sau cTnI) este utilă pentru stabilirea managementului optim la pacienții cu boală coronariană instabilă. Studii recente au arătat că pacienții cu nivele crescute de troponină beneficiază în mod specific de tratamentul cu heparine cu greutate moleculară mică, blocanți de GPIIb/IIIa sau tratamente prin metode invazive, în timp ce la cei fără creștere enzimatică nu s-a observat un astfel de beneficiu [81,89-92] (Fig 2 și 3).

### Markeri ai activității inflamatorii

Creșteri ale fibrinogenului și ale proteinei C reactive (CRP) înalt-sensibile au fost raportate ca markeri ai riscului în sindroamele coronariene acute, deși datele nu sunt concludente [86,93-95]. De exemplu, în studiul FRISC un nivel crescut al fibrinogenului a fost asociat atât cu riscul pe termen scurt cât și cu cel



**Fig 3.** Decesele sau IM la pacienții troponine negative în trialuri contemporane. ■ = placebo; □ = tratament activ; Cons = tratament conservator; Inv = tratament invaziv

pe termen lung de deces/infarct miocardic. Importanța prognostică a fibrinogenului a fost independentă de modificările ECG și de nivelul seric de troponină [93]. Totuși, în studiul TIMI III, creșterile fibrinogenului au fost corelate cu un număr crescut de episoade ischemice intraspital, în timp ce nu a existat o relație cu rata infarctelor/deceselor pe perioada de urmărire de 42 de zile [94]. Valoarea prognostică a creșterii CRP pare să fie mai importantă în cazul pacienților cu semne de leziune miocardică [60,93]. În unele studii, creșterile concentrației CRP par a fi corelate în principal cu riscul de deces pe termen lung, în contrast cu nivelul fibrinogenului, care se corelează atât cu mortalitatea cât și cu riscul de infarct [90,92,93,96]. Nivelele de troponină T și de CRP sunt puternic corelate cu riscul pe termen lung de deces de cauză cardiovasculară și sunt factori de risc independenți, dar efectele lor sunt aditive atât între ele, cât și cu alți markeri clinici. Nivelurile ridicate de peptid natriuretic cerebral (BNP) și de interleukină 6 (IL-6), evaluate la internare, sunt puternic corelate cu mortalitatea, atât pe termen lung, cât și pe termen scurt [97].

Mai mult, creșterile IL-6 par a identifica pacienții care au cel mai mare beneficiu din intervențiile invazive precoce și din tratamentul antitrombotic pe termen lung [98]. O creștere precoce a concentrației de molecule solubile de adeziune intercelulară (sICAM-1) și IL-6 a fost demonstrată la pacienții cu sindroame coronariene acute, iar studiul mai detaliat al acestor markeri ar putea furniza date mai precise în ceea ce privește patogenia sindroamele coronariene acute [99].

### Markeri ai trombozei

În unele studii (dar nu în toate) a fost evidențiată o asocieră între generarea crescută de trombină și o evoluție nefavorabilă în angina instabilă [100,101]. Deficitul de proteine C, S, antitrombină și rezistența la proteina C activată sunt defecte ale mecanismelor de anticoagulare asociate cu dezvoltarea tromboembolismului venos. Totuși, până acum nici una din aceste deficiențe nu a fost pusă în relație cu riscul crescut de sindroame coronariene acute. Capacitatea redusă de fibrinoliză a fost asociată cu un risc crescut de apariție a evenimentelor coronariene în studii comunitare și în angina instabilă [102-105]. Concentrații 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 în antecedente [106]. Concentrații crescute ale D-dimerilor au fost observate în angina instabilă și în infarctul miocardic acut [107]. Totuși, sunt puține studii realizate pe scară largă în ceea ce privește activitatea fibrinolitice în boala coronariană instabilă și relația acesteia cu proteinele de fază acută. În mod curent, markerii hemostazei nu sunt recomandați pentru evaluarea riscului sau pentru selectarea strategiilor de tratament individuale la pacienții cu boală coronariană instabilă.

### Ecocardiografia

Funcția ventriculului stang este un element important de prognostic la pacienții cu boli cardiace ischemice și poate fi evaluată ușor și cu acuratețe cu ajutorul ecocardiografiei.

Hipokinezia sau akinezia tranzitorie localizate în segmente ale peretelui ventriculului stâng poate apărea în condiții de ischemie, cu restabilirea unei cinetici parietale normale la dispariția ischemiei. Când este identificată, disfuncția de ventricul stâng sau alte condiții preexistente, cum ar fi stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică, acestea se constituie ca elemente importante atât pentru prognostic, cât și pentru conducerea tratamentului.

### **Testul de efort înainte de externare**

După stabilizare și înainte de externare, un test de stres este util pentru a confirma diagnosticul de boală coronariană la pacienții la care diagnosticul nu a fost stabilit până atunci, precum și pentru a evalua riscul pe termen mediu și lung de apariție al evenimentelor coronare ulterioare.

Testul de efort are o înaltă valoare predictivă negativă [108-111]. Parametrii ce reflectă performanța cardiacă au o valoare prognostică cel puțin egală cu a celor care reflectă ischemia, în timp ce o combinație a acestor parametri dau cea mai bună informație prognostică [108,110,111]. O mare parte dintre pacienți nu pot efectua efort fizic, lucru care prin el însuși este asociat cu un prognostic defavorabil. Prin utilizarea suplimentară a unei metode imagistice de detectare directă a ischemiei, ca de exemplu scintigrafia de perfuzie sau ecocardiografia de stres, crește sensibilitatea și specificitatea prognosticului, în special la femei, deși lipsesc încă studii mari prognostice, pe termen lung, implicând ecocardiografia de stres după un episod de boală coronariană instabilă [112-115].

### **Coronarografia**

Această investigație aduce informații unice asupra prezenței și a severității bolii coronariene. Pacienții cu afectare multivasculară, la fel ca și cei cu stenoze ale trunchiului arterei coronare stângi au un risc crescut de apariție a unor evenimente cardiace importante [116]. Evaluarea angiografică a caracteristicilor și a localizării leziunii responsabile, precum și a celorlalte leziuni, este esențială dacă se are în vedere revascularizarea. Leziunile complexe, lungi, cu multe calcificări, angulațiile și tortuozitățile importante ale vaselor sunt indicatori ai riscului, dar cel mai mare risc este asociat cu

defectele de umplere ce indică un trombus intracoronarian.

### **Recomandări pentru evaluarea riscului**

**Evaluarea trebuie să fie precisă, de încredere și, de preferat, ușor de efectuat, rapid disponibilă și cu costuri mici. Sunt recomandate următoarele metode:**

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

- a. Durere toracică recurentă
- b. Subdenivelare de segment ST
- c. Modificări dinamice ale segmentului ST
- d. Nivel crescut de troponine cardiace
- e. Tromb prezent la coronarografie

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

**B1: Markeri clinici**

a. Vârsta

b. Istoric de infarct miocardic, bypass coronarian, diabet, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune

**B2: Markeri biologici**

a. Disfuncție renală (creatinina serică crescută sau clearance-ul creatininei scăzut)

b. Markeri inflamatori, creșterea CRP, fibrinogen, IL-6

**B3: Markeri angiografici**

a. Disfuncție de VS

b. Extinderea bolii coronariene

**Nivelul de dovezi pentru toți markerii: A**

### **Opțiuni terapeutice**

Posibilitățile terapeutice descrise în acest paragraf se bazează pe dovezi provenite din numeroase studii clinice sau metaanalize, sumarizate în Tabelul 5. Cinci categorii de agenți terapeutici vor fi discutate: agenții antiischemici, terapia antitrombinică, agenții antiagreganți, fibrinoliticele și revascularizația coronariană.

### **Agenți antiischemici**

Aceste medicamente scad consumul miocardic de oxigen (scăzând frecvența cardiacă și tensiunea arterială sau deprimând contractilitatea miocardică) sau induc vasodilatație.

## Beta-blocantele

Dovezile privind efectul benefic al beta-blocantelor în angina instabilă provin din studii randomizate limitate, alături de considerații fiziopatologice și extrapolări din experiența în angina stabilă și infarctul miocardic acut. Agenții beta-blocanți inhibă competitiv efectele catecolaminelor circulante. În sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST, beneficiile principale ale terapiei beta-blocante sunt legate de efectele pe receptorii  $\beta_1$ , ce duc la scăderea consumului miocardic de oxigen.

Studii inițiale privind beneficiile terapiei beta-blocante în boala cardiacă ischemică acută au fost mici și fără lot control. Trei studii dublu-orb randomizate au comparat terapia beta-blocantă cu placebo în angina instabilă [117,118]. O meta-analiză a arătat că terapia beta-blocantă se asociază cu o reducere relativă cu 13% a riscului de progresie a anginei instabile spre infarct miocardic acut [119]. Deși nu s-a demonstrat în aceste studii relativ mici nici un efect semnificativ pe mortalitatea în angina instabilă, studii mai mari la pacienți cu infarct miocardic acut sau recent care au primit beta-blocante au arătat un efect semnificativ pe mortalitate [120].

Beta-blocantele sunt recomandate în sindroamele coronariene acute în absența contraindicațiilor; calea intravenoasă e preferată la pacienții cu risc înalt (nivel de dovezi: B). Nu există nici o dovadă că vreun agent beta-blocant specific ar fi mai eficient pentru efectul benefic în angina instabilă. Dacă există îndoieli privind toleranța pacientului, de exemplu la pacienți cu boală pulmonară preexistentă sau cu disfuncție de ventricul stâng, este de preferat un agent beta-blocant cu durată scurtă de acțiune. Inițierea terapiei parenterale cu beta-blocant necesită monitorizarea semnelor vitale și, de preferat, monitorizarea ECG continuă. Terapia orală va fi instituită ulterior pentru a atinge o frecvență cardiacă țintă între 50-60 bătăi/min. Pacienții cu tulburări importante de conducere atrioventriculară, cu istoric de astm sau cu disfuncție acută de ventricul stâng nu ar trebui să primească beta-blocante [121].

## Nitrații

Utilizarea nitraților în angina instabilă se bazează pe considerente fiziopatologice și pe experiența clinică. Beneficiile terapeutice ale nitraților și ale claselor de medicamente similare

ca sindnonimimele sunt legate de efectele lor pe circulația periferică și coronariană. Beneficiul terapeutic major este probabil legat de efectele venodilatatoare care duc la scădere a presarcinii miocardice și a volumului telediastolic al ventriculului stâng, ceea ce duce la o scădere a consumului miocardic de oxigen. În plus, nitrații dilată arterele coronare normale și cele afectate de ateroscleroză, cresc fluxul coronar colateral și inhibă agregarea plachetară.

Studiile privind nitrații și angina instabilă au fost mici și observaționale [121-123]. Nu există studii randomizate placebo controlate care să confirme beneficiile acestei clase de medicamente, atât în ameliorarea simptomatologiei cât și în reducerea evenimentelor cardiace adverse. Un studiu randomizat care a inclus doar 40 de pacienți a comparat preparatele de nitrați administrate intravenos, oral sau sublingual și nu a găsit nici o diferență semnificativă privind ameliorarea simptomelor [124]. Un alt studiu randomizat de mică amploare a comparat nitroglicerina administrată intravenos cu cea administrată sublingual și nu a găsit nici o diferență [125]. Nu există date provenind din studii controlate care să indice intensitatea sau durata optimă a terapiei.

