

SINDROME CORONARICA ACUTA E FIBRILLAZIONE ATRIALE: QUALE TERAPIA ANTIAGGREGANTE E/O ANTICOAGULANTE?

M. Tubaro

**UTIC, Dipartimento Cardiovascolare,
Ospedale San Filippo Neri, Roma.**

La Fibrillazione Atriale (FA) aumenta sensibilmente il rischio di ictus cardio-embolico e di tromboembolismo sistemico (S/SE), rispetto ai pazienti in ritmo sinusale: questo rischio è ridotto solo lievemente dalla terapia antiaggregante, sia singola (Acido AcetilSalicilico [ASA]) sia in associazione (ASA + clopidogrel), mentre è ridotto in misura rilevante dalla Terapia Anticoagulante Orale (TAO).

Più dell'80% dei pazienti con FA ha un'indicazione alla TAO e circa il 30% di questi presenta una malattia coronarica (CAD) con indicazione all'angioplastica (PCI), per la quale è indicata una Doppia Terapia Antiaggregante Piastrinica (DAPT) con ASA e un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂¹.

Di conseguenza, i pazienti che abbiano contemporaneamente una FA con indicazione alla TAO e una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) presentano una condizione clinica complessa, che necessita di una strategia terapeutica che riduca al massimo sia il rischio di S/SE della FA, sia il rischio di eventi ischemici, inclusa la Trombosi di Stent (TS), della SCA con o senza PCI, riducendo al contempo quanto più possibile l'inevitabile incremento delle complicanze emorragiche.

Terapia tripla e duplice

La terapia combinata con due farmaci antiaggreganti piastrinici e un farmaco anticoagulante per via orale in cronico viene definita Terapia Tripla (TT): il farmaco anticoagulante è molto spesso un antagonista della vitamina K (VKA) mentre, più recentemente, alla stessa combinazione si stanno affacciando i nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO). La necessità della TT deriva dal fatto che i VKA non sono efficaci nella prevenzione della TS, mentre la DAPT è inferiore ai VKA nella prevenzione dello S/SE in pazienti con FA.

Quando lo stesso farmaco anticoagulante è abbinato ad un solo antiaggregante piastrinico, la terapia viene definita Terapia Duplice (TD).

La composizione e la durata della TT sono piuttosto variabili, derivando da studi singoli su coorti retrospettive di pazienti o da analisi di sottogruppi di pazienti arruolati in studi sulla TAO. Il rischio emorragico della TT è del 50% superiore rispetto alla TD: in un registro danese² l'HR era di 1.47 (1.04-2.08); dati dello stesso registro evidenziavano un rischio emorragico ridotto con warfarin e clopidogrel, rispetto alla TT, accompagnato da una riduzione di Infarto Miocardico (IM) o morte coronarica (HR 0.69, 95% CI 0.48-1.00)³. Una serie di misure utili a ridurre il rischio emorragico nei pazienti con TT sono: a) utilizzo di una dose minima di ASA (75-100 mg/die); b) scelta del clopidogrel fra gli inibitori del P2Y₁₂; c) approccio radiale nella PCI; d) impiego di stent metallici (BMS), medicati (DES) dell'ultima generazione o di nuovi stent a polimero riassorbibile o con anticorpi antiprogenitori di cellule endoteliali.

La metanalisi di Zhao⁴ dimostra come la TT sia più efficace della DAPT nel prevenire gli eventi maggiori avversi (MACE) (OR 0.60, 95% CI 0.42-0.86), anche se accompagnata da un incremento delle emorragie nei primi 6 mesi (OR 2.12, 95% CI 1.05-4.29). In un registro francese⁵ l'uso della TAO era associato in modo indipendente a una riduzione del rischio di morte e di S/SE, mentre in un registro danese⁶ la prevenzione dell'ictus con la TT è più efficace rispetto alla DAPT, con un incremento peraltro notevole del rischio emorragico.

