

## 3. kapittel: Behandling ved akutt koronarsyndrom uten ST-elevasjon

### 3.1 Definisjoner og risikostratifisering.

#### 3.1.1 Bakgrunn

Akutt koronarsyndrom (AKS) uten ST-elevasjon (NSTEMI-AKS) representerer en høyrisikogruppe hvor både medisinsk (1-3) og invasiv behandling (4-6) så vel som kombinasjonen av disse (7,8), forebygger alvorlige komplikasjoner som hjerteinfarkt og død. I det følgende vil vi gå gjennom risikostratifisering, dokumentert medisinsk behandling, samt noen ”kjøreregler” for overflytning til invasivt senter for koronarangiografi og revaskulariserende tiltak.

#### 3.1.2 Definisjoner

NSTEMI-AKS omfatter alle pasienter som har ischemisuspekterte brystmerter varende lengre enn 10 minutter samt objektive tegn til koronar hjertesykdom, forutsatt fravær av typiske ST-hevninger eller nyoppstått ve grenblokk på EKG. Med objektive tegn til koronar hjertesykdom menes:

- Biokjemiske funn
- EKG-messige kriterier

Utslipp av infarktskademarkører som troponin T eller I er et sterkt objektivt tegn på pågående AKS. Med nyutviklede og mer følsomme assay kan et slikt utslipp påvises allerede 2-4 timer etter det første smerteanfallet (9)

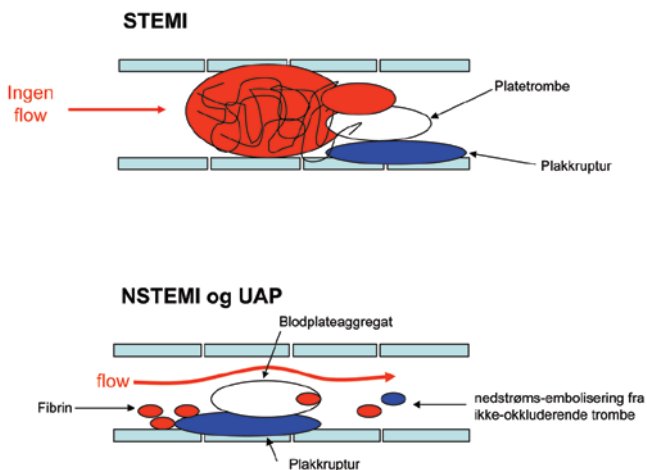
De EKG-forandringer man legger mest vekt på er dynamiske ST-depresjoner eller fluktuerende elevasjoner evt. typiske T-inversjoner. Patologiske Q-takker som ved tidligere gjennomgått infarkt viser at den aktuelle pasienten har koronarsykdom, og mulighetene for at brystmertene uttrykker et NSTEMI-AKS vil være økt.

En tidligere verifisert koronarsykdom ved hjelp av påvist  $\geq 50\%$

stenose på et eller flere koronarkar ved angiografi er også et sterkt indisium på at de aktuelle smertene har koronariskemisk årsak.

Som diskutert i kapittel 1 er definisjonen av hjerteinfarkt under vurdering. Europeiske guidelines vil sannsynligvis konkludere med at pasienter med typiske smerter og troponin-T-verdi  $\geq 0,03 \mu\text{g/l}$  har gjennomgått et hjerteinfarkt. Når det ikke er typiske ST-hevninger tilstede, må man følgelig definere tilstanden som et ikke-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI).

Pasienter med typiske smerter uten troponinstigning til denne verdi, men med dynamiske ST-T forandringer defineres som ustabil angina (UAP, kfr. kapittel 1). Vi har i denne fremstilling overført strikte posteriore infarkter til STEMI-kapittelet. Det kan være vanskelig å skille ut disse, men det er viktig, siden slike pasienter skal få ø.hj. reperfusjonsbehandling, evt. sendes til invasiv behandling. Ekko-us kan være av stor verdi i denne differensialdiagnostiske avveining. Det blir imidlertid en avveining for hvor lang tid man skal bruke på å få gjort en representativ ekko versus å få gjort invasiv utredning og påfølgende revaskularisering så snart som mulig.



