

Il trattamento dell'infarto miocardico acuto nel 2017

Giovanni Cimmino¹, Davide D'Andrea², Ciro Mauro², Carmine Morisco³, Plinio Cirillo³

¹Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

²U.O.C. Cardiologia-UTIC, A.O.R.N. Cardarelli, Napoli

³Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Acute myocardial infarction is a clinical cardiac emergency associated with potential and substantial morbidity and mortality. This disorder is triggered by an acute coronary syndrome caused by episodes of plaque ulceration, fissuration, or rupture with subsequent production of thrombogenic material and intravascular thrombus formation. The presence or absence of ST-segment elevation on the ECG defines the two main clinical spectrum of ST-segment elevation or non-ST-segment elevation myocardial infarction. In the last three decades, pharmacological and interventional management as well as in-hospital care have dramatically improved. Recent advances in antithrombotic strategies, percutaneous access (radial versus femoral), timing of revascularization, new generation coronary stents, lipid profile management, and cardiac rehabilitation programs at discharge have lead the European Task Force on ST-Elevation Myocardial Infarction to revise the 2012 guidelines and to release, in the current year, an updated version.

Key words. In-hospital management; Lipid profile; Myocardial infarction; Thrombosis.

G Ital Cardiol 2017;18(12 Suppl 1):35-105

INTRODUZIONE

Il trattamento dei pazienti che si presentano con diagnosi di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o transmurale è stato oggetto di continuo e costante aggiornamento, determinato dal progressivo miglioramento delle strategie farmacologiche e non. Nello specifico, numerose evidenze derivate da studi randomizzati e registri dal 2012, anno di pubblicazione delle precedenti linee guida dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), ad oggi, hanno consentito di effettuare un significativo passo in avanti nel definire le migliori strategie comportamentali da mettere in atto alla presentazione, durante e dopo l'evento STEMI, concretizzatesi nella recente pubblicazione delle nuove linee guida per il trattamento dello STEMI¹.

GESTIONE DEL DOLORE ANGINOSO, DELLA DISPNEA E DELL'ANSIA

La gestione/risoluzione del dolore anginoso è considerata di fondamentale importanza, non solo per ridurre lo stato di *discomfort* del paziente ma anche perché il dolore è associato ad attivazione del sistema simpatico, responsabile della vasocostrizione e dell'incremento del lavoro cardiaco nonché del consumo di ossigeno². Gli oppioidi (quali la morfina) somministrati per via endovenosa sono gli analgesici più comu-

nemente usati in questo contesto. Ciononostante, l'utilizzo della morfina sembra essere associato a modifiche della farmacocinetica e dell'assorbimento degli inibitori del recettore del P2Y₁₂ utilizzati come antiaggreganti orali (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), riducendo anche significativamente il loro effetto antitrombotico in un contesto clinico la cui fisiopatologia riconosce nell'aggregazione piastrinica uno dei meccanismi fondamentali²⁻⁶.

Lo stato d'ansia rappresenta una risposta naturale alla presenza del dolore anginoso, alla dispnea ad esso correlata e alle circostanze che si presentano in un infarto miocardico⁷. L'utilizzo di benzodiazepine a basso dosaggio può essere considerato in queste circostanze⁸.

La gestione della dispnea rappresenta un altro momento importante nella gestione iniziale del paziente STEMI. La somministrazione di ossigeno è indicata nei pazienti con una saturazione arteriosa <90%. Alcune evidenze hanno indicato che la somministrazione di ossigeno in pazienti con saturazione non inferiore al 95% possa determinare un effetto paradossale con aumento del danno miocardico^{9,10}.

TERAPIA INTERVENTISTICA

Molte delle principali differenze tra le linee guida 2017 e le precedenti riguardano vari aspetti della terapia interventistica nel paziente STEMI.

Accesso arterioso

Numerosi studi pubblicati negli ultimi anni hanno chiaramente indicato che l'approccio radiale rappresenta quello preferenziale per l'esecuzione dell'angioplastica coronarica (PCI) primaria in pazienti STEMI¹¹. Lo studio MATRIX (Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Plinio Cirillo Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli e-mail: pcirillo@unina.it

