

Moderne behandling av akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon

Sammendrag

Ustabilt koronarsyndrom er en samlebetegnelse for koronarsykdom med ustabile brystmerter med og uten hjerteinfarkt. Pasientene skal alltid innlegges i sykehus. Det foregår en epidemiologisk endring – det er en økning av små hjerteinfarkter uten ST-elevasjon i EKG og en reduksjon av større infarkter med ST-elevasjon. Denne klassifiseringen er nyttig for behandlingsstrategien.

Pasienter med ustabile brystmerter og koronarsykdom eller infarkt uten ST-elevasjon bør starte antitrombotisk behandling med acetylsalisylsyre, heparin og klopidoqrel allerede ved innkommst i sykehus. Pasienter med middels eller høy risiko for død eller kardiale hendelser kan ha gunstig tilleggseffekt av IIb/IIIa-glykoproteinreseptorhemmer og bør gjennomgå videre utredning med koronar angiografi de første 6–48 timer, deretter straks eller innen få dager få utført perkutan koronar intervensjon (PCI) eller hjertekirurgi. Dette bedrer prognosen og reduserer liggetiden i sykehus. Behandling av epidemiologiske risikofaktorer, kostholdsveiledning og korrekt valg av medikamentell behandling ved oppfølging har dokumentert god prognostisk effekt. Det er viktig og ressursvennlig å øke oppmerksomheten rundt denne pasientgruppen for å redusere mortalitet og morbiditet på kort og lang sikt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Noreen Butt
Karel Kier-Jan Kuiper
Jan Erik Nordrehaug
jan.nordrehaug@helse-bergen.no
Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Ustabilt koronarsyndrom er en betegnelse for i hovedsak fire manifestasjoner av symptomgivende koronarsykdom. Det omfatter pasienter med anamnestisk ustabil angina pectoris uten andre objektive funn, ustabil angina ledsaget av ST-senkning i EKG under smerteanfallet, akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i EKG (nSTEMI= non ST-elevation myocardial infarction) og akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG (STEMI). Pasientene i alle disse fire gruppene har økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser, spesielt nytt hjerteinfarkt og død, i løpet av de første seks måneder etter debut av ustabile symptomer. Betegnelsen STEMI eller nSTEMI brukes som hjelpemiddel til å avgjøre en behandlingsstrategi, mens den fortsatt nyttige klassifiseringen i Q-bølge- eller ikke-Q-bølgeinfarkt i EKG mer er en prognostisk inndeling og et grovt mål på infarktets størrelse. Et av behandlingsmålene er således å hindre utvikling av Q-bølgeinfarkt.

Ved adekvat medikamentell behandling og/eller koronar angioplastikk eller hjertekirurgi kan man redusere den initiale myokardiskemien og samtidig redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner blant pasienter med infarkt uten ST-elevasjon, hos pasienter med ustabil angina pectoris med ST-depresjon i EKG og hos pasienter med akutt ST-elevasjon (1–3). Gruppen med ustabil angina pectoris og normalt EKG uten økning i verdiene av myokardmarkører (troponin eller CK-MB) har også økt risiko for kardiovaskulære hendelser. I likhet med alle personer med symptomgivende koronarsykdom har de god symptomatisk effekt av både medikamentell og revaskulariserende behandling, men hvordan behandlingen påvirker den videre prognose, har vært mindre studert. Dette har sammenheng med at det er vanskeligere å skjelle koronarbetingede brystmerter fra andre årsaker til smerter i brystet når dette er eneste inklusjonskriterium.

For å sikre en mest mulig homogen populasjon har man derfor i de fleste studier av ustabil koronarsyndrom fortrinnsvis inkludert pasienter som har hatt forandringer i EKG og/eller verdistingning for markører i

tillegg til brystmerter. Epidemiologien er i ferd med å endre seg, idet vi får stadig flere pasienter med ustabil koronarsyndrom med ikke-Q-bølgehjerteinfarkt innlagt i sykehus, mens de store Q-bølgehjerteinfarktene avtar i hyppighet (4). Det dreier seg om et relativt stort pasientvolum. I de tre fylkene i Helse Vest, med i alt ca. 900 000 innbyggere, ble i 2002 4 210 pasienter med ustabil koronarsyndrom behandlet i sykehus, fordelt på 2 613 med diagnosen akutt hjerteinfarkt og 1 597 med diagnosen ustabil angina pectoris. Fordi klassifiseringen av akutt hjerteinfarkt med eller uten ST-elevasjon er så ny, er det mangel på gode registreringer av antallet, men man regner med at infarkter med ST-elevasjon nå utgjør 30–40 % av det totale antall av akutt hjerteinfarkt.

