

Bruk av statiner i sykehus etter hjerteinfarkt



Medisin
og vitenskap

Hensikten med studien var å registrere forskrivning av statiner under primærinnleggelse for akutt hjerteinfarkt og behandlingsintensiteten ved poliklinisk kontroll.

Det ble gjennomført en retrospektiv studie av pasienter under 70 år med akutt hjerteinfarkt som overlevde primærinnleggelsen i sykehus i perioden 1995–98.

Studien omfattet 473 pasienter, 76 % menn, med gjennomsnittsalder 57,4 år. Statinbehandling ble startet hos 55 % av pasientene under primærinnleggelsen. Økende kolesterolnivå (oddsratio (OR) 0,51 mmol/l, 95 % konfidensintervall (KI) 0,41–0,64 mmol/l) og reduksjon i alder (OR 1,60, 95 % KI 1,21–2,10) var signifikante prediktorer for statinforskrivning. Andelen pasienter der statinbehandling ble startet under primærinnleggelsen økte gradvis fra 42 % i 1995 til 91 % i 1998 blant pasienter med totalkolesterolnivå > 5,0 mmol/l ved innleggelsen. 54 % av statinbrukerne nådde behandlingsmålet ved poliklinisk kontroll 8–12 uker etter utskrivning.

Andelen statinbrukere har økt tilfredsstillende i perioden 1995–98, mens behandlingsintensiteten er utilfredsstillende i henhold til retningslinjer for kolesterolsenkende behandling for pasienter med akutt hjerteinfarkt.

Epidemiologiske studier har vist en sterk positiv assosiasjon mellom serumkonsentrasjon av totalkolesterol og forekomst av koronar hjertesykdom i befolkningen (1). I perioden 1994–98 er det publisert tre uavhengige sekundærpreventive studier hvor pasienter med stabil koronar hjertesykdom ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter, statiner (2–4). I disse studiene ble totalkolesterolnivået i serum redusert med 20–25 %, og det var en klar reduksjon i totalmortalitet og koronar mortalitet, samt koronar morbiditet.

En svensk-norsk ekspertgruppe anbefalte i 1995 statinbehandling til alle pasienter under 70 år med aterosklerotisk hjertesykdom når totalkolesterolnivået var over 5,5 mmol/l (5). Den europeiske kardiologi-

Ann Trude With Notø
Lisa Steffensen
Arne Nordøy
John-Bjarne Hansen
johnbh@fagmed.uit.no
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Tromsø
9038 Tromsø

Notø ATW, Steffensen L, Nordøy A, Hansen J-B.

Use of statins in hospital after acute myocardial infarction.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2467–71.

Background. The objective of this study was to register the frequency of statin prescription during the initial hospitalization for acute myocardial infarction and therapeutic intensity at follow-up.

Material and methods. A retrospective study among patients aged below 70 of both sexes with acute myocardial infarction, who survived the initial hospitalization at the University Hospital of Tromsø during 1995–1998.

Results. 473 patients with acute myocardial infarction, 76 % men, mean age 57.4 (range 33–70 yrs) were included. Statin treatment was started in 55 % of the patients within discharge from the hospital. Total cholesterol (odds ratio 0.51, 0.41–0.64; 95 % CI) and decreasing age (1.60, 1.21–2.10) were significant predictors for statin prescription. Statin treatment started during hospitalization increased gradually from 42 % in 1995 to 91 % in 1998 ($p < 0.001$) among patients with total cholesterol above 5.0 mmol/l at admission. 54 % of the statin users achieved the treatment goal at their first outpatient control 8–12 weeks after discharge.