Systemic Implementation of Angiox) ha arruolato 8404 pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta (SCA), dei quali il 48% con STEMI¹². I pazienti sono stati sottoposti alla procedura previa randomizzazione all'esecuzione con accesso radiale o femorale. Nei pazienti del braccio randomizzato ad accesso radiale è stata osservata una incidenza più bassa di sanguinamento al sito di accesso, di complicanze vascolari e di necessità di trasfusioni¹². Inoltre, è stato documentato un significativo beneficio in termini di mortalità nei pazienti appartenenti al gruppo accesso radiale, che rinforza le precedenti osservazioni degli studi RIVAL (Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention)¹³ e RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-elevation Acute Coronary Syndrome)¹⁴. Nessuna discriminante significativa è stata osservata nello studio MATRIX tra il tipo di SCA e i benefici del trattamento, suggerendo che i risultati dello studio possono essere estesi con sicurezza al trattamento dei pazienti STEMI (*linee guida 2012: classe di raccomandazione IIa; linee guida 2017: classe di raccomandazione I*)^{1,12,15}.

Scelta dello stent

Lo stenting coronarico rappresenta la tecnica di scelta durante PCI primaria¹⁶. In confronto alla sola angioplastica con palloncino, l'utilizzo di stent metallici (BMS) non a rilascio di farmaco è associato ad un rischio più basso di reinfarto e di rivascolarizzazione del vaso target ma non ad una riduzione della mortalità^{17,18}. Nella PCI primaria, l'utilizzo di stent medicati (DES) riduce il rischio di rivascolarizzazioni ripetute del vaso target se comparato ai BMS¹⁹. I DES di nuova generazione hanno mostrato una sicurezza superiore ed un'efficacia conservata o anche migliorata rispetto alla prima generazione di DES. In particolare, rispetto ai DES di prima generazione, è stata osservata una riduzione significativa della trombosi di stent e del rischio di sviluppare episodi di infarto miocardico ricorrente. In due trial recenti (COMFORTABLE AMI [The Effect of Biolimus-Eluting Stents with Biodegradable Polymer vs. Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients with AMI]²⁰ ed EXAMINATION [Everolimus-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in ST-segment Elevation Myocardial Infarction]²¹), la nuova generazione di DES ha dimostrato di essere superiore ai BMS nei pazienti con infarto miocardico acuto, principalmente in termini di necessità di reintervento. Il follow-up a 5 anni dello studio EXAMINATION ha mostrato una riduzione della mortalità da DES rispetto a BMS. Nello studio NORSTENT (Norwegian Coronary Stent Trial)²², 9013 pazienti sottoposti a PCI (26% con STEMI) sono stati randomizzati a trattamento con DES o BMS. Ad un follow-up medio di 5 anni non sono state osservate differenze nell'endpoint primario (morte per qualsiasi causa o infarto miocardico spontaneo o non fatale). Tuttavia, nei pazienti trattati con DES è stata osservata una ridotta incidenza di trombosi dello stent (0.8 vs 1.2%; $p=0.0498$), di rivascolarizzazione del vaso target o di nuove rivascolarizzazioni (16.5 vs 19.8%; $p<0.001$). Pertanto, lo stent da utilizzare deve essere un DES (*linee guida 2012: classe di raccomandazione IIa; linee guida 2017: classe di raccomandazione I*)^{1,15}.

Tromboaspirazione

Numerosi piccoli studi ed una metanalisi che includeva 11 trial con relativamente pochi pazienti avevano indicato il potenziale beneficio derivato dall'esecuzione della tromboaspirazione manuale durante PCI primaria^{23,24}. Recentemente, due grandi studi controllati e randomizzati che hanno arruolato, rispet-

tivamente, oltre 10 000 e 7000 pazienti, adeguatamente disegnati per valutare la potenziale superiorità della tromboaspirazione manuale rispetto alla PCI convenzionale, hanno indicato come l'utilizzo routinario di tale metodica non si associ ad alcun beneficio reale dal punto di vista dell'outcome clinico²⁵⁻²⁸. Inoltre, lo studio TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI), che ha arruolato 10 732 pazienti, ha evidenziato un incremento del rischio di ictus ischemico nei pazienti sottoposti a tromboaspirazione, sollevando riserve sulla sicurezza di questa metodica²⁹. Negli studi TASTE (Thrombus Aspiration During ST-segment Elevation Myocardial Infarction) e TOTAL, l'1-5% dei pazienti randomizzati sono passati dalla sola PCI alla tromboaspirazione²⁷. Basandoci su questi dati e sui risultati di una recente metanalisi, la tromboaspirazione non è raccomandata di routine, ma può essere presa in considerazione solo in casi di trombo residuo di grandi dimensioni in seguito all'apertura del vaso con un filo guida od un palloncino (*linee guida 2012: classe di raccomandazione IIa; linee guida 2017: classe di raccomandazione III*)^{1,15}.

