

---

## LA GESTIONE DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DI ST A BASSO RISCHIO

---

Bertoli D., Petacchi R., Cantarelli A., Filorizzo G.

Divisione di Cardiologia Clinica-Riabilitativa, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana

Le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST sono state oggetto negli ultimi anni di numerosi studi che hanno introdotto nella pratica clinica rilevanti novità nella gestione di questi pazienti.

Le linee guida delle più importanti società scientifiche cardiologiche su questo capitolo della cardiopatia ischemica sono state recentemente oggetto di frequenti revisioni proprio alla luce delle nuove evidenze (1,2).

Uno dei nuovi concetti nella gestione della sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento di ST è certamente quello della stratificazione precoce (da effettuarsi già in Pronto Soccorso o Dipartimento di Emergenza) del rischio di morte o progressione ad infarto miocardico.

Sulla base dell'esito di questa stratificazione (che è oggetto di una specifica relazione in questo corso) è possibile identificare, secondo le più recenti linee-guida della Società Europea di Cardiologia (2), pazienti ad alto o basso rischio di rapida progressione ad infarto miocardico o di morte.

Si deve sinteticamente ricordare che, ai fini di questa classificazione di rischio, gli elementi da acquisire sono: la clinica (anamnesi ed esame obiettivo) del paziente, l'ECG standard a 12 derivazioni, il dosaggio dei marker di necrosi miocardica (essenzialmente la Troponina I o T).

Possiamo considerare a basso rischio i soggetti:

1. che non mostrano ricorrenza di dolore toracico, aritmie maggiori, instabilità emodinamica entro il periodo di osservazione
2. senza sottoslivellamento o sopraslivellamento di ST ma piuttosto con onde T negative, appiattimento delle onde T o ECG normale
3. senza innalzamento della troponina o di altri marcatori biochimici di necrosi alla misurazione iniziale e in occasione di dosaggi ripetuti (tra le 6 e le 12 ore dall'esordio della sintomatologia).

E' da sottolineare che i pazienti diabetici e quelli con angina precoce post-infartuale, in-

dipendentemente dalla presenza delle suddette caratteristiche, vengono sempre classificati tra i pazienti ad alto rischio.

I pazienti che a questa prima stratificazione risultino a basso rischio possono essere generalmente tenuti in osservazione in ambiente ospedaliero a bassa intensività (Dipartimento di Emergenza, Pronto Soccorso, Chest Pain Unit) fino all'esecuzione di un secondo ECG ed una seconda determinazione dei marcatori biochimici di danno miocardico (Troponina) a distanza solitamente di 4-8 ore dalla prima osservazione.

Durante questa fase di osservazione il paziente deve essere tenuto a riposo a letto, possibilmente in ambiente con monitoraggio ECG per ischemia ed aritmie soprattutto quanto è presente dolore toracico in atto.

Le opzioni terapeutiche si fondano sulle evidenze di numerosi trial clinici e metanalisi e comprendono 5 classi di trattamenti:

1. farmaci antiischemici
2. farmaci antitrombinici
3. agenti antiplastrinici
4. fibrinolitici
5. rivascolarizzazione coronarica.

### **Farmaci anti-ischemici**

Queste terapie agiscono o riducendo il consumo di ossigeno miocardico o inducendo una vasodilatazione e devono essere utilizzati anche nei pazienti a basso rischio.

Sebbene non esistano studi randomizzati e controllati con placebo che abbiano confermato i benefici di questa classe di farmaci, i nitrati (sublinguali e successivamente endovenosi) possono essere somministrati per il trattamento del dolore eventualmente associati anche ad antidolorifici maggiori (morfina). I nitrati sono controindicati nei pazienti che hanno assunto delle ultime 24 ore sildenafil o altri inibitori delle fosfodiesterasi.

In assenza di controindicazioni, è fortemente indicato il trattamento con beta-bloccanti (metoprololo, propranololo, etc.) eventualmente da iniziarsi anche per via endovenosa seguita dalla somministrazione orale. Una metanalisi (3) ha evidenziato che l'uso dei

beta-bloccanti è associato ad una riduzione del 13% del rischio relativo di progressione ad infarto.