La pacienții cu sindroame coronariene acute care necesită internare, nitrații pot fi administrați intravenos în absența contraindicațiilor (nivel de dovezi: C). Doza de medicament trebuie titrată ascendent până la cedarea simptomelor sau până la apariția efectelor adverse (în special cefalee sau hipotensiune). O limitare a terapiei continue cu nitrați este dată de fenomenul de toleranță, legat de doza administrată și de durata tratamentului [126-128].

După controlul simptomatologiei, nitrații administrați intravenos trebuie înlocuiți cu alternative non-parenterale, administrate cu păstrarea intervalelor libere corespunzătoare. O alternativă este folosirea medicației nitrat-like, ca sidnonimimele 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 arătat la 5126 pacienți cu angină stabilă că nicorandilul (10 mg t.i.d. pentru 2 săptămâni, crescute la 20 mg t.i.d. pentru 1,6 ani) a scăzut mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal și spitalizările 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),  $P=0,014$ ). Totuși, mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare și 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.

### **Blocanții canalelor de calciu**

Blocanții canalelor de calciu sunt medicamente vasodilatatoare. În plus, unele au efecte directe semnificative pe conducerea atrioventriculară și pe frecvența cardiacă. Există trei subclase de blocanți de canale de calciu care sunt diferite ca structură chimică și au efecte farmacologice diferite: dihidropiridinele (de exemplu nifedipina), benzotiazepinele (de exemplu diltiazemul) și fenilalchilaminele (de exemplu verapamilul). Agenții din fiecare subclasă diferă în funcție de gradul în care produc vasodilatație, scad contractilitatea miocardică și scad conducerea atrioventriculară. Blocul atrioventricular poate fi produs de fenilalchilamine. Nifedipina și amlodipina produc cea mai marcată vasodilatație arterială periferică, în timp ce diltiazemul are cel mai redus efect vasodilatator. Toate subclasele produc vasodilatație coronariană similară.

Există mai multe studii mici care testează eficacitatea calciu-blocantelor în angina instabilă. În general, studiile arată o eficacitate asemănătoare beta-blocantelor în ameliorarea simptomelor [130-131]. Studiul cel mai mare, studiul HINT, a testat nifedipina și metoprololul într-un design factorial 2x2 [118]. Deși nu s-a observat nici o diferență statistic semnificativă, a existat o tendință către un risc crescut de infarct miocardic sau angină recurentă la pacienții tratați cu nifedipină (comparat cu placebo), în timp ce tratamentul cu metoprolol sau cu o combinație a celor două medicamente a fost asociat cu o reducere a acestor evenimente. Într-un studiu, pacienți cu angină instabilă au fost tratați la externare cu beta-blocante sau cu diltiazem și au fost urmăriți timp de 51 de luni [132]. Diltiazemul a fost asociat cu o creștere ne semnificativă a ratei ajustate a mortalității (33% vs 20%) și a riscului de reinternare sau de deces (*hazard ratio*: 1,4), dar în alte două studii a părut a avea un ușor efect benefic [133-134].

O meta-analiză a efectelor blocanților canalelor de calciu privind mortalitatea sau infarctul non-fatal în angina instabilă sugerează că această clasă de medicamente nu previne

producerea infarctului miocardic acut și nu scade mortalitatea [135]. În particular, mai multe analize cu date strânse din studii observaționale sugerează că nifedipina cu durată scurtă de acțiune se poate asocia cu efecte negative dependente de doză în ceea ce privește mortalitatea pacienților cu boli coronariene [136-137]. Pe de altă parte, există dovezi pentru rolul protector al diltiazemului în infarctul miocardic fără supradenivelare de ST (nivel de dovezi:C).

Blocanții canalelor de calciu au efecte de ameliorare a simptomatologiei la pacienții care primesc deja nitrați și beta-blocant; sunt utili la unii pacienți la care sunt contraindicate beta-blocantele și la un subgrup de pacienți cu angină variantă. Nifedipina sau alte dihidropiridine nu ar trebui utilizate fără terapie beta-blocantă concomitentă. Blocanții canalelor de calciu trebuie evitați la pacienții cu disfuncție severă de ventricul stang sau tuburări de conducere atrioventriculară.

### **Terapia antitrombinică**

Tromboza intracoronariană joacă un rol major în sindroamele coronariene acute. Trombul este format din fibrină și plachete. Formarea trombului poate fi redusă și rezoluția trombului facilitată prin:

- Medicamente care inhibă trombina: direct (hirudina) sau indirect (heparina nefractionată sau heparina cu greutate moleculară mică)
- Agenți antiplachetari (aspirina, ticlopidina, blocanți de receptori GPIIb/IIIa)
- Agenți fibrinolitici

### **Heparina și heparinele cu greutate moleculară mică**

Heparina nefractionată a fost adoptată ca terapie antitrombinică în ghidurile anterioare pentru terapia anginei instabile și a infarctului miocardic fără supradenivelare de ST. Până acum, dovezile pentru utilizarea heparinei nefractionate sunt mai puțin consistente față de alte strategii terapeutice [139]. În practica clinică, menținerea controlului terapeutic antitrombinic este împiedicată de nivelul imprezicibil al legării heparinei de proteinele plasmatică (acestea fiind crescute în reacțiile de fază acută). În plus, heparina are eficacitate limitată împotriva trombinei legate de tromb sau în trombul bogat în plachete.

În absența aspirinei, tratamentul cu heparină se asociază cu o frecvență mai mică a

anginei refractare / infarctului miocardic și a deceselor (ca indice combinat) comparat cu placebo (reducerea relativă a riscului 0,29) în timp ce reducerea relativă a riscului pentru aspirină comparat cu placebo în același studiu a fost 0,56. Combinarea aspirinei cu heparina nu a avut un efect protector semnificativ față de terapia unică cu aspirină [140]. Reducerea inițială a evenimentelor cardiace de către heparină a fost pierdută după întrerupere. (rebound). Prin urmare, nu există probe pentru un efect protector susținut al heparinei.

Într-o meta-analiză a efectului heparinei adăugată la aspirina la pacienți cu angina instabilă (6 studii) s-a observat apariția morții sau infarctului miocardic la 7,9% din pacienții care au primit aspirină plus heparină și la 10,3% din pacienții care au primit doar aspirina (reducerea absolută a riscului=2,4%, OR:0,74 (95%CI:0,5-1,09), P=0,10) [139] (nivel de dovezi:B). Așadar, aceste rezultate nu aduc dovezi evidente de beneficiu prin adăugarea heparinei la aspirină, dar trebuie subliniat ca nu au fost realizate studii mai mari în această

direcție. Totuși, ghidurile clinice recomandă o strategie ce include administrarea de heparină nefracționată cu aspirină ca o extrapolare pragmatică a dovezilor disponibile.

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) au activitate anti-Xa crescută în raport cu activitatea anti-IIa (antitrombinică), în comparație cu heparina nefracționată. În plus, heparinele cu greutate moleculară mică au sensibilitate scăzută la factorul 4 plachetar și un efect anticoagulant mai predictibil, cu frecvență mai mică a trombocitopeniei. Aceste heparine pot fi administrate subcutanat, pe baza unei doze ajustate în funcție de greutate, și nu necesită monitorizare de laborator. Diverse HGMM par a avea efecte similare în prevenția și tratamentul trombozelor venoase, în ciuda unor diferențe farmacologice și privind timpul de înjumătățire. La pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu aspirină, s-a realizat în mai multe studii clinice o comparație între heparinele cu greutate moleculară mică și placebo sau heparina nefracționată.

**Tabelul 2 Mortalitatea și infarctul miocardic non-fatal**

	Momentul evaluării	LMWH	LMWH	UFH	OR	95%CI
<b>Termen scurt</b>						
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>
<b>Termen lung</b>						
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>

Beneficiul heparinelor cu greutate moleculară mică în comparație cu placebo în prezența aspirinei și posibilitatea administrării acestui tratament pe o perioadă mai lungă de timp au fost demonstrate în studiul FRISC, în care s-a testat dalteparin în comparație cu placebo la pacienți cu angina instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST, tratați cu aspirină [141].

Patru studii randomizate au comparat diversele heparine cu greutate moleculară mică și heparina nefracționată. Caracteristicile acestor studii privind criteriile de includere și medicația studiată sunt rezumate în Tabelul 1, iar rezultatele principale sunt rezumate în Tabelul 2.

Meta-analiza celor patru studii nu arată diferențe convingătoare privind eficacitatea și siguranța între heparina cu greutate moleculară mică și heparina nefracționată [142]. Meta-analiza a arătat că terapia de durată cu heparină cu greutate moleculară mică s-a asociat cu risc semnificativ crescut de sângerare majoră (OR=2,26 (95%CI:1,63-3,41), P<0,0001). În rezumat, există dovezi convingătoare că, la pacienții tratați cu aspirină, heparina cu greutate moleculară mică este mai bună decât placebo [141] (nivel de dovezi:A). Două studii au furnizat date în favoarea heparinei cu greutate moleculară mică (enoxaparin) față de heparina nefracționată la administrarea în acut [55,143,144] (figura 4). Aceste rezultate au fost confirmate la un an de urmărire [145]. Deci, pentru heparinele cu greutate moleculară mică în general, poate fi concluzionat că tratamentul acut este cel puțin la fel de eficace în comparație cu tratamentul cu heparină nefracționată (nivel de dovezi:A). Totuși, enoxaparin a fost superior heparinei nefracționate în cele două comparații directe (pentru indicele combinat al deceselor /infarct miocardic /angina recurenta).

Heparinele cu greutate moleculară mică oferă avantaje practice semnificative privind comoditatea administrării, efectele antitrombinice mai puternice, lipsa necesității de monitorizare a coagulării și un profil de siguranță asemănător heparinei nefracționate. Studii observaționale au sugerat profiluri de siguranță similare pentru heparina nefracționată când e utilizată împreună cu inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa (studiile NICE) [146], iar un studiu randomizat de mărime moderată (n=750 pacienți) cu enoxaparin vs heparina nefracționată sugerează superioritatea siguranței și eficacității la pacienții tratați cu eptifibatide (INTACT).

Totuși, dovezile pentru tratamentul

ambulator de durată mai lungă cu heparină cu greutate moleculară mică sunt mai puțin convingătoare.

### **Inhibitorii direcți ai trombinei**

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

Studiul OASIS-2 a testat o doză mai mare de hirudină pentru 72h comparativ cu heparina nefracționată, și frecvența deceselor de cauză cardiovasculară sau a infarctului miocardic nou la 7 zile a fost de 4,2% pentru grupul ce a primit heparină nefracționată și de 3,6% pentru grupul tratat cu hirudină (P=0,077). S-a constatat un exces al sângerărilor majore (1,2% vs 0,7%), dar nu și un exces de sângerări amenințătoare de viață sau de accidente vasculare cerebrale [148].

O analiză combinată a studiilor pilot OASIS-1, OASIS-2 și GUSTO IIB a indicat o reducere relativă a riscului cu 22% privind mortalitatea cardiovasculară sau infarctul miocardic la 72h, cu 17% la 7 zile și cu 10% la 35 de zile [147,148] (nivel de dovezi:B). Această analiză combinată e semnificativă statistic la 72h și la 7 zile și semnificativă la limită la 35 de zile (P=0,057). Hirudina a fost aprobată la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină, dar nici una dintre hirudine nu este aprobată pentru sindroame coronariene acute.