Interpretation. The proportion of statin users has increased satisfactory during 1995–98, but the therapeutic intensity is unsatisfactory compared to guidelines for cholesterol-lowering treatment of patients with acute myocardial infarction.

foreningen har senere utarbeidet retningslinjer hvor det anbefales statinbehandling til pasienter med koronar hjertesykdom og totalkolesterol > 5,0 mmol/l eller LDL-kolesterol > 3,0 mmol/l etter livsstilsintervensjon (6). Til tross for god dokumentasjon har nasjonale (7, 8) og internasjonale (9, 10) registreringer av statinbruk blant koronarpatienter i klinisk praksis vist lav behandlingsfrekvens og utilfredsstillende intensitet. I en europeisk studie hvor man blant annet registrerte bruken av kolesterolsenkende medikamenter i ni europeiske land hos pasienter med etablert koronarsykdom, fant man at bare 32 % av pasientene fikk slik behand-

ling. Hele 48 % av dem som fikk kolesterol-senkende behandling, hadde fortsatt totalkolesterolnivå over 5,5 mmol/l (10). I en studie fra allmennpraksis i 1994–95 og 1996–97 fant Svilaas og medarbeidere (7) at henholdsvis 18 % og 55 % av pasientene med kjent koronar hjertesykdom og perifer aterosklerotisk sykdom fikk lipidsenkende medikasjon, og at hele 53 % av dem som fikk behandling, hadde totalkolesterolnivå over 5,5 mmol/l. I sykehuspraksis viste Krefting og medarbeidere (8) at statinbruken blant pasienter etter akutt hjerteinfarkt økte fra 4 % i 1994 til 40 % i 1996, mens 50 % av pasientene med totalkolesterolnivå over 5,5 mmol/l fikk statinbehandling. Statinbehandling ble startet under primærinnleggelsen, og det var bare 30 % av infarkt pasientene som fikk målt kolesterolnivået ved postinfarktkontrollen (8).

Hensikten med denne studien var å undersøke hvordan frekvensen av statinbruk og oppfølgingen av pasientene har utviklet seg ved medisinsk avdeling ved Regionsykehuset i Tromsø i perioden 1995–98.

Materiale og metode

Data ble innsamlet retrospektivt fra journalene til pasienter under 70 år innlagt i Regionsykehuset i Tromsø for akutt hjerteinfarkt i perioden 1.1. 1995–31.12. 1998. Det ble foretatt søk i pasientregisteret ved sykehuset, med bruk av søkediagnosen kode 410 akutt myokardinfarkt (ICD-9). Ved journalgjennomgangen ble pasienter ekskludert hvis man ikke kunne verifisere diagnosen akutt hjerteinfarkt ved transaminasestigning og/eller EKG-forandringer, hvis pasientene var overført fra lokalsykehus i tiden etter det akutte hjerteinfarkt for invasiv utredning og behandling, eller hvis pasientene døde ved ankomst til sykehuset eller under primærinnleggelsen. I tilfeller hvor en pasient var innlagt flere ganger i den aktuelle perioden for akutt hjerteinfarkt, ble første innleggelse definert som primærinnleggelsen og senere innleggelser som nye koronare hendelser. Tabell 1 viser at 697 pasienter ble identifisert i journalarkivet, mens 473 pasienter var tilgjengelig for videre studier etter eksklusjoner.

Opplysninger om de 473 pasientene ble hentet fra primærjournal, kurvepapirer og epikriser fra sykehusoppholdet, samt opplysninger fra «postinfarktkontrollen» ved medisinsk poliklinikk, vanligvis utført 8–12 uker etter primærinnleggelsen. Laboratorieresultater ble registrert fra databasen ved klinisk kjemisk avdeling. Følgende opplysninger om pasientene ble registrert: alder, kjønn, familiær belastning av hjertesykdom, tidligere hjertesykdom (angina pectoris og hjerteinfarkt), risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom, som diabetes (definert som medikamentelt behandlet diabetes), hypertensjon (definert som medikamentelt behandlet hypertensjon), perifer aterosklerotisk sykdom, røykevaner (ja/nei) og hvilke

Tabell 1 Pasienter under 70 år med diagnosen akutt hjerteinfarkt innlagt ved Regionsykehuset i Tromsø i perioden 1995–98

	Antall pasienter
Pasienter med diagnosen akutt hjerteinfarkt	697
Tilhørende annet sykehusområde	133
Død ved innkomst eller under oppholdet	60
Diagnosen ikke verifisert	30
Manglende journalopplysninger	1
Pasienter inkludert i studien	473

medikamenter pasientene brukte ved innleggelse, utskrivning og etter postinfarktkontrollen.

