

Angina instabile: stratificazione prognostica precoce come guida al trattamento. L'opinione del cardiologo interventista

Gian Battista Danzi, Marco Sesana, Cinzia Capuano, Roberto Baglini

Unità Funzionale di Cardiologia Interventistica, Casa di Cura Poliambulanza, Brescia

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 21S-25S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Battista Danzi

Unità Funzionale
di Cardiologia
Interventistica
Casa di Cura
Poliambulanza
Via Bissolati, 57
25124 Brescia
E-mail: danzi-gianbattista
@poliambulanza.it

Introduzione

Le sindromi coronariche acute rappresentano entità cliniche con un substrato fisiopatologico ed anatomico-patologico caratterizzato costantemente dalla rottura o erosione della placca aterosclerotica con diverso grado di trombosi sovrainposta ed embolizzazione distale¹. Le manifestazioni cliniche conseguenti possono essere ricondotte a due modalità fondamentali: 1) pazienti con sindrome coronarica acuta e sopraslivellamento persistente del tratto ST o nuova comparsa di blocco di branca sinistra completo, in cui è generalmente presente un'occlusione totale di tipo trombotico dell'arteria coronaria; 2) pazienti con anomalie elettrocardiografiche senza sopraslivellamento del tratto ST (sottoslivellamento, persistente o transitorio, inversione, appiattimento o pseudonormalizzazione delle onde T), o con sindrome coronarica acuta senza anomalie elettrocardiografiche evidenti². Il secondo tipo di manifestazioni cliniche viene definito sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCANST).

La fisiopatologia della placca in questo secondo gruppo di pazienti appare notevolmente complessa e può essere ricondotta a processi di rottura ed erosione della placca stessa, che mostra i segni di un'attivazione infiammatoria, con conseguenti trombosi, vasocostrizione e vari gradi di necrosi miocardica (placca vulnerabile).

La rottura della placca può essere attiva, dovuta alla secrezione di molecole proteolitiche di derivazione macrofagica che hanno la capacità di indebolire progressivamente la capsula fibrosa della placca; o passiva, in relazione alle forze fisiche che agi-

scono nei punti più deboli della capsula fibrosa stessa, in genere alla giunzione con la parete vascolare normale³. L'erosione, in grado di provocare trombosi superficiale, interessa la superficie della placca ed appare più frequente nelle donne⁴.

La placca vulnerabile inoltre è caratterizzata da vari gradi di infiltrazione macrofagica, da 6 a 9 volte superiore a quella di placche stabili e dalla presenza di linfociti T in grado di attivare i macrofagi e di promuovere la proliferazione delle cellule muscolari lisce mediante la produzione di specifiche citochine^{5,6}.

La conseguenza della rottura-erosione della placca, con successiva esposizione del fattore tissutale al flusso ematico del torrente sanguigno, è la trombosi, processo dinamico che può occludere del tutto il lume vascolare, determinare un aumento sensibile del grado di stenosi basale o modificazioni transitorie della pervietà vascolare con la comparsa delle caratteristiche modificazioni clinico-elettrocardiografiche. Inoltre il materiale trombotico può frammentarsi e provocare microembolia distale ed aree di necrosi miocardica generalmente di limitata estensione.

La componente piastrinica del trombo può inoltre essere in grado di produrre sostanze vasoattive quali la serotonina ed il trombostano A₂ che possono indurre vasocostrizione *in situ*⁵.

La prognosi dei pazienti con SCANST è stata definita in studi degli anni '60-'70 che hanno dimostrato un'incidenza di eventi clinici avversi (morte, infarto) variabile dal 10% a 3 mesi fino al 17% a 24 mesi. Tale sfavorevole comportamento prognostico non è radicalmente mutato fino agli anni '90,

nonostante l'utilizzo di nuovi farmaci antiplastrinici o strategie aggressive di rivascolarizzazione, con un rischio di morte o infarto miocardico variabile dall'8 al 16% a 1 mese di follow-up.

Il ruolo delle piastrine nella genesi dei sintomi e delle complicanze in tali pazienti è stato ben definito da numerosi studi, che hanno dimostrato anomalie nelle dimensioni e nell'espressione di superficie dei recettori piastrinici glicoproteici (GP) IIb/IIIa^{7,8}. L'iperattività piastrinica può essere responsabile dell'aumento del rischio trombotico nei pazienti con sindrome ischemica instabile sottoposti a rivascolarizzazione per via percutanea, che hanno mostrato in alcuni studi un minor successo procedurale ed una maggiore incidenza di eventi cardiaci ischemici nel periodo di follow-up periprocedurale^{9,10}.

In base a tali considerazioni, appare evidente come questi pazienti necessitino di procedure terapeutiche complesse, che prevedano la rivascolarizzazione miocardica assieme al trattamento medico delle anomalie della funzione piastrinica e dell'instabilità di placca, in particolare nei sottogruppi che siano caratterizzati da una maggiore propensione verso le complicanze ischemiche maggiori (gruppi "a rischio").

