

ASPECTE ACTUALE ÎN TRATAMENTUL ANGINEI INSTABILE

L. Gherasim*

Angina instabilă, definită ca o formă de cardiopatie ischemică cu manifestări clinice de angină pectorală specială și elemente de explorare care obiectivează ischemia miocardică și exclud necroza. (ECG, scintigrafie miocardică etc), constituie un subiect de permanentă reevaluare fiziopatologică, de explorare și atitudine terapeutică. La această reevaluare au contribuit în primul rând cercetările clinice și ulterior datele de explorare neinvazivă, angiografia coronară și studiile morfologice.

Angina instabilă (AI) este o situație clinică frecventă, care impune un diagnostic precis și internarea de urgență într-o unitate coronariană. În multe țări, aproape 1/3 din cazurile internate în unitățile coronariene sunt angine instabile, care au nevoie de un diagnostic precis și o terapie diferențiată. Între 25% și aproape 40% din infarctele miocardice (IM) acute sunt precedate de o AI sub diversele sale forme clinice și aproximativ 10% din AI evoluează în scurt timp (ore, zile sau 1-2 săptămâni) spre IM acut sau spre moarte subită. Această evoluție nefavorabilă de la AI spre IM ac, sau moarte subită poate fi în mare măsură oprită, dacă AI este recunoscută și corect tratată. Atitudinea terapeutică actuală în AI se bazează pe informațiile precise pe care le-au adus studiile morfologice și cercetările de fiziopatologie a sindroamelor ischemice acute, în care AI este un component important.

I. PATOLOGIA AI

În angina pectorală (AP) stabilă, care se produce în general în timpul efortului sau în condiții emoționale (psihice) deosebite, creșterea frecvenței cardiace, a tensiunii parietale sau a contractibilității miocardice au drept rezultat creșterea necesităților miocardice de oxigen (MVO_2). Acestea nu pot fi satisfăcute de o creștere corespunzătoare a fluxului coronar din cauza stenozei coronare fixe; consecința imediată este dezechilibrul aport / necesități și ischemia miocardică (Fig.1). Spre deosebire de această situație, în AI majoritatea episoadelor ischemice - dureroase sau asimptomatice - se produc în repaus, fără o creștere prealabilă a determinanților MVO_2 , deși secundar ischemiei

pot apare creșterea frecvenței cardiace și a TA. Episoadele ischemice se produc la majoritatea pacienților cu AI prin reducerea tranzitorie a fluxului coronar.

Studiile morfologice, coronarografice și de angioscopie coronară au demonstrat că reducerea tranzitorie a fluxului coronar în AI, rezultă din interacțiunea dintre stenoza coronară fixă și factorii dinamici coronarieni, declanșați de fisura plăcii de aterom. (Tabel I). Astfel, tipul și extensia leziunilor coronare în AI (număr de vase cu stenoze "critice", diametrul minim și/sau lungimea stenozei, structura plăcilor fibrolipidice, caracterul predominant excentric al stenzelor etc) sunt asemănătoare sau cu diferențe relativ mici față de AP stabilă. Elementele caracteristice care deosebesc AI de AP stabilă sunt fisuriile - rupturile întâlnite la nivelul plăcilor de aterom și trombozele și eventual hemoragiile la nivelul plăcii fisurate. Aceste fenomene se întâlnesc de excepție în AP stabilă, dar sunt aproape constante în AI și în IM acut.

Tabel 1. FIZIOPATOLOGIA AI

Interacțiune între:

I. Stenoza coronară fixă
Placă fisurată

și

II. Obstrucția coronară dinamică

1. Vasoconstricție și alterarea mec. vasodilatatorii
2. Agregare plachetară
3. Trombus (plachetar și fibrinocruoric)

Fisura plăcii de aterom conduce la apariția unor fenomene dinamice de obstrucție coronară, a căror amploare și durată poate fi extrem de variată, explicând heterogenitatea manifestărilor clinice, patofiziologice, angiografice și terapeutice din AI.