Tra gli studi in corso, l'ISAR TRIPLE sta confrontando la TT con clopidogrel per 6 settimane vs. 6 mesi; il MUSICA-2 confronta due dosaggi dell'ASA (100 vs 300 mg) in pazienti con CHADS₂ ≥ 2; il LASER esamina pazienti con stent con o senza indicazione alla TAO. Per quanto riguarda la TD, nel registro ORBIT-AF⁷, in pazienti con FA trattati con TAO, l'aggiunta di ASA ha comportato un aumento significativo delle emorragie maggiori (HR=1.53) e delle ospedalizzazioni per emorragie (HR=1.52). Il registro danese⁷, peraltro, evidenziava come la TD (TAO e clopidogrel) presentasse risultati uguali o anche migliori, in termini di efficacia e di sicurezza, rispetto sia alla TT, sia alla TD con TAO ed ASA o alla DAPT. Il registro AFCAS⁸ e un registro tedesco⁹ confermavano un'eguale efficacia della TD rispetto alla TT.

Nello studio WOEST¹⁰ una TD con warfarin e clopidogrel è stata confrontata con una TT con warfarin, ASA e clopidogrel, in pazienti in TAO sottoposti a PCI con impianto di stent. L'end-point primario, costituito da qualsiasi evento emorragico (incluse anche le emorragie minime) a 1 anno, veniva ridotto significativamente dalla TD rispetto alla TT (senza peraltro una riduzione delle emorragie maggiori), a fronte di un effetto equivalente sugli end-point ischemici, inclusa la TS. Sorprendentemente, si registrava anche una riduzione della mortalità a 12 mesi. Lo studio WOEST presenta, peraltro, diverse limitazioni:

1. il campione di pazienti è esiguo;
2. le differenze nell'incidenza di emorragie sono concentrate nei sanguinamenti minori;
3. l'impiego di farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) è stato scarso, come anche il ricorso all'approccio radiale e l'impiego di BMS;
4. il target di INR era relativamente elevato (tra 2.0 e 3.0);
5. la riduzione di mortalità era concentrata nelle morti non cardiache;

6. non è presente alcuna informazione sul tempo nel quale i pazienti erano nel giusto target di INR per la TAO (Time in Therapeutic Range [TTR]);
7. la potenza dello studio era insufficiente per l'end-point secondario e solo ¼ dei pazienti aveva una SCA ¹¹.

Inoltre, la TD con TAO e clopidogrel presenta ancora diversi punti meritevoli di riflessione:

1. alcuni PPI, come l'omeprazolo, possono ridurre la formazione del metabolita attivo del clopidogrel;
2. il clopidogrel presenta un'ampia variabilità interindividuale di risposta, anche in relazione a polimorfismi (il più frequente il 2C19) del citocromo P₄₅₀;
3. gli stessi VKA possono modificare la risposta e l'efficacia del clopidogrel;
4. la DAPT ha dimostrato di ridurre i MACE in molti studi importanti sulle SCA;
5. eliminare l'ASA può lasciare senza inibizione l'attivazione piastrinica trombossano-dipendente;
6. non è noto come proseguire dopo la sospensione del clopidogrel (a 6 o a 12 mesi): nel registro danese ¹² e nell'ORBIT-AF ⁷ la combinazione VKA e ASA, rispetto ai soli VKA, presentava un incremento significativo delle emorragie senza una riduzione dei MACE;
7. nonostante alcuni dati favorevoli con i DES di ultima generazione ^{13,14} sembra prematuro ridurre a tre mesi la somministrazione di clopidogrel.

NAO

Non vi sono dati diretti sull'uso dei NAO nella TT, poiché i pazienti con SCA sono stati esclusi dagli studi con i NAO nella FA non valvolare e, viceversa, i pazienti con FA e indicazione alla TAO sono stati esclusi negli studi sulle SCA.

Nello studio RE-LY una prima analisi dei dati sull'IM aveva evidenziato un eccesso di IM nel braccio dabigatran, dato non confermato da un'analisi successiva che includeva anche gli IM silenti ¹⁵. Gli altri studi sui NAO non hanno registrato un eccesso di IM, rispetto al warfarin. D'altra parte, il warfarin ha offerto in passato eccellenti risultati nelle SCA ¹⁶, mentre nello studio ACTIVE W ¹⁷ si è dimostrato superiore alla combinazione ASA e clopidogrel nella prevenzione di S/SE, ma anche nella riduzione degli IM.

Per quanto riguarda la terapia combinata con i NAO e gli antiaggreganti piastrinici nelle SCA, in una metanalisi recente, l'aggiunta di dabigatran alla terapia antiplastrinica nella SCA riduceva i MACE a fronte di un incremento delle emorragie, con un minore effetto antiischemico e maggiori complicanze emorragiche quando il dabigatran era associato alla DAPT ¹⁸.