Qualora il beta-bloccante sia controindicato ed esista il sospetto di persistente ischemia, è possibile utilizzare, una volta esclusa una severa disfunzione ventricolare sinistra, i ca-antagonisti non diidropiridinici quali verapamil o diltiazem. In caso di sospetta ischemia persistente ed ipertensione arteriosa resistente al trattamento con nitrati e beta-bloccanti, i ca-antagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione (amlodipina, felodipina) possono essere utilizzati preferibilmente in associazione al beta-bloccante. I ca-antagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione (nifedipina) sono sconsigliati (4-5).

Per l'ipertensione resistente si potranno utilizzare anche gli ACE-i. Gli ACE-i risultano ovviamente indicati nelle sindrome coronarica acuta anche in pazienti ad alto rischio quali quelli con insufficienza cardiaca e diabete.

#### **Farmaci antitrombinici**

La trombosi intra-coronarica svolge un ruolo fondamentale nelle sindromi coronariche acute. I trombi sono formati da fibrina e piastrine. La formazione del trombo può essere ridotta e se ne può facilitare la dissoluzione tramite:

- farmaci che inibiscano la trombina in modo diretto (irudina) o indiretto (eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare)
- agenti antiplastrinici
- fibrinolitici

Nei pazienti a basso rischio è indicata la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) durante il periodo di osservazione in attesa di una seconda determinazione della troponina e di controllo ECG. Qualora questi accertamenti risultino negativi il farmaco potrà essere sospeso.

Le evidenze a favore di un beneficio della terapia con eparina non frazionata nelle sindrome coronarica acuta sono piuttosto modeste soprattutto nei pazienti che già assumano aspirina (6,7). Tuttavia precedenti linee-guida ne raccomandavano l'utilizzo. Studi recenti (8,9) hanno dimostrato che le LMWH ed in particolare enoxaparina sono superiori all'eparina non frazionata in termini di endpoint combinato (decesso/IM/angina ricorrente). Il beneficio si realizzerebbe però nei pa-

zienti ad alto rischio (es. Troponina positivi). Si può pertanto concludere che, una volta esclusa, con ripetuta determinazione della troponina, l'esistenza di una condizione di alto rischio, la LMWH può essere sospesa.

Gli inibitori diretti della trombina (irudine) per quanto studiati estensivamente nelle sindromi coronariche acute (10,11) non hanno dimostrati vantaggi significativa sull'eparina e risultano indicati solo nei pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

#### **Farmaci antiplastrinici**

Una dose di 75-150 mg di aspirina è raccomandata per tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta indipendentemente dal loro livello di rischio.

L'acido acetilsalicilico inibisce la cicloossigenasi I e blocca la formazione di trombossano A2. Diversi studi e metanalisi hanno dimostrato in maniera concordante il ruolo benefico nella prevenzione dei decessi e degli IMA (6,12,13). L'aspirina andrebbe somministrata il prima possibile e proseguita a lungo termine in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta che non abbiano controindicazioni.

Recentemente nuove evidenze nella terapia antiplastrinica delle sindrome coronarica acuta si sono aggiunte riguardanti una tienopiridina (inibitori dell'ADP) derivata dalla ticlopidina: il clopidogrel. Questa farmaco rappresenta un significativo avanzamento rispetto alla ticlopidina in termini di tollerabilità e rapidità di azione. La ticlopidina era stata utilizzata negli anni '80 come alternativa all'aspirina nelle sindrome coronarica acuta con interessanti risultati (14). Tuttavia la tollerabilità della ticlopidina si è rivelata non ottimale. Il clopidogrel è stato utilizzato in associazione all'aspirina in uno studio di ampie dimensioni (studio CURE) con risultati molto favorevoli (15). Dopo una dose di carico di 300 mg il clopidogrel è stato somministrato alla dose di 75 mg/die per un periodo medio di 9 mesi. L'end-point combinato primario (decesso/IM/ictus) dello studio è risultato significativamente ridotto nel gruppo clopidogrel (9.3% vs 11.4% nel gruppo di controllo). Il trattamento con clopidogrel si è associato ad un aumento sia dei sanguinamenti maggiori che minori. A causa del rischio emorragico il clopidogrel viene sconsigliato nei pazienti per i quali si preveda un

intervento chirurgico di rivascolarizzazione entro 5-7 giorni.

Sulla base di risultati di questo studio la dose raccomandata di aspirina da utilizzare in associazione di clopidogrel non dovrebbe superare i 100 mg/die. E' interessante notare, ai fini di questa relazione, che il beneficio indotto dall'uso del clopidogrel, diversamente da altri tipi di trattamento, si è osservato anche e soprattutto nei pazienti a basso rischio. Le linee-guida indicano pertanto di utilizzare, il più precocemente possibile, nei pazienti a basso rischio, il clopidogrel (dose di carico di 300 mg/die seguita da 75 mg/die) in associazione all'aspirina (massimo 100 mg/die) per almeno 9 mesi. Il clopidogrel è inoltre indicati anche per i pazienti che non possono assumere aspirina.