Puls, blodtrykk og totalkolesterolnivå fra innleggelsestidspunktet samt maksimalverdier av CK og ASAT under innleggelsen ble registrert. Det ble videre registrert om pasienten kom til postinfarktkontroll, og hvis ikke, hvorfor pasienten ikke hadde møtt til denne kontrollen (død, tilhørende annet sykehus, annet), eventuelle kolesterolmålinger ved kontrollen og terapeutiske konsekvenser av denne. Likeledes registrerte man om pasientene hadde fått utført belastnings-EKG og i tilfelle om det ble påvist patologiske forandringer (ST-depresjon, ventrikulær arytmi, manglende blodtrykkrespons). Eventuelle kolesterolverdier målt 10–14 måneder etter primærinnleggelsen ble også registrert.

De kontinuerlige variabler i datasettet var normalfordelt og er beskrevet med gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall eller ett standardavvik. Sammenlikninger ble foretatt med *t*-test for kontinuerlige variabler, mens kategoriske variabler ble sammenliknet ved bruk av *χ*²-test. Endringer i forskrivning av statiner over tid ble

Tabell 2 Alder, kjønn og koronare risikofaktorer hos pasienter innlagt i sykehus med akutt hjerteinfarkt før 70 års alder i perioden 1995–98 (n = 473)

Karakteristika	
Alder (år)	57,4 ± 8,2
Kjønn (% menn)	76
Familiær belastning (%)	51
Tidligere hjertesykdom (%)	33
Røykere (%)	61
Hypertensjon (%)	17
Diabetes mellitus (%)	8
Kolesterol (mmol/l)	6,33 ± 1,34

testet med multipel lineær regresjon. Analyse av de ulike registrerte risikofaktorer innvirkning på forskrivning av lipidsenkende medikasjon ble gjort ved multipel logistisk regresjon. Resultatene er presentert som gjennomsnittsverdier og 95 % konfidensintervall hvis ikke annet fremgår av teksten. Signifikansnivået ble satt til 5 %. SAS ble brukt for de statistiske analyser (11).