Patofysiologi

Nøkkelordene ved initieringen av ustabil angina pectoris og akutt infarkt er inflammasjon og plakkruptur. En periode med inflammasjon i det aterosklerotiske området er vanlig. Dette har vært påvist biokjemisk med inflammasjonsmolekyler (interleukiner, metalloproteinaser, nekrosefaktor kappa B, adhesjonsmolekyler) og ved at det skjer en temperaturøkning lokalt i plakket, en økning som for forskningsformål kan måles ved hjelp av mikroelektroder. Slike elektroder er nå kommersielt tilgjengelige. Inflammasjonscellene i plakkene skiller ut cytokiner, som fører til en akuttfasereaksjon med økt syntese av CRP. Tidligere har det bare vært mulig å måle CRP-konsentrasjoner over 5 mg/ml. Ny analyseteknikk gjør det mulig å måle konsentrasjoner ned til 0,1 mg/ml, slik at konsentrasjoner av CRP under 5–10 mg/ml kalles mikro-CRP. Mikro-CRP

! Hovedbudskap

- Ustabil angina og akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon skyldes økende inflammasjon i tidligere stabile plakk i koronarkarene
- Det er viktig å utelukke ikke-kardiale livstruende årsaker til akutte brystmerter ved innkommst i sykehus
- Det er god dokumentasjon på at sykehusene bør gi høyere prioritet for denne pasientgruppen og gi rask medikamentell og revaskulariserende behandling

brukes nå som en klinisk markør for pågående inflammasjon ved aterosklerose (5).

En nyere markør for inflammasjon og plakkraktur er myeloperoksidase, som virker lovende i kliniske studier (6). Det aterosklerotiske plaket omkranses av en fibrøs kapsel. Denne fortynnes av den inflammatoriske prosessen, og det skjer så en brå ruptur. Rupturen stimulerer plateaktivering og aggregering med lokal trombose som resultat (7, 8), aggregering skjer ved at fibrinogen-tråder bindes til IIb/IIIa-reseptorene på overflaten av blodplatene. Man må merke seg forskjellen fra akutt infarkt med ST-elevasjon, hvor omdanning av fibrinogen til fibrin-tråder danner hovedgrunnlaget for trombosen sammen med aktiverte plater. Dette er viktig for forståelsen av at den medikamentelle behandlingen er forskjellig ved akutt infarkt med ST-elevasjon og akutt infarkt uten. Trombolytisk behandling er effektivt ved ST-elevasjon, men skal ikke brukes når dette ikke foreligger, mens platehemmere er effektive ved begge tilstander.

Diagnose

Ramme 1 beskriver typiske smerter ved ustabil angina pectoris. Smerter som oppstår etter trombolytisk behandling av et ST-elevasjonsinfarkt under samme sykehusopphold, behandles som ustabil angina med henblikk på invasiv utredning.

Det er viktig å utelukke ekstrakardiale årsaker til brystmerter ved hjelp av anamnese, klinisk undersøkelse og eventuelle tilleggsundersøkelser. En rekke differensialdiagnoser er aktuelle (ramme 2). Dissekerende aortaaneurisme er en livstruende tilstand som hyppigst ses ved hypertensjon eller Marfans syndrom og må alltid utelukkes tidlig i forløpet, det samme gjelder perforert ulcus og pneumothorax (ramme 2). Det viktige ved disse er at de krever akutt behandling og at det kun er den kliniske undersøkelsen som kan gi indikasjon på at radiologiske tilleggsundersøkelser bør utføres. Det foreligger sjelden blodprøvemarkører som kan gi diagnostisk tilleggsinformasjon. Hos alle pasienter med brystmerter må epidemiologiske risikofaktorer som styrker mistanken om koronarsykdom kartlegges.

Følgende skal alltid dokumenteres i journalen som til stede eller fraværende: diabetes mellitus, koronarsykdom i slekten < 70 år, behandlet hypertensjon, hyperkolesterolemi (angi utgangsverdi før behandling hvis kjent), røyking og overvekt (BMI > 25). Overvekt er risikofaktor ved en rekke lidelser, også ved koronarsykdom.