Figur 17. Patogenese ved koronartrombose (fra Frank Brosstad, med tillatelse).

### 3.1.3 Patogenese

Det foreligger oftest et ustabilt plaque på innsiden av en eller flere kransarterier. Karene kan få en rask kaliberreduksjon ved at veggen i plaquet rumperer. Som vist i figur 17, danner det seg da en platetrombe som inneholder relativt lite fibrin, i motsetning til situasjonen ved STEMI, hvor det dannes en rød trombe som inneholder mye fibrin og som okkluderer karet. Ruptur av plaque kan skyldes mange faktorer som infeksjon, fysisk og/eller mental stress eller andre ytre påvirkninger. Dersom deler av platetromben løsner fra dette stedet, som antydnet i fig 17, kan man få små mikroembolier som gir seg utslag i brystmerter og stigende troponinverdier.

### 3.1.4 Prognose

Justert for alder og alvorlighetsgrad av koronarsykdom, er 1-års dødelighet etter NSTEMI den samme som for STEMI (10). Prognosen ved UAP er ofte ikke like dårlig som ved NSTEMI, men endel pasienter med troponinstigning under definisjonsgrensen for infarkt kan også ha høy risiko. Vi har derfor valgt å omtale disse under samme kapittel.

Alder, venstre ventrikkelfunksjon, grad av hjertemuskel med risiko for skade ved akutt okklusjon av det aktuelle kargebet, samt kompliserende sykdom som diabetes og nyresvikt, vil alle i høy grad kunne påvirke prognosen for den enkelte pasient med NSTEMI-AKS.

Rask invasiv behandling påvirker i stor grad prognosen hos NSTEMI-AKS-pasienter med høy risiko (11), mens det er mindre å vinne hos de med lav risiko. Det blir derfor viktig å risikostratifisere pasientene ved hjelp av enkle kliniske markører.

### 3.1.5 Kriterier for høyrisiko ved NSTEMI-AKS

- Residiverende ischemi etter innleggelse og spesielt etter start av behandling i form av vedvarende smerter > 10 minutter med ledsagende ST-deviasjon (depresjon eller elevasjon)
- Forhøyede troponinverdier
- Utvikling av ustabil hemodynamisk tilstand med BT-fall og evt. lungestuvning.
- Alvorlige arytmier (ventrikkeltachykardier evt. ventrikkelflimmer)

- Diabetes (4)

Det er i tillegg andre parametre som indikerer en redusert langtidsprognose:

Høy alder (>65-70 år), tidligere kjent koronarsykdom med hjertesvikt, forhøyede inflammasjonsmarkører og forhøyede kardiale peptider, samt nyresvikt..

### 3.1.6 Tilstander hvor risikoen for progresjon til infarkt anses som liten

- Fravær av nye smerter etter igangsatt behandling
- Ingen økning av troponinverdiene
- Ingen nytilkomne ST-T forandringer i EKG

## 3.2 Behandling

### 3.2.1 Antitrombotisk behandling

- **Acetylsalicylsyre.**

Det er vanlig å gi en brusetablett først for rask absorpsjon 300 mg. Deretter Albyl-E 75 mg daglig.

- **Clopidogrel (Plavix)**

Basert på CURE (3), skal alle pasienter med NSTEMI-AKS ha clopidogrel dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner som generell blødningstendens, pågående blødning eller Marevanbehandling med ukjent INR. Dette gjelder uansett om pasientene behandles med PCI, ACB operasjon eller ingen av delene.

Man starter med 600 mg po dersom pasienten skal angiograferes som øhj, ellers 300 mg, deretter 75 mg daglig i 9 mndr.

- **Heparin. (UFH)**

Fortrinnsvis til pasienter hvor man ønsker en rask reversering av den antitrombotiske effekt (behov for øyeblikkelig koronar angiografi og revaskulariserende behandling). UFH gis som støt på 5000IE i.v. etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1000 IE/time.