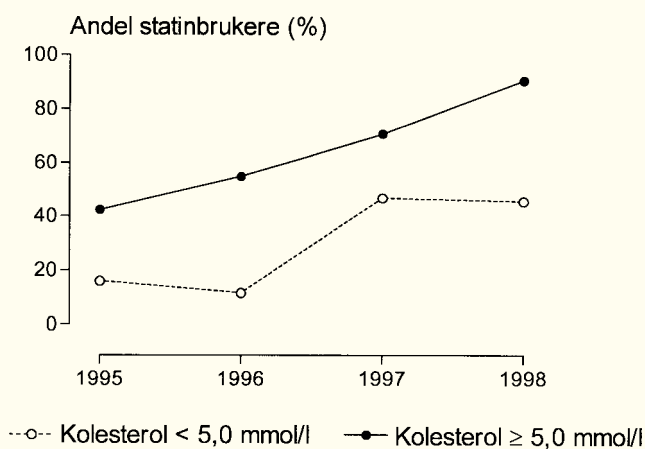
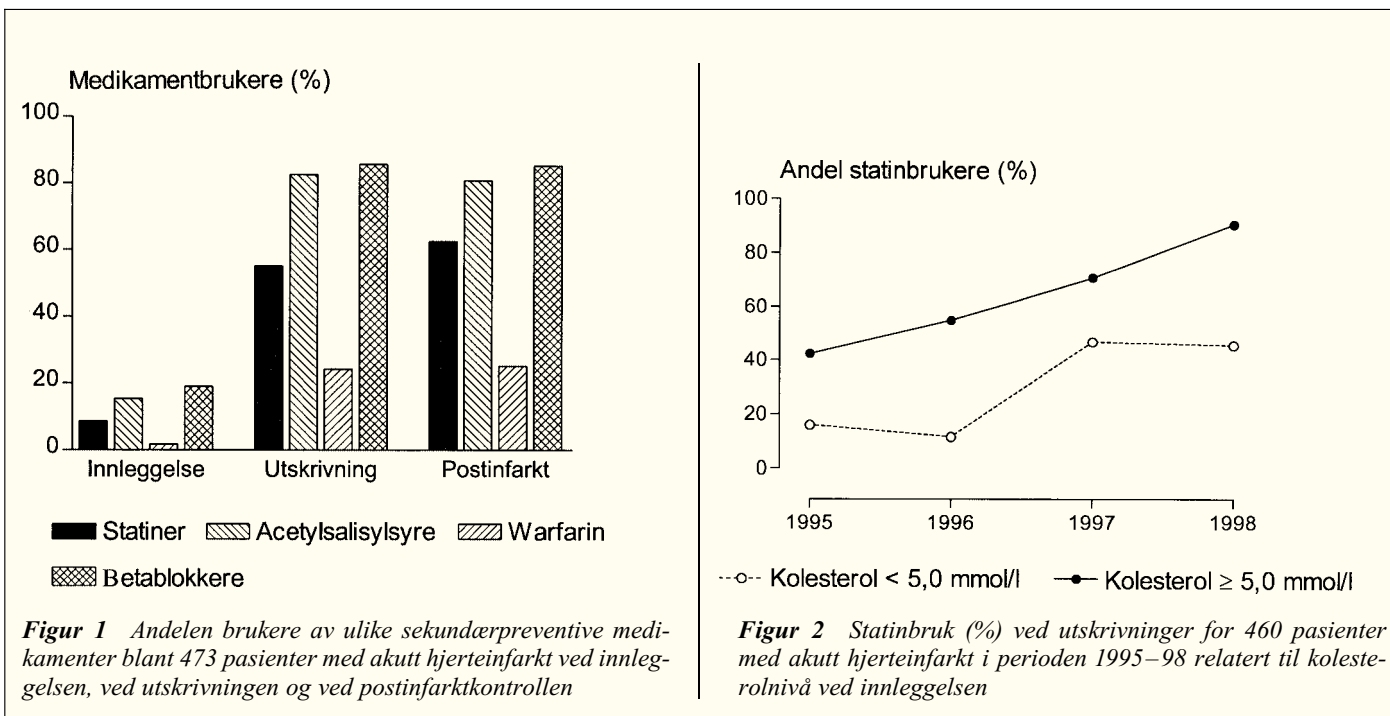
Resultater

Tabell 2 viser karakteristika ved de 473 pasientene som var inkludert i studien. Totalkolesterolnivå ble målt hos 97,2 % av pasientene ved innleggelsen i sykehus. 156 pasienter (33 %) hadde tidligere kjent iskemisk hjertesykdom, hvorav 85 (54 %) hadde hatt hjerteinfarkt tidligere.

Figur 1 viser registrert bruk av sekundærprofylaktiske medikamenter ved primærinnleggelsen, ved utskrivningen og ved postinfarktkontrollen etter hjerteinfarkt. Prosentandelen av pasienter som brukte statiner steg fra 9 % ved innleggelsen til henholdsvis 55 % og 63 % ved utskrivningen og postinfarktkontrollen for hele pasientpopulasjonen. Ved utskrivning brukte 393 pasienter (83 %) acetylsalisylsyre, 114 warfarin (24 %) og 407 β -blokkere (86 %). 459 pasienter (97 %) fikk antitrombotisk behandling (acetylsalisylsyre og/eller warfarin) ved utskrivning. Bruken av disse sekundærprofylaktiske medikamentene var ikke vesentlig annerledes ved postinfarktkontrollen.