EKG kan være normalt selv ved alvorlig ustabil koronarsykdom. ST-senkning i EKG under smerteanfall styrker diagnosen betydelig og indikerer i tillegg dårligere prognose. T-inversjoner er mer uspesifikke og kan opptre også ved ekstrakardiale smertetilstander, for eksempel akutt gallesteinsanfall, men indikerer en litt dårligere prognose når det opptrer under koronare smerter enn kun smerter uten EKG-forandringer (9).

Koronare brystmerter ledsaget av enhver stigning av troponin I- eller T-nivå over referanseområdet representerer sannsynlig myokardnekrose og indikerer økt hyppighet av alvorlige kardiale hendelser de første månedene etter den ustabile episoden (9, 10).

Imidlertid finnes troponin i små mengder oppløst i cytosolet i cellene, og det er holdpunkter for å tro at små utslipp kan skyldes forbigående iskemi og ikke nekrose (11). Andre vanlige årsaker til troponinutslipp er arytmier med rask frekvens og kardiale traumer. Diagnosen akutt hjerteinfarkt skal således aldri settes ut fra troponinutslipp alene. Troponinverdiene holder seg forhøyet i 1–2 uker i sirkulasjonen. Ved mistanke om reinfarkt de første to uker er det således en fordel også å bestemme nivået av CK-MB, som gjerne rekker å normaliseres etter det første infarkt, for så å stige igjen ved reinfarkt.

Risikoinddeling

Det er to viktige formål med å risikofratifisere pasienter med ustabil koronarsykdom. Det første er å identifisere individer som har økt risiko for død, akutt hjerteinfarkt, akutt reinfarkt eller ny akuttinnleggelse pga. brystmerter og ustabil koronarsykdom de første 3–6 måneder etter den første episoden. Det andre formålet er å sette i gang tiltak for å bedre prognosen.

Det er klart vist at det er kun pasienter med tre eller flere risikokriterier som har prognostisk nytte av tidlig angiografi og etterfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI) eller hjertekirurgi. Disse pasientene befinner seg i mellom- eller høyrisikogrupper (2).

Det finnes flere inndelingssystemer for risiko (9, 10). Kriteriene som er angitt i ramme 3 er i en rekke analyser vist å medføre økt risiko for alvorlige kardiale hendelser for pasientene under sykehusoppholdet.

Stigning av troponinnivået må alltid tas alvorlig, også når det kliniske bildet for øvrig er forenlig med ustabil koronarsykdom. Graden av stigning har også betydning. En studie viste at ved troponin I-nivå over 9 ng/l var 42-dagersdødeligheten 7,5 %, sammenliknet med 1 % ved et troponin I-nivå på under 0,4 ng/l (12).

Medikamentell behandling

Utgangspunktet for behandlingen er å angripe blodplatepluggen som har dannet seg ved åstedet for plakkraktur i en av hjertets kransårer. Pasienter med klinisk mistenkt ustabil koronarsyndrom uten ST-elevasjon i EKG starter med acetylsalisylsyre, minst 100 mg som startdose peroralt, og med fraksjonert eller ufraksjonert heparin (13). Effekten av disse behandlingsoppleggene er dokumentert i store studier. Acetylsalisylsyre hemmer enzymet cyklooksygenase, og dermed reduseres syntesen av tromboksan A₂, som har blodplateaktiverende effekt. Subgruppeanalyser tyder på at lavmolekylært

! Ramme 1

Typiske smerter ved ustabil angina pectoris

- Nyoppstått angina pectoris siste måned i hvile eller utløst av minimal anstrengelse
- Tidligere stabil angina pectoris utløst ved anstrengelse som i løpet av omtrent en måned blir kraftigere, varer lenger og gir hyppigere anfall
- Postinfarkt-angina pectoris i hvile eller ved minimal anstrengelse

heparin kan være bedre enn ufraksjonert heparin i høyrisikogrupper (14), og det er enklere å administrere med to subkutane injeksjoner daglig. Begge heparintyper er trygge å bruke også i forbindelse med perkutan koronar intervensjon.

