

Opinione

Strategia di “cure” e “tattiche” interventistiche nell’angina instabile/infarto non Q

Stefano De Servi, Pietro Vandoni, Maurizio D’Urbano, Arnaldo Poli, Raffaella Fetiveau, Francesco Cafiero

U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

Key words:

Antiaggregating agents;
Coronary angioplasty;
IIb/IIIa Inhibitors;
Unstable angina.

Early risk stratification and an invasive approach (coronary angiography and reperfusion if indicated) have recently emerged as the treatment of choice in non-ST elevation acute coronary syndromes. An aggressive pharmacologic therapy, i.e. glycoprotein IIb/IIIa antagonists, is also more effective in case of risk assessment at the time of the admission of the patient in the coronary care unit. Recent data have assessed the advantages of abciximab over tirofiban in unstable patients submitted to percutaneous coronary intervention (PCI), whereas non-anticorpal molecules (tirofiban, integrilin) are indicated for the medical treatment of high-risk patients in order to reduce myocardial necrosis during the acute phase. A good platelet inhibition with the oral tienopiridine derivative clopidogrel, resulted in a lower incidence of major cardiovascular events at follow-up both in patients treated conservatively as well as in patients submitted to PCI (CURE and PCI-CURE trials). The early risk of myocardial necrosis before coronary revascularization was also reduced by clopidogrel in patients submitted to PCI, an effect already demonstrated with tirofiban and integrilin (“small molecules like” effect). A new therapeutic scheme including, at the time of admission, oral clopidogrel for platelet inhibition, an early risk assessment and the subsequent use of abciximab in the cath lab, if indicated is proposed for the treatment of unstable angina. The advantages associated with the proposed treatment have to be validated by *ad hoc* studies.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 943-948)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 15 aprile 2002; nuova stesura il 15 luglio 2002; accettato il 25 luglio 2002.

Per la corrispondenza:

Prof. Stefano De Servi

U.O. di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Candiani, 2
20025 Legnano (MI)
E-mail: emodinamica.
legnano@calcol.it

Introduzione

Negli ultimi anni un ampio dibattito si è acceso attorno alla controversa questione su quale sia il trattamento migliore per l’angina instabile/infarto non Q, una definizione che racchiude un ampio spettro di situazioni cliniche caratterizzate da dolore toracico di natura ischemica, associato o meno ad alterazioni biochimiche esprimenti una piccola necrosi miocardica¹.

L’ampia gamma di manifestazioni cliniche racchiuse in questa definizione può avere diverso significato prognostico ed espressioni elettrocardiografiche differenti, tuttavia con un unico denominatore comune rappresentato dall’assenza di sopraslivellamento stabile del segmento ST. Questa caratteristica elettrocardiografica negativa non ha solo un significato descrittivo, ma differenzia in maniera efficace il diverso momento patogenetico alla base delle manifestazioni acute della cardiopatia ischemica. Infatti, un sopraslivellamento persistente sottintende un’ischemia transmurale localizzata, causata dall’occlusione acuta di un vaso che deve essere riaperto nel mi-

nor tempo possibile per limitare il danno irreversibile al miocardio. Le alterazioni elettrocardiografiche diverse dal sopraslivellamento del tratto ST che si accompagnano al dolore di origine cardiaca esprimono una sofferenza ischemica non estesa in senso transmurale, per lo più causata da un’alterazione transitoria di flusso in un vaso coronarico a livello di una placca stenotica complicata o ulcerata (lesione colpevole)². Anche l’approccio terapeutico risulta differente perché, se da un lato il sopraslivellamento del tratto ST esige massima rapidità decisionale secondo la definizione storica che “il tempo è muscolo”, l’assenza di tale caratteristica elettrocardiografica può indurre ad una maggiore ponderatezza clinica, nel convincimento che la strategia migliore sia quella di raffreddare i sintomi del paziente, essendovi tempo per stratificare il rischio prima della dimissione³.

Due studi recenti, tuttavia, hanno fatto vacillare le ragioni di un tale atteggiamento prudentemente basato sulla “vigile attesa”, indicando in un comportamento più aggressivo, peraltro già adottato da molti nella pratica clinica almeno nei pazienti a

maggior rischio, i migliori risultati clinici a breve e medio termine: lo studio FRISC II⁴ e lo studio TACTICS-TIMI 18⁵.