### **Măsurile recomandate în tratamentul sângerărilor apărute în cursul terapiei antitrombinice**

Sângerările minore se tratează de obicei prin simpla stopare a tratamentului. Sângerările majore de tipul hematemezei, melenei sau hemoragiei intracraniene pot necesita administrare de antagoniști de heparină. Riscul inducerii unui fenomen de rebound trombotic trebuie evaluat pentru fiecare pacient în parte.

Efectele anticoagulante și hemoragice ale heparinei nefracționate sunt antagonizate de o concentrație echimolară de sulfat de protamină, care neutralizează activitatea anti-IIa, dar neutralizează doar parțial activitatea anti-Xa a heparinelor cu greutate moleculară mică.

#### Mortalitatea și infarctul miocardic la diverse momente

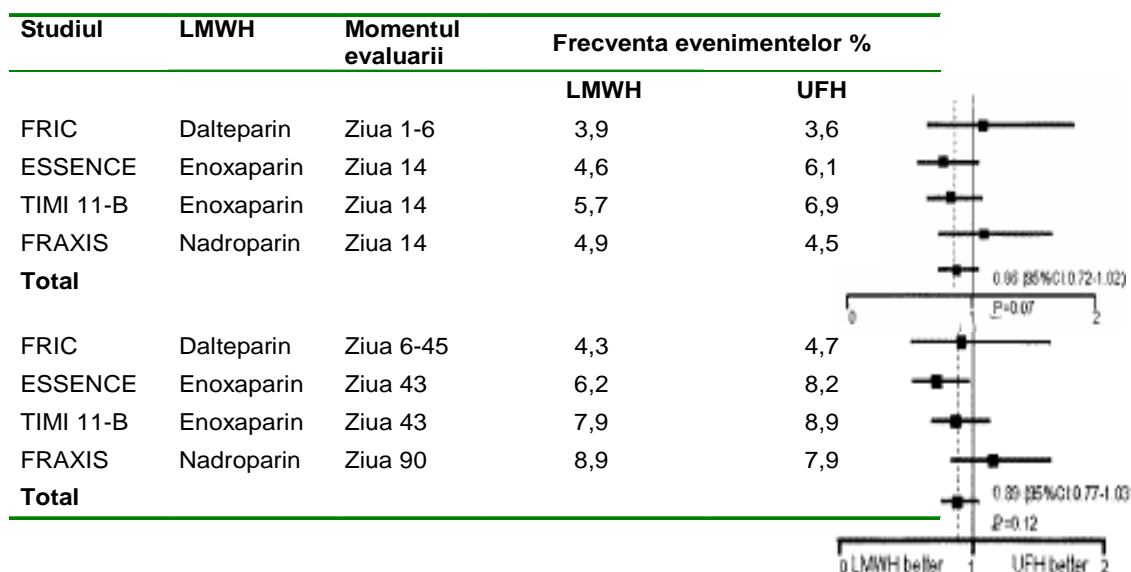


Fig 4. Comparație între heparinele cu greutate moleculară mică și heparinele nefracționate la pacienții cu sindroame coronariene acute.

### Agenții antiplachetari

#### Aspirina

Acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxygenaza-1 și blochează formarea tromboxanului A<sub>2</sub>. În consecință, agregarea plachetară indusă pe această cale este blocată. Trei studii au demonstrat clar că aspirina scade mortalitatea sau infarctul miocardic la pacienții cu angină instabilă [140,149,150].

O meta-analiză a arătat că 75-150 mg aspirină au fost la fel de eficiente ca dozele mai mari. Pentru infarctul miocardic acut, terapia antiplachetară (aproape în exclusivitate aspirina) a dus la mai puține evenimente vasculare per 1000 de pacienți tratați [151]. În plus, la beneficiul precoce stabilit de aceste studii, un beneficiu pe termen mai lung e realizat prin continuarea terapiei cu aspirină. Efectele secundare gastrointestinale sunt relativ neobișnuite la aceste doze mici, dar există câteva contraindicații, incluzând ulcerul peptic activ, hemoragiile locale sau diatezele hemoragice. Reacțiile alergice sunt rare. Prin urmare, tratamentul cu aspirină este recomandat la toți pacienții suspecți de sindroame coronariene acute, în absența contraindicațiilor (*nivel de dovezi:A*) și pentru tratament de durată după aceea (*nivel de dovezi:A*).

#### Antagoniștii de receptori ADP: Tienopiridinele

Ticlopidina și clopidogrelul sunt inhibitori ai ADP, ducând la inhibarea agregării plachetare. Ticlopidina a fost investigată într-un singur studiu [152], dar intoleranța la acest medicament e relativ frecventă datorită tulburărilor gastrointestinale sau reacțiilor alergice. În plus, pot apărea neutropenie sau trombocitopenie. Ticlopidina a fost înlocuită de clopidogrel.

Clopidogrelul a fost investigat la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu aspirină (75-325 mg) într-un studiu clinic (CURE) care a cuprins 12.562 de pacienți [153]. Pacienții spitalizați în intervalul de 24h după instalarea simptomatologiei, cu modificări ECG sau cu enzime cardiace crescute au fost tratați randomizat cu o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel, urmată de 75 mg clopidogrel pe zi vs placebo pentru o durată medie de 9 luni. Primul indice urmărit (mortalitate cardiovasculară, 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). Frecvența fiecărui component a avut tendința să fie redusă la grupul tratat cu clopidogrel, dar cea

mai importantă diferență a fost observată pentru infarctul miocardic (ARR=1,5%, risc relativ 0,77;(95%CI, 0,67-0,89)). Frecvența ischemiei refractare în timpul spitalizării inițiale a scăzut 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 diferă semnificativ după externare (7,6% la ambele grupuri). Sângerările 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); numărul pacienților ce au necesitat transfuzii de două sau mai multe unități a fost mai mare în grupul celor tratați cu clopidogrel decât în grupul celor tratați cu placebo (2,8% vs 2,2%, P=0,02). Sângerările majore au fost aproximativ la fel de frecvente la începutul tratamentului (<30 zile) ca și mai târziu (>30 zile) (2,0% și, respectiv 1,7%). Sângerările minore au fost semnificativ mai frecvente la grupul tratat cu clopidogrel decât la cel cu placebo (5,1% vs 2,4%, P<0,001). Mai puțini pacienți din grupul tratat cu clopidogrel au suferit revascularizație coronariană (36% vs 36,9%). Totuși este interesant de analizat cei 1822 de pacienți din grupul celor tratați cu clopidogrel care au suportat intervenție de by-pass coronarian. În ansamblu, nu a existat un exces al episoadelor de sângerare majoră după intervenția de by-pass (1,3% vs 1,1%). Dar la cei 912 pacienți care nu au întrerupt medicația în studiu cu mai mult de 5 zile înaintea operației, frecvența sângerărilor majore a fost mai mare în grupul celor tratați cu clopidogrel (9,6% vs 6,3%, P=0,06).

O creștere evidentă a riscului de sângerare a apărut la creșterea dozei de aspirină de la <100 mg la 100-300 mg și la >300 mg la ambele grupuri, tratate placebo (2,0%, 2,2%, 4,0% sângerări majore, respectiv) și tratate cu clopidogrel (2,5%, 3,5%, 4,9%). În studiile CURE sau în Anti Platelet Triallist's Collaboration nu există dovezi clare de îmbunătățire a rezultatelor cu doze mai mari de aspirina. Prin urmare se recomandă folosirea clopidogrelului împreună cu menținerea dozelor ≤100 mg de aspirină.

## Recomandări

**La pacienții cu sindroame coronariene acute, clopidogrelul se recomandă pentru tratamentul acut și pentru tratamentul de durată de minim 9-12 luni (nivel de dovezi:B). Dincolo de acest nivel de dovezi, tratamentul va depinde de grupul de risc în care se încadrează pacientul și de**

**raționamentul clinic individual. Clopidogrelul ar trebui administrat pacienților cu sindroame coronariene acute programate pentru angiografie doar dacă nu există posibilitatea ca pacientul să suporte intervenție chirurgicală urgentă (în decurs de 5 zile).**

**Clopidogrelul poate fi recomandat și pentru terapia imediată sau de lungă durată la pacienții care nu tolerează aspirina (CAPRIE) [154] și e recomandat pacienților la care se implantează stent [155] (nivel de dovezi:B).**

## Inhibitorii de receptor glicoproteina IIb/IIIa

Receptorii GPIIb/IIIa activați se leagă de fibrinogen și formează punți între plachetele activate, ducând la formarea de trombi plachetari. Inhibitorii direcți de receptor GPIIb/IIIa au fost sintetizați și au fost testați în condiții diverse în care activarea plachetară joacă un rol important, de exemplu la pacienții tratați prin intervenții percutanate, pacienții internați pentru sindroame coronariene acute și pacienții ce primesc terapie trombolitică pentru infarct miocardic acut.

Patru blocanți de receptor GPIIb/IIIa administrați intravenos au fost studiați în detaliu în sindroamele coronariene acute. Abciximab este un anticorp monoclonal. Este un blocant nespecific, cu o legare stransă de receptor și cu o inhibiție plachetară lent reversibilă după întreruperea tratamentului.

Eptifibatide este un peptid ciclic care inhibă selectiv receptorii GPIIb/IIIa. Are un timp de înjumătățire scurt și funcția plachetară este recuperată la 2-4 h de la întreruperea tratamentului. Tirofibanul este un antagonist non-peptidic de dimensiuni mici care mimează secvența tripeptidică a fibrinogenului. Blocarea receptorilor este rapidă (5 min), selectivă și rapid reversibilă (4-6 h). Lamifibanul este un blocant de receptor GPIIb/IIIa non-peptidic, selectiv, sintetic, cu timp de înjumătățire de aproximativ 4h.

Diverși blocanți de receptor GPIIb/IIIa administrați oral au fost studiați recent: orbofiban, sibrafiban, lefradafiban și alții [156].

## Blocanții de receptor GPIIb/IIIa și intervențiile coronariene percutane.

La pacienții tratați prin intervenții coronariene percutane (PCI) administrarea concomitentă a blocanților de receptor GPIIb/IIIa

duce la scăderea marcată a complicațiilor trombotice, în special a infarctului miocardic periprocedural (studiile EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTANT, RESTORE, IMPACTII, ESPRIT) [157-].

Indicele combinat al mortalității, infarctului miocardic și reintervențiilor pe vase țintă a fost obiectivul primar și a fost semnificativ redus în cele mai multe din aceste studii. O meta-analiză a tuturor studiilor cu abciximab a arătat o reducere a mortalității dacă abciximab a fost administrat în timpul și după PCI. Studiul TARGET a comparat antagoniștii de receptor GPIIb/IIIa, abciximab și tirofiban în timpul PCI, la pacienții cu sindroame coronariene acute [163]. Abciximab s-a demonstrat a fi superior tirofibanului la 30 de zile (mortalitate și infarct miocardic: 6,3% vs 9,3%,  $P=0,04$ ) și la 6 luni (7,1% vs 9,6%,  $P=0,01$ ). Dar diferența nu a fost semnificativă statistic la 1 an de urmărire.

În urma acestor constatări, tratamentul cu blocații de receptor GPIIb/IIIa se recomandă la toți pacienții cu sindroame coronariene acute la care se efectuează PCI (*nivel de dovezi:A*). Perfuzia trebuie continuată postprocedural timp de 12h (pentru abciximab) sau 24h (pentru eptifibatide, tirofiban).

### **Inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa în sindroamele coronariene acute**

La pacienții internați cu sindroame coronariene acute, utilizarea sistematică a blocaților de receptor GPIIb/IIIa alături de aspirină și heparina standard nefracționată a fost studiată în șapte studii ample randomizate: CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS [164, 165-169] (Tabelele 3 și 4).