Nello studio ARISTOTLE ¹⁹, sulla prevenzione di S/SE nella FA non valvolare con l'apixaban, non si è registrata alcuna interazione statisticamente significativa tra i gruppi con e senza ASA, nei confronti sia degli eventi tromboembolici sia di quelli emorragici.

Tuttavia, l'aggiunta dei NAO a dosaggio pieno alla DAPT ha fornito risultati sfavorevoli in termini di rischio emorragico. Nello studio RE-DEEM ²⁰, l'aggiunta di dabigatran alla DAPT aumentava le complicanze emorragiche in misura dose-dipendente, senza una riduzione degli eventi ischemici. L'apixaban, quando aggiunto alla DAPT, nello studio APPRAISE-2 ²¹ ha aumentato

significativamente le emorragie (lo studio è stato sospeso prematuramente per questo motivo), in assenza di una maggiore efficacia antiischemica.

Nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51²², che pure ha utilizzato una dose molto ridotta di rivaroxaban (2.5 o 5.0 mg x 2/die), rispetto alla dose impiegata nella FA, il farmaco ha ridotto significativamente gli eventi ischemici (inclusa la mortalità), ma ha comunque incrementato in misura rilevante le complicanze emorragiche (incluse quelle intracerebrali).

Nei pazienti con FA e SCA candidati alla PCI, i NAO non sono stati studiati. Sono in corso gli studi PIONEER-AF, che valutano il ruolo di rivaroxaban a bassa dose in associazione a una terapia antiaggregante singola o doppia che comprenda anche l'impiego di prasugrel e ticagrelor, e lo studio REDUAL, che valuta la terapia associata con il dabigatran.

Prasugrel e ticagrelor

Sia nel TRITON²³ sia nel PLATO²⁴ i pazienti trattati con VKA (Vitamin K Antagonists) erano esclusi. In un piccolo registro²⁵ sulla TT con prasugrel confrontato con il clopidogrel, il primo aumentava in misura rilevante le emorragie (OR 3.2 95%, CI 1.1-9.1), senza differenze negli end-point ischemici.

Management peri-procedurale

Viene suggerita nelle SCA l'interruzione della TAO, con "bridging" con UFH o bivalirudina, quest'ultima preferibile soprattutto nei pazienti ad elevato rischio emorragico. Tuttavia, vi sono dati recenti a favore della non interruzione del warfarin, evitando così ampie fluttuazioni dell'INR e anche il rischio protrombotico transitorio legato al ripristino del warfarin dopo la procedura. Sia nell'AFCAS⁸ che nel WOEST¹⁰ una TAO non interrotta non era associata ad un rischio aumentato di emorragie o di eventi tromboembolici; questo dato veniva confermato anche dallo studio BAAS²⁶. Vi sono dati insufficienti a favore o contro l'uso peri-procedurale di un bolo aggiuntivo di UFH/LMWH, oltre alla continuazione della TAO.

Durata della TT

Nel registro ICAS²⁷ la TT costituiva un fattore predittivo di emorragie maggiori, in misura indipendente dal TTR. Le linee guida ESC²⁸ consigliano, a distanza di un anno dalla SCA in un paziente con FA e indicazione alla TAO, di continuare con la sola TAO. L'analisi del registro PREFER in AF²⁹, tuttavia, rivela un'incidenza relativamente elevata (10.9%) di TD e TT dopo il primo anno, nel 95.3% dei casi senza un'indicazione accettata.

Linee guida

Il recente *consensus paper* congiunto all'interno della Società Europea di Cardiologia (ESC)³⁰ raccomanda, nei pazienti a basso rischio emorragico

(HAS-BLED = 0-2), in caso di indicazione alla TAO, una TT con VKA o NAO, associati ad ASA 75-100 mg e clopidogrel 75 mg per la durata di 6 mesi, seguita da una TD con VKA o NAO associati a clopidogrel (in alternativa ad ASA) per altri 6 mesi e infine con VKA o NAO da soli. Qualora il rischio emorragico sia invece elevato (HAS-BLED ≥ 3), la TT è indicata per sole 4 settimane, seguita da una TD fino a 12 mesi e VKA o NAO da soli successivamente.

