

Mise au point

La mortalité des syndromes coronariens aigus

Mortality of myocardial infarction

É. Bonnefoy*, G. Kirkorian

Soins intensifs et urgences cardiologiques, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, BP Lyon-Montchat, 69394 Lyon cedex 03, France

Disponible sur Internet le 25 octobre 2011

Résumé

Les maladies coronaires sont une cause majeure de décès et d'invalidité. De 1975 à 2000, la mortalité coronarienne a été réduite de moitié. Les causes de cette évolution se partagent entre l'efficacité des traitements et la réduction des facteurs de risque. Si ce phénomène est observé dans la plupart des pays développés, la mortalité par maladie coronaire continue de croître dans les pays en voie de développement. La mortalité intrahospitalière des STEMI dans les études de registre est de 7 à 10 %. Pour les infarctus sans sus-décalages du segment ST (NSTEMI), elle est de l'ordre de 5 %. Des travaux plus récents utilisant des stratégies de prise en charge contemporaine retrouvent une mortalité hospitalière similaire pour les STEMI et NSTEMI. En raison de la sélection des patients et de la qualité du suivi, la mortalité dans les essais cliniques est le plus souvent nettement plus faible. Après ajustement sur l'étendue de la maladie coronaire, l'âge, les facteurs de risque, les antécédents d'infarctus du myocarde, la surmortalité observée chez les femmes s'estompe. De nombreux paramètres cliniques, biologiques et paracliniques sont des marqueurs de mortalité lors des infarctus du myocarde. Pour l'essentiel, ils renvoient à un risque immédiat de décès (troubles du rythme ventriculaire, état de choc...), l'étendue de l'infarctus (nombre de dérivation sur l'ECG, quantification de la libération de marqueur de nécrose, fraction d'éjection...), la présence d'une insuffisance cardiaque, l'échec de la reperfusion et au risque de base du patient (âge, fonction rénale...). Les scores de risque, tout particulièrement le score GRACE, font la synthèse de ces différents marqueurs pour prédire le risque de décès pour un individu donné. Cependant, leur utilisation pour la prise en charge des infarctus ne concerne que les NSTEMI. Un nombre limité d'interventions mécaniques ou pharmacologiques réduit la mortalité des infarctus. On peut citer : la reperfusion par thrombolyse ou angioplastie primaire ou de sauvetage, l'aspirine, les héparines, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Certains médicaments comme la bivalirudine ou le fondaparinux réduisent la mortalité en diminuant l'incidence des complications hémorragique. Les guidelines classent les interventions en fonction de leur bénéfice et tout particulièrement leur capacité à réduire la mortalité. Organiser les systèmes de soin pour appliquer au mieux les guidelines permet aussi de réduire la mortalité. Enfin, des voies thérapeutiques originales comme le post-conditionnement ou de nouvelles classes thérapeutiques offrent des perspectives encourageantes pour réduire encore la mortalité de l'infarctus du myocarde.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Infarctus du myocarde ; Mortalité ; Reperfusion ; Épidémiologie ; Traitements

Abstract

Coronary disease is a major cause of death and disability. From 1975 to 2000, coronary mortality was reduced by half. Better treatments and reduction of risk factors are the main causes. This phenomenon is observed in most developed countries, but mortality from coronary heart disease continues to increase in developing countries. In-hospital mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) is in the range of 7 to 10% in registries. In infarction without ST segment elevation (NSTEMI), in-hospital mortality is around 5%. More recent studies found a similar in-hospital mortality for STEMI and NSTEMI. Because of patient selection and monitoring, mortality in clinical trials is much lower. After adjustment for the extent of coronary disease, age, risk factors, history of myocardial infarction, the excess mortality observed in women is fading. Many clinical, biological and laboratory parameters are associated with mortality in myocardial infarction. They refer to the immediate risk of death (ventricular rhythm disturbances, shock...), the extent of infarction (number of leads with ST elevation on the ECG, release of biomarkers, ejection fraction...), the presence of heart failure, the failure of reperfusion and the patient's baseline risk (age, renal function...). Risk scores, and more specifically the GRACE risk score, synthesize these different markers to predict the risk of death in a given patient. However, their use for the treatment of myocardial only concerns NSTEMI. Only a limited number of mechanical or pharmacological interventions reduces mortality of heart attack. The main benefits are observed with reperfusion by thrombolysis or primary angioplasty in STEMI, aspirin, heparin,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.bonnefoy-cudraz@chu-lyon.fr (É. Bonnefoy).

beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors. Some medications such as bivalirudin and fondaparinux reduce mortality by decreasing the incidence of hemorrhagic complications. The guidelines classify interventions according to their benefit and especially their ability to reduce mortality. Organized care systems that improve implementation of guidelines also reduce mortality. Finally, some new therapeutic approaches such as post-conditioning and new therapeutic classes offer encouraging prospects for further reducing the mortality of myocardial infarction.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Myocardial infarction; Mortality; Reperfusion; Epidemiology; Treatments

La mortalité, ou taux de mortalité, est le nombre de décès sur une période de temps définie rapporté à la population dénombrée. La létalité correspond quant à elle au nombre de décès rapporté au nombre de sujets malades. En conséquence, ce que l'on appelle mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde correspond en réalité à sa létalité. La mortalité annuelle de la population française est stable depuis dix ans, elle s'établit à 0,85 %. Certaines causes de décès très médiatisées, bien que dramatiques, sont relativement marginales par rapport à la mortalité par maladie coronaire : la mortalité par accidents de la route en représente 1/100 000^e et celle par accident de la vie courante 1/25 000^e. D'un point de vue démographique, il est plus pertinent d'utiliser un taux de mortalité par âge et d'y rapporter les différentes causes de mortalité.

1. Comment a évolué la mortalité coronarienne au cours des 20 dernières années ?

Les maladies coronaires sont une cause majeure de décès et d'invalidité. Bien que la mortalité qui leur est liée ait diminué au cours des dernières décennies, la maladie coronaire reste responsable d'un tiers de tous les décès au-delà de 35 ans [1]. Par ailleurs, la mortalité est plus élevée chez l'homme que chez la femme jusqu'à 75 ans et dans les groupes sociaux économiquement les plus fragiles.

De 1975 à 2000, la mortalité coronarienne a été réduite de moitié. Les causes de cette évolution se partagent entre l'efficacité des traitements et la réduction des facteurs de risque. Ainsi, la reperfusion à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la prévention secondaire au décours d'un syndrome coronaire aigu, les traitements de l'insuffisance cardiaque auraient chacun contribué pour 10 % à cette réduction. Concernant les facteurs de risque, le contrôle de l'hypertension artérielle (pour 20 %), de l'hypercholestérolémie (pour 24 %) et du tabagisme (pour 12 %) a également joué un rôle important. À noter que l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'obésité au cours de cette même période a amputé le bénéfice du contrôle des facteurs de risque sur la mortalité coronaire de près de 20 % [2].

Ces phénomènes sont observés dans la plupart des pays développés sauf la fédération de Russie qui stagne au niveau des années 1980. Malheureusement, la mortalité par maladie coronaire croît dans les pays en voie de développement.

2. Quelle est la mortalité actuelle des syndromes coronariens aigus ? De quel ordre est la différence entre STEMI et NSTEMI ?

La mortalité des STEMI admis à l'hôpital a diminué sur la même période. L'essentiel de cette réduction est rapporté à l'effet

des stratégies de reperfusion (thrombolyse et angioplastie), des antiagrégants (aspirine, thienopyridine, anti-gpIIb/IIIa) et à la prescription en post-infarctus des IEC, β -bloquants et statines [3].

La mortalité intrahospitalière des STEMI dans les études de registre est de 7 % dans le registre GRACE et de 9,3 % dans le registre Euro-Heart Survey. Elle est de 11,1 % à un mois [4]. Pour les infarctus sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI), la mortalité intrahospitalière est de 5 % et à un mois de 7,5 % [5].

Il n'est cependant pas certain que la mortalité des STEMI soit réellement plus élevée que celle des NSTEMI. Récemment, le registre OPERA [6], utilisant des stratégies de prise en charge contemporaine – reperfusion pour les STEMI et angioplastie chez la moitié des NSTEMI – retrouve une mortalité hospitalière similaire pour les STEMI et NSTEMI (4,6 % et 4,3 %). La mortalité à un an est cependant plus élevée pour les NSTEMI (8,2 % vs 5,0 %).