*Abciximab.* Două studii au fost efectuate cu abciximab în sindroamele coronariene acute: CAPTURE a analizat 1265 de pacienți cu angină instabilă refractară, programați pentru intervenție percutană la care medicamentul a fost administrat în timpul, cu 24h înainte și până la 1h după intervenție [164]. Spre deosebire de acesta, studiul GUSTO-IV ACS a studiat efectul abciximabului pe pacienți cu sindroame coronariene acute, dar fără să fie programați pentru revascularizare precoce, care a fost puternic descurajată. Acest studiu a inclus 7800 de pacienți [169].

*Tirofiban.* Studiul PRISM a înrolat 3232 de pacienți cu angină de repaus aparută la mai puțin de 24h înaintea randomizării și cu

modificări ECG ischemice sau cu istoric de boală coronariană [165].

PRISM-PLUS a înrolat pacienți cu un risc mai mare, cu angină instabilă și modificări ECG de tip ischemic cu maxim 12h înaintea luării în studiu [166]. Trei tipuri de tratament au fost comparate: tratamentul cu tirofiban în aceeași doză ca în studiul PRISM fără heparină a fost întrerupt datorită creșterii mortalității la primii 345 de pacienți [166].

*Eptifibatide.* În cel mai mare studiu (PURSUIT), 10.948 de pacienți cu sindroame coronariene acute apărute cu maxim 24h înainte de înrolarea în studiu, cu ECG anormală sau enzime cardiace crescute au fost tratați randomizat cu eptifibatide în bolus, urmat de perfuzie până la 72h, sau cu placebo [167].

*Lamifiban.* S-au efectuat două studii cu lamifiban: PARAGON-A cu 2282 de pacienți și PARAGON-B cu 5225 de pacienți, dar medicația studiată a fost administrată în doze diferite (500  $\mu\text{g}$  în bolus, urmate de 1,0-2,0  $\mu\text{g}/\text{min}$  perfuzie vs 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus urmate de 1,3 sau 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  perfuzie în PARAGON-A) [168,170].

Tabelele 3-4 rezumă designul, caracteristicile clinice și rezultatele acestor studii. Per total, utilizarea inhibitorilor GPIIb/IIIa se asociază cu o reducere modestă, dar semnificativă a mortalității și infarctului miocardic la 30 de zile la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST (Fig 5). Terapia medicală cu blocați de receptor GPIIb/IIIa în primele zile de internare, urmată de intervenție coronariană percutană sau de by-pass coronarian a condus la o reducere semnificativă a mortalității și a infarctului miocardic non-fatal la 72h, de la 4,3% la 2,9% (Fig 6).

Ulterior, la pacienții la care s-a efectuat PCI din studiul CAPTURE [164], ca și la subgrupul de pacienți tratați prin PCI din studiile PURSUIT [167] și PRISM-PLUS [166], s-a observat o reducere de la 8,0% la 4,9% a evenimentelor dependente de procedură ( $P=0,001$ ). Un număr mic de evenimente a apărut la peste 2 zile după PCI la acești pacienți și nici un efect adițional al tratamentului nu s-a mai observat până la 30 de zile de supraveghere (Fig 6).

În studii mai mari placebo controlate cu blocați de receptor GPIIb/IIIa la pacienți cu sindroame coronariene acute, beneficiul tratamentului s-a observat în special la acei pacienți care au suportat revascularizare coronariană precoce [164,166,167]. O meta-

analiză efectuată de Boersma [171] a arătat un puternic efect al tratamentului (mortalitate și infarct miocardic) la pacienții tratați prin PCI, dar nici un efect la cei netratați intervențional (Fig 7). Intervenția (PCI sau CABG) practică în primele 5 zile în combinație cu inhibitori de receptor GPIIb/IIIa a dus la o reducere absolută de 3% a mortalității și infarctului miocardic (reducerea relativă a riscului:0,79; 95%CI:0,68-0,91). Dacă intervenția e practică în primele 30 de zile, reducerea absolută a riscului a fost de 1,7% (reducerea relativă a riscului:0,89;(95%CI: 0.80-0.98)).

În trei studii (CAPTURE, PRISM, PARAGON-B) [164,165,170], beneficiul tratamentului cu blocați de receptor GPIIb/IIIa s-a observat în special la pacienții internați cu troponine cardiace I sau T crescute (Fig 2 și 3). Această observație concordă cu ideea conform căreia nivelurile crescute ale troponinelor cardiace reflectă distrugerea miocardică minimă, rezultând din embolii plachetare. Acești pacienți par a avea tromboză intracoronariană activă, care poate fi redusă efectiv prin terapie antiplachetară puternică. Din contră, nu s-a observat nici un beneficiu la pacienții din studiul GUSTO IV cu troponine crescute. Tratamentul cu blocați de receptor GPIIb/IIIa adăugați la aspirină și la doze reduse de heparină, ajustate în funcție de greutate, trebuie luat în considerare la toți pacienții cu sindroame coronariene acute și cu nivel crescut al troponinei T sau I, care sunt programați pentru revascularizare precoce (*nivel de dovezi:A*). Nu s-a observat nici un beneficiu la pacienții fără troponine crescute.

Meta-analiza celor 6 studii a demonstrat că 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 semnificativă a mortalității 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 pacienți diabetici care au suportat PCI în timpul spitalizării, utilizarea blocaților de receptor GPIIb/IIIa s-a asociat cu o reducere a mortalității la 30 de zile de la 4,0% la 1,2% (ARR: 2,8%; risc relativ: 0,3; (95%CI: 0,14-0,69); P=0,002) [172]. Deci, blocații de receptor GPIIb/IIIa sunt recomandați în mod special la pacienții diabetici și cu sindrom coronarian acut.

În sfârșit, nivelul inhibiției plachetare obținut cu inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa variază larg la pacienții tratați prin PCI. Studiul multicentric GOLD, cu monitorizare continuă, a arătat ca pacienții cu un nivel de inhibiție

plachetară mai mic de 95% la 10 min au avut cea mai mare incidență a evenimentelor cardiace majore în spital (14,4%), în comparație cu cei care au avut peste 95% inhibiție plachetară (6,4%; P=0,006) [173]. Această încercare de a identifica nivelul terapeutic de inhibiție a capacității de legare a receptorului GPIIb/IIIa poate îmbunătăți eficacitatea și reduce complicațiile de tipul sângerărilor, dar sunt necesare studii ulterioare.

### **Inhibitorii de receptor GPIIb/IIIa și by-pass-ul coronarian**

Inhibirea agregării plachetare poate duce la sângerări, spontan sau în timpul operației de by-pass. Totuși, chirurgia la pacienții ce primesc această medicație s-a dovedit a fi sigură când sunt luate măsuri adecvate pentru a asigura o hemostază corectă. Blocații de receptor GPIIb/IIIa trebuie întreruși înainte (4h) sau în momentul începerii chirurgiei cardiace. Eptifibatide și tirofiban au un timp de înjumătățire mic așa că funcția plachetară se reface, măcar parțial, la sfârșitul procedurii, când hemostaza e necesară. Abciximab are un timp de înjumătățire mai lung. Dacă apare sângerare excesivă la pacienții 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 metaanaliză a pacienților care primeau blocați de receptori GPIIb/IIIa rezultă o creștere modestă, dar semnificativă a mortalității [156].

### **Managementul complicațiilor apărute 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

**Tabelul 3**

	<i>CAPTURE</i>	<i>PRISM</i>	<b>PRISM-PLUS</b>	<b>PARAGON-A</b>	<b>PURSUIT</b>	<b>PARAGON-B</b>	<b>GUSTO-IV ACS</b>
Perioada de înregistrare	1993-1995	1994-1996	1994-1996	1995-1996	1995-1997	1998-1999	1998-2000
Număr de pacienți	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
•Creșterea CKMB	<2LSN	Da	Da	Nu	>LSN	>LSN	Nu
•Creșterea troponinei						>LSN	>LSN
Medicamentul studiului	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Lamifiban	Eptifibatide	Lamifiban	Abciximab
Bolus	0.25mg/kg	0.6μg/kg	0.4 μg/kg	300μg sau750μg	180 μg/kg	500 μg	250 μg/kg
Perfuzie	10μg/kg/min	0.15 μg/kg/min	0.1 μg/kg/min	1 sau5 μg/kg/min	1.3sau2 μg/kg/min	1sau2 μg/kg/min	0.125 μg/kg/min
Heparină	Da	Nu	Da	Da	Da	Da	Da
Durata perfuziei	>1h după PTCA	48h	48-96h	72-100h	72-96h	72-120h	24sau48h
Aspirina	250mg, minim 50mg	300-325mg	325mg	75-325mg	80-325mg	150-325mg	150-325mg
Grupul de control							
•ASA	250mg, minim 50mg	300-325mg	325mg	75-325mg	80-325mg	150-325mg	150-325mg
•Heparină	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Management adițional							
•PCI	Toți pacientii	Neprogramată	Dacă a fost indicată de angiografie 48-96h post RZD	La alegere	La alegere	La alegere	Neprogramata
•CABG	PTCA Complicată	De evitat<48h		De evitat<24h	La alegere	La alegere	De evitat<48h
Eficacitate							
•primară EP	Moarte/IM/reinter venție	Moarte/IM/reinter venție	Moarte/IM/reinter venție	Moarte/IM	Moarte/IM	Moarte/IM	Moarte/IM
•timp	30zile	48h	7zile	30 zile	30 zile	30 zile	30 zile
Definiția IM (CK sau CK-MB)	3LSN	2 LSN	2 LSN	2 LSN	1 LSN	2 LSN	3 LSN
IM dacă PCI (CK sau CK-MB)			3 LSN		3 LSN	3 LSN	3 LSN
IM dacă CABG (CK sau CK-MB)						5 LSN	

**Tabelul 4**

	Medicamentul folosit	%	Odds Ratio	95% IC
Mortalitate sau incidența IM la 120h				
PRISM	Tirobifan	3	0.77	0.53-1.13
	Placebo	3-9		
PRISM-PLUS	Tirobifan	4-1	0.56	0.36-0.87
	Placebo	7-2		
	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		
<b>Toate</b>	Medicament(n=15562)	5-9	0.84	0.85-0.99
	Placebo(n=11489)	7-3		
Mortalitate sau incidența IM la 30zile				
PRISM	Tirobifan	5-8	0.8	0.6-1.06
	Placebo	7-1		
PRISM-PLUS	Tirobifan	8-7	0.7	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		
<b>Toate</b>	Medicament(n=15562)	11-3	0.91	0.85-0.99
	Placebo(n=11489)	12-5		

**Tabelul 5**

Tratament	Beneficiu precoce Reducerea ischemiei	Beneficiu precoce Prevenția deceselor/IM	Susținerea efectelor beneficiului precoce	Reducerea suplimentară timp îndelungat a mortalității și a incidenței IM	Clasa	Referințe
Beta-blocante	A	B	B	A	I	117,118
Nitrați	C	-	-	-	I	121-128
Antagoniști 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
Heparină nefracționată	C	B	-	-	I	139,140,149
HGGM	A	A	A	C*	I	141-145
Antitrombine specifice	-	A	A	-	I	147,148
Revascularizație	C	B	B	B	I	52,183,157- 163,184

\*În grupuri selectate de pacienți

de heparină. Înainte de intervenția coronariană se recomandă scăderea semnificativă a dozelor de heparină până la 70 UI/kg pentru obținerea ACT țintă de 200s. Când apar complicații locale ca hematomul sau sângerări continue la locul puncției, acestea pot necesita intervenție chirurgicală.