Rivascolarizzazione coronarica multivasale

Il 50% circa dei pazienti con STEMI presenta alla coronarografia una malattia multivasale^{30,31}. Risulta intuitivo che la procedura interventistica eseguita in urgenza (PCI primaria) deve essere finalizzata alla ricanalizzazione del vaso responsabile dell'evento. Viceversa, le evidenze che supportano una rivascolarizzazione immediata (preventiva) di altre stenosi coronariche significative rimangono controverse³⁰. È stato riportato che pazienti con estesa coronaropatia e coinvolgimento di più coronarie, oltre a quella responsabile dell'evento acuto (IRA) hanno un più basso tasso di recupero del tratto ST ed una prognosi avversa dopo PCI primaria³⁰. Uno studio eseguito su 214 pazienti STEMI con malattia multivasale suddivisi in tre bracci (angioplastica dell'IRA solamente, trattamento simultaneo di lesioni non-IRA o rivascolarizzazione stadiata delle lesioni non interessanti l'IRA) ha dimostrato che, ad un follow-up medio di 2.5 anni, i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione della sola IRA avevano più eventi cardiaci avversi maggiori (morte, reinfarto, riospedalizzazione per SCA e rivascolarizzazione coronarica ripetuta) rispetto ai pazienti trattati con le altre strategie³². Dopo questo studio, quattro trial clinici randomizzati hanno confrontato la PCI dell'IRA contro una completa rivascolarizzazione: lo studio PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction; $n = 465$, follow-up di 23 mesi)³³, lo studio CvLPRIT (Complete Versus Lesion-Only Primary PCI; $n = 296$, follow-up di 12 mesi)³⁴, lo studio DANAMI-3-PRIMULTI (Complete Revascularization versus Treatment of the Culprit Lesion Only in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease; $n = 627$, follow-up di 27 mesi)³⁵ e lo studio Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel Disease; $n = 885$, follow-up di 12 mesi)³⁶. I risultati di questi studi hanno indicato che la rivascolarizzazione mediante PCI anche della non-IRA, eseguita sia durante la procedura primaria che successivamente nell'ambito dello stesso ricovero, si associa ad una significativa riduzione dell'endpoint primario in tutti e quattro gli studi. La mortalità totale non era statisticamente diversa in nessuno dei quattro studi. Rivascolarizzazioni ripetute erano ridotte significativamente nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione completa nei trial PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI e Compare-Acute. L'incidenza di infarto

non fatale era ridotta nel gruppo non-IRA PCI solamente nel PRAMI. La mancanza di un significativo effetto del trattamento di lesioni non-IRA sugli eventi morte o infarto miocardico erano confermati da tre metanalisi³⁷⁻³⁹ (nessuna di queste includeva gli studi Compare-Acute e DANAMI-3-PRIMULTI). Sulla base di questi dati, la rivascolarizzazione delle lesioni non-IRA dovrebbe essere considerata prima della dimissione nei pazienti STEMI con malattia multivasale (*linee guida 2012: classe di raccomandazione III; linee guida 2017: classe di raccomandazione IIa*)^{1,15}.

Terapia anticoagulante

Gli anticoagulanti utilizzati durante PCI primaria sono l'eparina non frazionata (ENF), l'enoaparina e la bivalirudina. I risultati dello studio OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6) hanno escluso la possibilità di utilizzare il fondaparinux durante PCI primaria⁴⁰. L'impiego dell'ENF nella PCI primaria deriva prevalentemente da una grande esperienza con questo farmaco, ma non ci sono trial clinici disegnati *ad hoc* che abbiano valutato il suo impiego in questo contesto clinico-interventistico. Il dosaggio dovrebbe seguire raccomandazioni standard per PCI (bolo iniziale 70-100 U/kg). L'ENF è stata confrontata con una terapia alternativa rappresentata da bolo endovenoso di enoaparina 0.5 mg/kg nello studio ATOLL (Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin to Lower Ischemic and Bleeding Events at Short- and Long-Term Follow-up), che includeva 910 pazienti STEMI⁴¹. L'endpoint composito primario di morte a 30 giorni, infarto e sanguinamento maggiore non è stato significativamente ridotto da enoaparina ($p=0.063$), ma è stata riportata una riduzione dell'endpoint secondario composito di morte, reinfarto o rivascolarizzazione urgente⁴¹. Di particolare importanza è stata l'osservazione del mancato aumento di sanguinamenti a seguito dell'uso di enoaparina rispetto ad ENF. Inoltre nell'87% della popolazione dello studio, l'enoaparina per via endovenosa si è dimostrata superiore all'ENF nel ridurre l'endpoint primario, gli endpoint ischemici, la mortalità e i sanguinamenti maggiori⁴². In una metanalisi di 23 studi sulla PCI (per un totale di 30 966 pazienti, il 33% dei quali sottoposti a PCI), l'enoaparina è risultata associata ad una riduzione significativa della mortalità rispetto all'ENF. Questo effetto è stato particolarmente significativo nel contesto della PCI primaria ed è stato associato ad una riduzione dei sanguinamenti maggiori⁴³. Sulla base di queste considerazioni, l'enoaparina dovrebbe essere presa in considerazione nel trattamento farmacologico dello STEMI (*linee guida 2012: classe di raccomandazione IIb; linee guida 2017: classe di raccomandazione IIa*).