Tilstrebe økning av aktivert tromboplastintid til 1,5 - 2 x normalverdi.

Varighet av infusjonen: 2-7 dager

Mye taler for at UFH behandling blir mindre aktuell pga behovet for monitorering

med blodprøver og problemer med å oppnå optimal dosering.

- **Lavmolekylært heparin (LMH)**  
**Klexane** 1 mg pr. kg kroppsvekt s.c. hver 12. time.  
**Fragmin** 120 IU pr kg hver 12. time opp til maks 10 000IU 2 ggr daglig.  
Vektjustert doseringsregime, se kapittel 6.  
Varighet: Inntil dagen før invasiv undersøkelse, maksimum 8 dager.
- **Glucoprotein-IIb/IIIa-reseptor hemmere**  
Plateaggregasjonen hemmes ved blokkering av platenes glykogen IIb/IIIa reseptorer. Denne behandling er kun til høyrisikopasienter, og således ikke som ledd i basisbehandlingen. I denne sammenheng er høyrisikopasienter først og fremst de som får residivmerter på basisbehandling, særlig med ledsagende ST-deviasjoner og positiv troponintest, ved diabetes og ved ustabil hemodynamikk, evt med arytmier. Det er kun dokumentasjon for intravenøs bruk og man anbefaler da de kortidsvirkende stoffene som Eptifibatid eller Tirofiban dersom medikamentene skal gis før pasientene ankommer angiografilaboratoriet. Dosering i kap. 6)
- **Direkte trombinhemmere.**  
Det er i dag godkjent bruk av Bivaluridin ved invasiv utredning og behandling. Medikamentet skal da erstatte samtidig bruk av Heparin og GPIIb/IIIa hemmere, og den beskyttende effekt mot reinfarkt og død etter PCI er like god, mens man får færre blødningskomplikasjoner (12). I en nylig publisert studie er denne effekten også verifisert ved NSTE-AKS før invasiv utredning og behandling (13), og medikamentet vil trolig være spesielt aktuelt (komme inn som en anbefaling till dette bruk) der risiko for blødning er høy (eldre, diabetes, nyresvikt og marevanbehandlede pasienter). I ACUITY-studien (13) ga man en bolusdose på 0,1 mg/kg, etterfulgt av en infusjon på 0,25 mg/kg/time inntil gjennomført PCI.

### 3.2.2 Betablokkere

Det foreligger ingen sikker vitenskapelig dokumentasjon på harde endepunkter ved fravær av myokardnekrose. Sikker symptomatisk effekt.

Eksempel: Selo-Zok® 50-200 mg x 1; carvedilol (Kredex®) 12,5-25 mg x2

### 3.2.3 Intravenøs nitroglyserin

Slik behandling har heller ingen dokumentasjon for reduksjon av harde endepunkter – symptomatisk god effekt. For dosering, kfr. kapittel 6.

### 3.2.4 Statiner

Det foreligger dokumentert effekt ved oppstart umiddelbart etter NSTE-AKS (kapittel 5.2.4) hvor atorvastatin 80 mg har vist seg som et bedre alternativ enn Pravastatin 40 mg (14). Simvastatin 40 mg daglig er vanligst å bruke pga myndighetenes restriksjoner, men man bør øke dosen og evt. gå over til mer potente medikamenter, som f.eks. atorvastatin 80 mg ved ikke oppnådd terapimål. En annen mulighet er å legge til ezefibitid, men foreløpig er det ingen dokumentasjon for effekt på harde endepunkter ved slik kombinert kolesterolsenkning. En stor studie pågår, og vil trolig avklare dette spørsmål (IMPROVE-IT).