Andelen statinbrukere økte gradvis fra 42 % i 1995 til 91 % i 1998 ($p < 0,001$) blant pasientene med totalkolesterolnivå $\geq 5,0$ mmol/l (fig 2). Blant pasientene med totalkolesterol $< 5,0$ mmol/l steg andelen statinbrukere fra 16 % til 46 % i samme tidsperiode ($p < 0,0001$). I 1995 ble det forskrevet simvastatin (75 % andel) og lovastatin (25 %), mens det i 1998 ble forskrevet simvastatin (68 %), atorvastatin (22 %), lovastatin (3 %) og pravastatin (2 %). En multipel logistisk regresjonsanalyse viste at sjansen for å få statinbehandling økte signifikant med serumkolesterolnivået (oddsratio 0,51, 95 % KI 0,41–0,64) og når det forelå opplysninger om prematur hjertesykdom i familien (OR 0,54, 95 % KI 0,35–0,83) (tab 3). Sjansen for statinbehandling avtok med økende alder hos pasientene (OR=1,60, 95 % KI 1,21–2,10).

Pasientene som fikk statinbehandling under primærinnleggelsen, hadde signifikant høyere totalkolesterolnivå enn pasientene som ikke fikk statin (6,33 ± 1,21 mmol/l versus 5,83 ± 1,42 mmol/l, $p < 0,001$). Av pasientene som møtte til postinfarktkontroll (n = 420), var det henholdsvis 83 % og 68 % av dem som startet respektivt ikke startet med statinbehandling under primærinnleggelsen som fikk målt totalkolesterolnivået. De tilsvarende tallene for kolesterolmålinger 10–14 måneder etter primærinnleggelsen var 67 % og 63 %. Pasientene som startet med statiner under primærinnleggelsen, fikk



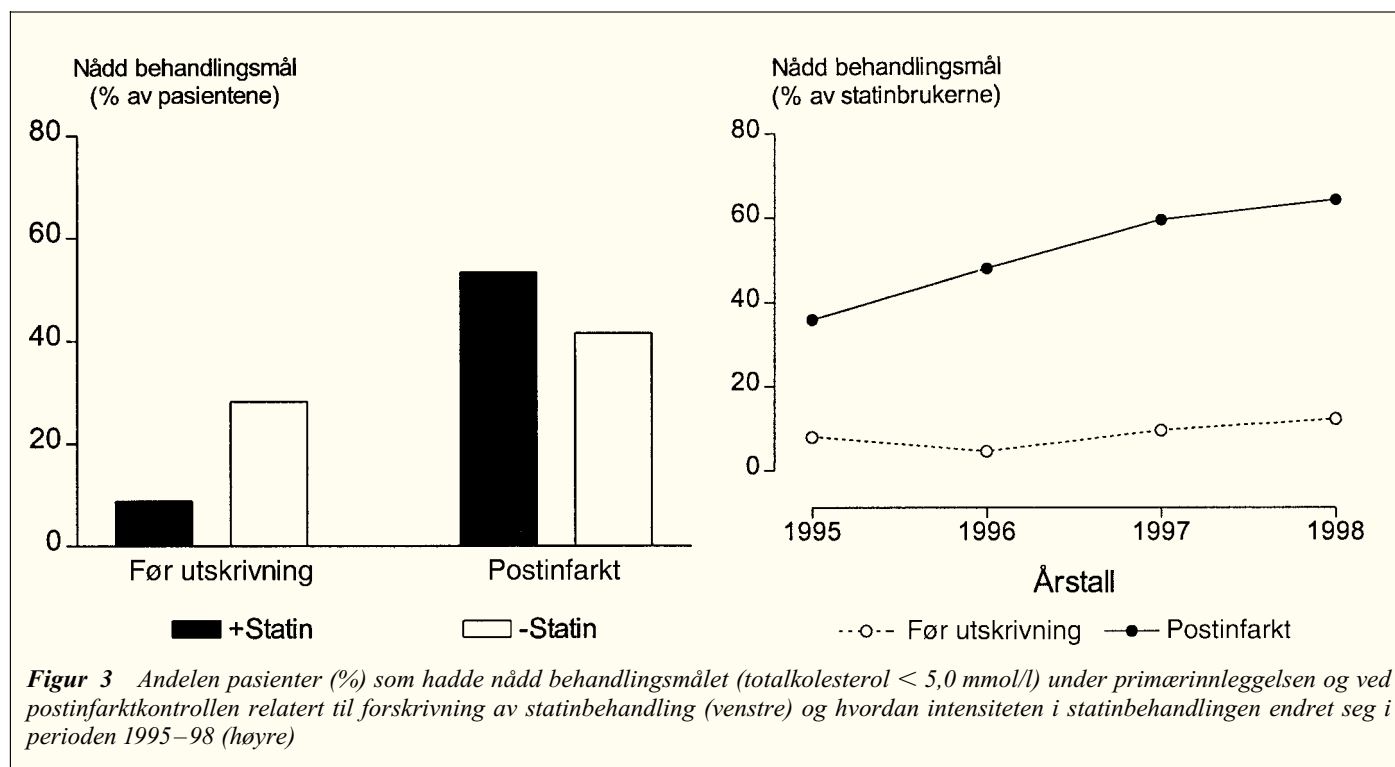
en reduksjon i serum-kolesterolnivået på $20 \pm 7\%$ ($p < 0,001$) og $29 \pm 16\%$ ($p < 0,001$) ved henholdsvis postinfarktkontrollen og 10–14 måneder etter primærinnleggelsen. Det var signifikant forskjell ($p < 0,001$) i endring i serum-kolesterol mellom gruppene ved begge måletidspunktene. Ved innleggelsen var det 9% av pasientene som startet med statiner som hadde totalkolesterol $< 5,0 \text{ mmol/l}$, mens 54% av statinbrukerne som fikk målt totalkolesterol ved post-