I to store kliniske studier er effekten av platehemmeren klopidogrel som tilleggsbehandling til acetylsalisylsyre og heparin dokumentert (15, 16). Klopidogrel hemmer blodplatene via ADP-hemming. Vanlig startdose er 300 mg peroralt, og vedlikeholdsdosen er 75 mg daglig. I noen tilfeller kan 600 mg startdose benyttes for å få raske effekt. Den ene studien (16) indikerer at det kan svare seg å starte medikamentell behandling minst seks timer før pasientene får utført koronar angiografi, og at optimalt tidspunkt er 6–24 timer etter start av medikamentell behandling.

Subgruppeanalyser indikerer at klopidogrel har god innvirkning på prognosen både i lavrisiko- og i høyrisikogrupper. Klopidogrel er førstevalg ved manglende effekt av acetylsalisylsyre eller ved overfølsomhet. Klopidogrel gitt i opptil et år til alle pasienter med ustabil angina pectoris gir reduksjon av kardiale hendelser (15). Størst risiko-

! Ramme 2

Ekstrakardiale differensialdiagnoser ved akutte brystmerter

- Dissekerende aortaaneurisme, spesielt ved hypertensjon eller Marfans syndrom
- Lunge og pleura (pneumoni, pleuritt, pneumothorax, lungeemboli)
- Gastrointestinaltractus (perforert ulcus, gallestein, pankreatitt)
- Nervesystemet (akutt radikulitt, herpes zoster)
- Epidemisk myalgi (Coxsackie B-virus)
- Costae (Tietzes syndrom)
- Myalgi

Ramme 3

Risikokriterier ved ustabil angina pectoris og akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon

- Brystmerter av > 20 minutters varighet, refraktære brystmerter, dvs. smerter som residiverer i løpet av de første 48 timer etter symptomdebut
- ST-senkning i EKG under smerteanfall, samt T-inversjoner alene, nyoppstått grenblokk eller løp med ventrikkelkarykardi
- Verdistingning av troponin eller andre hjertemarkører (CK-MB). Troponin er en bedre prognostisk indikator enn CK-MB. Hvis troponinnivået (I eller T) er forhøyet og CK-MB-verdiene normale eller forhøyet, indikerer dette også økt risiko
- Bruk av acetylsalisylsyre eller betablokker før den ustabile tilstanden oppstod, tidligere aortakoronar bypassoperasjon, alder > 65 år, hemodynamisk ustabilitet med hypotensjon, nyoppstått mitral-insuffisiens eller forbigående lunge-stuvning, kjent koronarsykdom bekrefte ved tidligere undersøkelser (gjennomgått hjerteinfarkt eller koronar angiografi)
- De nevnte faktorene teller hver som én risikofaktor. I tillegg vil tilstedeværelse av tre eller flere av de epidemiologiske kriteriene diabetes, hypertensjon, hyperkolesterolemi, røyking, koronarsykdom i slekten telle som én risikofaktor

reduksjon inntreffer første måneden, også etter stenting, men det er en viss tilleggs-effekt opp til 12 måneders bruk.

Blodplatene aggregeres ved at fibrinogen-tråder binder platene via IIB/IIIA-glykoproteinreseptorer. I en studie av pasienter med troponin T-nivå over referanseområdet var det 24 % forekomst av død eller ikke-fatal hjerteinfarkt, mot 10 % hos pasienter som ble behandlet med IIB/IIIA-glykoproteinreseptorhemmeren abciximab. I samme studie var det ingen effekt av medikamentet hos pasienter som ikke hadde økt troponinnivå (17). Det er tre IIB/IIIA-glykoproteinreseptorhemmere tilgjengelig på markedet, og alle tre er indisert for bruk ved ustabil koronarsyndrom uten ST-elevasjon (2). Subgruppeanalyser tyder på at disse medikamentene er til liten klinisk nytte hos lavrisikopasienter og derfor bør vurderes benyttet i tillegg til acetylsalisylsyre, heparin og klopidogrel hos pasienter som har minst tre risikofaktorer. Etter koronar angioplastikk seponeres IIB/IIIA-glykoproteinreseptorhemmere vanligvis etter omkring 12 timer. IIB/IIIA-glyko-

proteinreseptorhemmer kan brukes i 12–96 timer, avhengig av situasjonen og valg av medikament. Det er ikke dokumentasjon for bruk av disse reseptorhemmerne i mer enn fem døgn. Pasientene må overvåkes nøye på grunn av den økte blødningsrisikoen.