## 3.3 Invasiv utredning og behandling.

### 3.3.1 Dokumentasjon

Etter FRISC II, TIMI-TACTICS og RITA-3 (4-6) er det bred enighet om at pasientene med UAP/NSTEMI bør revaskulariseres i løpet av den første uken. I TIMI-TACTICS (5) fikk man, under dekke av Aggrastat, ASA og heparin, en reduksjon av infarkt og behov for ny intervensjon i løpet av de neste seks måneder dersom man iverksatte den revaskulariserende behandling allerede innen 48 timer. Det synes følgende å være optimalt å intervenere med PCI eller ACB-operasjon så tidlig som mulig, spesielt i undergrupper med høy risiko, karakterisert med forhøyede troponinverdier. Til syvende og sist blir det hele et spørsmål om kapasitet

Europeiske guidelines (15) anbefaler tidlig invasiv utredning, dvs. innen 48 timer, hos disse pasientene. Det må imidlertid bemerkes at studiene har inkludert for få pasienter over 80 år for at man kan si noe fornuftig om strategien i denne aldersgruppen. Disse har ofte mer uttalt koronarsykdom og egner seg derfor dårligere

til PCI. Likeledes har de ofte kompliserende sykdommer som vanskeliggjør mulighetene for operativ behandling. Disse pasientene må derfor vurderes nøye dersom man overveier invasiv utredning.

Det foreligger ytterligere to studier som indikerer at det fortsatt er betydelig usikkerhet omkring tidspunktet for utredning og behandling. ISAR-COOL (16) viste at umiddelbar PCI (innen 2,5 timer etter hospitaliseringstidspunkt) kunne bedre prognosen med hensyn til komplikasjoner (ie død og infarkt) sammenliknet med en mer avventende behandling i 48 timer. Dette kunne ikke bekrefte i en annen studie, ICTUS (17), der man utførte revaskularisering innen det første døgn og sammenliknet resultatene med grundig utredning og revaskulariserende behandling først når ischemi eller symptomer oppsto. Det må imidlertid sies at hele 56 % av pasientene ble invasivt behandlet etter en slik grundig utredning.

### 3.3.2 Invasiv utredning som øyeblikkelig hjelp.

Blant NSTEMI-pasientene har 3-5 % kardiogent sjokk, og disse kan dra nytte av revaskularisering i form av PCI eller operasjon. Jo tidligere revaskularisering jo bedre. Derfor bør man være aggressiv hos denne pasientgruppen såfremt pasientene er under 75 år. Disse pasientene har ofte behov av intraarteriell ballongpumppe (IABP, kapittel 4) før revaskularisering.

Som omtalt tidligere kan det være vanskelig å skille et Cx-infarkt fra et ordinært NSTEMI-infarkt. Dersom man har problemer med å få pasientene smertefri, anbefaler vi derfor rask overføring til invasiv vurdering for revaskulariserende behandling.

En tredje kategori pasienter hvor vi anbefaler ø. hj. invasiv utredning, er de med residiverende alvorlige arytmier (se ovenfor) og de som utvikler betydelig ve ventrikkelsvikt, der det er høyst sannsynlig at det foreligger et akutt hjer-teinfarkt som kan forklare sviktutviklingen

Alle disse pasientgruppene bør behandles med GPIIb/IIIa-hemmere ved transport til invasivt sykehus.

### 3.3.3 Invasiv utredning i løpet av 48 timer.

Pasienter som har NSTE-AKS med positiv troponin har mer komplikasjoner enn de uten troponinstigning. Det er derfor anbefalt at disse utredes og behandles innen 48 timer (15). Dersom de har diabetes i tillegg, forsterkes indikasjonen, og mange vil også anbefale tidligst mulig GPIIb/IIIa-hemmer til disse pasientene. Et viktig unntak fra denne regelen kan være pasienter som har hatt et anfall av rask supraventrikulær tachykardi ved hospitaliseringstidspunktet. Disse har ofte forhøyede troponinverdier uten å ha behandlingstrengende koronarstenoser.

Pasienter uten forhøyede troponinverdier har sjelden behov for tidlig invasiv behandling av prognostiske grunner, men dersom de har stadig tilbakevendende refraktære brystmerter kommer man ofte ikke utenom undersøkelse før utskrivelse fra sykehuset.