Dans les essais cliniques, la mortalité est beaucoup plus faible que dans les études d'observation. Les patients sont en effet très sélectionnés, plus jeunes, moins souvent diabétiques, fumeurs, atteints d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. Ils sont également mieux suivis avec un traitement pendant et au décours de la période hospitalière plus proche des guidelines [7]. Ainsi, la mortalité intrahospitalière des STEMI est de l'ordre de 3 à 5 % dans les essais d'angioplastie primaire et celle des NSTEMI de l'ordre de 2 %.

3. Qu'en est-il de la différence homme-femme ?

Il est habituel de souligner que la mortalité des SCA est plus élevée chez la femme que chez l'homme. À un mois, elle serait de l'ordre de 10 % chez la femme et 5 % chez l'homme [8]. La réalité est bien sûr plus nuancée. D'abord, lorsque la mortalité des SCA intègre la phase préhospitalière, hommes et femmes ont une mortalité similaire, peut-être un peu plus basse chez la femme. En effet, proportionnellement, plus de femmes arrivent vivantes à l'hôpital [9]. Lorsque la mortalité est ajustée sur l'âge, les facteurs de risque, les antécédents coronariens notamment d'infarctus, la surmortalité féminine disparaît [8]. De même, après ajustement sur les caractéristiques angiographiques de la maladie coronaire (moins d'atteinte plurifocale), la surmortalité des femmes s'estompe. Il faut noter aussi que c'est chez les femmes de moins de 55 ans que la réduction de la mortalité hospitalière des infarctus a été la plus forte entre les années 1990 et les années 2000 (de 5,1 à 2,4 % contre 2,7 à 1,8 %). L'essentiel de ce bénéfice est lié à la diminution du risque spontané (caractéristiques de terrain) et des critères de sévérité à l'admission [10].

4. Quelles caractéristiques cliniques, électrocardiographiques et biologiques influencent le plus la mortalité ?

Les marqueurs épidémiologiques (âge, sexe, contexte socio-économique, profil psychologique), de style de vie (tabagisme), de terrain (diabète, artériopathie, insuffisance rénale) sont étroitement liés les uns aux autres.

Il avait ainsi été noté une mortalité plus élevée de près de 50 % chez les patients avec un plus faible niveau économique et culturel. En réalité, après prise en compte de l'âge, des antécédents cardiovasculaires et de la présence d'un diabète, cette différence n'est plus retrouvée.

L'âge est le marqueur le plus puissant. Il est retrouvé pour les STEMI comme pour les NSTEMI. Marqueur global, il résume la fragilité d'un organisme. Lui sont associées plusieurs comorbidités. Parmi les plus influentes, on trouve l'insuffisance rénale, le diabète et une extension tritonculaire de la maladie coronaire.

La diminution de la réserve de contractilité du myocarde est également associée à une mortalité plus élevée. Cela est particulièrement vrai lorsque la récurrence se produit dans un territoire différent de l'infarctus initial ou dans le même territoire s'il s'agissait d'un infarctus antérieur [11–13].

Lors de l'admission et des premières heures de prise en charge, de nombreux paramètres ont pu être associés de façon indépendante à la mortalité hospitalière et à un mois.

Sur le plan clinique, il s'agit des signes d'insuffisance cardiaque, d'une hypotension, d'une tachycardie persistante, de troubles du rythme ventriculaires (TV, FV), ou de la survenue d'une fibrillation auriculaire.

La présence des signes d'insuffisance cardiaque est associée à une augmentation considérable du risque de décès : une multiplication par quatre pour un stade II ou III de Killip [14–16]. Le doublement de la mortalité observée lors de la survenue d'une FA dans le contexte d'un STEMI est lié à l'insuffisance cardiaque associée.

Les signes ECG directement en relation avec l'étendue de l'infarctus sont également des marqueurs de mortalité. Cela est plus particulièrement vrai pour les sus- ou sous-décalages du segment ST dans le territoire antérieur et pour le nombre de dérives montrant un sus- ou un sous-décalage. Pour les STEMI, après reperfusion, l'absence de régression du sus-décalage du segment ST est également associée à une surmortalité.

Les marqueurs biologiques associés à la mortalité dans les STEMI et les NSTEMI sont extrêmement nombreux. Ils témoignent de l'étendue ou de l'intensité des lésions myocardiques, du stress hémodynamique et de processus inflammatoires. Les marqueurs prédictifs les plus puissants et les plus accessibles sont les troponines et les peptides natriurétiques. Il existe une relation directe entre la mortalité et les concentrations de troponines ainsi que du taux de BNP ou NT-proBNP à l'admission, pour les NSTEMI [17,18] comme pour les STEMI [19].