Trei factori dinamici importanți sunt implicați în obstrucția coronară tranzitorie din AI: a) vasoconstricția

*Prof. Dr. Leonida Gherasim - Clinica Medicală III, Spitalul Universitar București

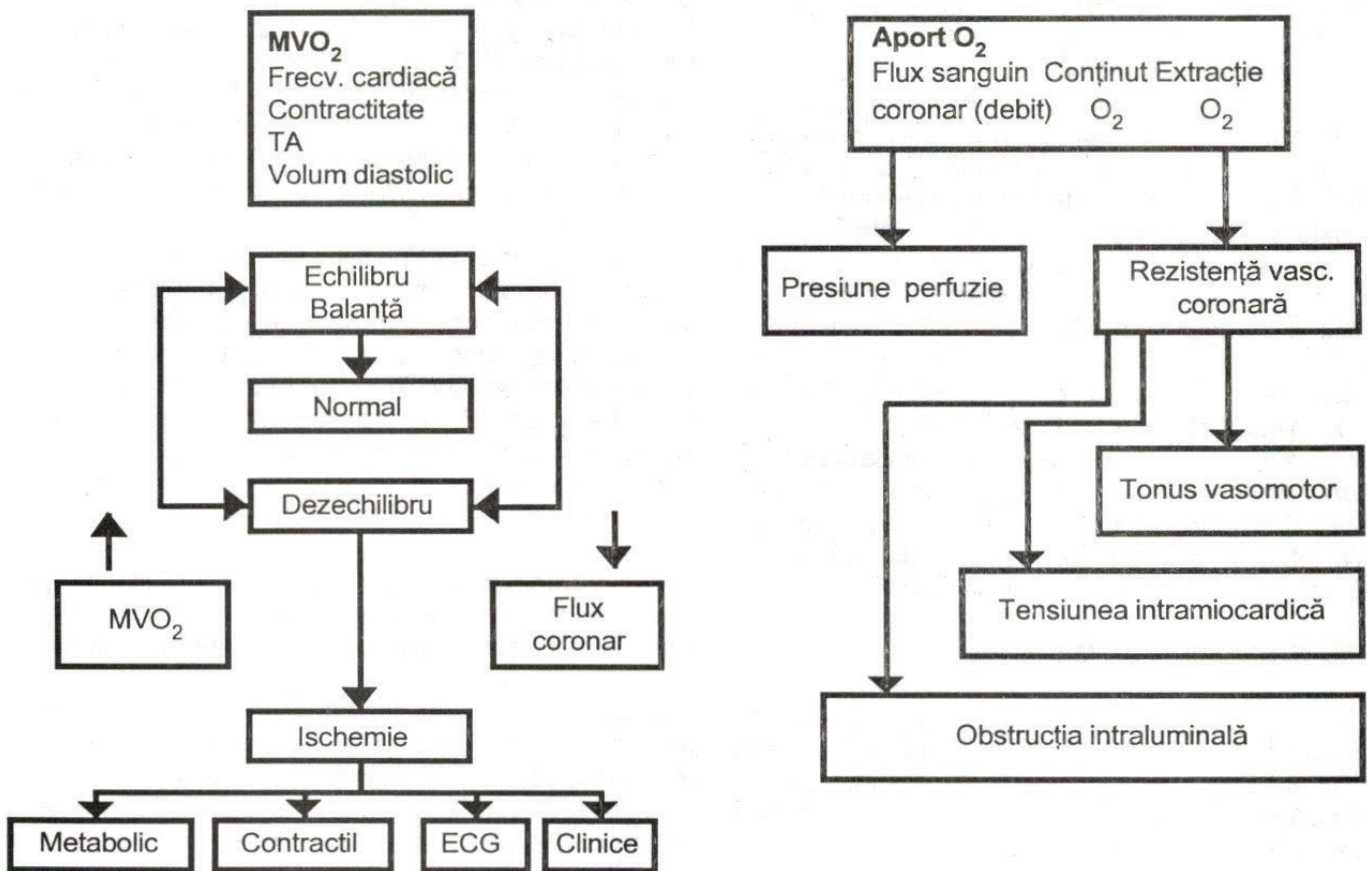


Fig.1.: PATOGENEZA ISCHEMIEI MIOCARDICE ACUTE

(după P.K.Shah)

mediată umoral și alterarea mecanismelor vasodilatatoare coronare, prin disfuncție - leziune endotelială; b) agregarea plachetară intermitentă; c) tromboza intraluminală (plachetară, fibrinocruorică). Rolul trombozei coronare incomplete în producerea AI este obiectivat de studiile morfologice, angiografice și angioscopice, care au demonstrat existența trombozei. Acestea au fost semnalate atunci când angiografia a fost efectuată imediat după ultimul episod de AI, și nu la distanță (zile). Probe indirecte privind rolul trombozei coronare (incomplete), au fost, de asemenea, aduse de nivelele crescute serice și urinare, ale fibrinopeptidului A - marker al fibrinoformării - de efectele benefice ale terapiei anticoagulante (și în unele cazuri ale terapiei trombolitice), precum și de frecvența progresiune către IM acut, consecință a unei ocluzii coronare prelungite prin trombus intraluminal.