En ulempe ved bruk av klopidogrel allereide i akuttmottak er at noen pasienter trenger snarlig hjertekirurgi og dermed får noe økt blødningstendens. Vi har valgt å seponere klopidogrel etter angiografi i slike tilfeller og utsette operasjonen i 3–5 dager. Høy pris og udokumentert effekt i lavrisikogrupper er de mest diskuterte ulemper med IIB/IIIA-glykoproteinreseptorhemmere.

Nitrater, betablokkere og kalsiumantagonister er viktige antiiskemiske medikamenter og brukes etter behov for å stabilisere symptomer. Betablokkere brukes i tillegg som postinfarktprofylakse. Kalsiumantagonister, som ikke har frekvenssenkende effekt, brukes generelt ikke som monoterapi. Statiner har veldokumentert effekt hos pasienter med koronarsykdom, av den grunn bør behandling startes. Det svarer seg sannsynlig å begynne så tidlig som mulig i forløpet av ustabil koronarsyndrom (18). Det er vist reduksjon av mortalitet og kardiale hendelser i opptil åtte år etter innleggelse for ustabil angina pectoris (19).

Tidlig koronar angiografi

Anbefalingen å henvise til tidlig koronar angiografi og revaskularisering er basert på tre store kliniske studier: FRISC II (1), TACTICS-TIMI 18 (2) og RITA 3 (20). En mindre studie (ISAR-COOL) (21) og subgruppeanalyser (16) kan gi tilleggsinformasjon om perkutan koronar angiografi første døgn av nyoppstått sykdom.

Koronar angiografi og perkutan koronar angiografi ble utført innen en uke i FRISC II-studien, innen 48 timer i TACTICS-studien og innen omtrent tre dager i RITA 3-studien. Det var generelt litt mer forsinkelse til bypassoperasjon, som omfattet et mindretall av pasientene. I FRISC II-studien var det redusert dødelighet i tidliginvasivgruppen ved 12-månedersoppfølging, i de to andre studiene var det signifikant redusert forekomst av kombinert endepunkt for kardiale hendelser. Videre viser alle studiene betydelig symptomatisk effekt og kortere liggetid.

Ettersom helsekostnadene er stadig stigende, er det viktig at pasientene får rask utredning og behandling. Det vil være svært gunstig å redusere liggetiden hvis behandlingsresultatet er like godt. Flere forhold kan tale for at det er bra å foreta tidlig angiografi ved hjerteinfarkt uten ST-elevasjon og ved ustabil angina. Det er vist at redusert blodstrøm i koronarkar og iskemi uten ST-elevasjon fører til betydelig utslipp av troponin (11) både ved kort varighet og mer ved lengre varighet av blodstrømsreduksjon.

Det er gode data når det gjelder intervensjon innen 48 timer klinisk (2, 20). I TAC-

TICS-studien var median tid for koronar angiografi 22 timer, og 279 av totalt 1 114 pasienter gjennomgikk angiografi innen 18 timer etter innleggelse. Koronar angiografi de første 24 timer er derfor trygt. En helt fersk studie omfatter 410 pasienter (ISAR-COOL-studien) (21) med forhøyet troponinnivå, randomisert til enten øyeblikkelig koronar angiografi (gjennomsnittlig 2,4 timer fra innkomst) eller til en «nedkjølings-tid» med acetylsalisylsyre, klopidogrel, IIB/IIIA-glykoproteinreseptorhemmer og heparin i 72–120 timer (gjennomsnittlig 86 timer fra innkomst) før koronar angiografi. Andelen som innen 30 dager var døde eller hadde fått nytt hjerteinfarkt var henholdsvis 6 % og 12 % ($p = 0,04$). Subgruppeanalyse i CREDO-studien med klopidogrel ved ustabil angina eller akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon tyder på at pasientene bør behandles medikamentelt med acetylsalisylsyre, heparin og klopidogrel i seks timer, og at gunstigste tid for angiografi derfor blir 6–24 timer etter innkomst. Et slikt opplegg er gunstig også ressursmessig, fordi ingenting av det ressurskrevende arbeidet med angiografi og perkutan koronar angiografi behøver bli utført om natten for denne pasientgruppen.