Cinque studi randomizzati hanno confrontato bivalirudina vs ENF con o senza l'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nei pazienti STEMI⁴⁴⁻⁴⁸. Una metanalisi di questi studi non ha mostrato alcun vantaggio in termini di mortalità e di riduzione del rischio di sanguinamento maggiore nell'utilizzo della bivalirudina. Viceversa, è stato evidenziato un aumento del rischio di trombosi acuta dello stent⁴⁹. Nel recente trial MATRIX, che includeva 7213 pazienti con SCA (il 56% con STEMI), la bivalirudina non ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario (morte, infarto o ictus) rispetto all'ENF. La bivalirudina è risultata associata ad una più bassa mortalità totale e cardiovascolare, minore sanguinamento e trombosi di stent⁵⁰. Una sottoanalisi dello studio, recentemente pubblicata, ha confermato la mancanza di interazione statistica tra tipo di

SCA ed outcome⁵¹. Lo studio MATRIX ha dimostrato che prolungare l'infusione di bivalirudina dopo PCI non migliorava i risultati rispetto all'infusione di bivalirudina limitata unicamente alla durata della PCI⁵⁰. Tuttavia, un'analisi *post-hoc* ha suggerito che prolungare la somministrazione di bivalirudina con un dosaggio pari a quello utilizzato durante PCI si associa ad un minor rischio di sviluppare eventi ischemici e sanguinamenti⁵⁰. In base a questi risultati, l'utilizzo della bivalirudina può essere preso in considerazione come terapia anticoagulante nei pazienti STEMI ad alto rischio emorragico^{52,53}. La bivalirudina è inoltre raccomandata nei pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (*linee guida 2012: classe di raccomandazione I; linee guida 2017: classe di raccomandazione IIa*).

DURATA DEL RICOVERO

La durata ottimale del ricovero in terapia intensiva e nel reparto di degenza dovrebbe essere determinata su base individuale, considerando il rischio cardiaco del paziente, la presenza di comorbidità, le condizioni generali e, infine, il contesto sociale a cui il paziente viene riconsegnato dopo l'evento acuto. L'aumento dei casi in cui la riperfusione miocardica è stata correttamente eseguita con successo e la corretta valutazione delle altre lesioni coronariche eventualmente presenti/trattate hanno consentito di accorciare significativamente la durata dell'ospedalizzazione e la mortalità a 30 giorni. Questi risultati suggeriscono che la dimissione precoce post-STEMI è possibile e non gravata da mortalità importante^{54,55}. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti a basso rischio sottoposti a PCI primaria ed eventualmente a rivascolarizzazione completa, possono essere dimessi in sicurezza dall'ospedale a distanza di 2-3 giorni dalla procedura⁵⁵⁻⁶¹. Naturalmente, è necessaria l'attenta valutazione dei pazienti mediante semplici criteri tra i quali i preferibili sono quelli dello studio PAMI-II (Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), o l'indice Zwolle per l'angioplastica^{57,58}. I criteri PAMI-II identificano come pazienti a basso rischio: pazienti di età <70 anni, con frazione di eiezione ventricolare sinistra >45%, uno o due vasi malati, PCI efficace e assenza di aritmia persistente.

Risulta intuitivo che un ricovero ospedaliero breve implica un tempo limitato per una corretta educazione farmacologica del paziente e per una corretta indicazione dei comportamenti finalizzati a mettere in atto un'adeguata prevenzione secondaria. Di conseguenza, è necessario programmare una precoce valutazione al follow-up post-dimissione con un cardiologo, un medico di base o un infermiere specializzato ed essere rapidamente iscritti in un programma formale di riabilitazione, sia in ospedale che su base ambulatoriale (*linee guida 2012: classe di raccomandazione IIb; linee guida 2017: classe di raccomandazione IIa*).

