

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Klaritromisin Tedavisinin Kardiyak Olaylar Üzerine Etkisi

The Effects of Clarithromycin Treatment on Cardiac Events in Acute Coronary Syndrome Patients

Dr. Ozan Ütük, Dr. Cevad Şekuri, Dr. Özgür Bayturan, Dr. Ali Rıza Bilge
Dr. Hakan Tıkız, Dr. Talat Tavlı, Dr. Uğur Kemal Tezcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendromu tanılı hastalarda erken dönemde başlanan kısa süreli klaritromisin tedavisinin majör kardiyak olaylar üzerine etkisinin incelenmesi.

Yöntem: Akut koroner sendromu tanısıyla koroner bakım ünitesine yatırılan 113 hasta alındı. Elli yedi hastaya standart tedaviye ek olarak peroral klaritromisin 1 g/gün 14 gün verildi. Tedavi ve kontrol grupları majör risk faktörlerinden diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi ve tanısal olarak kararsız angina pectoris, ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü ve ST elevasyonu olan miyokard infarktüsü yönlerinden benzer özelliklere sahipti. Gruplar arasında trombolitik tedavi ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokeri kullanımını açısından fark yoktu. Hastalar 6 ay süreyle majör kardiyak olaylar yönünden izlendi.

Bulgular: İzleme süresinde kararsız anjina pectoris veya miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim, koroner baypas cerrahisi ve kardiyak ölüm yönlerinden gruplar arasında fark saptanmadı. Tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüme azalma, perkütan koroner girişim ihtiyacında artış gözlemlendi.

Sonuç: Akut koroner sendromu tanılı hastalarda erken dönemde başlanan kısa süreli klaritromisin tedavisinin kardiyak olaylar üzerine yararlı etkisinin olmadığı gözlemlendi. İzleme süresi daha uzun olan, farklı antibiyotik ve dozlarının kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 213-6*)

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, klaritromisin

ABSTRACT

Objective: The assessment of short duration early clarithromycin treatment on major cardiac events in acute coronary syndrome patients

Methods: One hundred and thirteen patients with acute coronary syndrome had been enrolled in the study in a prospective manner. Fifty-seven of 113 patients received peroral clarithromycin 1g/day for 14 days in addition to standard therapy. The remaining 56 patients were considered as control group. The treatment and control groups had similar major cardiac risk factors such as diabetes, hypertension, dyslipidemia and smoking habits. The occurrence of unstable angina pectoris, non-ST elevation myocardial infarction and ST elevation myocardial infarction was comparable in both groups. The use of thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers administration was also similar in both groups. The patients were followed for major cardiac events for 6 months.

Results: During the follow-up, no difference was observed between groups in the occurrence of unstable angina pectoris, myocardial infarction, the need for revascularization with percutaneous coronary intervention or cardiac surgery and cardiac death. We observed a reduction of myocardial infarction and cardiac death occurrence and an increase in the necessity of percutaneous interventions in the treatment group even though this difference did not reach statistical significance.

Conclusion: No benefit of short duration early clarithromycin therapy was observed in the occurrence of major cardiac events in acute coronary syndromes. Studies with longer treatment and follow-up period using different antibiotics are necessary to elucidate the possible effect of antibiotics on major cardiac events in patients with acute coronary syndrome. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 213-6*)

Key words: Acute coronary syndrome, clarithromycin

Giriş

Aterogenez ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyon önemli rol oynamaktadır (1). İnfeksiyöz etkenler gerek kendileri gerekse fagosite edildikleri makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler ve proteolitik enzimler ile inflamasyonu tetikleyebilir veya şiddetlendirebilirler (2). Özellikle Chlamydia pneumoniae

(CP)'nin aterogeneze yol açtığı, koroner arter hastalığı (KAH) bulunan olgularda CP antikörlerinin daha yüksek olduğu ve CP seropozitif hastalarda kardiyovasküler olay tekrarlama riskinin 4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (3,4).

Günümüzde aterom plağının stabilizasyonu için inflamasyonu azaltmayı hedefleyen tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır (5). Böylece infeksiyöz etkenlere yönelik antibiyotik tedavisinin

de plak stabilizasyonunda faydalı olabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda akut koroner sendromu (AKS) tanılı hastalara CP seropozitivitesine bakılmadan erken dönemde başlanan, kısa süreli klaritromisin tedavisinin kardiyak olaylar üzerine etkisi incelendi.