II. TRATAMENTUL AI. PROBLEME GENERALE

Tratamentul AI a suferit modificări substanțiale în ultimii ani determinate în principal de cunoașterea factorilor fiziopatologici care stau la baza afecțiunii: factori reversibili în raport cu placa de aterom "instabilă" și factori nereversibili, stenoza coronară. Experiența vastă obținută în unitățile coronariene și trialurile largi terapeutice din AI, au conturat cu relativă precizie atitudinea terapeutică de urmat. Se consideră, astfel, că tratamentul AI trebuie să fie urgent, specializat și cu posibile schimbări de decizii, de la un tratament medical, relativ codificat, la o terapie agresivă de revascularizare.

Obiectivele tratamentului sunt: 1) abolirea episoadelor

de ischemie miocardică (dureroase sau silențioase), 2) prevenirea dezvoltării IM acut și a decesului (adesea subit), 3) controlul și eliminarea factorilor de risc, în vederea ameliorării prognosticului pe termen lung. Aceste obiective pot fi realizate prin măsuri medicale, de cardiologie intervențională sau chirurgicale.

Bolnavii cu diagnosticul clinic de AI trebuie internați inițial într-o unitate coronariană, supravegheați și tratați ca pentru infarct miocardic iminent. Repausul la pat, prinderea unei linii venoase sigure în vederea administrării drogurilor, monitorizarea ECG și a TA, eventual administrare de O₂ - dacă durerile coronariene sunt subintrante sau există hipoxemie de altă cauză - tratamentul anxietății și al stresului psihoemoțional (Diazepam ș.a.) sunt măsuri imediate și eficiente. Dacă durerile anginoase sunt mai intense, se pot administra doze mici de morfină i.v. (2-4 mg la 15-30 minute) sau alte analgezice. Este necesar de la început să se facă o evaluare diagnostică rapidă în vederea excluderii IM acut și a identificării unor condiții patologice care pot fi responsabile de creșterea MVO₂ (anemie, infecție, febră, tahiaritmii, hipoxemie de cauză respiratorie etc) și care trebuie tratate prin măsuri specifice.

III. TRATAMENTUL MEDICAL

Tratamentul medical folosește medicație antiischemică, medicație anticoagulantă și/sau antiplachetară și discutabil, medicație trombolitică. De obicei se folosesc 2-3 grupe de medicamente, în diverse asociații și excepțional, monoterapie.

Nitrații, sub diverse forme, reprezintă medicația de bază și inițială în AI. Ei previn recurența durerii și a ischemiei dureroase, ameliorează funcția ventriculară regională și globală și foarte probabil previn constituirea

necrozei miocardice. Se începe de regulă cu administrarea de nitroglicerină în perfuzie, în doze începând cu 10 mcg/minut, care se pot crește până la 100-120 mcg/min. Ritmul perfuziei trebuie astfel adaptat încât TA să nu scadă sub 100-110 mm Hg și frecvența cardiacă să nu crească peste 100/min. După 24-36 ore, se trece la administrarea de nitroglicerină transdermică (5-10 mg, de 1-2 ori pe zi) sau de nitrați cu acțiune prelungită (isosorbit mononitrat sau dinitrat de isosorbit 4-80-120mg/zi). Durata tratamentului cu nitrați este de minimum câteva săptămâni sau până la stabilizarea manifestărilor ischemice.

Două probleme speciale le ridică tratamentul cu nitrați: a) este de preferat ca pentru administrarea în perfuzie i.v. a nitroglicerinei, să nu se folosească pungi de plastic, întrucât drogul este în parte absorbit de plastic, reducându-se astfel eficiența sa; b) toleranța la nitrați se dezvoltă rapid (la 24 de ore de administrare i.v. sau per orală continuă). Aceasta impune administrarea discontinuă per os a nitraților și asocierea cu altă medicație antiischemică.