Differenze ed analogie tra gli studi FRISC II e TACTICS-TIMI 18

Lo studio FRISC II⁴ ha randomizzato in Scandinavia 2457 pazienti con angina instabile/infarto non Q ad un trattamento aggressivo (che consisteva nell'esecuzione di coronarografia seguita da rivascolarizzazione, se possibile entro 7 giorni dall'inizio di un trattamento in aperto con dalteparina) o ad un trattamento conservativo (basato sulla terapia farmacologica tradizionale associata a dalteparina sottocute) che includeva la possibilità di ricorso alla rivascolarizzazione nel caso si verificasse refrattarietà alla terapia medica o che il test da sforzo mostrasse segni importanti di ischemia miocardica (almeno 3 mm di sottoslivellamento di ST o angor a basso carico di lavoro). Dopo 6 mesi di follow-up i risultati migliori si ebbero nel gruppo trattato in modo aggressivo con una riduzione significativa dell'endpoint (decesso/infarto miocardico). I risultati ad 1 anno risultarono significativi anche per l'endpoint mortalità.

Lo studio TACTICS-TIMI 18⁵ ha randomizzato invece 2220 pazienti, tutti trattati con tirofiban, un inibitore della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa, ad un trattamento invasivo (coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione 4-48 ore dall'inclusione nello studio) o ad un trattamento conservativo che comportava una coronarografia con indicazioni molto più ampie che nello studio FRISC II (includendo, ad esempio, anche un sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm, se accompagnato da angor, o di 2 mm, se silente, durante uno stress farmacologico, o un'area ampia o due piccole aree di ipoperfusione reversibile alla scintigrafia miocardica, ecc.). È risultato che nello studio FRISC II solo il 9%

dei pazienti randomizzati al gruppo conservativo è stato rivascolarizzato durante l'ospedalizzazione (contro il 37% dell'analogo coorte dello studio TACTICS) mentre le percentuali dei pazienti rivascolarizzati sono state rispettivamente del 71 e 61% nelle coorti invasive dei due studi.

Nonostante queste differenze di metodo e strategia, i risultati dei due trial sono molto simili, mostrando una riduzione significativa dell'endpoint combinato (morte e infarto miocardico) a 6 mesi nei pazienti trattati in modo invasivo.

Un'altra analogia tra i due studi consiste nel fatto che solo i pazienti con caratteristiche cliniche a maggior rischio avevano tratto vantaggio dall'approccio aggressivo. In particolare, i pazienti con sottoslivellamento del tratto ST durante angor, con età più avanzata, con angina pregressa risultavano i più beneficiati da una strategia invasiva nello studio FRISC II, mentre nello studio TACTICS-TIMI 18 erano i pazienti con positività della troponina e con un punteggio di rischio (TIMI risk score) elevato ad aver il maggior giovamento dalla coronarografia precoce. Nello studio FRISC II vi era un eccesso di infarti miocardici nei primi giorni successivi alla rivascolarizzazione nel gruppo invasivo rispetto a quello conservativo, fenomeno non osservato nello studio TACTICS-TIMI 18 (Fig. 1)^{4,5}. Questa differenza è stata attribuita ad una protezione, offerta dal tirofiban, verso eventi infartuali correlati alle procedure interventistiche. Benché questa ipotesi non possa essere *a priori* scartata, è più probabile che il fenomeno sia da attribuire ai diversi criteri per la diagnosi di infarto miocardico adottati nei due studi (Tab. I)^{4,5}.