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Il cangrelor è un farmaco in grado di inibire in maniera reversibile il recettore piastrinico P2Y₁₂, sito di attacco di altri farmaci ad azione antiaggregante come ticagrelor, prasugrel e clopidogrel, utilizzati routinariamente per la doppia terapia antiaggregante (DAPT) in pazienti con SCA. Differentemente dagli altri farmaci, il cangrelor può essere somministrato per via parenterale ottenendo un rapido effetto sull'aggregazione piastrinica. La reversibilità del legame al suo recettore rende

gli effetti farmacologici rapidamente reversibili⁶². Il cangrelor è stato valutato vs clopidogrel in tre studi randomizzati che hanno arruolato pazienti sottoposti a PCI per angina stabile o SCA⁶³⁻⁶⁵. Dall'analisi di questi tre trial emerge che il cangrelor è in grado di ridurre significativamente gli eventi ischemici periprocedurali al costo però di un incrementato rischio emorragico⁶⁶. Gli studi condotti con il cangrelor hanno però il limite del mancato utilizzo dei nuovi e più potenti inibitori del recettore P2Y₁₂ (prasugrel o ticagrelor), limitandone pertanto l'applicabilità nell'attuale gestione dei pazienti STEMI⁶³. Ciononostante, cangrelor può essere considerato nei pazienti STEMI non pre-trattati con inibitori orali di P2Y₁₂ al momento della PCI. Il farmaco può essere inoltre somministrato nei pazienti STEMI che sono impossibilitati ad assumere farmaci per os (intubati, shock cardiogeno, ipotermia, ecc.).

ADERENZA ALLA TERAPIA

L'outcome clinico peggiora significativamente nei pazienti che presentano una scarsa aderenza alla terapia⁶⁷. In particolare, se il controllo ambulatoriale post-STEMI viene eseguito a distanza dall'evento acuto, si associa a bassa aderenza alla terapia nel breve e lungo termine⁶⁸. In una metanalisi condotta su 376 162 pazienti, l'aderenza alla terapia cardiovascolare è stata stimata essere di circa il 57% dopo 2 anni⁶⁹. È generalmente riconosciuto che diverse componenti sono responsabili dell'aderenza o meno alla terapia post-STEMI. In particolare, l'estrazione sociale, le condizioni economiche, il sistema sanitario di appartenenza sembrano essere in grado di influenzare l'aderenza⁷⁰. Una potenziale strategia suggerita al fine di ridurre la scarsa aderenza è rappresentata dall'utilizzo di una combinazione di farmaci a dose fissa o "polypill", che includa i farmaci chiave per ridurre il rischio cardiovascolare^{71,72}. Lo studio FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) è attualmente l'unico studio, di fase 2, che coinvolge 695 pazienti post-STEMI, randomizzati a terapia convenzionale o strategia terapeutica combinata con un'unica pillola comprendente aspirina, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e statina. In questo studio, dopo 9 mesi di follow-up, il gruppo "polypill" ha mostrato una migliore aderenza rispetto al gruppo che assumeva i farmaci separatamente⁷³. Sono necessari trial di più ampie dimensioni per confermare un beneficio clinico nella prevenzione secondaria. Nel frattempo, le linee guida sottolineano in maniera significativa la necessità di un'attenta comunicazione tra medico e paziente durante il ricovero, alla dimissione e durante il controllo post-dimissione, per fornire informazioni chiare, semplificare i regimi di trattamento ed evitare una scarsa aderenza alla terapia⁷⁴.

DURATA DELLA DOPPIA TERAPIA ANTIAGGREGANTE E TERAPIE ANTITROMBOTICHE COMBinate

La DAPT con aspirina ed inibitore del recettore P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor o clopidogrel) è raccomandata nei pazienti con diagnosi di STEMI indipendentemente dall'esecuzione della PCI primaria per non meno di 12 mesi^{75,76}. L'opportunità di ridurre la DAPT ad almeno 6 mesi è stata presa in considerazione nei pazienti con elevato rischio emorragico. Diversi studi hanno indicato che accorciare la DAPT a 6 mesi riduce il rischio di complicanze emorragiche maggiori, senza avere

alcun impatto negativo sugli eventi ischemici^{77,78}. Viceversa, attualmente soltanto due studi con numerosi pazienti hanno mostrato come il prolungamento della DAPT oltre i 12 mesi possa essere associato ad una riduzione degli eventi ischemici non fatali^{79,80}. Tuttavia lo studio DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study) ha arruolato soltanto il 10% circa di pazienti con STEMI, fornendo pertanto informazioni limitate sul reale vantaggio di prolungare la DAPT con clopidogrel o prasugrel fino a 30 mesi in questa categoria di pazienti. Pertanto, non ci sono raccomandazioni formali circa l'uso di clopidogrel o prasugrel oltre i 12 mesi⁸⁰, anche se documenti di consenso sono stati redatti a tal proposito⁸¹.