Betablocantele, larg utilizate în AP stabilă, prin efectul lor de reducere a MVO₂, sunt privite mai nuanțat în AI. Reținerile rezultă din faptul că în unele tipuri de AI, cu dureri de repaus, intervine coronarospasmul (de ex. în angina Prinzmetal), care poate fi accentuat de betablocante; de asemenea, în AI, majoritatea episoadelor de ischemie miocardică nu sunt precedate de creșterea TA și a frecvenței cardiace și deci a MVO₂, fenomene care pot fi atenuate de betablocante. Cu toate aceste limite, după excluderea cazurilor contraindicate (prin boală cardiacă sau extracardiacă), betablocantele sunt extrem de utile în AI, în special în asociație cu nitrați sau/și blocante de calciu. Se pot întrebuința: propranolol (80-120 mg/zi), metoprolol (100-200 mg/zi), atenolol (100-200 mg/zi), acebutolol (400-

TABEL II.
TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ANGINEI INSTABILE (după Rutherford J.D. 1993)

Drog	Reduce mortalitatea	Previne IM acut	Reduce angina	Dezavantaje
Aspirina	+++	+++	-	Sângerare
Heparina	-	+++	++	Sângerare, trombocitopenie
Nitrați	-	+	+++	Toleranță, hipotensiune
Betablocante	-	+	+++	Bronhoconstricție, Bloc AV, inotrop negativ
Antag. de calciu	-	-	+++	Hipotensiune, Bloc AV, inotrop negativ, tahicardie
Trat. trombolitic	-	-	+	Sângerare

600 mg/zi) sau orice alt betablocant selectiv sau neselectiv, cu excluderea celor cu acțiune parțial antagonistă.

De obicei nu se folosesc betablocante în administrare IV, ca în unele cazuri de IM acut. Dozele folosite trebuie să scadă frecvența cardiacă între 50-60/minut. Betablocantele sunt indicate în special în AI cu tahicardie sinusală prin stare hiper-adrenergică (dar nu prin insuficiență ventriculară stângă), în AI asociată cu HTA sau cu tahiaritmii care răspund la această clasă de droguri. La bolnavii la care AI s-a dezvoltat sub tratament cronic cu betablocante, acestea nu vor fi întrerupte, existând riscul fenomenului de rebound.

În ultimul timp esmololul - betablocant cu acțiune de scurtă durată - s-a arătat a fi eficient și util la bolnavii cu ischemie miocardică acută și moderată disfuncție ventriculară. Sub tratament cu esmolol, TA, frecvența cardiacă și dubluprodusul scad rapid, reducându-se MVO_2 . Efectele sale hemodinamice dispar rapid după întreruperea administrării sale (timp de înjumătățire 9 minute), condiție utilă într-o situație limită de contraindicații la betablocante.

Eficiența betablocantelor, în asociație cu nitrați și/sau blocante de calciu este relativ bună și se exprimă în primul rând prin reducerea episoadelor ischemice (simptomatice sau silențioase) și prin ameliorarea condițiilor hemodinamice.

Blocantele de calciu reprezintă a treia linie de medicație în AI, mai ales în asociație cu betablocante și/sau nitrați. Folosirea blocanților de calciu ca monoterapie reprezintă o situație rară: de elecție în angina variantă (Prinzmetal). Sunt larg folosite verapamilul, diltiazemul, nifedipina cu eficacitate aproximativ similară dar se pare mai bună a diltiazemului în angina pectorală precoce din infarct. Nifedipina, în monoterapie, uneori agravează durerile anginoase - probabil prin fenomen de furt. Blocantele de calciu folosite singure în AI, nu previn IM acut ca și reducerea mortalității (Tabel II).

De regulă, blocantele de calciu se folosesc în asociație cu betablocante și/sau nitrați. Eficiența nifedipinei (30-60 mg/zi), a diltiazemului (180-240 mg/zi) a verapamilului (160-320 mg/zi) par a avea o eficacitate similară.

Alegerea se face în raport cu condiția individuală a bolnavului (existența aritmiilor, HTA, disfuncție ventriculară), evitându-se cumularul efectelor negative pe inotropism și conducere AV, când acestea sunt asociate cu betablocante. Asociația verapamil+betablocante este formal contraindicată, dar celelalte asociații sunt posibile sub supraveghere medicală.

În formele severe de AI, cu ischemie recurentă, asociația nitroglicerina i.v. + betablocant + blocant de calciu (nifedipină) reduce episoadele ischemice (simptomatice sau asimptomatice) și necesitățile de chirurgie coronară de urgență.