5. Pourquoi des scores de risque ?

De multiples paramètres interviennent dans l'appréciation du risque de décès ultérieur à l'admission d'un patient à la phase

aiguë d'un infarctus du myocarde. Dès lors qu'il s'agit de choisir une stratégie de reperfusion, on ne peut se limiter au dosage des seules troponines pour un NSTEMI ou à la prise en compte du seul délai pour un STEMI. D'un autre côté, il est difficile de les intégrer tous, même en se limitant aux plus importants. Des scores ont été construits pour combiner et pondérer les principaux marqueurs indépendants de mortalité. Ils estiment au mieux le risque de décès pour un patient donné. Le score de risque GRACE, score de référence pour la Société européenne de cardiologie, donne ainsi pour un patient donné son risque de décès intrahospitalier et à moyen terme.

De nombreux scores ont été proposés. Ces scores sont relativement dépendants des caractéristiques des bases de données à partir desquelles ils ont été constitués. Ainsi, le TIMI Risk Score ou le TIMI Risk Index développés à partir d'études de thrombolyse pour les STEMI sous-estiment la mortalité hospitalière des patients non reperfusés [20]. Par ailleurs, les variables indépendantes prédictives de mortalité issues de population de patients traités par fibrinolyse ne sont pas les mêmes que celles obtenues à partir de populations traitées par angioplastie. Ces scores n'ont donc d'intérêt que s'ils sont intégrés dans des protocoles organisant la prise en charge des patients en fonction de leur risque. Ils sont particulièrement utiles dès lors qu'il s'agit d'évaluer le risque global d'un patient pour ajuster des stratégies au rapport bénéfice–risque étroit comme la cardiologie interventionnelle dans la prise en charge des NSTEMI.

6. Quelles interventions réduisent la mortalité ?

6.1. Les traitements associés

Le **Tableau 1** reprend l'ensemble des traitements susceptibles d'améliorer la survie des patients admis pour syndrome coronaire aigu à la phase aiguë et à moyen–long terme.

6.2. Les stratégies de reperfusion pour les STEMI

Pour les patients traités par angioplastie primaire, le flux coronaire et la perfusion myocardique au décours de la procédure sont de bons marqueurs de l'évolution ultérieure. Le fait de ne pas obtenir un flux normal (TIMI 3) dans l'artère coronaire est associé à un triplement de la mortalité à un mois. Dans le même esprit les marqueurs ECG de reperfusion tissulaire sont étroitement corrélés à la mortalité. Un marqueur simple et performant est la réduction de l'amplitude du sus-décalage du segment ST 30 minutes après l'angioplastie dans la dérivation où elle était le plus élevée.

Lors des STEMI, les délais de mise en place des stratégies de reperfusion ont une influence importante sur la mortalité. Pour la thrombolyse, le délai le plus déterminant sur le pronostic est celui qui sépare le début de la douleur thoracique de l'administration du traitement thrombolytique. Pour l'angioplastie primaire, le délai entre le début des symptômes et le traitement est moins nettement associé à la mortalité que celui qui sépare le début de la prise en charge et l'angioplastie. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque ce délai est de moins de 90 minutes. Cette notion souligne l'intérêt d'une admission

Tableau 1
Syndromes coronariens aigus – Interventions et mortalité. Interventions qui réduisent la mortalité totale.

	Réduction du risque relatif de décès (%)
<i>Prévention secondaire post-infarctus (STEMI et NSTEMI : au-delà de la période hospitalière)</i>	
AVK ^a	22
Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone avec FE \leq 40 % et insuffisance cardiaque	30
IEC ^a et par extension valsartan	15
Bêta-bloquants ^a	20
Statine ^a	20
Aspirine ^a	11
Régime méditerranéen riche en acide linoléique	66
Arrêt du tabac ^a	36
Consommation modérée d'alcool ^b	20
Pratique régulière d'une activité physique ^b	24
DAI en prévention primaire si FEVG < 30 % au-delà du 1 ^{er} mois	30
<i>STEMI : pendant la période hospitalière</i>	
Thrombolyse + aspirine	38
Dans la 1 ^{re} heure	65
Entre 6 et 12 heures	25
Alteplase vs streptokinase	13
Angioplastie primaire quand CI à la thrombolyse ^b	46
Angioplastie primaire vs thrombolyse ^a	22
Aspirine	21
IEC tout infarctus	7
IEC si dysfonction VG et par extension ARA II	20
Bêta-bloquants	13
Fondaparinux	13
HNF et par extension HBPM	25
Bivalirudine vs antipIIbIIIa + HNF	32

NSTEMI : pendant la période hospitalière

Beaucoup d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques réduisent le risque « d'infarctus et de décès » en agissant surtout sur le risque d'infarctus

Robert Haïat, Gérard Leroy. Recommandations et prescriptions en cardiologie. 4^e édition. Édition Frison-Roche; 2011.