### 3.3.4 Senere invasiv utredning

I et materiale fra Tønsberg (10) viste det seg at 1 års mortaliteten hos pasienter med brystmerter og kjent koronarsykdom, men uten nye EKG-forandringer eller troponinstigning, var tilsvarende den man fant hos pasienter med ustabil angina pectoris (med EKG-forandringer). Det er trolig at flere av disse pasientene kan utvikle kompliserende infarkter. Vi er derfor av den mening at man bør risikostratifisere dem ytterligere ved hjelp av AEKG, evt. Stress-EKKO eller myokardscintigrafi. Dersom en av disse viser ischemi ved belastning, bør pasientene invasivt utredes i løpet av 1-2 uker.

### 3.3.5 Medikamentell behandling ved overflytning til invasiv behandling.

Pasienter profiterer på forbehandling med GPIIb/IIIa-hemmere dersom de har positiv troponin og er diabetikere eller har residivmerter, ventrikulære arytmier eller er hemodynamisk ustabile. Det er også gode data som bekrefter nytten av å forbehandle pasientene med 600 mg Plavix dersom de henvises til invasiv utredning med mulighet for PCI samme dag (18). Etter at denne behandlingen ble igangsatt hos

de fleste, er det mange som har sett en betydelig reduksjon i behovet av GPIIb/IIIa-hemmere. En nylig publisert studie fra Tyskland (19) som undersøkte nettopp dette, fant imidlertid en signifikant reduksjon i alvorlige akutte kardi-ale hendelser ved bruk av trippel-kombinasjon (ASA, Plavix, GPIIb/IIIa) under PCI hos høyri-sikopasienter.

På grunnlag av ACUITY-studien (13) kan man erstatte bruken av Heparin og GPIIb/IIIa-hemmere med den direkte trombinhemmer Bivaluridin for å redusere faren for alvorligere blødninger i forbindelse med behandlingen.

### 3.3.6 Gjennomføring av PCI

Rent teknisk er det ikke stor forskjell mellom PCI ved NSTEMI og mer elektive prosedyrer. Det er vanlig å gi en bolus med UFH på 60-70 IE pr kg legemsvekt hos pasienter som får en GPIIb/IIIa-hemmer. Uten slik tilleggsbehandling gis en UFH bolus på 100 IE pr kg legemsvekt. Man gjentar mindre bolusdoser etter hver time, gjerne under kontroll av Activated Clotting Time (ACT), som med GPIIb/IIIa-hemmer skal ligge på 250 s, ellers noe høyere.

Det er også gode data på at Klexane er et meget godt alternativ til UFH ved PCI forutsatt adekvat dosering og rimelig perifer sirkulasjon uansett om pasientene får GPIIb/IIIa hemmere eller ikke (20).

Dersom man velger Bivaluridin, gir man dette som monoterapi med bolusdose på 0,5 mg/kg (0,75 mg/kg dersom pasienten ikke har pågående Bivaluridininfusjon), etterfulgt av infusjon 1,75 mg/kg/t inntil avslutning av prosedyren. Heparinbehandling utover dette er ikke nødvendig, og det er heller ingen grunn til etterbehandling som ved bruk av GPIIb/IIIa-hemmere.

### 3.3.7 Strategi for revaskularisende behandling.

Revaskulariseringsstrategien kan være om-diskutert, spesielt ved flerkarssykdom. Det er som oftest en av stenosene som er ansvarlig for det ustabile bildet, mens mange av lesjonene i og for seg også kan være ustabile. Mange intervensjonskardiologer velger å behandle den stenosen som er ansvarlig for den ustabile situa-sjonen akutt for så å behandle øvrige stenoser på et senere tidspunkt. Det er ikke undersøkt om

denne strategien er bedre enn å tilstrebe en full-stendig revaskularisering i den første seansen. Det viktigste må imidlertid være at teknikken kan tilby et godt og langvarig resultat hvor risi-koen for komplikasjoner og restenoser er minst mulig. De nyere medikamentavgivende stentene har imidlertid redusert risikoen for restenoser betraktelig, om enn langtidssikkerheten med henblikk på sentrombose, er omdiskutert.