Yöntemler

Etik Kurul onayı alındıktan sonra Kasım 2000 – Nisan 2001 tarihleri arasında AKS tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 132 hasta alındı. Hastalar tanı, cinsiyet, KAH majör risk faktörleri ve antibiyotik tedavisine göre prospektif olarak randomize edildi. Elektrokardiyografide en az iki komşu derivasyonda 1 mm ST segment yüksekliğine de göğüs ağrısı ve/veya kardiyak enzim yüksekliği ile ST segment yüksekliği olan miyokard infarktüsü (STEMİ) tanısı konuldu. Sol dal bloğu veya ST segment yüksekliği veya posteriyor miyokard infarktüsü bulguları olmayıp, göğüs ağrısı veya ST değişikliğiyle birliktelik gösteren kardiyak enzim yüksekliği de ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanısı konuldu (6). Kararsız anjina pektoris risk sınıflandırması AHA/ACC'nin "Kararsız anjina pektorisde erken dönem risk düzeyi belirleme kılavuzu"na göre yapılarak orta ve yüksek risk grubu özelliklerini taşıyan hastalar alındı (7).

Hastalar KAH risk faktörleri ve geçirilmiş akut koroner sendromu, perkütan koroner girişim, koroner baypas cerrahisi öyküleri yönünden anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirildi. Tüm hastalara rutin olarak heparin, aspirin, beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve statin başlandı. Kontrendikasyonu olmayan STEMI tanılı hastalara doku plazminojen aktivatörü veya streptokinaz uygulandı. Yüksek riskli kararsız angina pektoris, NSTEMİ tanılı ve/veya perkütan koroner girişim düşünülen hastalara glikoprotein (Gp) IIb/IIIa reseptör blokerlerinden tirofiban uygulandı. Antibiyotik tedavisi olarak ilk günden itibaren, CP serolojisine bakılmadan, peroral klaritromisin 1g/gün (Klacid® 500 mg tablet, 2x1) 14 gün verildi. Hastalar 14. gün, 3. ve 6. aylarda kararsız angina pektoris, miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim, koroner baypas cerrahisi ve kardiyak ölüm yönünden değerlendirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri olarak akut veya kronik infeksiyon, devam etmekte olan antibiyotik tedavisi, ciddi böbrek veya karaciğer yetmezliği, malignite, kollajen doku hastalığı ve makrolid grubu antibiyotiklere karşı alerji öyküsü kabul edildi. İki hasta tedaviye uyumsuzluk, 6 hasta kontrole gelmemesi, 8 hasta iletişim kurulamaması ve 3 hasta klaritromisin intoleransı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 113 hasta incelendi. Elli yedi hastaya antibiyotik tedavisi uygulanırken, kontrol grubunu oluşturan 56 hastaya antibiyotik verilmedi.

Bulguların istatistiksel analizinde Ki-kare ve Fisher's Exact Testleri (SPSS 10.0 for Windows) kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Cinsiyet, yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, AKS, perkütan koroner girişim, koroner baypas cerrahisi öyküsü yönünden gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1). Akut koroner sendromu tanılarına göre antibiyotik ile kontrol gruplarının hasta sayıları, trombolitik ve Gp IIb/IIIa reseptör blokeri tedavi oranları benzerdi (Tablo 2,3). Hastaların hepsine aspirin ve heparin

verildi. Beta bloker, ACE inhibitörü ve statin tedavisi yönünden gruplar arasında fark yoktu (Tablo 3). Altı aylık izlem döneminde klaritromisin tedavi grubunda tekrar miyokard infarktüsü gelişimi, kardiyak ölüm yönünden gözlenen azalma ve perkütan koroner girişimdeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kararsız anjina pektoris ve koroner baypas cerrahisi yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). Bunun yanı sıra hastaların yaklaşık %40'ını oluşturan STEMI tanılı hastalarda da antibiyotik grubu ile kontrol grubu arasında kardiyak olaylar yönünden fark gözlenmedi (Tablo 5).