^a Études randomisées (mortalité en critère de jugement primaire ou secondaire) ou des méta-analyses.

^b Registres.

directe en salle de cathétérisme des patients transférés pour une angioplastie à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec son corolaire, le transfert sans retard vers un hôpital avec un site de cardiologie interventionnelle lorsque le patient est pris en charge en préhospitalier. La réduction de mortalité associée à un délai prise en charge-angioplastie plus court est particulièrement nette pour les patients à haut risque (score TIMI ou GRACE élevé).

Il reste intrigant que pour l'angioplastie primaire, l'effet du délai entre le début des symptômes et la reperfusion ne soit pas plus net. On notera à ce sujet que par rapport à la thrombolyse, l'angioplastie améliore nettement le pronostic des patients pris en charge tardivement, au-delà de trois à quatre heures du début des symptômes. Avec l'angioplastie primaire, la différence de mortalité à un mois entre prise en charge précoce et plus tardive est moins marquée [21]. En revanche, le délai début de la

douleur–reperfusion paraît influencer plus nettement la mortalité à long terme [15,16].

7. Limiter les complications hémorragiques des traitements actuels réduit la mortalité

Des hémorragies compliquent fréquemment l'évolution des patients après infarctus du myocarde. Elles sont provoquées ou aggravées par les associations d'antithrombine et d'antiagrégants. Ces hémorragies sont particulièrement graves et sont responsables directement de près de 10 % de la mortalité des infarctus sans sus-décalage du segment ST. Dans l'étude OASIS-5, comparé à l'énoxaparine, le fondaparinux, un anti-Xa direct administré par voie intraveineuse, réduit de 34 % le risque d'hémorragie majeure ainsi que la mortalité à un mois et surtout six mois [22]. De même, lors des infarctus avec sus-décalage du segment ST, la bivalirudine (un antithrombine direct administré par voie intraveineuse) comparée à l'association héparine–anti-gpIIbIIIa entraîne une réduction de 40 % des hémorragies graves et une réduction de la mortalité à un mois (2,1 % vs 3,1 % ; RR 0,66 ; $p = 0,047$) [23]. Enfin dans l'étude RIVAL, comparant la voie d'accès radiale à la voie fémorale, les complications sont réduites de 50 % de même que la mortalité dans le sous-groupe des infarctus avec sus-décalage du segment ST (1,3 % vs 3,2 % ; $p = 0,006$) [24].

8. Peut-on encore réduire la mortalité des patients hospitalisés à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ?

Aujourd'hui, la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde peut être considérée comme faible. En conséquence, toute nouvelle étude destinée à montrer l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport à un traitement de référence doit prendre en considération des critères de jugement composite, associant en un ensemble plus ou moins pertinent plusieurs événements indésirables. Cependant, plusieurs voies existent pour améliorer encore la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. La piste la plus prometteuse est celle de délais de prise en charge encore plus courts. De nombreuses mesures sont susceptibles de réduire ces délais avec notamment une meilleure application des guidelines des sociétés savantes : centralisation des appels, organisation de filières, protocolisation des prises en charge, formation des équipes, audit continu des performances. Au mieux, ces mesures sont intégrées dans des réseaux de prise en charge à l'échelle d'une ville ou d'une région. Depuis le début des années 2000, se développe l'application à la médecine des démarches qualités inspirées de l'industrie. Quand elles aboutissent à l'utilisation plus systématique des guidelines de sociétés savantes, elles sont associées à une réduction de mortalité à court et moyen terme des patients admis pour infarctus du myocarde. Une réduction de la mortalité à un an a ainsi pu être mise en évidence avec la mise en place de programmes de suivi reposant sur ces guidelines [25,26]. Ces programmes sont cependant difficiles à mettre en place en raison de leur lourdeur. Ils reposent en effet sur une organisation qui permette d'assurer une formation continue de qualité, sur le développement de ressources

documentaires, sur la construction d'outils de suivi, de mesure et de *benchmarking*. Ces programmes ciblent les systèmes de soins comme les patients. Pour réussir, ils requièrent un investissement important de toute la chaîne de prise en charge : des services d'accueil des urgences aux unités de cardiologie spécialisées, un nombre annuel suffisant d'infarctus du myocarde, un dossier médical informatisé et une analyse soigneuse de la qualité de l'utilisation des données fournies en feedback aux équipes [26].