Quando rivascolarizzare?

Mentre nei pazienti con infarto acuto o ischemia transmurale in atto è ben definito il beneficio di una rivascolarizzazione miocardica quanto più possibile precoce, le strategie terapeutiche per la SCANST sono state oggetto di ampia discussione e numerosi trial hanno cercato di fornire dati utili per un'ottimale collocazione temporale delle procedure di rivascolarizzazione, sulla base delle risultanze statistiche ottenute confrontando pazienti precocemente rivascolarizzati con strategia invasiva (per via percutanea o chirurgica) o sottoposti a terapia medica.

Esistono inoltre osservazioni sporadiche, come quelle derivate dall'unica esperienza dell'Ohio Heart Center, che hanno dimostrato come una strategia "fast track" con l'immediata rivascolarizzazione coronarica per via percutanea, assieme alla passivizzazione piastrinica ottenuta mediante l'utilizzo dei farmaci inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa, abbia portato a risultati significativamente migliori in termini di eventi avversi intra e periprocedurali e a 30 giorni di follow-up, rispetto ai pazienti in cui la terapia antiplastrinica non sia stata utilizzata. In tali pazienti gli eventi coronarici maggiori intra e periprocedurali ed a 30 giorni di follow-up, si sono ridotti del 57 e 81% rispettivamente¹¹.

Nonostante tale studio possieda limiti intrinseci perché monocentrico e non randomizzato, ha il merito indiscutibile di porre l'accento sulla necessità di trattare i pazienti con SCANST sottoposti a rivascolarizzazione per via percutanea, con strategie farmacologiche associate che permettano di ridurre le conseguenze dell'interazione negativa tra attivazione piastrinica, costantemente pre-

sente in questi pazienti, e la procedura di rivascolarizzazione stessa.

Il ruolo degli inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa è stato d'altro canto definito da trial storici come il trial EPIC con una riduzione del 71% nei pazienti con SCANST dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione urgente a 30 giorni¹²; tali dati sono stati confermati, nello stesso tipo di pazienti, dal trial EPILOG con un 82% di riduzione degli eventi morte ed infarto miocardico a 30 giorni. Tali benefici si sono inoltre mantenuti nel follow-up a 6 mesi e 3 anni dopo la terapia¹³.

A conferma di tali dati, il trial PURSUIT ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi avversi fino a 30 giorni (morte e infarto) in pazienti trattati con eptifibatide, sottoposti a precoce rivascolarizzazione (entro 48 ore) mediante intervento percutaneo per SCANST, e tale riduzione degli eventi avversi si è verificata sia nella fase immediatamente precedente all'intervento di rivascolarizzazione che nel periodo peri e postprocedurale per qualsiasi stadio del follow-up, in confronto ai pazienti trattati con placebo¹⁴.

Un contributo essenziale all'individuazione della strategia ottimale per la rivascolarizzazione dei pazienti con SCANST è stato offerto dal trial TACTICS-TIMI 18¹⁵. Tale trial ha arruolato 2220 pazienti con diagnosi di SCANST. Tali pazienti venivano trattati mediante tirofiban con dose di carico e.v. (0.4 mg/kg/min) seguita da infusione per 48-108 ore (0.1 mg/kg/min), oltre ad eparina ed acido acetilsalicilico. I pazienti venivano poi randomizzati in un braccio invasivo o in uno conservativo. Nel primo caso venivano sottoposti ad angioplastica o bypass aortocoronarico nelle 4-48 ore dopo la randomizzazione, mentre nel caso del braccio conservativo venivano trattati esclusivamente con terapia medica, a meno che non esistessero delle condizioni (predefinite dal protocollo) di elevato rischio quali: angina prolungata, instabilità emodinamica o nuovo infarto miocardico. A 30 giorni i pazienti del braccio invasivo mostravano il 4.7% di incidenza di morte o infarto miocardico in confronto al 7.0% dei pazienti trattati in maniera conservativa. A 6 mesi, era presente un'ulteriore 22% di riduzione del rischio per gli endpoint compositi di morte, infarto miocardico o riospedalizzazione nei pazienti appartenenti al braccio invasivo ($p = 0.025$).

Veniva inoltre identificato un gruppo di pazienti (54%) con troponina T positiva (> 0.01 ng/ml) in cui la strategia invasiva determinava una riduzione del 41% del rischio composito di morte, infarto miocardico o riospedalizzazione rispetto a quelli trattati conservativamente. Inoltre, tali pazienti mostravano una riduzione dei tempi di ricovero statisticamente significativa¹⁵.