Più recentemente, lo studio PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) ha valutato l'impatto di due differenti dosi di ticagrelor (60 mg e 90 mg bid) vs placebo in pazienti con storia di infarto miocardico da 1-3 anni e con un alto profilo di rischio ischemico. I risultati dello studio hanno evidenziato una riduzione degli eventi cardiaci avversi maggiori con ticagrelor 90 mg⁷⁹. Non si apprezzava una significativa riduzione della mortalità totale, ma era documentata riduzione della mortalità cardiovascolare (unendo le dosi) coerente con la riduzione degli outcome non fatali. Inoltre, lo studio ha evidenziato che al dosaggio di 60 mg (ma non di 90 mg), il ticagrelor era in grado di ridurre significativamente il rischio di ictus rispetto alla monoterapia con sola aspirina⁷⁹. Naturalmente, la DAPT prolungata con ticagrelor si associava ad un rischio significativamente maggiore di sviluppare eventi emorragici. La popolazione dello studio PEGASUS-TIMI 54 includeva oltre il 50% di pazienti con diagnosi di STEMI. I risultati dello studio permettono di considerare nelle nuove linee guida l'estensione della DAPT con aspirina e ticagrelor 60 mg oltre 1 anno (fino a 3 anni) sotto forma di aspirina e ticagrelor 60 mg bid nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che hanno tollerato la DAPT per 12 mesi senza sanguinamento⁷⁹.

Nei pazienti con STEMI, accanto alla terapia antiaggregante, nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51; n = 15 526, 50% con STEMI) è stato considerato l'utilizzo di rivaroxaban a basso dosaggio (2.5 mg bid) in associazione ad aspirina e clopidogrel. Ad un follow-up di 13 mesi, l'utilizzo di questa combinazione terapeutica ha ridotto l'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, nonché la mortalità per tutte le cause⁸². La trombosi di stent è stata ridotta di un terzo. Tuttavia, questa terapia è risultata responsabile dell'aumento di 3 volte dei sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di bypass aortocoronarico e di emorragia intracranica. In base ai risultati dello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51, le nuove linee guida considerano la possibilità di somministrare rivaroxaban (2.5 mg bid) in associazione ad aspirina e clopidogrel in pazienti STEMI selezionati con basso rischio emorragico⁸².

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

Le nuove linee guida pongono particolare attenzione alla riduzione dei livelli di colesterolemia, in particolare dei livelli di colesterolo LDL.

I benefici derivanti dalla terapia con statine nella prevenzione secondaria sono stati dimostrati in numerosi studi⁸³ e diversi trial clinici hanno mostrato i vantaggi di una precoce

applicazione della terapia con statine ad alto dosaggio nei pazienti con SCA^{84,85}. Una recente metanalisi che ha incluso studi che confrontavano la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL con terapia aggressiva con statine ha indicato che l'utilizzo di statine ad alto dosaggio si associava ad una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico e rivascolarizzazione coronarica⁸⁶. Pertanto, le statine sono raccomandate in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto, indipendentemente dalla colesterolemia alla presentazione.