infarktkontrollen, nådde behandlingsmålet med totalkolesterol $< 5,0 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,001$). I perioden 1995–98 var det en økende andel ($p < 0,001$) av pasientene som startet med statiner under primærinnleggelsen som nådde behandlingsmålet ved postinfarktkontrollen (fig 3).

Diskusjon

I denne retrospektive studien fant vi at forskrivning av statiner til pasienter med akutt

hjerteinfarkt under primærinnleggelsen steg fra 42% i 1995 til 91% i 1998 blant pasienter med totalkolesterolnivå over $5,0 \text{ mmol/l}$ ved innleggelsen, mens bare 54% av statinbrukerne nådde behandlingsmålet ved postinfarktkontrollen. I motsetning til tidligere registrering i vårt sykehus hvor bare 26% av de inkluderte pasientene fikk målt kolesterolnivået ved postinfarktkontrollen (10), var det nå 70% av pasientene i hele materialet som fikk målt det. Selv om både lokale (8)



Tabell 3 Prediktorer for forskrivning av statinbehandling til pasienter under primærinnleggelsen ved Regionsykehuset i Tromsø for akutt hjerteinfarkt i perioden 1995–98 (n = 473)

	Multipl logistisk regresjon		
	Enhet	Oddsratio	95 % KI
Alder (år)	10	1,60	1,21–2,10
Kjønn (1 = mann)	1	0,81	0,50–1,31
Tidligere koronarsykdom	1	0,90	0,59–1,38
Familiær belastning	1	0,54	0,35–0,83
Diabetes mellitus	1	0,75	0,35–1,60
Hypertensjon	1	1,18	0,68–2,03
Røyking	1	1,53	0,99–2,37
Kolesterol (mmol/l)	1,34	0,51	0,41–0,64

og europeiske (6) retningslinjer med relativt aggressive lipidreduserende mål anbefaler en diettintervensjon før oppstart med statiner hos pasienter med akutt koronarsykdom, fikk vi bekreftet vår praksis om at statinbehandling i hovedsak ble startet under primærinnleggelsen i vårt sykehus.