Anche l'analisi *post hoc* di studi precedenti al FRISC II e al TACTICS-TIMI 18 hanno contribuito a mettere in discussione l'atteggiamento di "vigile attesa" dell'approccio conservativo. Una revisione recente dello studio TIMI 3B (un confronto tra strategia invasiva e conservativa nell'angina instabile/infarto non Q

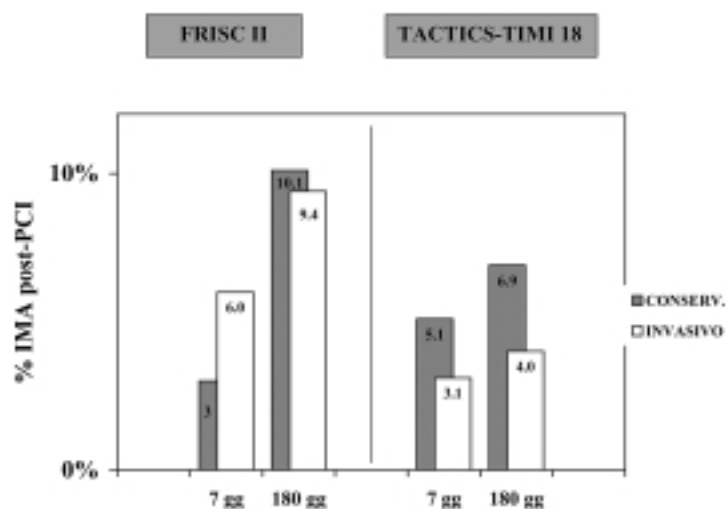


Figura 1. Rischio di infarto miocardico acuto (IMA) nel braccio invasivo rispetto a quello conservativo: confronto tra FRISC II⁴ e TACTICS-TIMI 18⁵.

Tabella I. Criteri diagnostici di infarto miocardico acuto correlato alle procedure interventistiche negli studi FRISC II e TACTICS-TIMI 18.

FRISC II ⁴	CK-MB massa > 1.5 il limite superiore della norma (1 misurazione) CK, CK-MB attività > 1.5 (2 misurazioni) o > 3 (1 misurazione)
TACTICS-TIMI 18 ⁵	CK, CK-MB > 3 il limite superiore della norma e > 50% del valore precedente

CK = creatininasia.

eseguito agli inizi degli anni '90, che non aveva portato a conclusioni definitive) ha mostrato come in pazienti con caratteristiche cliniche tali da farli ritenere a rischio medio-elevato, la strategia invasiva comportava una prognosi migliore ad 1 anno rispetto ad una strategia conservativa⁶. È chiaro che un recepimento di questo indirizzo nelle linee guida comporti problemi organizzativi importanti, quali la creazione di "reti" tra ospedali non provvisti di emodinamica e centri di riferimento per il trasporto rapido e l'approfondimento angiografico dei pazienti a rischio.

Da stratificazione tardiva a stratificazione precoce del rischio: un compito nuovo per il cardiologo in unità coronarica

Gli studi recenti che abbiamo analizzato hanno mostrato che è possibile individuare entro poche ore dal ricovero i pazienti con profilo di rischio più alto, quelli in cui un atteggiamento aggressivo permette di ottenere il miglior risultato clinico. Fino a poco tempo fa il compito del medico in unità coronarica era di "raffreddare" la sintomatologia con tutti i presidi farmacologici disponibili (nitrati ed eparina per via infusiva, beta-bloccanti, eventualmente calcioantagonisti) mentre solo successivamente avveniva la stratificazione del rischio, affidata a vari stress test eseguiti prima della dimissione⁷.

La funzione del cardiologo in terapia intensiva si arricchisce oggi di un compito nuovo, quello dell'individuazione rapida dei pazienti verso i quali assumere un atteggiamento più attivo, non più basato sulla filosofia della "vigile attesa". A tale scopo sono stati proposti degli score di rischio, come il già menzionato TIMI risk score, che dovrebbero favorire il compito del medico a tale riguardo. Se questi indici hanno il pregio della semplicità e facilità di memorizzazione, è anche necessario che la valutazione aritmetica dei vari parametri indicati arricchisca e non limiti il buon ragionamento clinico sul paziente. Alcuni fattori di rischio, come il sottoslivellamento del tratto ST⁸, la storia di angina stabile precedente il ricovero⁹ e in parte l'età sono correlati ad una coronaropatia più estesa, una variabile di grande peso prognostico¹⁰. L'aumento di marker biochimici (in particolare la troponina) esprimono la presenza di placche complicate particolarmente predisposte a embolizzazione distale o ad occlusione^{11,12}. Non inclusi negli schemi proposti sono i parametri, clinici o strumentali, di funzione ventricolare sinistra, un'altra variabile di grande importanza nel segnare l'evoluzione clinica del paziente¹³.