Il est enfin possible que la substitution de nouvelles classes thérapeutiques puisse encore contribuer à réduire la mortalité des patients atteints d'infarctus du myocarde. On peut citer comme exemple le ticagrelor, un antiagrégant plaquettaire agissant par l'inhibition directe des récepteurs P2Y₁₂. Dans l'étude PLATO comparant ce médicament au médicament de référence, le clopidogrel, le ticagrelor réduit significativement le critère composite décès de cause cardiovasculaire–AVC–infarctus du myocarde (9,8 vs 11,7 % à un an ; $p < 0,001$) ainsi que la mortalité totale (4,5 vs 5,9 % ; $p < 0,001$) [27]. D'autres médicaments administrés per os comme les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa sont en cours d'évaluation dans des études de phase 3.

Il est enfin possible d'aller au-delà des paradigmes actuels de prise en charge des infarctus du myocarde. Ils reposent pour l'essentiel sur la reperfusion et la réduction du risque de récurrence ou de complications. Pourtant la reperfusion elle-même induit des lésions myocardiques. Chez l'animal, on peut estimer que près de 40 % de la taille finale de l'infarctus est directement en relation avec les dommages provoqués par la reperfusion. Plusieurs méthodes mécaniques et pharmacologiques, notamment l'utilisation de la cyclosporine, permettent de réduire la taille de l'infarctus de reperfusion en per- ou post-conditionnant le myocarde immédiatement avant ou au décours de la reperfusion. Au-delà de la réduction de la taille de l'infarctus, des études évaluant l'effet de ces méthodes sur la survie sont en cours.

Déclaration d'intérêts

Gilbert Kirkorian n'a aucun conflit d'intérêts.

Eric Bonnefoy a reçu des honoraires comme modérateur ou intervenant pour AstraZeneca, Daiichi Sankyo et The Medicine Company.

Références

- [1] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948–54.
- [2] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388–98.
- [3] Heidenreich PA, McClellan M. Trends in treatment and outcomes for acute myocardial infarction: 1975–1995. *Am J Med* 2001;110(3):165–74.
- [4] Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90(4):358–63.
- [5] Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23(15):1190–201.
- [6] Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156(6):1035–44.
- [7] Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Harrington RA, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;149(3):474–81.
- [8] Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302(8):874–82.
- [9] MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):729–35.
- [10] Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med* 2009;169(19):1767–74.
- [11] Wagner S, Burczyk U, Schiele R, Bergmeier C, Rustige J, Gottwik M, et al. The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *Eur Heart J* 1998;19(6):879–84.
- [12] Shotan A, Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Reicher-Reiss H, Arad M, et al. Prognosis of patients with a recurrent acute myocardial infarction before and in the reperfusion era—a national study. *Am Heart J* 2001;141(3):478–84.
- [13] Dönges K, Schiele R, Gitt A, Wienbergen H, Schneider S, Zahn R, et al. Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1039–44.
- [14] Juliard J-M, Feldman LJ, Golmard J-L, Himbert D, Benamer H, Haghghat T, et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol* 2003;91(12):1401–5.
- [15] Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. When is door-to-balloon time critical? Analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication). *J Am Coll Cardiol* 2010;56(5):407–13.
- [16] Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Versteeg DS, Gupta N, et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):289–95.
- [17] Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140(6):917–27.
- [18] Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93(11):1963–9.
- [19] Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):335–9.
- [20] Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for

- ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001;286(11):1356–9.
- [21] Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted H-H, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304(7):763–71.
- [22] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464–76.
- [23] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–30.
- [24] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;6736(11):1–12.
- [25] Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006;295(16):1912–20.
- [26] Riba AL. Evidence-based performance and quality improvement in the acute cardiac care setting. *Crit Care Clin* 2008;24(1):201–29.
- [27] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–57.