Gli inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa sono una classe di farmaci che comprendono almeno 4 molecole per l'uso parenterale che hanno fornito interessanti risultati nei pazienti con sindrome coronarica acuta (16). Altri inibitori GP IIb/IIIa per uso orale, pur estensivamente studiati nelle sindrome coronarica acuta (17), non sono attualmente utilizzati a causa dei deludenti risultati (modesto ma significativo incremento delle mortalità).

Gli inibitori GP IIb/IIIa per uso parenterale (abciximab, eptifibatide, tirofiban, lamifiban) sono oggi raccomandati nei pazienti ad alto rischio e specialmente nei pazienti nei quali sia pianificato un intervento percutaneo di rivascolarizzazione coronarica (18-20). Si deve segnalare che nei pazienti con troponina negativa o nei pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione non è stato osservato alcun beneficio dall'uso di questi farmaci (21,22). A causa anche dei potenziali rischi emorragici e dell'elevato costo gli inibitori GP IIb/IIIa non sono quindi indicati nei pazienti a basso rischio.

### **Fibrinolitici**

Diversamente da quanto evidenziatosi nelle sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento di ST, dove i fibrinolitici si sono dimostrati in grado di ridurre l'entità dei trombi coronarici e di migliorare la sopravvivenza, nelle sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento di ST numerosi studi hanno concordemente osservato un effetto dannoso dall'uso dei diversi fibrinolitici (streptochi-

nasi, APSAK, urochinasi, r-TPA) che rappresentano pertanto un trattamento non raccomandato tanto nei pazienti a basso che ad alto rischio (23,24).

### **Rivascolarizzazione coronarica**

L'utilizzo di procedure chirurgiche o interventistiche percutanee è finalizzato al trattamento di forme di ischemia ricorrente refrattaria e per evitare la progressione ad infarto miocardico o decesso. Le indicazioni ai diversi tipi di rivascolarizzazione dipendono essenzialmente dall'estensione e delle caratteristiche angiografiche delle lesioni identificate tramite la coronarografia.

Sia le procedure chirurgiche che quelle interventistiche percutanee hanno avuto negli ultimi anni così notevoli progressi che si è riproposto il dibattito, che già pareva concluso a vantaggio della strategia conservativa negli anni '90 (25-27), tra l'utilità di una strategia invasiva precoce (coronarografia entro 24-48 ore per tutti) versus una strategia conservativa (coronarografia solo per i pazienti con ischemia ricorrente spontanea o inducibile).

I risultati di 3 recenti trial (FRISC II e TACTICS-TIMI 18, RITA-3) hanno evidenziato con chiarezza che nei pazienti ad alto rischio una strategia invasiva precoce determina una significativa riduzione dell'endpoint combinato (morte/IM/recidiva di sindrome coronarica acuta) sia a breve che a medio termine (28-30). E' ancora interessante notare che i pazienti che sono definiti a basso rischio sulla base della negatività dei valori di troponina, non hanno giovamento dalla strategia invasiva precoce (31,32).

In definitiva, allo stato attuale delle conoscenze, sebbene una strategia precocemente invasiva possa essere considerata un approccio preferibile per la maggioranza dei pazienti con sindrome coronarica acuta, i pazienti a basso rischio possono essere gestiti correttamente, nella fase precoce, anche con un approccio conservativo soprattutto in quei centri dove non sia immediatamente disponibile coronarografia e rivascolarizzazione.

### **Gestione successiva dei pazienti a basso rischio**

Ove non si sia comunque proceduto ad una coronarografia precoce, il paziente con sindrome coronarica acuta a basso rischio dovrebbe essere sottoposto ad uno stress test entro 12-24 ore dalla cessazione dei sintomi.

Lo scopo di questo test è certamente quello di confermare o porre diagnosi di malattia coronarica ma anche quello di valutare il rischio di eventi futuri. L'evidenza di ischemia inducibile, soprattutto se a bassa soglia o associata a segni di disfunzione ventricolare sinistra, rappresenta una indicazione all'esecuzione della coronarografia.