Le linee guida internazionali propongono l'utilizzo di farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nei pazienti con alto profilo di rischio^{14,15} e la tabella II mostra le indicazioni della European Society of Cardiology. Alla luce degli studi più recenti le piccole molecole (tirofiban, integrilin) sono state approvate per una simile indicazione, mentre l'abciximab è indicato quando è previsto un intervento di rivascolarizzazione percutanea. Peraltro, anche le piccole molecole sono maggiormente efficaci in associazione alle procedure interventistiche, permettendo una riduzione anche degli eventi preprocedurali¹⁶. A tale scopo anche l'abciximab si è mostrato estremamente efficace, nel sottogruppo di pazienti con angina refrattaria, nello studio CAPTURE¹⁷. D'altra parte, nello studio GUSTO IV-ACS¹⁸ tale farmaco non è stato capace di ridurre gli eventi coronarici maggiori in pazienti per i quali era stata adottata una strategia conservativa.

Il percorso diagnostico-terapeutico da adottare, validato anche in base ai risultati dello studio TAC-

Tabella II. Raccomandazioni dell'American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA) e della European Society of Cardiology (ESC) per l'utilizzo di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in pazienti instabili ad alto rischio.

Aumento di troponina nel plasma	ACC/AHA e ESC
Ischemia ricorrente (sottoslivellamento del tratto ST, soprasslivellamento del tratto ST transitorio)	ACC/AHA e ESC
Instabilità emodinamica	ACC/AHA e ESC
Instabilità elettrica (TV, FV)	ACC/AHA e ESC
Angina postinfartuale precoce	ESC
Test non invasivi altamente positivi	ACC/AHA
Ridotta funzione ventricolare sinistra	ACC/AHA
Intervento percutaneo coronarico nei 6 mesi precedenti	ACC/AHA
Progresso intervento di CABG	ACC/AHA

CABG = bypass aortocoronarico; FV = fibrillazione ventricolare; TV = tachicardia ventricolare.

TICS-TIMI 18, diviene perciò quello delineato nella figura 2: stratificazione rapida del rischio del paziente, uso delle “piccole molecole” quando si ritiene che vi sia un’alta probabilità di eventi (trattamento “a monte” o “up-stream”), coronarografia precoce (entro 48 ore) con successiva rivascolarizzazione, quando possibile.

Una recente analisi dello studio PURSUIT¹⁹ mostra che la migliore protezione offerta dall’integrilin si otteneva nei pazienti che andavano incontro alla procedura interventistica entro 24 ore dalla randomizzazione, indicando che un approccio terapeutico come quello sopra descritto è tanto più efficace quanto più precoce.

Dagli studi CURE un nuovo algoritmo terapeutico?

Lo studio CURE²⁰, recentemente pubblicato, ha dimostrato l’efficacia del clopidogrel, associato all’aspirina, nel ridurre un endpoint composito (morte cardiaca, infarto miocardico, ictus) in 12 562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST. Benché lo studio fosse stato condotto in Centri che non utilizzavano prevalentemente un approccio invasivo, 5491 pazienti (43.7%) furono sottoposti a coronarografia, 2072 (16.5%) ricevettero un intervento di bypass aortocoronarico e 2658 (21.2%) un’angioplastica coronarica (PTCA). L’efficacia del farmaco fu dimostrata sia nei pazienti rivascolarizzati che in quelli non rivascolarizzati.

I risultati ottenuti nei pazienti sottoposti a PTCA sono stati descritti in dettaglio nello studio PCI-CURE²¹: la procedura fu eseguita in 1730 pazienti durante il ricovero (ad una media di 6 giorni dalla randomizzazione) e in 928 dopo la dimissione: i pazienti trattati con

clopidogrel ebbero una minor incidenza di endpoint composito (decesso per causa cardiaca, infarto miocardico e rivascolarizzazione urgente) sia prima della procedura di PTCA che a 30 giorni dall’intervento. L’incidenza di infarto miocardico era minore, nei due tempi considerati, nei pazienti randomizzati al farmaco attivo: tale differenza a 30 giorni era ottenuta soprattutto grazie ad una riduzione degli infarti miocardici con onda Q (0.8% nel gruppo clopidogrel, 2.4% nel gruppo placebo, rischio relativo-RR 0.35, intervallo di confidenza-IC 95% 0.18-0.70).