Tartışma

Son zamanlarda infeksiyöz etkenlerin ateroskleroz ve komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığına yönelik kanıtların giderek artmasıyla birlikte KAH'dan ikincil korunma stratejileri arasında antibiyotik tedavisinin de yer alabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu görüşün geçerliliğini araştıran az sayıda klinik çalışma vardır. Ülkemizde KAH'dan korunmada antibiyotik kullanımıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Bunun yanı sıra literatürde de

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	AB (+) n=57	AB (-) n=56	p
Yaş, yıl (ort±SD)	59.6 ± 4.2	58.7 ± 6.8	AD
Kadın, % (n)	50 (29)	50 (29)	AD
Erkek, % (n)	51 (28)	49 (27)	AD
Risk faktörü (-), % (n)	17.5 (10)	12.5 (7)	AD
Diyabetes Mellitus, % (n)	15.7 (9)	19.6 (11)	AD
Hipertansiyon, % (n)	31.5 (18)	28.5 (16)	AD
Sigara, % (n)	49.1 (28)	42.8 (24)	AD
Dislipidemi, % (n)	15.7 (9)	19.6 (11)	AD
AKS öyküsü (+), % (n)	26.3 (15)	35.7 (20)	AD
PCI öyküsü (+), % (n)	8.8 (5)	7.1 (4)	AD
KABG öyküsü (+), % (n)	10,5 (6)	10.7 (6)	AD

AB: Antibiyotik AD: Anlamlı değil, AKS: Akut koroner sendrom KABG: Koroner baypas cerrahisi, PCI: Perkütan koroner girişim

Tablo 2. Tanılara göre antibiyotik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	AB (+) n=57	AB (-) n=56	p
UAP, % (n)	42 (24)	43 (24)	AD
NSTEMİ, % (n)	18 (10)	21 (12)	AD
STEMİ, % (n)	40 (23)	36 (20)	AD

AB: Antibiyotik, AD: Anlamlı değil, NSTEMİ: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü, STEMI: ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü, UAP: Kararsız angina pektoris

Tablo 3. Tedavi yönünden antibiyotik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	AB (+) n=57	AB (-) n=56	p
Trombolitik tedavi, % (n)	35.1 (20)	32.1 (18)	AD
Gp IIb/IIIa reseptör blokeri, % (n)	15.8 (9)	19.6 (11)	AD
Beta-bloker, % (n)	89.5 (51)	75 (42)	AD
ACE inhibitörü, % (n)	94.7 (54)	89.3 (50)	AD
Statin, % (n)	78.9 (45)	76.8 (43)	AD
Aspirin, % (n)	100 (57)	100 (56)	AD
Heparin, % (n)	100 (57)	100 (56)	AD

AB: Antibiyotik, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, AD: Anlamlı değil, Gp: glikoprotein

özellikle AKS'lu hastalarda antibiyotik kullanımıyla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda genellikle azitromisin kullanılmıştır.

Klaritromisin kullanılan ve sonuçları yeni açıklanan tek çalışma CLARIFY (CLARITHROMYCIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS IN FINLAND) çalışmasıdır. Bu çalışmada kararsız anjina pektoris ve Q dalgasız MI tanılı hastalar 3 ay süreyle peroral klaritromisin 500 mg/gün 3 ay verilerek ortalama 1.5 yıl izlenmiş ve klaritromisin grubunda kardiyak olayların %41 azaldığı gözlenmiştir (8). Çalışmamızda da klaritromisin peroral kullanılmış; ancak tedavi ve klinik izlem süresi daha kısa tutulmuştur. Nitekim literatürde kısa süreli antibiyotik tedavisi uygulanan çalışmalar da mevcuttur: STAMINA (South Thames trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and unstable angina) çalışmasında 7 gün uygulanan 3 farklı tedavi rejimi arasında azitromisin-metronidazol grubunda kardiyovasküler olayların azaldığı, hastaların yatışından 3-4 gün sonra azitromisin 500 mg tek doz verilip 250 mg/gün 4 gün süreyle devam edilen AZACS (Azithromycin in Acute Coronary Syndrome) çalışmasında ise azitromisin tedavisinin kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (9,10). Böylece tedaviye başlama ve devam sürelerinin antibiyotik kardiyovasküler olaylar üzerine etkinliğini değerlendirmede önemli bir etken olduğu düşünülebilir. Çalışmamızın en büyük kısıtlılıklarından birisi antibiyotik kullanımının kısa süreli olmasıdır. Son yıllarda kronik CP eradikasyonunda kullanılan antibiyotiklerin doz ve sürelerinin artırılması önerilmektedir (11). Antibiyotiklerin kısa süreli kullanımında bakteriyostatik etkiyle klinik fayda sağlanabileceği; ancak eradikasyon için yüksek doz ve uzun süreli tedavi gerekliliği vurgulanmaktadır (12). Nitekim AZACS ve WIZARD çalışmalarında tedavi sonrası erken dönemde MI riskinde azalma saptanmış; ancak bu yarar ilacın kesilmesiyle sonlanmıştır (10,13). Ayrıca antibiyotik kullanılmayan dönemde reinfeksiyon plak yapısına instabiliteye neden olabilmektedir (14). Bu nedenle hastalarımızı erken dönemde (14. gün) değerlendirdiğimizde gruplar arasında kardiyak olaylar yönünden fark olmadığını gördük.