Possibili alternative sono: a) associare una terapia antiplastrinica alla TAO dopo il primo anno, in caso di rischio ischemico molto elevato (stent nel tronco comune o in una biforcazione prossimale, IM ricorrente); b) utilizzare una TD anziché una TT nelle prime 4 settimane, nei pazienti con HAS-BLED ≥ 3 .

Altre due strategie ipotizzabili forniscono invece risultati subottimali: il mancato uso della TAO aumenta la mortalità, mentre livelli ridotti di INR (1.5-2.0) sono inadeguati per la prevenzione dello S/SE.

Sia le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology³¹ sia quelle della ESC³² raccomandano una DAPT per 12 mesi nei pazienti con SCA, indipendentemente dal trattamento e dal tipo di stent. Tuttavia, nei pazienti in TAO le raccomandazioni divergono: le linee guida ACC/AHA suggeriscono, nei pazienti a basso rischio emorragico, una DAPT per 12 mesi, mentre quelle ESC suggeriscono una DAPT per 6 mesi, seguita da una TD con clopidogrel (o ASA) associato alla TAO.

Le recenti linee guida sulla rivascolarizzazione della ESC²⁸ suggeriscono, nei pazienti che necessitino di una TT o di una TD, l'uso di VKA o di NAO, i primi mantenendo l'INR tra 2.0 e 2.5 ed i secondi alle dosi ridotte studiate nei trial sulla prevenzione dello S/SE nella FA non valvolare (apixaban 2.5 mg x 2, edoxaban 15 o 30 mg, dabigatran 110 mg x 2, rivaroxaban 15 mg), con l'accortezza di utilizzare un approccio radiale, i BMS o i DES di ultima generazione e i PPI. Anche in corso di TD con il solo clopidogrel, la TAO viene suggerita indifferentemente con i VKA oppure con i NAO. Uno schema riassuntivo delle indicazioni, tratto dal documento di consenso³⁰, è illustrato nella figura 1.

Aree di investigazione futura

Vi sono diverse aree di interesse che meriterebbero trial clinici randomizzati specifici (alcuni di questi sono programmati o già in corso):

- combinazione NAO e terapia antiaggregante singola o duplice;
- combinazione TAO con prasugrel o ticagrelor;
- confronto di efficacia e sicurezza dei NAO verso VKA nei pazienti con FA trattati con PCI;
- confronto fra differenti durate della DAPT;
- pazienti con SCA e FA con CHA₂DS₂-VASc = 0-1: possibile DAPT iniziale da sola seguita da TD;
- regime antitrombotico ottimale in caso di ablazione della FA.

Rilievi critici e conclusioni

La problematica della terapia antitrombotica (anticoagulante e antiaggregante piastrinica) nei pazienti con FA e SCA è di notevole interesse. I recenti