Forskrivningen av andre sekundærpreventive medikamenter som acetylsalisylsyre og betablokkere har holdt seg stabilt høyt i tidsperioden 1995–98. I materialet som helhet brukte 83 % acetylsalisylsyre, 97 % antitrombotiske medikamenter (acetylsalisylsyre og/eller warfarin) og 86 % betablokkere ved utskrivningen etter akutt hjerteinfarkt. Den relativt høye andelen warfarinbrukere skyldes i hovedsak inklusjon av akutte koronarpatienter til Waris-II-studien, hvor pasientene ble randomisert til acetylsalisylsyre alene, warfarin alene eller kombinert behandling etter akutt hjerteinfarkt (12). Spesielt bruken av β -blokkere er høyere enn tidligere rapportert hos pasienter med stabil koronarsykdom (40–57%) (2–4, 10). Likeledes er forskrivningen av acetylsalisylsyre på samme nivå, sammenliknet med registreringer hos stabile koronarpatienter, hvor man har rapportert 37–83 % brukere av acetylsalisylsyre (2–4, 10). Den høye forskrivningen av sekundærpreventive medikamenter kan skyldes god forskrivningsatferd blant legene i avdelingen eller dårlig etterlevelse og/eller seponering av medikamentene blant stabile koronarpatienter. I vårt materiale holder imidlertid forskrivningen av acetylsalisylsyre og betablokkere seg uendret ved postinfarktkontrollen, noe som indikerer at eventuelle bivirkninger oppfattes som tolerable av pasient og lege.

Det er nå publisert flere studier som støtter tidlig start med statiner i den hensikt å nå behandlingsmål og å gi høy behandlingsfrekvens. I LISTRAMI-studien fant Pedersen og medarbeidere (13) at individuell kostveiledning alene bare medførte at 7 % av pasientene med akutt koronarsykdom nådde behandlingsmålet med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l etter tre måneder, mens 90 % av pasienten som fikk 40 mg simvastatin

daglig sammen med kostveiledning, nådde samme behandlingsmål. Disse funn kan tyde på at moderate doser statiner i tillegg til kostveiledning er nødvendig for å nå anbefalte behandlingsmål.

I den retrospektive PREVENIR-studien registrerte man behandlingen ved utskrivning hos 1481 pasienter innlagt med akutte koronare hendelser i 77 sykehus og intervjuet dem igjen etter seks måneder med tanke på kliniske hendelser og behandling (14). Av pasientene som ble utskrevet med statinbehandling, var det fortsatt 94 % som brukte statiner etter seks måneder, mens bare 15 % av dem som ble utskrevet uten statiner, fikk statiner seks måneder etterpå. Disse resultatene indikerer at tidlig behandlingsstart med statiner kan gi høy behandlingsfrekvens blant koronarpatienter.

Pasientene er mest sårbare for nye hendelser de første månedene etter en akutt koronar hendelse (15). Det er holdepunkter for at en viktig effekt av statinbehandling er mediert gjennom stabilisering av det aterosklerotiske plakk og bedring av endotel-dysfunksjon (16, 17). I de senere år er det også avdekket andre antiaterogene og antitrombogene virkninger av statinene (18). Disse pleiotrope egenskapene kan bidra til den kliniske effekt av statiner, som spesielt kan være vesentlig i den ustabile initialfasen etter en akutt koronar hendelse.

Det siste året er det rapportert retrospektive (19, 20) og prospektive (21, 22) studier som indikerer at oppstart med statinbehandling før utskrivning gir betydelig risikoreduksjon for død ved inntil ett års oppfølging. Selv om det foreløpig er en noe usikker dose-respons-relasjon mellom reduksjon i kolesterolnivå og klinisk effekt av statinbehandling, tyder metaanalyser fra de store primær- og sekundærpreventive statinstudiene på at det er en lineær reduksjon i forekomsten av koronare hendelser med økende reduksjon av serum-kolesterolnivået (23). Det er bakgrunnen for de relativt aggressive lipidreduserende mål i både nasjonale og internasjonale anbefalinger, som blant annet tilsier reduksjon i total kolesterol til under