L'utilizzo dei farmaci ad azione ipolipemizzante dovrebbe essere iniziato precocemente, al fine di incrementare l'adesione del paziente alla terapia dopo il ricovero. Inoltre, come ribadito precedentemente, è necessario utilizzare alti dosaggi se si desiderano ottenere i maggiori benefici sull'outcome clinico. Anche nei pazienti che risultano essere già in terapia con statine ma a basso o medio dosaggio, risulta utile il passaggio ad una dose maggiore a meno che non vi sia riscontro anamnestico di intolleranza alla terapia statinica ad alta intensità o ad altre caratteristiche che possono influenzare la sicurezza⁸⁷⁻⁸⁹. L'obiettivo del trattamento è quello di ottenere livelli di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) o una riduzione di almeno il 50% a fronte di valori basali 1.8-3.5 mmol/l (70-135 mg/dl)⁸⁶. Le statine a basso dosaggio dovrebbero essere somministrate unicamente nei pazienti a rischio di sviluppare effetti collaterali (es. anziani, insufficienza epatica o renale, effetti collaterali precedenti o interazione con terapia concomitante essenziale). Nel post-infarto, il profilo lipidico è soggetto a cambiamenti fasici, con piccole riduzioni del colesterolo totale, LDL e HDL, e incrementi dei trigliceridi entro le prime 24 h^{90,91}. Un profilo lipidico dovrebbe pertanto essere ottenuto il più presto possibile dopo il ricovero per STEMI e può essere potenzialmente effettuato non necessariamente a digiuno. I valori colesterolemici devono essere rivalutati 4-6 settimane dopo l'evento al fine di determinare se siano stati raggiunti i valori target di sicurezza. Risultati di trial con alte dosi di atorvastatina e simvastatina confermano il beneficio derivato da entrambe le statine ma ad alto dosaggio⁹². Nei pazienti con documentata intolleranza a questa classe di farmaci indipendentemente dal dosaggio, deve essere preso in considerazione il trattamento con ezetimibe. Nello studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 pazienti con recente SCA (il 29% con STEMI) sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg o sola simvastatina 40 mg (la simvastatina è stata titolata a 80 mg in presenza di valori di colesterolo LDL >79 mg/dl o 2.04 mmol/l). Durante un periodo di 7 anni, l'endpoint primario composto da morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, o ictus è risultato significativamente più basso nel braccio in trattamento com-

binato rispetto al braccio in terapia con la sola statina (32.7 vs 34,7%; hazard ratio [HR] 0.94, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.89-0.99)⁹³. I dati recenti provenienti dagli studi di fase I-III mostrano che gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) diminuiscono il colesterolo LDL fino al 60%, sia in monoterapia che in aggiunta ad una statina, e hanno anche effetti benefici sui trigliceridi e sul colesterolo HDL⁹⁴⁻⁹⁷. Metanalisi di trial esistenti con più di 10 000 pazienti indicano un significativo vantaggio per la mortalità (HR 0.45, IC 95% 0.23-0.86) ma si basano relativamente su pochi endpoint^{95,98}. Lo studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ha arruolato 27 564 pazienti con malattia aterosclerotica, fattori di rischio aggiuntivi e colesterolo LDL ≥70 mg/dl (1.8 mmol/l), che avevano già ricevuto statine a medio ed alto dosaggio. La somministrazione di evolocumab ha determinato la riduzione dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o necessità di rivascolarizzazione coronarica, del 15% in tasso relativo e dell'1.5% in percentuale assoluta. Non sono state osservate differenze nella mortalità per tutte le cause o cardiovascolare, né negli eventi avversi⁹⁶. Dato il modesto effetto a 2 anni e l'assenza di riduzione della mortalità, il suo utilizzo dovrebbe ancora essere limitato a pazienti a rischio elevato. Ad oggi le evidenze restano relativamente limitate, pertanto i medici dovrebbero considerare l'aggiunta di un trattamento non statinico ai pazienti ad alto rischio che non raggiungono i target di trattamento dopo STEMI nonostante la massima dose di statina tollerata.

RIASSUNTO

L'infarto miocardico acuto è un'emergenza cardiologica associata a significativa morbilità e mortalità e correlata a placche coronariche vulnerabili ed instabili che, in seguito all'instaurarsi di ulcerazioni, fessurazioni o rotture, generano materiale trombogenico, inducendo la formazione di trombi nel lume vascolare. La presenza, o l'assenza, all'ECG di sopraslivellamento del tratto ST classifica una sindrome coronarica acuta come infarto miocardico con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Negli ultimi tre decenni si è assistito a notevoli progressi in ambito farmacologico ed interventistico, così come nelle cure intraospedaliere. I recenti miglioramenti delle strategie antitrombotiche, dell'accesso percutaneo (radiale invece che femorale), del timing della rivascolarizzazione, degli stent di ultima generazione, delle terapie ipolipemizzanti e dei protocolli di riabilitazione cardiologica alla dimissione hanno portato la Task Force della Società Europea di Cardiologia sull'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST a rivedere le linee guida del 2012 e a rilasciarne quest'anno una versione aggiornata.

Parole chiave. Infarto miocardico; Management intraospedaliero; Profilo lipidico; Trombosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J 2017 Aug 26 [Epub ahead of print].

2. Bellandi B, Zocchi C, Xanthopoulos I, et al. Morphine use and myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI. Int J Cardiol 2016;221:567-71.