In questo studio, oltre all'efficacia del tirofiban associato ad una strategia di rivascolarizzazione precoce, veniva evidenziata e definita l'esistenza di un gruppo di pazienti "ad alto rischio", individuati dal punto di vista ematochimico dalla positività della troponina T, che si giovavano in maggior misura della strategia di riva-

scolarizzazione precoce. La possibilità di identificare un gruppo di pazienti "ad alto rischio" sulla base dei parametri ematochimici era già stata definita dallo studio PRISM, in cui l'uso immediato del tirofiban nei pazienti troponina I positivi (> 0.1 mg/l) riduceva del 98% il rischio di morte o infarto miocardico a 48 ore, del 79% a 7 giorni e del 67% a 30 giorni¹⁶.

Tali dati hanno completato quelli del trial PRISM-PLUS in cui il trattamento con tirofiban ed eparina nei pazienti con SCANST determinava una riduzione del 66% del rischio di morte o infarto miocardico nelle prime 48 ore rispetto ai pazienti trattati con sola eparina. In tale studio veniva inoltre osservata un'ulteriore riduzione del 44% del rischio di morte o infarto miocardico nei pazienti successivamente sottoposti ad angioplastica coronarica senza interruzione del trattamento con tirofiban ed eparina¹⁷.

Lo studio TARGET si è invece proposto di confrontare due diverse molecole confrontando direttamente il tirofiban con l'abciximab nei pazienti con o senza sindrome coronarica acuta, sottoposti a stenting coronarico. I pazienti venivano trattati mediante eparina e randomizzati a ricevere o tirofiban ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ in bolo e.v. seguiti dall'infusione di $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per 18-24 ore) o abciximab $0.25 \text{ mg}/\text{kg}$ in bolo e.v. seguiti da un'infusione di $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ fino a un massimo di $10 \mu\text{g}/\text{min}$ per 12 ore. A 30 giorni di follow-up, l'incidenza di morte e infarto miocardico era del 7.2% nei pazienti trattati con tirofiban, contro il 5.7% nei pazienti trattati con abciximab ($p = 0.037$). Il vantaggio dell'abciximab era specialmente evidente nel gruppo dei pazienti con sindrome coronarica acuta, mentre il tirofiban risultava più efficace nel gruppo dei pazienti senza sindrome coronarica acuta¹⁸.

Come rivascularizzare?

Un problema particolare si pone per quanto riguarda il tipo di rivascularizzazione coronarica (chirurgica o percutanea) nei pazienti con SCANST in cui venga rilevata la presenza di una malattia multivasale coronarica. La metanalisi dei diversi trial che hanno affrontato questo problema¹⁹ ha dimostrato che non esistono differenze significative tra i due approcci per quanto riguarda i risultati in termini di sopravvivenza a distanza, infarto miocardico, recidiva di angina. L'unico dato significativamente diverso tra i due approcci è risultato la maggiore necessità di rivascularizzazione a distanza nei pazienti trattati con intervento percutaneo (34.5 vs 3.2%). In termini generali, quindi, il miglioramento delle possibilità tecniche, in particolare l'utilizzo degli stent, ha permesso di raggiungere nei pazienti con malattia coronarica multivasale trattati con intervento percutaneo, risultati soddisfacenti, sovrapponibili per molti versi a quelli chirurgici in termini di eventi ischemici maggiori a distanza. Gli ulteriori progressi nella terapia farmacologica con inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa

hanno maggiormente aumentato la sicurezza delle procedure di rivascularizzazione percutanea. Il problema della restenosi, che ha evidentemente un peso di rilievo nel determinare il fallimento a distanza della procedura, è per certa parte responsabile della maggior incidenza delle procedure di rivascularizzazione nel follow-up di tali pazienti. I recenti dati del trial RAVEL²⁰, hanno gettato nuova luce su questo aspetto, iniziando a far comprendere come l'utilizzo di terapie antiproliferative loco-regionali possa in futuro costituire un significativo passo in avanti nella risoluzione della restenosi.

Nel sottogruppo dei pazienti diabetici la rivascularizzazione chirurgica si è dimostrata in grado di ridurre significativamente l'incidenza di infarto miocardico nel follow-up, come dimostrato dal trial OASIS²¹. Ulteriori dati riguardo alla gestione dei pazienti diabetici con SCANST sono disponibili dal trial EPISTENT²² che ha dimostrato come l'utilizzo dell'abciximab e dello stenting è in grado di ridurre l'incidenza di eventi (infarto, morte, reinfarto) a 6 mesi nei pazienti diabetici ai livelli dei pazienti non diabetici trattati con stenting coronarico.