Foreligger det lange kompliserte stenoser i forkalkede kar, *inklusive* LAD-affeksjon, er operativ behandling ofte å foretrekke. Dette gjelder spesielt dersom pasienten har diabetes. Dersom det synes nødvendig å måtte operere pasienten for å oppnå et optimalt resultat, velger man å gjøre dette så tidlig som mulig. Guideli-nes anbefaler å vente på 5 døgns seponering av Clopidogrel for å minske risikoen for blød-ningskomplikasjoner (15). Men de fleste hjerte-kirurger aksepterer nå en kortere seponeringstid dersom klinikken tilsier tidligere revaskularise-ring.

Kompliserende sykdommer som KOLS, langtkommen cancer eller andre kroniske syk-dommer vil også være avgjørende for at man velger den enklere PCI fremfor ACB-operasjon, dersom et godt klinisk resultat synes realistisk. På samme måte gjør man mer PCI hos eldre sammenlignet med middelaldrende. Hos de yngste (< 50 år) er tendensen å behandle med PCI såfremt sannsynligheten er stor for å oppnå et tilfredsstillende resultat. Dette for om mulig å utsette en ACB-operasjon noen år.

Når man har utført en koronar angiografi hos en pasient som har gjennomgått et NSTEMI for noen dager siden, ser man ofte at en koro-nararterie eller en sidegren har okkludert. Spørsmålet melder seg ganske snart både hos pasient og undersøger om man ikke bør rekanalisere slike okkluderte kar. Man bør vel i slike tilfelle orientere seg om symptomer etter infarkt, om størrelse på infarkt, sto i forhold til det okkluderte karet, og venstre ventrikkelfunksjon og -viabilitet. Det er ingen studier som taler i favør av å åpne disse karene, som sjelden har prog-nostisk betydning. En nylig publisert studie der riktignok de fleste av pasientene hadde STEMI, kan tale for at en slik prosedyre heller er uhel-dig pga av en trend i retning av flere reinfark-ter i behandlingsgruppen (Occluded artery trial, OAT, 21).

### 3.3.8 Etterbehandling

Etterbehandlingen består av livslang ASA 75 mg dersom dette tolereres, samt Plavix 75 mg daglig i 9-12 mndr. Det er fortsatt en del usikkerhet om pasienter som har fått medikamentavgivende stent skal behandles med kombinasjonen lengre enn dette, men denne diskusjonen er ikke avsluttet. Det foreligger heller ikke noen randomiserte studier som kan klargjøre dette.

I tillegg anbefales retningslinjene som skissert i kapittel 5.

### 3.3.9 Hvem skal ikke invasivt utredes?

- Pasienter som ikke er motivert for videre behandling.
- Pasienter som ansees ikke å ville følge opp den nødvendige medikamentelle behandling.
- Pasienter med alvorlig komorbiditet.
- Pasienter som er preget av høy alder.

## 3.4 Referanser

1. 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;276:811-815
2. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
3. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
4. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary -artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
5. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA. 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.
6. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al. Intervention versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:743-51.
7. Ferguson JJ, Antmann EM, Bates ER et al. Combining enoxaparin and glucoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003;146:628-34.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RLG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
9. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. The present and the future. *JACC* 2006; 48: 1-11.
10. Aune E, Hjelmseth J, Fox KAA et al. High mortality rates in conservatively managed patients with acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:137-44.
11. Garcia S, Canoniero M, Peter A et al. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93:813-6.
12. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696-703.
13. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
15. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
16. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pre-treatment ("cooling-off"-strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-9.
17. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH et al. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353:1095-104.

18. Patti G, Colonna G, Pasceri V et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.
19. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronar Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295:1531-1538.20.
20. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Enoxyparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
21. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2397-2407.