Antiagregante - plachetare și anticoagulante.

Baza teoretică a folosirii terapiei antiagregante plachetare și/sau anticoagulante în AI, o constituie datele

angiografice, angioscopice și patologice privitoare la patogenia AI: fisura sau ruptura plăcii de aterom, adeziunea și agregarea plachetară, constituirea unui trombus incomplet obstructiv.

Aspirina este drogul cu acțiune antiplachetară cel mai larg folosit în AI. Ea blochează ireversibil ciclooxygenaza, prevenind formarea de TxA_2 și inhibă parțial agregarea produsă de ADP, collagen, trombină. În studii clasice (studiu canadian, Veteran Administration), aspirina în doze de 325 mg/zi, a redus cu până la 50% riscul de deces, prin infarct miocardic sau de evenimente ischemice recurente. Pe baza acestor date, aspirina a căpătat un loc de neînlocuit în tratamentul AI, - în fază acută - fie singură, fie în asociație cu heparina. Durata tratamentului este similară cu cea din AP stabilă (1-2 ani). Ticlopidina, medicament cu acțiune antiagregantă plachetară, în doze de 250 mg X 2 ori pe zi, pare a avea o eficacitate similară cu aspirina în AI.

Heparina, agent antitrombotic foarte potent, este larg indicată în AI, alături de medicația antiischemică. Ea acționează prin formarea unui complex de antitrombină III, care apoi inhibă nu numai trombina, dar și alte proteaze (factorii XIIa, XIa, IXa și Xa). Majoritatea studiilor riguroase au demonstrat eficacitatea heparinei, în doze anticoagulante, în AI. Tratamentul trebuie să înceapă imediat după internarea în spital, cu doze și metode de control similar ca în IM ac. Durata tratamentului este în medie de două săptămâni, în orice caz, până la stabilizarea anginei. Heparina se poate asocia de la început cu aspirină sau aspirina se administrează după încetarea heparinoterapiei. Tratamentul anticoagulant va fi continuat minimum trei săptămâni, cu antivitamină K.

Terapia trombolitică a fost recomandată de unii autori în tratamentul AI, având în vedere rolul important al trombozei coronare în patogenia afecțiunii. Studiile efectuate până în prezent sunt neconvingătoare în rezultate, în special privind descreșterea episoadelor ischemice și a constituirii IM ac. Rezultatele prin terapie trombolitică generală nu par mai bune decât prin anticoagulante și aspirină, în condițiile unui risc hemoragic superior. Reținerile privind indicarea terapiei trombolitice au și baze teroretice solide. Astfel, în AI, tromboza coronară este aproape totdeauna incompletă, adesea intramurală sau instabilă. Mulți trombi sunt numai plachetari, intramurali, cu vasoconstricție importantă și, de asemenea, mulți sunt structurați, în straturi de diferite vârste. Aceste condiții sunt diferite de tromboza coronară completă, recentă, cu cheag roșu, întâlnite în IM acut și unde eficiența trombolizei este de înțeles.

Tratamentul farmacologic (Tabel III) urgent, efectuat "în trepte", cu multiple medicamente, realizează rapid dispariția durerilor și a episoadelor ischemice, iar 70-80% din pacienți devin asimptomatici după maximum 48 ore. Mortalitatea în această perioadă este sub 3%. Pentru

astfel de pacienți riscul infarctului este mic și atitudinea terapeutică ulterioară trebuie să se bazeze pe aceleași principii ca în angina pectorală stabilă. Mobilizarea bolnavilor este permisă, după excluderea IM acut.

Tabel III. Tratamentul farmacologic optim pentru AI

**Internare în unitate coronariană, repaus la pat, sedare
Tratamentul factorilor precipitanți**
(HTA, anemie, hipoxemie, tahiaritmii)

**Medicație cu efect principal antiischemic, introdusă
progresiv, "în trepte", în corelație cu factorii individuali**

- Nitrați (i.v. apoi p.o.)
- Blocanți de calciu
- Betablocante, cu realizarea unei frecvențe cardiace sub 60/minut
- Tratament anticoagulant (heparină) și / sau antiagregant plachetar (aspirină)

Bolnavii la care tratamentul medical intensiv nu reușește să stopeze episoadele ischemice în 48-72 ore, trebuie reevaluați sub aspect diagnostic și terapeutic, prin angiografie coronară și eventual proceduri de revascularizare miocardică. Peste limita de 48-72 ore, tratamentul medical poate fi continuat la pacienții vârstnici, cu insuficiență cardiacă sau cu alte elemente de risc individual.