Koroner arter hastalığında CP infeksiyonu prevalansının yüksek olması nedeniyle hastalarımızda serolojik inceleme ya-

pılmadı (4,15,16). Böylece "aterom plağının erken stabilizasyonu" ilkesine uygun olarak tedaviye erken başlandı. Benzer şekilde sadece ROXIS (Randomised trial of ROXITHROMYCIN IN NON-Q-WAVE CORONARY SYNDROMES) çalışmasında Q dalgasız miyokard infarktüsü tanılı olgulara akut dönemde CP seropozitivitesine bakılmaksızın başlanan roksitromisine 1 ay süreyle devam edilmiş, 6 aylık izlem döneminde kardiyak olaylar roksitromisin grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (14). Çalışmamızda ise 6 aylık izlem döneminde kararsız anjina pektoris, miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm açısından antibiyotik ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu farkın olası nedenleri arasında tedavimizin daha kısa süreli olması ve erken dönem komplikasyonları daha fazla görülen STEMI olgularının alınması düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda STEMI hasta oranı yüksek olduğu için (yaklaşık %40) STEMI subgrup olarak değerlendirildi ve antibiyotik tedavisinin STEMI hastalarında da fayda sağlamadığı gözlemlendi.

Çalışmamızla benzer şekilde ACADEMIC (The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infarction with Chlamydia) çalışmasında da ilk 6 aylık izlem döneminde kardiyak olaylarda azalma olmamıştır (17). Ancak bu çalışmanın 2 yıllık izlem sonuçlarında antibiyotik grubunda inflamatuvar marker skorunda düşme ve kardiyak olaylarda anlamlı olmasa da bir azalma saptanmıştır. Böylelikle antibiyotik tedavisinin plak stabilizasyonunu sağlayarak kardiyak olaylarda azalmaya neden olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmanın 2 yıllık izlenimde saptanan kardiyak olaylardaki azalma izlem süresini uzatmanın antibiyotik tedavisinin olumlu etkilerinin gözlenebilmesi açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim devam etmekte olan çalışmaların izlem süreleri 3-4 yıl şeklinde planlanmıştır.

Koroner arter hastalığında antibiyotik kullanılan büyük çalışmalar arasında WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and it's Related Disorders) ve ACES (Azithromycin and Coronary Events Study) çalışmaları bulunmaktadır. WIZARD çalışmasında, CP seropozitif stabil koroner arter hastaları kısa süreli azitromisin tedavisi sonrası ortalama 14 ay izlenmiş ve antibiyotik grubunda gözlenen %7'lik kardiyak olaylarda

Tablo 4. Antibiyotik ve kontrol gruplarının 14. gün, 3. ve 6. ayda gelişen kardiyak olaylar yönünden karşılaştırılması

	14. gün			3. ay			6. ay		
	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p
UAP, % (n)	1.75 (1)	1.8 (1)	AD	3.5 (2)	1.8 (1)	AD	3.5 (2)	1.8 (1)	AD
MI, % (n)	1.75 (1)	0 (0)	AD	1.75 (1)	1.8 (1)	AD	3.5 (2)	9 (5)	AD
PCI, % (n)	5.2 (3)	3.6 (2)	AD	12.2 (7)	7.2 (4)	AD	12.2 (7)	7.2 (4)	AD
KABG, % (n)	1.75 (1)	1.8 (1)	AD	7.0 (4)	5.4 (3)	AD	8.8 (5)	7.2 (4)	AD
KÖ, % (n)	1.75 (1)	3.6 (2)	AD	3.5 (2)	5.4 (3)	AD	3.5 (2)	9 (5)	AD

AB: Antibiyotik AD: Anlamlı değil, KABG: Koroner baypas cerrahisi KÖ: Kardiyak ölüm, MI: Miyokard infarktüsü PCI: Perkütan koroner girişim, UAP: Kararsız angina pektoris