Kriterier for henvisning til koronar angiografi

Generelt skal pasientene ha tre eller flere risikokriterier (som vist i ramme 3) for å bli henvist til tidlig koronar angiografi, etterfulgt av invasiv behandling for å påvirke prognosen i gunstig retning.

I praksis gjennomgår pasienter med symptomer på koronar iskemi, markørstigning og/eller iskemitegn i EKG som hovedregel koronar angiografi. Dette skyldes at disse tegnene var inklusjonskriterier i de fleste studiene som har vært gjort. De øvrige kriteriene i ramme 3 er således fremkommet ved retrospektiv statistisk analyse, men slik analyse viser likevel samme resultater i de store kliniske studiene. Samtidig forekomst av kriterier under de to siste punktene i ramme 3 styrker således indikasjonen for koronar angiografi.

Det er klart at residiverende eller refraktære smerter (smerter som ikke responderer på medikamentell behandling) alltid vil være tilstrekkelig indikasjon alene. Hos pasienter med mangeårig og betydelig kjent arteriosklerose eller hos eldre som kanskje også har en rekke ikke-kardiale lidelser må man gjøre individuelle vurderinger og legge mer vekt på grad av symptomer enn antall risikofaktorer og prognostisk gevinst. Det bør således ikke være automatikk i at troponinstigning eller EKG-forandringer skal føre til tidlig koronar angiografi hos alle pasienter.

Oppfølging

Man må gripe inn overfor epidemiologiske risikofaktorer i den grad det er mulig (røy-

king, høyt kolesterolnivå, hypertensjon, høy vekt, lav fysisk aktivitet).

Flere studier har vist at kosthold og grad av fysisk aktivitet generelt har betydning for prognosen (22). Behandling med statiner er aktuelt for pasienter med totalkolesterolnivå over 5 mmol/l og hos alle høyrisikoindivider uansett kolesterolverdi. De gunstige effektene er vist for opptil åtte års oppfølging. ACE-hemmer gir risikoreduksjon og må vurderes hos pasienter over 50 år som har flere koronare risikofaktorer og normal venstre ventrikkelfunksjon. ACE-hemmer må alltid gis til pasienter med moderat eller betydelig redusert venstre ventrikkelfunksjon (23). Betablokker brukes på vanlige kliniske indikasjoner og alltid som postinfarktprofylakse.

Det er for tidlig å si noe om verdien av monitorering med inflammasjonsmarkører. Det er vist at mikro-CRP < 1 indikerer et forløp med lav risiko i grupper av pasienter, men dette er alltid vanskelig å bruke ved individuelle vurderinger.

Konklusjon

God risikostratifisering, kjennskap til og optimal håndtering av risikofaktorer, optimal medikamentell og/eller invasiv behandling vil senke mortalitet og morbiditet hos pasienter med ustabil koronarsyndrom. Det er viktig at kardiologer og hjertekirurger samarbeider tett om denne pasientgruppen, slik at tidlig invasiv utredning og behandling blir foretatt.

Oppgitte interessekonflikter: Karel Kier-Jan Kuiper har mottatt foredragshonorar og/eller reisestøtte fra Boston Scientific, Guidant, Abbott, MSD og Schering-Plough; Jan Erik Nordrehaug fra Boston Scientific, Micromed, Guidant, BMS, MSD, Eli Lilly, Biocompatibles, Schering-Plough og Johnson & Johnson.

Noreen Butt: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708–15.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879–87.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–42.
- Thelle DS. The natural history of coronary heart disease is changing – why? *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 4–6.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595–1604.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
- Chesebro JH, Fuster V. Thrombosis in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 192–4.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–42.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557–67.
- Vikenes K, Westby J, Matre K, Kuiper KK, Farstad M, Nordrehaug JE. Release of cardiac troponin I after temporally graded acute coronary ischaemia with electrocardiographic ST depression. *Int J Cardiol* 2002; 85: 243–51.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–9.
- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–11.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave coronary events. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19L–24L.
- 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. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM et al. Benefit of abcciximab 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.
- Schwartz GG, 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.
- Simes J. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1379–87.
- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR et al. 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.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP et al. Assessment of the value of cooling-off strategy (Extended antithrombotic pretreatment) in patients with unstable coronary syndromes treated invasively: the intracoronary stenting with antithrombotic regimen cooling-off (ISAR-COOL) trial. *Circulation* 2002; 106: 2986.
- Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–608.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.