La un mic procent de pacienți poate apare trombocitopenie la administrarea parenterală de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa. O scădere sub 50.000

/mm<sup>3</sup> a numărului de trombocite s-a descris la mai puțin de 1% dintre pacienți în PRISM-PLUS sau GUSTO-IV-ACS (24h). Oprirea 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].

### Mortalitate și incidența IM la 30 zile FU

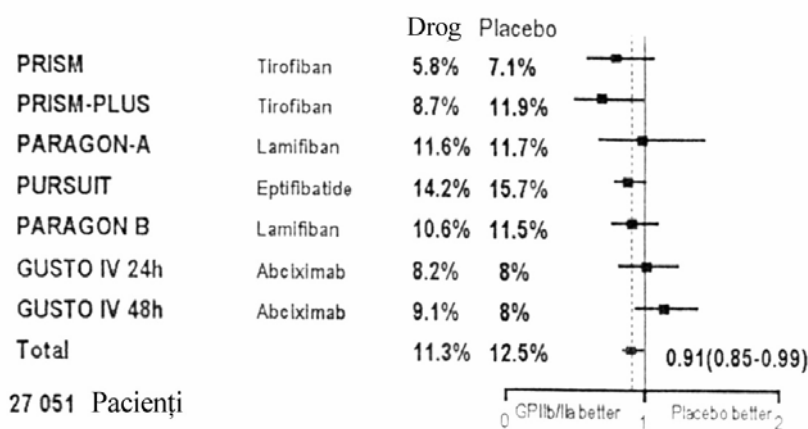


Fig. 5. Inhibitorii receptorilor GPIIb/IIIa vs. tratament convențional în 6 trialuri. Odds Ratio și interval de siguranță 95%

### CAPTURE, PRISM+, PURSUIT combinate

#### Mortalitate și IM nonfatal (%)

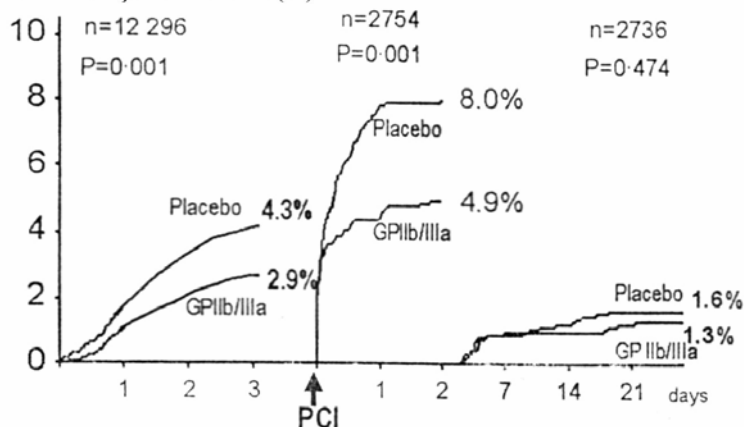


Fig. 6. Inhibitorii receptorilor GPIIb/IIIa vs. Placebo la pacienți cu sd. coronarian acut cu PCI

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 masa 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 observațional (NICE 3) a arătat că tratamentul cu enoxaparin și inhibitori de receptori GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide sau tirofiban) nu are ca rezultat creșterea numărului de sângerări majore, în afara celor în CABG, și că pacienții

care primesc acest tratament pot suferi o intervenție coronariană percutană în siguranță. Totuși, în GUSTO-IV-ACS, la pacienți 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 vârstnici și la femei, care constituie grupe de risc maxim [177].

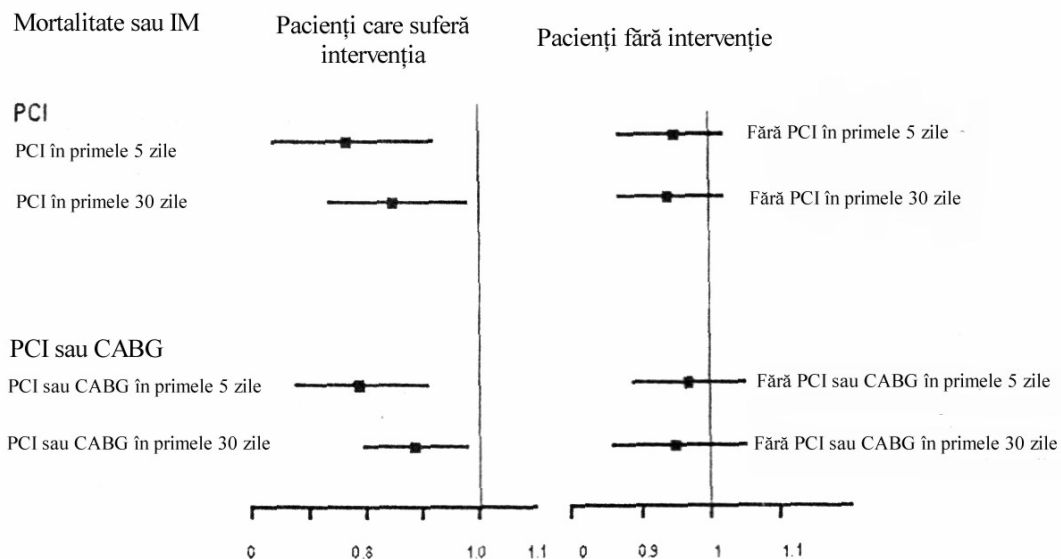


Fig. 7. Inhibitorii receptorilor GPIIb/IIIa la pacienți cu sindrom coronarian acut cu sau fără PCI

### Tratamentul fibrinolitic

S-a arătat că tratamentul fibrinolitic scade volumul trombusului intracoronarian și îmbunătățește semnificativ supraviețuirea la pacienții cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST [178]. Din contră, în câteva studii cu streptokinază, APSAC, T-PA sau urokinază s-a observat un efect nefavorabil la pacienții cu angină instabilă [179-182]. Riscul de deces și de infarct miocardic în serii de 2859 de pacienți a fost de 9,8% în grupul tratat cu fibrinolitice și 6,9% în grupul de control. Studiul Fibrinolytic Therapy Trialists' a arătat că la 3563 de pacienți cu suspiciune de infarct miocardic cu subdenivelare de segment ST mortalitatea a fost de 15,2% vs 13,8% la lotul de control [183]. De

aceea, tratamentul trombolitic *nu este recomandat* la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST.

### Revascularizarea coronariană

Revascularizarea (fie prin intervenție coronariană percutană (PCI), fie prin bypass cu graftarea arterelor coronare (CABG), pentru boala coronariană instabilă, se realizează pentru a trata ischemia miocardică recurentă sau prelungită și pentru a evita progresia către infarct miocardic sau deces. Indicațiile de revascularizație și metoda de ales prin care aceasta se realizează depind de extinderea și caracteristicile

angiografice ale leziunilor identificate prin coronarografie.

### **Angiografia coronariană**

Angiografia coronariană este examinarea de bază capabilă să precizeze prezența și extinderea unei afectări coronariene semnificative. Există o mare variabilitate în ceea ce privește utilizarea coronarografiei în diverse țări. EuroHeart Survey a demonstrat că din 5367 de pacienți internați cu suspiciunea de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, coronarografia s-a efectuat la 52%, cu variații regionale semnificative.

Decizia pentru tratament intervențional se bazează pe coronarografie. Indicațiile și momentul coronarografiei vor fi discutate în capitolul asupra strategiilor de management al pacienților cu sindrom coronarian acut. Nu există precauții speciale care trebuie luate în ceea ce privește efectuarea unei angiografii coronariene cu excepția pacienților foarte instabili hemodinamic (edem pulmonar, hipotensiune, aritmii severe amenințătoare de viață) la care ar fi preferabil să se efectueze examinarea după introducerea unui balon intraaortic de contrapulsatie, să se limiteze numărul de injecții în coronare și să nu se facă cineangiograma ventriculară stângă care ar putea să destabilizeze statusul hemodinamic fragil. În aceste cazuri, funcția ventriculară stângă poate fi estimată prin ecocardiografie.

Date din TIMI IIIB și FRISC II arată că 30 până la 38% din pacienții cu sindrom coronarian instabil au boală uniconariană și 44 până la 59% au boală multiconariană. Rata leziunilor coronariene nesemnificative variază de la 14% la 19%. Incidența stenozei trunchiului coronarei stângi variază de la 4 la 8% [63,184]. Patternul modificărilor electrocardiografice, când acestea sunt prezente, poate ajuta la identificarea vasului responsabil. Prezența trombului la nivelul leziunii este un marker de risc important. Leziunea excentrică, marginile neregulate, ulcerarea, aspectul de încețoșare și defectele de umplere, caracteristice trombului intracoronarian, sunt markeri de risc înalt. Cu toate acestea, coronarografia are specificitate bună, dar sensibilitate slabă, pentru detecția trombilor în comparație cu angioscopia [185].

Descrierea leziunii responsabile are o importanță extremă pentru alegerea intervenției optime. Tortuozitatea exagerată, calcificările, localizarea la nivelul unei ramificații sunt elemente importante pentru că ele fac imposibilă intervenția coronariană percutană cu montare de stent. Aceste aspecte se întâlnesc frecvent la vârstnici.

### **Intervenția coronariană percutană**

Siguranța și succesul PCI în sindroamele coronariene acute s-a îmbunătățit considerabil o dată cu

folosirea stenturilor și a inhibitorilor de receptori GPIIb/IIIa.

În EuroHeart Survey, 25% din populația generală a suferit o PCI, cu implantare de stent în 74% din cazuri și administrare de inhibitori de receptori GPIIb/IIIa în 27% din cazuri [11].

Implantarea de stent în prezența unei artere coronare instabile ajută la stabilizarea mecanică a plăcii rupte la locul leziunii. Acest beneficiu este în mod deosebit evidențiat în cazul leziunilor cu risc înalt. Într-o subanaliză, precizată mai sus, a trialului BENESTENT II, la pacienții cu angină instabilă s-a arătat că implantarea de stent este sigură și asociată cu o rată de restenoza la 6 luni mai mică decât dilatarea cu balon [186]. Stenturile acoperite cu diverse medicamente sunt și mai promițătoare, iar studiul RAVEL, care a inclus 220 de pacienți cu angină instabilă arată absența restenozării (reapariția unei stenoze >50%) în grupul tratat cu stenturi acoperite cu rapamicina.

La toți pacienții ce suferă o PCI se administrează aspirină și heparină. O subanaliză a pacienților cu angină instabilă din trialurile EPIC, EPILOG și CAPTURE demonstrează convingător că administrarea de abciximab intravenos reduce semnificativ rata apariției complicațiilor majore în timpul angioplastiei cu balon. Beneficiul inițial s-a menținut la 6 luni și dincolo de această perioadă [157-159,164,187,188]. Reduceri similare, dar mai puțin importante ale complicațiilor acute s-au obținut cu eptifibatide sau tirofiban, dar aceste efecte inițiale nu au persistat la 30 de zile [160,161].

Din subanalizele CAPTURE și PURSUIT rezultă că efectele benefice ale antagoniștilor receptorilor GPIIb/IIIa erau deja evidente cu 6-12 ore înainte de PCI și în timpul intervenției [164,167]. De aceea, se recomandă să se înceapă tratamentul adjuvant cu antagoniști de receptori GPIIb/IIIa înainte de PCI, și să se continue cu abciximab timp de 12 ore, sau cu alt inhibitor de receptori GPIIb/IIIa 24 ore după procedură [164,167].