Quando eseguibile ed interpretabile (assenza di ECG basale alterato), il test ergometrico rappresenta l'esame di prima scelta. I pazienti già classificati a basso rischio che presentino un ECG da sforzo negativo possono essere dimessi precocemente e gestiti quindi con percorsi ambulatoriali. Qualora l'ECG da sforzo non sia eseguibile o interpretabile si ricorrerà, secondo l'esperienza e la disponibilità del centro a stress farmacologici associati a tecniche di imaging come l'ecocardiografia o la scintigrafia miocardica di perfusione.

#### **Dimissione ospedaliera e gestione del follow-up ambulatoriale**

Il paziente a basso rischio dopo l'esecuzione di uno stress test che confermi la condizioni di basso rischio può essere dimesso precocemente ed avviato al follow-up ambulatoriale. Poiché il rischio di eventi (morte, recidiva di sindrome coronarica acuta) è massimo nei primi mesi dopo l'evento acuto è necessario che in questo periodo si concentrino i controlli e le misure di prevenzione secondaria.

E' importante che alla dimissione il paziente sia adeguatamente informato sulla sua malattia (consigliate istruzioni scritte) e, ove possibile, inserito in un programma di riabilitazione cardiologica, anche ambulatoriale, generalmente molto utile con migliorare l'aderenza del paziente alle prescrizioni farmacologiche e alle modifiche dello stile vita che si rendono necessarie.

Le terapie che si sono dimostrate utili durante la degenza per controllare l'ischemia vengono continuate dopo la dimissione. In particolare risultano indicati:

- aspirina alla dose di 75-100 mg/die a tempo indeterminato
- clopidogrel (75 mg/die) per almeno 9 mesi
- beta-bloccanti in assenza di controindicazioni

- inibitori della HMG-CoA reduttasi (+ dieta) nei pazienti con colesterolemia LDL > 130 mg/dl o > 100 mg/dl dopo dieta, prescrittibili precocemente già alla dimissione (33-35)

- nitroderivati a pronta azione in caso di sintomi sospetti per ischemia miocardica

Gli ACE-i sono indicati per pazienti ad alto rischio (scompenso cardiaco, diabete, disfunzione ventricolare sinistra) ma è probabile che lo diventino (nelle prossime linee-guida) anche per i pazienti a basso rischio come suggerito dai risultati dello studio EUROPA (36).

Le modifiche allo stile di vita che devono essere perseguite, eventualmente tramite uno specifico percorso riabilitativo, comprendono:

- cessazione dell'abitudine al fumo
- raggiungimento e mantenimento del peso corporeo ideale
- esercizio fisico regolare (giornaliero ove possibile)
- dieta adeguata

Gli obiettivi terapeutici per quanto riguarda il controllo dei fattori di rischio coronarico sono comuni per i pazienti a basso ed alto rischio; in particolare vanno ricordati:

colesterolemia LDL < 100 mg/dl

pressione arteriosa < 130/85 mmHg.

#### **Indicazioni riassuntive**

I pazienti con sindrome coronarica acuta a basso rischio alla stratificazione precoce comprendono i pazienti senza dolore toracico ricorrente, con ECG normale o sole modificazioni dell'onda T (negativa o piatta) e troponina negativa. In questi pazienti è necessario ripetere ECG e troponina entro 6-12 ore.

Se queste indagini risultano ancora negative, l'eparina può essere sospesa mentre aspirina, beta-bloccanti e nitrati vanno continuati. Va somministrato anche clodipogrel. A distanza di 12-24 ore dalla cessazione di sintomi può essere eseguito uno stress test e sulla base di suoi risultati il paziente può essere dimesso o avviato a coronarografia. E' comunque indispensabile una gestione aggressiva di fattori di rischio, la cessazione del fumo, l'esercizio fisico regolare. Aspirina (associata a clopidogrel per 9 mesi), beta-bloccanti e statine vanno continuati nel corso del follow-up.

## Bibliografia

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with un-stable 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). 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
3. 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.
4. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Cairns JA, Singer J, Gent M et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239-46.
14. 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.
15. 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 (CURE trial). *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
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. 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.

18. 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.
19. 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.
20. PARAGON-B investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated IV Lamifiban for acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 316–21.
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. The 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. *Circulation* 1994;89:1545–56.
26. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643–50.
27. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785–92.
28. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708–15.
29. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–87.
30. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al, Randomized Intervention Trial of unstable Angina investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA-3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743–51.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–6.
35. 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.
36. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362:782-8