Coronarografia și ventriculografia, alături de datele clinice (istoric de IM sau AP veche) și electrocardiografice, permit identificarea unor subgrupe de bolnavi cu AI, cu diferite opțiuni terapeutice (Tabel IV).

Tabel IV. Opțiuni terapeutice în AI, după evaluare neinvazivă și invazivă

Tratament medical

- AI cu coronare normale (aprox. 10% din bolnavi)
- Bolnavi cu afectare coronară difuză distală
- AI cu evoluție favorabilă (clinic și ECG) sub tratament medical care la teste neinvazive arată ischemie moderată

Angioplastie coronară

AI cu boală univasculară (fără afectare de trunchi arterial coronarian stâng) sau bivasculară, cu leziuni proximale dilatabile.

Funcție ventriculară normală

Pontaj (by pass) aortocoronarian

AI cu stenoză critică a trunchiului arterei coronare stângi
Boală coronară trivasculară sau multivasculară
Disfuncție ventriculară stângă și boală multivasculară
Antecedente de IM, cu modificări ischemice severe în episoadele ischemice sau la proba de efort

Eșecurile angioplastiei

La bolnavii care necesită revascularizare, angioplastia coronară (PTCA) sau by pass-ul aortocoronarian (BAC) se pot realiza în urgență, (la câteva zile de la eșuarea terapiei medicale) și când bolnavul este stabilizat hemodinamic. Decizia unei terapii agresive va fi luată în consult cardiolog - exploraționist - chirurg.

IV. Tratamentul de revascularizare.

Angioplastia coronară, prin lărgirea lumenului arterei coronare stenozate, conduce la dispariția (reducerea) rapidă a ischemiei miocardice și previne progresia spre ocluzie completă la bolnavii cu AI, corect selectați. Riscul procedurii este mic, cu o mortalitate în spital sub 1%, dar o incidență a IM acut de aprox. 10%. Riscul de obstrucție coronară acută în timpul angioplastiei este mai mare când procedura se realizează precoce, după debutul AI și este de asemenea mai mare decât în AP stabilă; acest risc este probabil legat de leziunea arterială preexistentă (placă de aterom complicată) și de prezența trombusului. La aprox. 10% din pacienți este necesară efectuarea unui BAC de urgență.

Principala limitare a angioplastiei pare a fi rata mai înaltă de restenozare, peste 30%, superioară față de cea întâlnită în AP stabilă. Cu toate acestea, APC realizează rezultate excelente pe termen lung în AI, în condițiile unei indicații corecte, la bolnavi cu eșecul terapiei medicale: 76-92% succes inițial de dilatare; dispariția durerilor la aproximativ 75%; supraviețuirea la 5 ani de aprox. 96%. Recurența anginei și incidența reinfarctării tardive sunt similare cu cele semnalate după PTCA în AP stabilă.

Chirurgia coronară (by pass aortocoronar) reprezintă în prezent tratamentul de elecție al bolnavilor cu AI, disfuncție ventriculară stângă ($FE \leq 40\%$) și boală coronară extensivă. Ea este eficace de asemenea la bolnavi la care PTCA nu se poate realiza sau a eșuat. BAC trebuie efectuate după stabilizarea hemodinamică a bolnavului, pentru că riscul operator (mortalitatea de aprox. 4%) este dublu în AP, iar IM perioperator apare la aprox. 10% din bolnavi. Riscul operator este însă și mai mare (mortalitate de aprox. 10%) la bolnavii cu angină precoce post IM, probabil din cauza disfuncției ventriculare. Cu toate aceste limitări și riscuri, tratamentul chirurgical este superior celui medical - pe termen lung - dovedindu-se indispensabil în cazurile corect selecționate. Pe termen lung (5 ani), peste 80% din bolnavi nu mai au dureri și mortalitatea anuală este similară cu cea din AP stabilă (3-4%).