Studiul EPISTENT a demonstrat că asocierea implantării de stent cu administrarea de abciximab s-a asociat cu o reducere semnificativă a complicațiilor majore față de asocierea stent-placebo, și de asemenea asocierea stent-abciximab a fost superioară asocierii dilatare cu balon-abciximab [189]. Aceste observații au fost evidențiate și în subsetul de pacienți cu boală coronariană instabilă.

Studiul ESPRIT a confirmat beneficiul asocierii implantării de stent cu eptifibatide, deoarece indicele combinat alcătuit din mortalitate, incidența infarctului miocardic și necesitatea revascularizării de urgență a vasului țintă a scăzut de la 15% cu placebo la 7,9% cu eptifibatide ( $p=0,0015$ ) în timp de 48 de ore de la randomizare, la pacienții cu sindrom coronarian acut [162].

Studiul PCI-CURE, recent publicat (un subgrup din analiza CURE), a cercetat beneficiul tratamentului prealabil cu clopidogrel [190]. S-a înregistrat o reducere semnificativă ( $p=0,04$ ) a mortalității cardiovasculare și a infarctului miocardic la 30 de zile (de la 4,4% la 2,9%). De asemenea, între 30 de zile și încheierea tratamentului de lungă durată cu clopidogrel s-a observat reducerea ratei mortalității cardiovasculare, infarctului miocardic sau a respitalizării (25,3% vs 28,9%).

În toate trialurile cu sindrom coronarian acut și PCI, mortalitatea asociată cu PCI este foarte joasă. După implantarea de stent, pacienții sunt de obicei externati în scurt timp, având ca tratament clopidogrel și aspirină timp de o lună [155]. Studiul PCI-CURE susține că administrarea de lungă durată a clopidogrelului după PCI (8 luni în medie în PCI-CURE) se asociază cu o rată scăzută a mortalității cardiovasculare, a infarctului miocardic sau a oricărui tip de revascularizare [190].

Într-un număr limitat de cazuri, folosirea de intervenții speciale, cum ar fi dispozitive pentru trombectomie, aparate pentru protecție distală etc. poate fi benefică, dar este nevoie de studii randomizate pentru a valida utilizarea unor astfel de dispozitive și de a stabili indicațiile potrivite.

### **Tratamentul chirurgical prin bypass coronarian**

EuroHeart Survey a arătat că rata actuală a CABG este global scăzută [11]: 5,4%, deși există o mare variabilitate la nivelul diferitelor țări. Din contră, în trialurile FRISC II și TACTICS, 35,2%, respectiv 20% din pacienții tratați invaziv au suferit CABG [51,184]. Tehnicile chirurgicale moderne au ca rezultat o mortalitate operatorie mică [191]. În FRISC II rata mortalității la pacienții tratați chirurgical a fost de 2% la o lună și 1-7% în TACTICS. Studiile pe angina instabilă postinfarct (< 30 zile) au arătat o mortalitate operatorie mai mare (6,8%) (limite 0-16%) și o rată crescută a infarctului miocardic perioperator (5,9%) (limite 0-15%). Pacienții cu boală coronariană instabilă la care se efectuează CABG au diferite profile de risc. Mortalitatea și morbiditatea perioperatorie sunt mai mari la pacienții cu angină instabilă severă și la pacienții cu angină instabilă după infarct miocardic recent (< 7 zile). Totuși, este de reținut că în majoritatea studiilor recente asupra tratamentului invaziv (FRISC II, TACTICS), CABG se asociază cu o mortalitate scăzută (2,1%) [51,184], deși majoritatea acestor proceduri chirurgicale s-au efectuat la pacienți cu afectarea trunchiului comun al coronarei stângi, la multiconararieni sau precoce după infarct miocardic (<7 zile).

Este important să se ia în considerare riscul de sângerare la pacienții care suferă intervenție chirurgicală și care au fost inițial tratați cu regimuri agresive de medicamente antiplachetare. În trialul PURSUIT, un

număr de 78 de pacienți au suferit CABG la 2 ore de la încetarea tratamentului studiat. Incidența sângerărilor majore nu a fost diferită: 64% la grupul placebo și 63% la cei care au primit eptifibatide [192]. Frecvența transfuziilor de sânge a fost similară (57% vs 59%). Observații identice au fost făcute de Bizzarri cu tirofiban [193].

În studiul CURE, la 1822 din pacienții care au primit clopidogrel s-a efectuat bypass coronarian. Per total, nu s-a observat o creștere semnificativă a sângerărilor majore după CABG (1,3% vs. 1,1%), dar la cei 912 pacienți la care administrarea de clopidogrel s-a oprit cu mai puțin de 5 zile înainte de operație, rata sângerărilor 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 contraindicație relativă pentru CABG imediat, dar această situație poate necesita măsuri chirurgicale speciale pentru a minimiza sângerările 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 angină 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 sângerări semnificativ mai importante decât ceilalți și recomandă oprirea administrării de dalteparin cu mai mult de 12 h înainte de operație [194].

### **Indicațiile pentru PCI, respectiv pentru intervenție chirurgicală**

Pacienții uniconararieni 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, angulare exagerată etc), care face imposibilă intervenția pe cale percutană în siguranță.

La pacienții cu afectare de trunchi comun al coronarei stângi sau care sunt triconararieni, în special cei care asociază disfuncție ventriculară stângă, se indică CABG. În aceste situații este bine documentat faptul că CABG prelungește 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 reintervenții [197-200].

La pacienții biconaronarieni (sau triconaronarieni 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 angină instabilă în trialurile BARI și CABRI nu a arătat o diferență semnificativă în ceea ce privește indicele combinat al mortalității intraspitalicești și al incidenței infarctului miocardic între pacienții la care s-a efectuat angioplastie și cei operați [197-202]. 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 PTCA [197].

Cardiologia intervențională 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 ARTS [203]. Acest studiu este un trial randomizat care compară eficacitatea și raportul cost-eficiență dintre stentare și CABG la pacienții multiconaronarieni. 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 multiconaronarieni 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 multiconaronariană, 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 stenoză de trunchi comun al arterei coronare stânga, care prezintă o comorbiditate severă asociată, angioplastia cu implantare de stent poate fi acceptată în cazuri selectate.

La pacienții supuși unei intervenții (PCI sau CABG) este important de reținut că este dificil să se compare rata IM periintervențional. În trialuri precedente (FRISC-II și TACTICS) au fost utilizate diferite praguri pentru creșterile enzimaticice după intervenție sau în cazul grupurilor cu tratament conservator [51,184]. În câteva trialuri au fost adoptate definiții diferite, deși standardizate, ale unor situații specifice: o creștere enzimatică  $\geq 3$  ori limita superioară a normalului pentru PCI,  $\geq 2$  ori după tratamentul medical,  $\geq 5$  ori limita superioară a normalului după CABG. Totuși nu există o bază fiziopatologică pentru definirea acestor praguri. În consecință, documentul de consens pentru redefinirea infarctului miocardic sugerează utilizarea de praguri similare în toate situațiile [5].

### **Strategia tratamentului invaziv vs. strategia conservatoare**

Două trialuri randomizate au comparat chirurgia modernă și angioplastia modernă cu terapia medicală curentă. Trialul FRISC-II a înrolat 2457 pacienți instabili, cu risc înalt, cu durere toracică în ultimile 48h înainte de internare, care aveau subdenivelare de segment ST sau inversiune de unda T sau markeri biochimici peste limita normală [184]. Pacienții repartizați către strategia invazivă precoce au suportat o procedură după o durată medie de 4 zile (PTCA) sau 8 zile (CABG), iar în brațul non-invaziv s-au efectuat intervenții doar pentru angina severă. Procedurile de revascularizare au fost realizate în primele 10 zile la 71% dintre pacienții din brațul invaziv și la 9% din brațul conservator, și într-un interval de 12 luni la 78% dintre pacienții din brațul invaziv și la 43% din cel non-invaziv. La un an, PCI a fost efectuată la 44% dintre pacienții din brațul invaziv și la 21% din cei din brațul non-invaziv. Două treimi au suportat implantări de stent în timp ce doar 10% au primit abciximab. CABG a fost efectuat la 38% dintre pacienții din brațul invaziv și la 23% dintre cei din brațul conservator. După un an de urmărire, s-a constatat o reducere semnificativă a mortalității totale: 2,2% vs. 3,9% (reducere relativă = 0,57 (95%CI 0,36-0,90)) ca și o reducere semnificativă a infarctului miocardic: 8,6% față de 11,6% (reducere relativă = 0,74 (95%CI 0,58-0,94)) în favoarea strategiei invazive. De asemenea, s-a constatat o reducere semnificativă a indicelui compozit al decesului sau al infarctului miocardic în grupul invaziv comparat cu cel neinvaziv: 10,4% vs. 14,1% (risc relativ = 0,74 (95%CI 0,60-0,92)). Acest efect favorabil a fost constatat la bărbați, dar nu și la femei [204]. Mai mult, simptomele de angina și

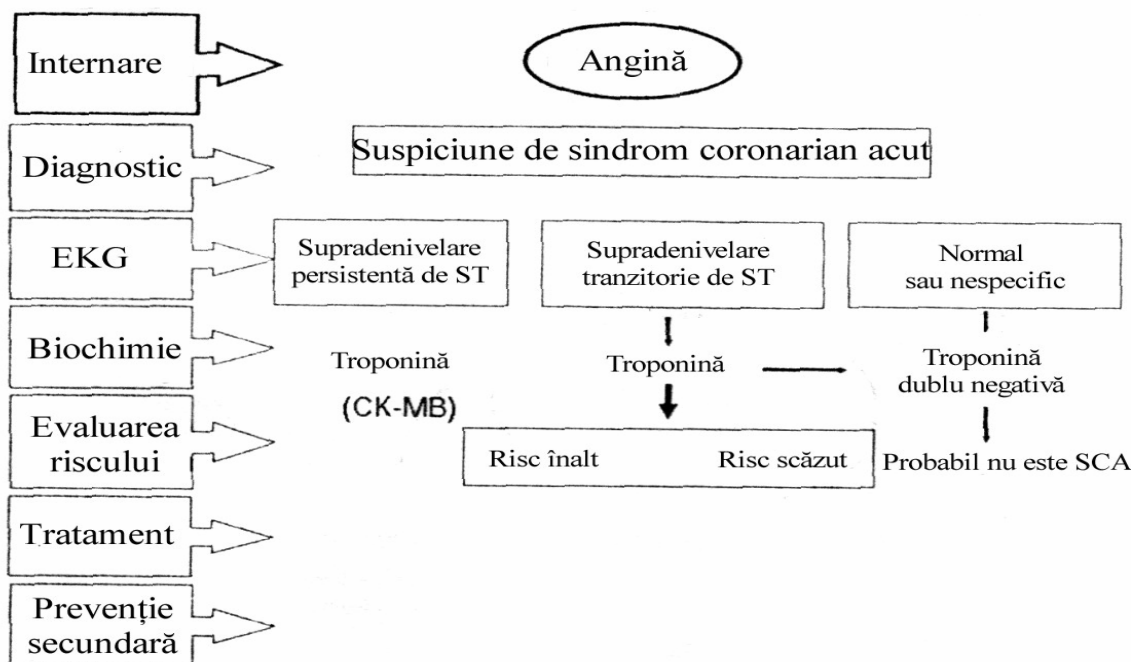


Fig. 8. Sindrom Coronarian acut: evaluare inițială

necesitatea reinternării au fost reduse la jumătate prin strategia invazivă.