Un’altra questione di rilievo sollevata dallo studio CURE è lo spazio per l’utilizzo degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in pazienti che già assumono clopidogrel e aspirina. Il loro effetto potrebbe infatti essere additivo dal momento che il beneficio del clopidogrel si è osservato anche nei pazienti trattati con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa periprocedurale.

Lo studio PCI-CURE è la prima dimostrazione che il pretrattamento con clopidogrel riduce significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con angina instabile/infarto non Q sottoposti a PTCA. Sino ad ora, i farmaci tienopiridinici sono stati utilizzati in associazione all’aspirina nei pazienti sottoposti a PTCA con impianto di stent ove sono in grado di ridurre significativamente la trombosi subacuta dell’endoprotesi²². Benché questi farmaci antiaggreganti, sulla base di osservazioni empiriche non controllate, fossero utilizzati anche prima delle procedure di rivascolarizzazione percutanea per ridurre le complicanze, non esisteva alcuna documentazione scientifica che essi veramente producessero un effetto benefico ulteriore rispetto alla riduzione della trombosi intrastent.

I risultati dello studio PCI-CURE sono interessanti anche perché dimostrano che il farmaco diminuisce significativamente l’incidenza di infarto miocardico che si verifica prima della PTCA. Questa azione, analoga a quella descritta negli studi PRISM-PLUS²³ e PURSUIT²⁴ per gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, tirofiban ed integrilin, potrebbe perciò essere definita come “effetto piccole molecole simile”.

Sulla base di questi dati si potrebbe perciò proporre un nuovo algoritmo terapeutico, evidenziato nella figura 3: trattamento all’ingresso del paziente instabile con clopidogrel ed eventuale ricorso all’abciximab in corso di procedura interventistica (trattamento “a valle” o “downstream”). Questo schema di trattamento avrebbe come punti di forza, da un lato l’utilizzo di un farmaco, il clopidogrel, capace di ridurre gli eventi preprocedurali, dall’altro la possibilità di impiego, in sala di emodinamica, del più efficace in tale sede tra gli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa, l’abciximab. Nello studio TARGET²⁵ infatti, tale farmaco si è dimostrato superiore al tirofiban nel diminuire l’endpoint composito (decesso, infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente) ad 1 mese, soprattutto nei pazienti con sindrome coronarica acuta (9.3 vs 6.3%, RR 1.49, IC 95% 1.15-1.94).



Figura 2. Terapia dell’angina instabile/infarto non Q: lo schema classico. BPAOC = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica; TC = tronco comune; Tx = terapia; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica.

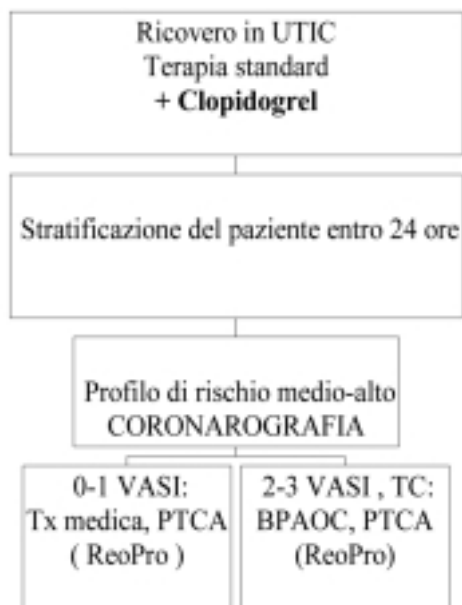


Figura 3. Terapia dell'angina instabile/infarto non Q: lo schema alternativo. Abbreviazioni come in figura 2.

Il punto debole di questo algoritmo è rappresentato dal fatto che nello studio PCI-CURE²¹ la procedura interventistica avveniva dopo una media di 10 giorni dall'inserimento nello studio, una strategia perciò diversa da quella utilizzata nello studio TACTICS-TIMI 18 (intervento percutaneo coronarico entro 48 ore)⁵. Vi è peraltro da osservare che nello studio PCI-CURE l'efficacia del pretrattamento con clopidogrel era evidente anche nei pazienti che venivano trattati con PTCA entro 72 ore dalla randomizzazione, in quanto gli eventi maggiori (morte e decesso) a fine studio si verificavano con minore frequenza anche in questo sottogruppo di pazienti (8.5 vs 13.5%, RR 0.62, IC 95% 0.37-1.05).