Tablo 5. STEMI tanılı hastalarda antibiyotik ve kontrol gruplarının 14. gün, 3. ve 6. aylarda gelişen kardiyak olaylar yönünden karşılaştırılması

	14. gün			3. ay			6. ay		
	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p	AB(+) (n=57)	AB(-) (n=56)	p
UAP, % (n)	0 (0)	0 (0)	AD	0 (0)	0 (0)	AD	0 (0)	0 (0)	AD
MI, % (n)	0 (0)	0 (0)	AD	0 (0)	0 (0)	AD	1.75 (1)	1.8 (1)	AD
PCI, % (n)	3.5 (2)	3.6 (2)	AD	8.8 (5)	7.2 (4)	AD	8.8 (5)	7.2 (4)	AD
KABG, % (n)	0 (0)	0 (0)	AD	1.7 (1)	1.8 (1)	AD	3.5 (2)	1.8 (1)	AD
KÖ, % (n)	0 (0)	1.8 (1)	AD	1.7 (1)	3.6 (2)	AD	1.75 (1)	7.2 (4)	AD

AB: Antibiyotik AD: Anlamlı değil, KABG: Koroner baypas cerrahisi KÖ: Kardiyak ölüm, MI: Miyokard infarktüsü PCI: Perkütan koroner girişim, UAP: Kararsız angina pektoris

azalma anlamlı bulunmamıştır (13). Çalışmamızda da antibiyotik tedavisi kısa süreli uygulanmış; ancak serolojik inceleme yapılmadan tedaviye erken dönemde başlanmıştır. Devam etmekte olan ACES çalışmasında ise CP serolojisine bakılmaksızın 1 yıl süreyle azitromisin tedavisi uygulanmaktadır (18). Çalışmamızdan farklı olarak her iki çalışmada da AKS'lu hastalar alınmamıştır. Ancak bu iki çalışmanın sonuçları antibiyotik tedavisi öncesinde CP serolojisine bakılmasının önemli olup olmadığını ve uzun süreli tedaviyle kısa süreli tedavinin kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerini ortaya koyacaktır. Çalışmamıza benzer hasta alma kriterlerine sahip olan PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) devam etmekte olan diğer bir büyük çalışmadır. Çalışmamızda olduğu gibi AKS'lu hastalar alınmakta ve CP seropozitivitesine bakılmadan erken dönemde antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. İzlem süresi 2 yıl olarak planlanan bu çalışmada ilk kez kinolon grubu bir antibiyotik kullanılmaktadır (19). Bu çalışmanın sonuçları AKS'ların erken döneminde antibiyotik kullanımı konusunda önemli katkılar sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda AKS'lu hastalarda CP serolojisine bakılmadan erken dönemde başlanan ve kısa süreli uygulanan klaritromisin tedavisinin 6 aylık dönemde kardiyak olaylar üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızın önemli kısıtlamalarını tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, izlem ve tedavi sürelerinin kısa olması, çift kör olmaması ve plasebo kullanılmaması oluşturmaktadır. Aterogenezi şiddetlendiren CP'nin KAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu, KAH olgularında antibiyotik kullanımının kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini araştıran, farklı antibiyotiklerin farklı doz ve sürelerde kullanıldığı ve izlem süresi daha uzun olan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
2. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart Disease. A Textbook Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.1002-6.
3. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-6.
4. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-7.
5. Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 1996; 14: 17-29.
6. Elliott MA, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart Disease. A Textbook Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.1114-23.
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1193-209.
8. Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, et al. Effect of 3 months antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non Q wave coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 1555-60.
9. Stone AF, Mendall MA, Kaski JA, et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106: 1219-23.
10. Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 809-13.
11. Kutlin A, Roblin MP, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on Chlamydia pneumoniae in a continuous-infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 409-12.
12. Williams ES, Miller JM. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session. *JACC* 2002; 40: 1-18.
13. Dunne M, O'Connor C, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WIZARD study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1459-66.
14. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121-7.
15. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, et al. Chlamydia pneumoniae specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130-4.
16. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 273-8.
17. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomised secondary trial of prevention azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC Study. *Circulation* 2000; 102: 1755-60.
18. Grayston JT, Jackson LA, Kennedy WJ, Kronmal RA. Secondary prevention trials for coronary artery disease with antibiotic treatment for Chlamydia pneumoniae: design issues. *Am Heart J* 1999; 138: 545-9.
19. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT) –TIMI 22 trial. *Am J Cardiol* 2002; 89: 860-1.