5,0 mmol/l og LDL-kolesterol til under 3,0 mmol/l. I de sekundærpreventive studiene (2–4) fant man 20–40 % reduksjon i totalmortalitet, koronar mortalitet og morbiditet med en reduksjon i total kolesterolnivå på 20–25 %. I vår studie fant vi tilsvarende reduksjon i total kolesterolnivå, mens det noe overraskende bare var halvparten av statinbrukerne som nådde behandlingsmålet med total kolesterol < 5,0 mmol/l ved postinfarktkontrollen. Man har altså oppnådd en forventet effekt på gruppenivå, mens den individuelle statinbehandling har vært utilfredsstillende. Det har imidlertid vært en statistisk signifikant økning av andelen pasienter som nådde behandlingsmålene for statinbehandling i perioden. I LISTRAMI-studien (13) nådde man behandlingsmålet hos 90 % av pasientene med moderate doser statin (40 mg/døgn simvastatin). Det indikerer at det vil være mulig å nå behandlingsmålet for flere pasienter ved initialt å være mer aggressiv og behandle med høyere doser statiner. Alternativt kan man overlate dosejustering alene til allmennpraksis, hvor man har en mer kontinuerlig oppfølging av den enkelte pasient over tid.

Resultatene fra en studie av Svilaas og medarbeidere viser imidlertid utilfredsstillende behandlingsintensitet også i allmennpraksis (7). I perioden 1995–98 har man gradvis fått en svært tilfredsstillende behandlingsfrekvens blant pasientene med total kolesterol over 5,0 mmol/l. Den største utfordringen i fremtiden blir å etablere gode rutiner for oppfølgingen av behandlingen i den hensikt å nå behandlingsmålene hos flest mulig av koronarpatientene.

Prosjektet er støttet økonomisk av Pfizer AS.

Litteratur

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1–12.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
4. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
5. Terapienbefaling. Behandling av hyperlipidemi. Nytt fra Statens Legemiddelkontroll 1995; 18, nr. 7: 3–9.
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies of Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–503.
7. Svilaas A, Westheim A, Kristoffersen JE, →

- Hjartaaker J, Thoresen M. Hvor godt behandles pasienter med aterosklerotisk sykdom i allmennpraksis? Risikofaktorer og intervensjon kartlagt i 1996–97 sammenliknet med to år tidligere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2308–13.
8. Krefling E, Hansen JB, Nordøy A. Bruk av statiner etter hjerteinfarkt i sykehus før og etter 4S-studien. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2986–9.
9. Shepard J, Pratt M. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: a commentary on current treatment practices in six European countries in relation to published recommendations. *Cardiology* 1996; 87: 1–5.
10. EUROSPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–82.
11. SAS Institute, Inc: SAS/STAT guide for personal computers, version 6. Cary, NC: SAS Institute, 1987/1990.
12. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 168–71.
13. Pedersen TR, Jahnsen KE, Vatn S, Semb AG, Kontny F, Zalmi A et al. Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: The lipid intervention strategies for coronary patients study. *Clin Ther* 2000; 22: 949–60.
14. Cambou JP, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N. Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in france: the PREVENIR survey. The Lancet Conference, Copenhagen, Denmark, June 1999. København: Lancet, 1999: 75.
15. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaeno M, Belli C et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61–8.
16. Smith SC jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. *Circulation* 1996; 93: 2205–11.
17. Levine GN, Keaney JF jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512–21.
18. Davignon J. The pleiotropic effects of drugs affecting lipid metabolism. I: Jacotot B, Mathe D, Fruchart JC, red. *Atherosclerosis XI – Excerpta Medica, International Congress Series 1155*. Singapore: Elsevier, 1998: 63–77.
19. Aronow HD, Roe MT, Lauer MS, Houghtaling PS, Lincoff AM, Harrington RA et al. Early and striking mortality reduction after acute coronary syndromes following lipid lowering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (suppl A): 411.
20. Stenerstrand U, Wallentin L for the Swedish register of cardiac intensive care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–6.
21. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F et al. Beneficial effects of pravastatin (\pm colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized lipid-coronary artery disease (I-CAD) study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1293–8.
22. Schwartz GS, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study – a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
23. Barter P. Cholesterol management: how to implement best practice. *Eur Heart J* 2000; 2 (suppl L): L17–L21. ○

Annonse