Conclusioni

Nella terapia delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, è da riconoscere che il tirofiban rimane, allo stato attuale, l'unico inibitore della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa per il quale sia stata dimostrata l'efficacia congiuntamente ad una strategia invasiva precoce. Il trattamento con clopidogrel, come evidenziato dagli studi CURE e PCI-CURE, si è dimostrato efficace congiuntamente ad una tattica più attendista, che non si avvaleva di un accertamento coronarografico e di una rivascolarizzazione percutanea in tempi brevi.

Resta da valutare con studi futuri se un atteggiamento più precocemente aggressivo, che utilizzi l'abciximab "downstream" solo in sala di emodinamica ed il clopidogrel quale trattamento iniziale, sia più efficace dello schema terapeutico basato sull'utilizzo "upstream" del tirofiban.

Riassunto

Gli studi più recenti sulle strategie terapeutiche ottimali nell'angina instabile e infarto miocardico non Q, hanno evidenziato il vantaggio della stratificazione precoce del rischio, con lo scopo di sottoporre a coronarografia ed eventuale riperfusione i pazienti con profilo di rischio più alto (strategia aggressiva precoce), rispetto al tradizionale comportamento conservativo (raffreddamento farmacologico e stratificazione del paziente mediante test funzionali). D'altra parte, dopo la recente introduzione degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, anche la terapia farmacologica si giova della precoce individuazione dei pazienti a maggior rischio di eventi. A questo proposito, l'utilizzo dell'abciximab è indicato in associazione alle procedure di rivascolarizzazione percutanea, mentre le piccole molecole si confermano come i farmaci più adatti all'utilizzo in unità coronarica allo scopo di ridurre il rischio precoce di necrosi del miocardio. Vi sono, tuttavia, buone ragioni per ritenere che anche un trattamento orale con un antiaggregante tienopiridinico come il clopidogrel possa ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con angina instabile sottoposti o meno ad angioplastica coronarica. Nello studio PCI-CURE, infatti, il clopidogrel è risultato efficace nel ridurre l'incidenza non solo degli eventi ad 1 anno ma anche il rischio che si verifichi una necrosi miocardica prima dell'eventuale procedura di rivascolarizzazione. Viene proposto un nuovo schema terapeutico nell'angina instabile che preveda l'utilizzo del clopidogrel, la stratificazione precoce del rischio e l'eventuale somministrazione di abciximab in sala di emodinamica se indicato. Il vantaggio derivato da tale ipotesi di trattamento dovrà essere validato da studi *ad hoc*.

Parole chiave: Angina instabile; Angioplastica coronarica; Antiaggreganti piastrinici; Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Bibliografia

1. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-51.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
4. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
5. Cannon CP, Weintraub WS, Demopolous LA, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early in-

- vasive 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.
6. Solomon DH, Stone PH, Glynn RJ, et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 969-76.
 7. Mark DB, Braunwald E. Medical management of unstable angina. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, PA: Lipincott-Raven, 1996: 1315-26.
 8. De Servi S, Ghio S, Ferrario M, et al. Clinical and angiographic findings in angina at rest. *Am Heart J* 1986; 111: 6-11.
 9. De Servi S, Ghio S, Ardissino D, et al. Management of crescendo angina. *Eur Heart J* 1985; 6 (Suppl F): F83-F86.
 10. De Servi S, Berzuini C, Poma E, et al. Long-term survival and risk stratification in patients with angina at rest undergoing medical treatment. *Int J Cardiol* 1989; 22: 43-50.
 11. Heidendreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478-85.
 12. Heeschen C, van den Brand MJ, Hamm C, et al. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 100: 1509-14.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 17: 1406-32.
 16. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, 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.
 17. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
 18. Simoons ML, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
 19. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker. *Eur Heart J* 2002; 23: 239-46.
 20. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, 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.
 22. Bhatt PL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.