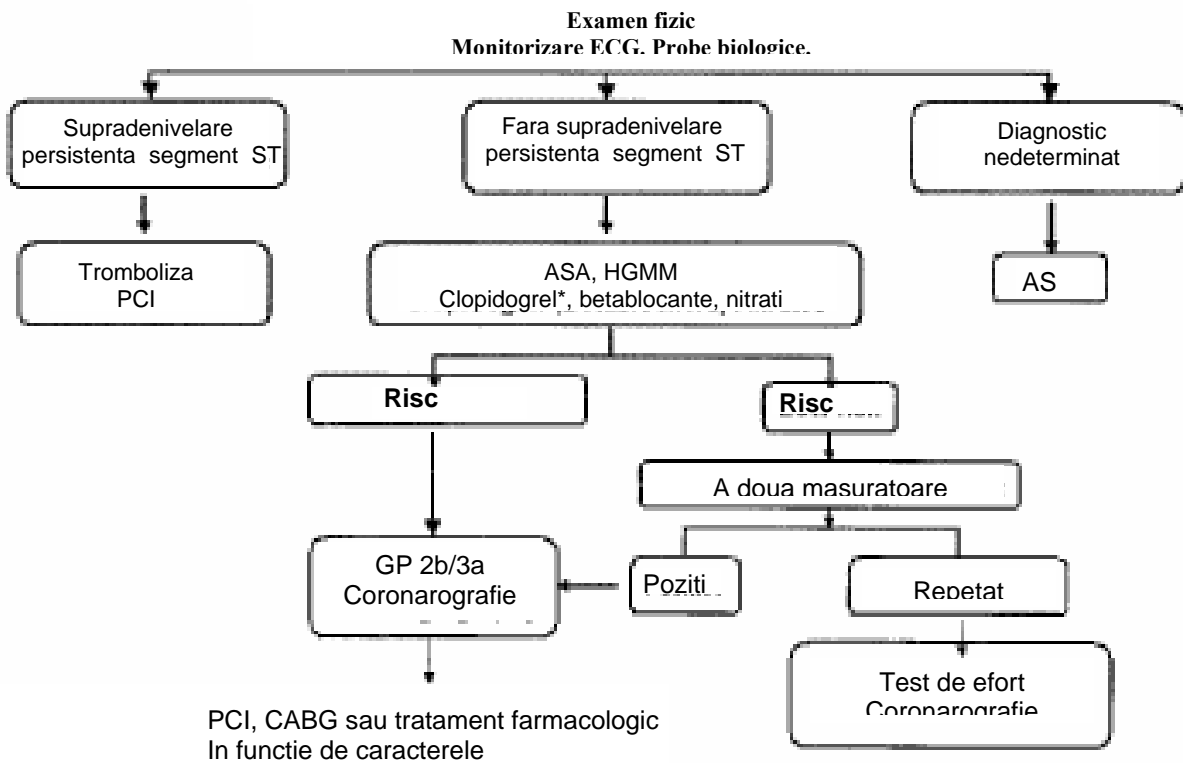
Trialul TACTICS a înrolat 2220 de pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST care au fost repartizați randomizat către o strategie invazivă precoce (2-48h) incluzând angiografie coronariană de rutină urmată de revascularizare în funcție de indicație sau către o strategie mai conservatoare în care cateterizarea nu a fost efectuată decât dacă pacientul a prezentat dovezi obiective de ischemie recurentă sau un test de efort anormal [51]. În acest trial, la 60% dintre pacienții repartizați terapiei invazive s-a efectuat o procedură în spital, în timp ce 36% dintre cei alocați terapiei medicale au suportat o procedură de revascularizare. Cu toate acestea, rata indicelui compozit primar (compus din deces, IMA non-fatal și respitalizare pentru SCA) a fost semnificativ redusă după 6 luni de urmărire, de la 19,4% la 15,4% (ARR: 4%, reducerea relativă 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 redusă în mod similar (7,3 vs. 9,5%; ARR: 2,2% reducere relativă a riscului :0,74; (95% CI: 0,54-1,00; P<0,05)). Pacienții cu nivelul troponinei T>0,01 ng/ml au avut un beneficiu semnificativ în urma acestei strategii invazive, care nu a fost observat la pacienții cu troponina T negativă.

Din trialurile FRISC II și TACTICS se pare că o strategie invazivă modernă, precedată de medicația antiischemică și antitrombotică modernă, la pacienții cu boală coronariană instabilă și risc înalt reduce decesele, infarctul miocardic, simptomele și reinternarea comparativ cu o strategie conservatoare [51,184]. (Nivel de dovezi: A).

### Strategii de management în sindroamele coronariene acute

În următoarele paragrafe, este evidențiată o strategie aplicabilă la cea mai mare parte a pacienților internați cu suspiciunea de sindrom coronarian acut. Trebuie precizat, totuși, că manifestările individuale ale pacientului impun o adaptare a strategiei propuse. Pentru fiecare pacient, medicul trebuie să ia o decizie individuală, ținând cont de istoricul bolii, manifestările clinice, rezultatele obținute prin intermediul diferitelor investigații în spital și de posibilitățile reale de tratament. "Ghidurile trebuie folosite doar pentru ghidare" este sintagma aplicabilă majorității cazurilor, în timp ce există posibilitatea optării pentru alte strategii în funcție de caz și de condițiile locale.

## Suspiciune clinica de SCA



\*se omite clopidogrelul daca este probabila interventia CABG la mai putin de 5

Fig 9. Strategia recomandată în sindroamele coronariene acute

## Evaluarea inițială la internare

La majoritatea pacienților, este prezentă numai senzația de disconfort toracic (durere toracică) și suspiciunea de sindrom coronarian acut este doar un diagnostic de lucru. Evaluarea inițială include următorii 4 pași (figura 8):

(1) Este importantă obținerea unei anamneze corecte cu o descriere precisă a simptomelor. Este necesar un examen fizic atent, pentru decelarea prezenței posibile a unei valvulopatii (stenoză aortică), cardiomiopatie hipertrofică, insuficiență cardiacă sau boli pulmonare.

(2) Înregistrare electrocardiografică: compararea cu un ECG anterior, dacă există, este deosebit de valoroasă, mai ales la pacienții cu patologie cardiacă preexistentă (hipertrofie ventriculară stângă sau o cardiopatie ischemică cunoscută). ECG permite diferențierea pacienților cu suspiciune de sindrom coronarian acut în categorii care necesită abordare terapeutică diferită:

(a) Supradenivelarea de segment ST semnifică obstrucția totală a unei artere coronare majore și este recomandată terapia de reperfuzie imediată. Acest tip reprezintă 42% din cazurile incluse în studiul European Heart Survey asupra SCA. Strategiile aplicate în cazul acestor pacienți ies din sfera de preocupări ale acestui ghid, fiind relatate în Ghidul Societății Europene asupra Infarctului Miocardic Acut.

(b) Modificări de segment ST, dar fără supradenivelare persistentă de segment ST, sau ECG normal (51% din cazuri)

(c) În câteva cazuri (7%) apar modificări ECG nespecifice ca blocul de ramură sau ritm de pacemaker.

(3) În ultimele două cazuri, sunt necesari markerii biochimici pentru precizarea diagnosticului; evaluările de laborator ar trebui să includă hemoglobina (pentru detectarea anemiei) și markerii leziunilor miocardice, de preferat troponinele cardiace T sau I. Dacă se evidențiază concentrații crescute ale troponinelor sau ale

enzimelor cardiace, s-au produs modificări celulare ireversibile și pacienții trebuie priviți ca având un infarct miocardic, în conformitate cu definiția dată prin conferința de consens [5].

(4) Începe apoi o perioadă de supraveghere ce include monitorizarea ECG continuă în mai multe derivații. Dacă pacientul acuză un nou episod anginos se efectuează un traseu ECG cu 12 derivații, pentru a fi comparat cu cel obținut anterior în momentul dispariției simptomelor spontan sau la administrarea de nitrați. În plus, se poate efectua o ecocardiografie în scopul evaluării funcției ventriculare stânga și pentru a elimina alte cauze cardiovasculare de durere toracică. În sfârșit, se efectuează o a doua măsurare a troponinelor serice între 6 și 12 ore mai târziu.

Pacienții pot fi clasificați apoi ca având sindrom coronarian acut, făcând distincție între infarctul miocardic (cu creșterea markerilor de necroză) și angina instabilă (cu modificări ECG dar fără semne de necroză); rămânând un grup ce prezintă alte afecțiuni sau pentru care nu s-a determinat încă o cauză a simptomelor.

Odată diagnosticat, sindromul coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST (subdenivelare ST, unde T negative, pseudonormalizarea undelor T sau ECG normal) necesită un tratament inițial medicamentos, incluzând aspirină (75 până la 150 mg/zi), clopidogrel (după ce este înregistrat pentru această indicație), HGMM sau heparină nefracționată, β-blocante și nitrați i.v. sau oral în cazul durerii persistente sau recurente. Clopidogrelul ar trebui să înlocuiască aspirina la pacienții cu hipersensibilitate sau intoleranță gastrointestinală gravă la aspirină. Blocantele de calciu sunt preferate β-blocantelor la pacienții care au contraindicații la acestea sau care nu le pot tolera. În perioada următoare de observație (6-12 ore), o atenție specială trebuie acordată reapariției durerii anginoase, în timpul căreia va fi realizată o înregistrare ECG. Semnele de instabilitate hemodinamică trebuie consemnate cu atenție (hipotensiune, raluri pulmonare) și tratate.

În acest interval inițial poate fi făcută evaluarea riscului, pe baza datelor clinice, electrocardiografice și biochimice, și va fi aleasă strategia terapeutică pentru etapa următoare. Stratificarea riscului împarte pacienții în două categorii: pacienți cu risc înalt și respectiv scăzut.

## **Strategii în funcție de stratificarea pe grupe de risc**

### **Pacienți cu risc crescut de progresie către infarct miocardic sau deces**

Grupa pacienților cu risc crescut cuprinde pacienții:

- (a) cu ischemie recurentă (durere toracică recurentă sau modificări dinamice de segment ST (în particular subdenivelare de segment ST sau supradenivelare tranzitorie de segment ST)
- (b) cu angină instabilă precoce postinfarct
- (c) cu niveluri crescute de troponine
- (d) care devin instabili hemodinamic în perioada de observație
- (e) cu aritmii majore (tahicardii ventriculare repetitive, fibrilație ventriculară)
- (f) cu diabet zaharat
- (g) cu aspect ECG care împiedică evaluarea modificărilor de segment ST

La acești pacienți se recomandă următoarea strategie:

(a) În timpul așteptării și pregătirii pentru angiografie, trebuie continuat tratamentul cu HGMM. Administrarea de inhibitor de receptor GPIIb/IIIa va fi începută și continuată pentru 12 (abciximab) sau 24 (tirofiban, eptifibatide) ore după efectuarea procedurii de angioplastie.