I dati del trial ARTS²³ su 1200 pazienti randomizzati per angioplastica o bypass aortocoronarico (36% con sindrome coronarica acuta in ambedue i bracci), pur confermando la necessità di una maggiore frequenza di rivascularizzazione a distanza, hanno dimostrato che, in confronto ai dati dei vari trial "storici" (BARI, CABRI, EAST, GABI, RITA)²⁴⁻²⁸, lo stenting multivasale si associa ad una drastica riduzione della differenza di eventi ad 1 anno fra rivascularizzazione chirurgica e percutanea dal 30 al 14% e, a 1 anno di follow-up, l'incidenza degli eventi maggiori (morte, infarto, sindrome coronarica acuta) è simile per entrambe le tecniche di rivascularizzazione (9.5 vs 8.8%). In particolare, i pazienti con SCANST sembrano trarre maggiore beneficio dalle procedure di rivascularizzazione per via percutanea con una libertà da eventi maggiori del 91.2% contro l'88.9%. Inoltre i pazienti con malattia bivasale non hanno presentato sopravvivenza senza eventi diversa da quelli con malattia trivasale dopo rivascularizzazione sia chirurgica (89.5 vs 87.4%), sia percutanea (72.4 vs 73.4%).

Quali pazienti rivascularizzare precocemente?

È noto ormai che esistono dei sottogruppi di pazienti che necessitano di una procedura di rivascularizzazione urgente a causa 1) di condizioni cliniche "a rischio", e/o 2) della positività di marker ematochimici che definiscono la maggiore propensione della sindrome coronarica ad evolvere verso complicanze maggiori.

Il monitoraggio elettrocardiografico continuo ha per esempio dimostrato che il 15-30% dei pazienti con SCANST mostra episodi transitori di depressione del tratto ST, e questo gruppo di pazienti presenta un aumento del rischio di eventi cardiaci^{29,30}.

L'età, la storia di pregresso infarto miocardico e il diabete rappresentano inoltre, come noto, marker clinici di una grave compromissione anatomico-funzionale del circolo coronarico.

Condizioni quali angina accelerata, instabilità emodinamica, nuovo infarto miocardico sono state prese in considerazione dal trial TACTICS-TIMI 18 ed hanno comportato l'uscita dal braccio conservativo di oltre il 50% dei pazienti inizialmente randomizzati¹⁵.

Dal punto di vista dei marker biochimici, possono essere presi in considerazione: 1) l'aumento dei marker di danno miocardico (troponina); 2) l'aumento dei marker di attività infiammatoria (proteina C reattiva, fibrinogeno). In particolare, gli elevati livelli di fibrinogeno si sono dimostrati predittivi di eventi ischemici maggiori nel follow-up, nel trial FRISC, indipendentemente dai livelli di troponina e dalle modificazioni elettrocardiografiche³¹.

Conclusioni

Esistono evidenze sempre più stringenti che i pazienti con SCANST possono trarre beneficio da una rivascolarizzazione precoce con stenting coronarico associata al trattamento con inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa, in termini di successo procedurale e di libertà dagli eventi cardiaci maggiori nel follow-up.

Esistono dei gruppi di pazienti, definiti "ad alto rischio" per caratteristiche cliniche, emodinamiche ed ematochimiche, in cui tale beneficio appare ancora più evidente. Tale gruppo costituisce verosimilmente la grande maggioranza della popolazione di pazienti con SCANST.

I pazienti con coronaropatia multivasale e diabete mellito devono di volta in volta seguire la via della rivascolarizzazione percutanea o chirurgica a seconda delle caratteristiche angiografiche delle lesioni coronariche.

Bibliografia

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. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, 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; 21: 1406-32.
3. Fuster V. Lewis A Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
4. Farb A, Burke AP, Tang AL, et 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.
5. 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.
6. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
7. Lu Y, Theroux P, Xiao Z, et al. Increased expression of GP IIb/IIIa platelet membrane receptors in acute ischemic syndromes. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl I): I-515.
8. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19: 80-4.
9. Myler RK, Shaw RE, Stertzer SH, et al. Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 82 (Suppl II): 88-95.
10. Kastrati A, Neumann FJ, Schomig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 970-6.
11. Kereiakes DJ, McDonald M, Broderick T, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: an appropriate-use model for expediting care in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 139: S53-S60.
12. Lincoff AM, Califf RM, Anderson K, Weisman HF, Topol EJ, for the EPIC Investigators. Striking clinical benefit with platelet GP IIb/IIIa inhibition by c7E3 among patients with unstable angina: outcome in the EPIC trial. (abstr) *Circulation* 1994; 90 (Suppl I): 21.
13. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
14. 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.
15. 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. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
16. 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: 1429-35.
17. 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.
18. 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. TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
19. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.
20. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
21. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.

22. Randomised placebo-controlled trial 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.
23. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. Arterial Revascularization Therapies Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
24. 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.
25. CABRI Investigators. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). (news) *Circulation* 1996; 93: 847.
26. RITA Investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
27. King SB III, 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.
28. 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: 1037-43.
29. 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.
30. 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.
31. 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.