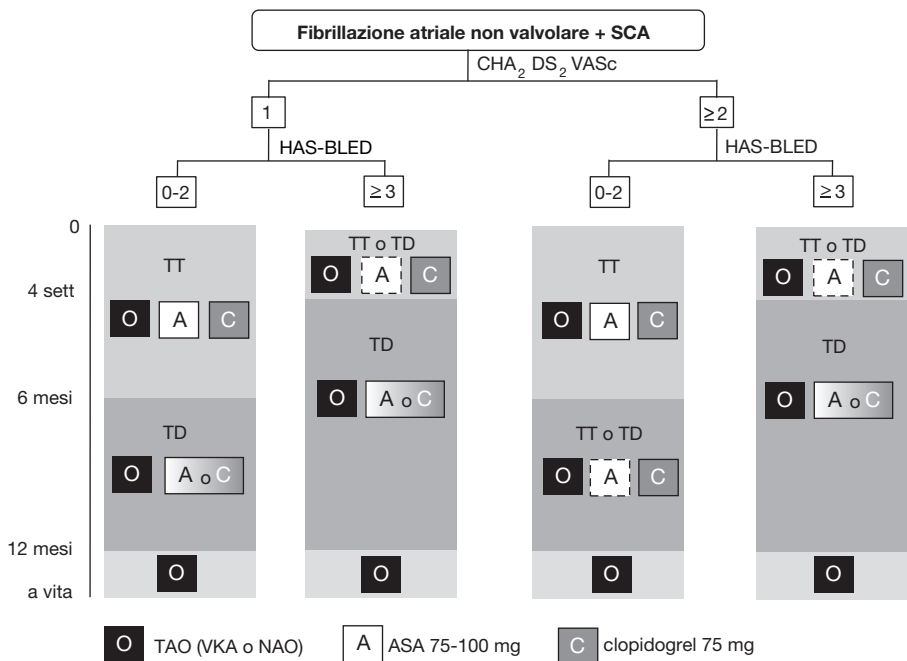


Fig. 1. SCA=sindrome coronarica acuta; TT=terapia tripla; TD=terapia duplice; VKA=farmaci antagonisti della vitamina K; NAO=nuovi anticoagulanti orali. I box con il contorno tratteggiato indicano farmaci opzionali il cui uso dipende dal giudizio clinico. Per i dettagli sulle diverse indicazioni terapeutiche, vedi testo. Modificata da Lip GHY et al³⁰.

documenti della ESC rappresentano uno sforzo notevole di sintesi e un tentativo importante di fornire indicazioni chiare per la pratica cardiologica.

È peraltro necessario sottolineare come l'introduzione *de plano* dei NAO nella TT e nella TD, equiparando questi farmaci ai VKA, sia priva di solide basi di evidenza ed anche potenzialmente pericolosa, in termini di complicanze emorragiche, alla luce degli studi sulla TT nei pazienti con SCA senza FA.

Solo studi randomizzati focalizzati sulle due principali criticità (inserimento dei NAO nella TT, efficacia clinica della TD) potranno consentire una terapia antitrombotica evidence-based dei pazienti con SCA e FA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:113-24
- 2) Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126:1185-93

- 3) *Lamberts M, Gisslasson GH, Olesen JB et al.* Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:981-89
- 4) *Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH et al.* ‘Triple therapy’ rather than ‘triple threat’: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011; 139:260-70
- 5) *Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C et al.* Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2013; 110:560-8
- 6) *Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al.* Risk of bleeding with single, dual or triple therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170:1433-41
- 7) *Steinberg BA, Kom S, Piccini JP et al. for the ORBIT-AF Investigators and Patients.* Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patient with atrial fibrillation: insights from the outcome registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circulation* 2013; 128:721-8
- 8) *Rubboli A, Schütt A, Kiviniemi T et al. for the AFCAS Study Group.* One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS Registry. *Clin Cardiol* 2014; 37:357-64
- 9) *Selvani Y, Abdel-Wahab M, Geist V et al.* Long-term safety and efficacy of dual therapy with oral anticoagulation and clopidogrel in patients with atrial fibrillation treated with drug-eluting stents. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:799-806
- 10) *Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013; 381:1107-15
- 11) *Dewilde WJM, Janssen PWA, Verheugt FWA et al.* Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention. A contemporary review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1270-80
- 12) *Lamberts M, Gisslasson GH, Lip GY et al.* Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; 129:1577-85
- 13) *Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. for the OPTIMIZE Trial Investigators.* Three vs. twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 301:2510-22
- 14) *Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. for the RESET Investigators.* A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual anti-platelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1340-8
- 15) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.* Newly identified events in the Re-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6
- 16) *Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-74
- 17) *The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-12
- 18) *Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 2:1670-80
- 19) *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92

- 20) *Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. for the RE-DEEM Investigators.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781-9
- 21) *Alexander JH, Lopes RD, James S. et al. for the APPRAISE-2 Investigators.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708
- 22) *Mega JL, Braunwald E, Wiviott S et al. for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19
- 23) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 24) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. for the PLATO Investigators.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 25) *Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2060-6
- 26) *ten Berg JM, Kelder JC, Suttorp MJ et al.* Effects of coumarins started before coronary angioplasty on acute complications and long-term follow-up: a randomized trial. *Circulation* 2000; 102:386-91
- 27) *Naruse Y, Sato A, Hoshi T, et al.* Triple antithrombotic therapy is the independent predictor for the occurrence of major bleeding complications: analysis of percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6:444-51
- 28) *Windecker S, Kohl P, Alfonso F. et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35 (37): 2541-619
- 29) *De Caterina R, Renda G, Sangiulio R et al.* La gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro europeo PREFER in AF. *G Ital Cardiol* 2014; 15:99-109
- 30) *Lip GYH, Windecker S, Huber K et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA), endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* DOI <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>. First published online: August 25, 2014
- 31) *Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017
- 32) *Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S. et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054