În rezumat, tactica de tratament în AI are multiple variante. Pacienții cu AI trebuie să primească inițial o terapie farmacologică combinată, "în trepte", antiischemică și antitrombotică. Aceasta este eficace în majoritatea cazurilor. Dacă tratamentul medical "maximal" este ineficace

și episoadele ischemice persistă, după 48-72 ore trebuie realizată coronarografie precoce și eventual luată o decizie de revascularizare miocardică. Angioplastia este indicată dacă stenoza coronară este dilatabilă, boala este univasculară sau maxim bivasculară și dacă nu există disfuncție ventriculară. Bolnavii cu boală de trunchi coronar stâng sau cu boală multivasculară sau cu disfuncție ventriculară trebuie programați - relativ urgent - pentru chirurgie coronară. Tratamentul trombolitic în AI are indicații controversate și se aplică de excepție.

Rezumat

Angina instabilă (AI), formă de sindrom ischemic acut, se întâlnește cu frecvență crescută în unitățile coronariene, unde necesită evaluare rapidă și tratament urgent și diferențiat. Tulburările fiziopatologice din AI sunt legate de fisura plăcii de aterom coronar și de fenomenele dinamice consecutive: coronarospasmul, agregarea plachetară intermitentă și tromboza intraluminală parțială.

Tratamentul AI se bazează în mod esențial pe datele patofiziologice. El se efectuează cu mijloace farmacologice, de cardiologie intervențională sau de revascularizare chirurgicală. Sunt trecute în revistă indicațiile drogurilor antiischemice, antiagregante, plachetare și anticoagulante, în AI și criteriile care stau la baza tratamentului alternativ de revascularizare miocardică. Sunt prezentate de asemenea rezultatele și limitele terapiei farmacologice și de revascularizare.

Cuvinte cheie: angina instabilă, placa de aterom, tratament medical, revascularizare.

Abstract

The unstable angina (U.A.) - an acute ischemic syndrome - is very frequent in the cardiology intensive-care units, and it needs a rapid evaluation and a differentiate, urgent treatment.

The pathological troubles in U.A. are related to the cleft of the coronary atheroma and to the consecutive dynamic phenomena (the coronary spasm, the intermitent platelet agregation, the partial thrombosis of the lumen).

The treatment is essential based on the pathophysiological data and it is made with pharmacological means, interventional cardiological procedures and surgical re-vascularisation.

We mention the indications of antiischemic drugs, antiaggregation drugs and the anticoagulation treatment.

We present the criteria that the alternative miocardic revascularisation are based on (the surgical and the pharmacological ones).

Key words: unstable angina, atheroma, medical treatment, revascularisation.

Bibliografie (selectivă)

1. Braunwald E. Unstable Angina: A clasification Circulation 1989,40, 410
2. Charbonnier B., Bernadet P. et al. Frecvence de la thrombose coronaire et efficacite de la thrombolyse i.v. par rt-PA dans l'angor instabile. Etude multicentrique randomisee, double aveugle. Arch. Mal. Coeur 1992, 85: 147
3. Davies M.J., Thomas A.C. - Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic deaths and crescendo angina. Br. Heart J. 1985, 53, 363.
4. Grassman E.D. et al - Percutaneous transluminal coronary engioplasty for unstable angina (Abstract) Circulation 1993, 88, (sup.2) I-106
5. Gorlin R, Fuster V, Ambrose J.A. - Anatomic physiologic links between acute coronary syndromes. Circulation 1986, 74, 6
6. Gotlieb S.O, Flaherty J.T. - Medical therapy of unstable angina pectoris Cardiology Clinics 1991, 9, 89
7. Held P, Yusuf S, Furberg C. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina an overview. Br. Med. J. 1989, 299, 1187
8. Luchi R.J. et al: Principal investigators and their associates of Veterans Administration cooperative study Nr.28: Comparison of medical or surgical treatment for unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study. N. Engl. J. Med. 1987, 316, 977
9. Lukas M.A, Deutsch E, Laskey W.K. - Beneficial effect of heparin therapy on PTCA outcome in unstable angina. J.Am.Coll.Cardiol. 1988, 11, 132A
10. Oltrona L. et al. - A randomized trial on prolonged SK infusion with concomitant heparin administration in unstable angina pectoris (Abstract). Circulation 1993, 88 (supl.2), I-608
11. The Risk Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intra-venous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990, 340, 1421
12. Rutherford J.D. - Pharmacologic management of angina and acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1993, 72, 8, 160
13. Sharp.K. - Pathophysiology of unstable angina. Cardiology Clinics 1991, 9, 11
14. Sherman C.T, Litvack F, Grundfest W, et al: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. N. Engl. J. Med. 1986, 315, 913
15. Theroux P, Onimet H, McCaus J. et al: Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. N. Engl. J. Med. 1988, 319, 1105