(b) Angiografia coronariană trebuie programată cât mai curând posibil, dar fără o grabă nejustificată. Un grup relativ restrâns de pacienți necesită coronarografie în primele ore. Aici intră pacienții cu ischemie continuă severă, aritmii majore, instabilitate hemodinamică. În cele mai multe cazuri, angiografia coronariană se face în primele 48 h sau măcar în timpul perioadei de spitalizare. La pacienții cu leziuni potrivite unei intervenții de revascularizare miocardică, decizia privind cea mai potrivită procedură va fi luată după evaluarea atentă a întinderii și caracteristicilor leziunilor, dacă e necesar, și în consult cu chirurgii. În general, recomandările pentru alegerea unei proceduri de revascularizare în angina instabilă sunt asemănătoare cu cele ale procedurilor de revascularizare elective. La pacienții uniconarieni, intervenția percutană la nivelul leziunii responsabile este de primă alegere. La pacienții triconarieni sau cu afectarea trunchiului comun al coronarei stânga, procedura recomandată este CABG, în special la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng, cu excepția existenței unei comorbidități serioase care contraindică chirurgia. La pacienții biconarieni și la unii triconarieni se poate folosi fie intervenția percutană, fie by-pass-ul coronarian. La unii pacienți, se poate lua în considerare o procedură în trepte, cu efectuare imediată a unei angioplastii cu balon și stentarea leziunii responsabile, și reevaluare ulterioară privind necesitatea de tratament a celorlalte leziuni, fie prin intervenție percutană, fie prin CABG. Dacă intervenția percutană este procedura aleasă, ea poate fi efectuată în aceeași ședință cu coronarografia.

Pacienții cu leziuni potrivite pentru PCI vor primi clopidogrel. La pacienții programați pentru CABG, clopidogrelul va fi oprit, cu excepția

situației când operația este amânată. În acest caz, clopidogrelul trebuie oprit cu circa 5 zile înainte de operație.

Dacă angiografia nu arată soluții de revascularizare datorită extensiei leziunilor și/sau afectării patului distal, sau nu arată stenoze coronariene majore, pacienții vor fi tratați medical. Diagnosticul unui sindrom coronarian acut poate necesita reconsiderare, și trebuie acordată o atenție particulară unor posibile cauze alternative ale simptomelor de prezentare. Totuși, absența de stenoze semnificative nu exclude diagnosticul de sindrom coronarian acut. La pacienți selectați, un test cu ergonovină poate detecta vasoconstricție coronariană excesivă.

### **Pacienți cu risc scăzut de progresie rapidă către infarct miocardic sau deces**

Pacienții cu risc scăzut cuprind următoarele categorii:

- (a) cei fără durere toracică recurentă în timpul perioadei de observație
- (b) cei fără subdenivelare sau supradenivelare de segment ST, ci mai degrabă cu unde T negative, unde T plate sau ECG normal.
- (c) fără creșterea troponinelor sau a altor markeri biochimici de necroză miocardică la analizele inițiale și repetate (efectuate între 6 și 12 ore)

La acești pacienți, trebuie recomandat tratamentul oral, incluzând aspirină, clopidogrel (doza de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg zilnic), beta-blocante și posibil nitrați sau antagoniști de calciu. Măsurile profilactice secundare trebuie instituite conform discuției de mai jos. Heparina cu greutate moleculară mică se poate întrerupe când, după perioada de observație, nu apar modificări ECG și o a doua determinare a troponinelor este negativă.

Este recomandată efectuarea unui test de stres. Scopul acestui test este în primul rând să stabilească sau să confirme diagnosticul de boală coronariană când acesta este încă nesigur, și în al doilea rând să determine riscul pentru evenimente viitoare la pacienții cu boală coronariană.

La pacienții cu ischemie semnificativă în timpul testului de efort, trebuie luate în considerare coronarografia și revascularizarea ulterioară, în special când modificările ischemice apar la un efort mic pe bicicletă sau pe covor rulant. Trebuie ținut cont de faptul că un test standard poate fi neconcludent (fără modificări la un efort relativ scăzut). La asemenea pacienți, o ecocardiogramă de efort adițională sau o scintigramă miocardică de efort pot fi potrivite. Detalii suplimentare sunt furnizate în Ghidurile pentru test de efort cardiac ale Grupului de Lucru al ESC pentru Fiziologia, Fiziopatologia și Electrocardiografia de efort [205].

La unii pacienți diagnosticul poate rămâne incert, în special la pacienții cu ECG normal de-a lungul perioadei de observație, fără markeri de

necroză miocardică crescută și cu test de efort normal și toleranță bună la efort. Simptomatologia care a cauzat prezentarea la spital nu a fost probabil generată de ischemia miocardică, și pot fi necesare investigații adiționale ale altor organe și sisteme. În orice caz, riscul de evenimente cardiace la acești pacienți este foarte scăzut. Prin urmare, teste adiționale pot fi efectuate mai târziu în ambulator.

## **Managementul pe termen lung**

Studii observaționale arată că cele mai multe evenimente cardiace recurente au loc în decurs de câteva luni după prezentarea inițială a sindroamelor coronariene acute [33, 58]. Stabilizarea inițială a condiției clinice a unui pacient nu implică faptul că procesul patologic subiacent s-a stabilizat. Există puține date în legătură cu durata procesului de vindecare a plăcilor rupte. Unele studii au arătat un potențial susținut de progresie rapidă a leziunilor vinovate în sindroamele coronariene acute, în ciuda stabilității clinice inițiale sub tratament medical [206]. Generarea crescută de trombină a fost observată până la 6 luni după angina instabilă sau după infarctul miocardic [32].

În plus, trialurile care au examinat eficiența heparinei alături de aspirină au raportat o creștere a evenimentelor clinice după retragerea heparinei [140, 207]. Cu toate acestea, în FRISC II, continuarea administrării de heparină 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 (75-150 mg). Conform meta-analizei trialurilor antiplachetare, nu există nici un avantaj al dozelor mai mari de aspirină [208]. 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 aspirină [151].

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 aspirină la 75-100 mg [153]. Betablocantele îmbunătățesc prognosticul la pacienți după infarct miocardic și ar trebui continuate după sindroamele coronariene acute. Terapia hipolipemiantă ar trebui începută fără

întârziere. Inhibitorii de HMG-CoA reduc substanțial mortalitatea și evenimentele coronariene la pacienți 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 dieta vs. placebo, la 3086 de pacienți randomizați [209]. Parametrul final primar (un indice compozit alcătuit din deces, IMA non-fatal, reinternare pentru angină agravată la 16 săptămâni) a fost pozitiv la limită (P=0,0459): 14,8% față de 17,4%, dar parametrii 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 angină recurentă (6,2% vs 8,4%). În registrul RIKS-HIA (Registrul Informării și Cunoașterii Internărilor de Terapie Intensivă Suedeze) rata mortalității la un an era mai joasă la pacienții cu infarct fără supradenivelare de ST externați 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 enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în prevenția 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 pacienți cunoscuți cu boală coronariană ischemică tratați cu IECA [212-214]. 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 a arătat o reducere a deceselor cardiovasculare de la 8,1% la 6,1% (ARR: 2%, riscul relativ: 0,40; (95%CI: 0,64-0,87); P<0,001) și IMA (riscul relativ: 0,80; (95%CI: 0,70-0,90); P<0,001) la 4-6 ani [217]. 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.

## Declarație rezumativă

Sindroamele coronariene acute sunt o problemă majoră de sănătate publică și reprezintă un mare număr de spitalizări anuale în Europa. În ciuda tratamentului modern, ratele mortalității, infarctului miocardic și reinternării cu un sindrom coronarian acut la o urmărire de 6 luni rămân încă foarte înalte.

După examinarea clinică, este necesar să se înregistreze o electrocardiogramă urmată de monitorizare continuă în mai multe derivații a segmentului ST-T, dacă este posibil. Ar trebui recoltate probe de sânge pentru a determina troponinele T sau I și CK-MB.

(A) *Pacienții cu supradenivelare de segment ST* au nevoie de recanalizare coronariană imediată prin PCI sau tromboliză.

(B) *Pacienții fără supradenivelare persistentă de segment ST* ar trebui să primească tratament de bază incluzând aspirină, heparină cu greutate moleculară mică, clopidogrel, beta-blocante (dacă nu sunt contraindicate) și nitrați. Stratificarea riscului ar trebui realizată pe baza datelor clinice, ECG-urilor, determinărilor de troponine.

Pot fi identificate două categorii de pacienți:

(1) Pacienți cu risc înalt (ischemie persistentă sau recurentă, subdenivelare de ST, diabet, troponine crescute, instabilitate hemodinamică sau aritmică) care necesită în plus față de tratamentul de bază de administrare parenterală de inhibitori de receptori GP IIb/IIIa, urmată de coronarografie în cadrul perioadei de spitalizare. Această examinare este efectuată în urgență la pacienții cu instabilitate hemodinamică sau cu aritmii amenințătoare de viață, recurente. Pacienții cu leziuni ce se pretează la PCI vor primi clopidogrel, care va fi de asemenea administrat pacienților cu leziuni ce nu se pretează la nici un fel de revascularizare. Pacienții programați pentru CABG nu vor primi clopidogrel, exceptând situația amânării operației, dar în acest caz clopidogrelul trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de operație. De asemenea,

clopidogrelul trebuie întrerupt dacă angiografia coronariană este complet normală.

(2) Pacienții cu risc scăzut includ pacienții fără durere pectorală recurentă, cu inversie de undă T, unde T aplatizate sau ECG normal și troponină negativă. În aceste cazuri, deteminările troponinei ar trebui repetate între 6-12h. Dacă această examinare este de două ori negativă, heparina poate fi întreruptă, în timp ce aspirina, beta-blocantele și nitrații sunt continuați și este administrat clopidogrelul. Înainte de externare sau în zilele următoare dacă acest lucru nu este posibil, va fi efectuat un test de efort pentru a evalua probabilitatea și severitatea bolii coronariene ischemice. După această investigație, poate fi efectuată o angiografie coronariană.

În toate cazurile, în timpul urmăririi trebuie continuat un management agresiv al factorilor de risc: oprirea fumatului, efort regulat, aspirină, clopidogrel pentru cel puțin 9 luni, beta-blocante (în lipsa contraindicațiilor) și 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 Vase 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 APFA, 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, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.

[25] Kaartinen M, van der Wai 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 atherectomy 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.

[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, Wharton 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 BD, 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, Kuroski 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, Herzog 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 non-invasive 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 AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups 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 *Eur Heart J*, Vol. 23, issue 23, December 2002.
- [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 ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis 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<sup>1</sup>.
- [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<sup>17</sup>.
- [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, Enekel 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<sup>17</sup>.
- [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, Merlini PA, Gamba G et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.
- [101] Ernfors 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<sup>4</sup>.
- [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<sup>1</sup>.
- [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 Eng 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] Laumbjerg 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. PredischARGE 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; 1: 1225-8.
- [118] Lubsen JTT. 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, Przybylsek 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, Reiberge 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-Q-wave 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 Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 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) 11B 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-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *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-31M.

- [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: 239-16.
- [151] 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.
- [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 IIb/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-Q-wave 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 IIb/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] Rom M, Chew DP, Mukherjee D et al. 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: 244-9.
- [175] Madan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB et al. Efficacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435-10.
- [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: 840-1.
- [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] FRISCII investigators. Invasive compared with non-invasive 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.
- [185] Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic 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-12P.
- [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: 762-1; 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] BARI 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. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
- [201] Hamm CW, 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: 1037-13.
- [202] Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, 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: 1805-11.
- [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.

*Traducere de : dr. Ruxandra Jurcuț, prof. dr. Carmen Ginghină,  
prof. dr. Eduard Apetrei*