3. Kubica J, Kubica A, Jilma B, et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of

oral P2Y12 receptor inhibitors. Int J Cardiol 2016;215:201-8.

4. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J 2016;37:245-52.

5. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, et al. Morphine is associated with a de-

layed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001593.

6. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:630-5.

7. Milicic D, Brajkovic L, Macek JL, et al. Type A personality, stress, anxiety and health locus of control in patients with acute myocardial infarction. *Psychiatr Danub* 2016;28:409-14.

8. Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med* 2003;25:427-37.

9. Fu S, Lv X, Fang Q, Liu Z. Oxygen therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2017;74:8-14.

10. Stub D, Smith K, Bernard S, et al.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-50.

11. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuhler M, et al.; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;38:1069-80.

12. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al.; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465-76.

13. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al.; RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-20.

14. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.

15. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.

16. Schomig A, Neumann FJ, Walter H, et al. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:28-34.

17. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-62.

18. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al.; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.

19. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-13.

20. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al.; COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308:777-87.

21. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482-90.

22. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al.; NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:1242-52.

23. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193-203.

24. De Rosa S, Cirillo P, De Luca G, et al. Rheolytic thrombectomy during percutaneous coronary intervention improves long-term outcome in high-risk patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2007;20:292-8.

25. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al.; TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* 2016;387:127-35.

26. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1111-20.

27. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135:143-52.

28. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al.; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial

infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97.

29. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al.; TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36:2364-72.

30. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1709-16.

31. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol* 2010;106:342-7.

32. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010;96:662-7.

33. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al.; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23.

34. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.

35. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al.; DANAMI-3-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.

36. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al.; Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234-44.

37. Moreno R, Mehta SR. Nonculprit vessel intervention: let's COMPLETE the evidence. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:418-20.

38. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002142.

39. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease under-

going percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:315-24.

40. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al.; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.

41. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al.; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.

42. Collet JP, Huber K, Cohen M, et al.; ATOLL Investigators. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). *Am J Cardiol* 2013;112:1367-72.

43. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.

44. Han Y, Guo J, Zheng Y, et al.; BRIGHT Investigators. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1336-46.

45. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, et al.; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) 4 Investigators. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2285-94.

46. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al.; HEAT-PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58.

47. Zeymer U, van't Hof A, Adgey J, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J* 2014;35:2460-7.

48. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al.; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207-17.

49. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary

PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:253-62.

50. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.

51. Leonardi S, Frigoli E, Rothenbuhler M, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;354:i4935.

52. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;105:163-7.

53. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al.; ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688-96.

54. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med* 2004;164:733-40.

55. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr, et al. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol* 2008;101:428-34.

56. Azzalini L, Sole E, Sans J, et al. Feasibility and safety of an early discharge strategy after low-risk acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the EDAMI pilot trial. *Cardiology* 2015;130:120-9.

57. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004;109:2737-43.

58. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:967-72.

59. Melberg T, Jorgensen M, Orn S, Solli T, Edland U, Dickstein K. Safety and health status following early discharge in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1427-34.

60. Noman A, Zaman AG, Schechter C, Balasubramaniam K, Das R. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:262-9.

61. Jones DA, Rathod KS, Howard JP,

et al. Safety and feasibility of hospital discharge 2 days following primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2012;98:1722-7.

62. Storey RF, Sinha A. Cangrelor for the management and prevention of arterial thrombosis. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:991-9.

63. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al.; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.

64. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al.; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-41.

65. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-29.

66. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al.; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-92.

67. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.

68. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:147-55.

69. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-7.e1.

70. Marcum ZA, Seveck MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA* 2013;309:2105-6.

71. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613-21.

72. Thom S, Poulter N, Field J, et al.; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29.

73. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071-82.

74. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11):CD000011.

75. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators.

Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

76. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

77. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? *Eur Heart J* 2015;36:1219-22.

78. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002524.

79. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.

80. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

81. Scherillo M, Cirillo P, Formigli D, et al. Antiplatelet therapy for non-ST-segment elevation myocardial infarction in complex "real" clinical scenarios: a consensus document of the "Campania NSTEMI Study Group". *Angiology* 2017;68:598-607.

82. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

83. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 partic-

ipants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

84. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.

85. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.

86. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.

87. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

88. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.

89. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.

90. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients

with acute myocardial infarction. *EXCLI J* 2015;14:517-26.

91. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1440-5.

92. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al.; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl* 2004;5:81-7.

93. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

94. Li C, Lin L, Zhang W, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001937.

95. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.

96. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

97. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.

98. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.