

2017 ST YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ KILAVUZUNDA YENİLİKLER

New Concepts in ST Elevation Myocardial Infarction in 2017

Vedat ŞİMŞEK¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Bu derlemede ESC (European Society of Cardiology) 2017 ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) kılavuzunda değişen ve yeni eklenen öneriler ele alınacaktır. Bu kılavuzda, ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tanımı genişletilerek hasta kapsamı artırılmıştır. Acil tedavide oksijen tedavisinin ve opioidlerin önemi azalırken, reperfüzyon süresinin kısaltılmasına yönelik ‘tanıdan tel geçişine’ kavramı geliştirilmiştir. Koroner anjiyografi süresi 2-24 saate indirilirken, 48 saatten sonra perkütan koroner girişim (PKG) iskemi yokluğunda önerilmemiştir. Radial girişim ve ilaç kaplı stent kullanımı ön plana çıkarken, rutin trombüs aspirasyonu artık önerilmemektedir. Komplet revaskülarizasyon artık hastaneden çıkmadan önerilmektedir. Stent trombozunu artırdığından bivalirudin endikasyonu azalırken, enoxaparin heparine alternatif olarak PKG de daha güçlü önerilmektedir. Potent P2Y12 inhibitörlerinin kullanımı klopidogrele üstün gözükmektedir. Cangrelor, oral alımı olmayanlarda intravenöz olarak ilk kez kullanıma girmiştir. Maksimum doz statine rağmen, >70 mg/dl LDL olanlarda ek ilaçların kullanımı önerilmektedir. İkili antiplatelet tedavi bir yıl süre ile önerilirken, 36 aya uzatılabileceğinden bahsedilmiştir. Kalite kontrolü değerlerinin standardizasyonu için kriterler belirlenmiştir.

In this review, we will discuss new and revised concepts in the ESC (European Society of Cardiology) 2017 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) guideline. The definition of STEMI has been expanded to increase the patient coverage. The concept of 'diagnosis to wire crossing' has been developed for shortening the duration of reperfusion while the importance of oxygen therapy and opioids has been diminished in emergency treatment. The time to coronary angiography has been reduced to 2-24 hours, and percutaneous coronary intervention (PCI) has not been recommended after 48 hours in the absence of ischemia. While radial intervention and the use of drug-eluting stents are at the forefront, routine thrombus aspiration is no longer recommended. Complete revascularization is recommended before leaving the hospital. Bivalirudin is recommended less as it increases stent thrombosis. Enoxaparin is used as an alternative to heparin in PCI. The use of potent P2Y12 inhibitors seems superior to clopidogrel. Cangrelor has been used for the first time in patients not taking oral administration. The use of additional medications is recommended in patients with LDL > 70 mg / dL despite the use of maximum dose of statin. It has been mentioned that while dual antiplatelet therapy is recommended for one year, it can be extended to 36 months. Criteria have been set for standardization of quality indicators.

Anahtar Kelimeler: ST yükselmeli miyokart enfarktüsü, medikal tedavi, invaziv tedavi, yeni öneriler

Keywords: ST elevation myocardial infarction, medical therapy, invasive therapy, new recommendations



Yazışma Adresi / Correspondence:
Çiğdem Mah. 1561. Sok. No: 6/16, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE
Phone: 0541 3612567
Received / Geliş Tarihi: 14.12.2017

Dr. Vedat ŞİMŞEK
E-mail: vedatsimsek@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 24.12.2017

GİRİŞ

Avrupa’da ve tüm dünyada iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümler azalmasına rağmen, halen ölümün en sık nedenidir. Bu bağlamda segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün (STYME) sıklığı azalmakta, ancak ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü sıklığı ise artmaktadır. Yeni gelişen ilaçlar ve girişim yöntemleri sayesinde özellikle hastane içi mortalite de daha fazla azalma gözlenmektedir. Her yeni kılavuz, önerilen yeni verilerin ışığında STYME mortalitesinin ve morbiditesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği, Ağustos 2017’de STYME ile ilgili yeni kılavuzunu yayınladı (1). Bu derlemede, 2012 yılında yayınlanan kılavuza göre getirilen yenilikler özetlenecektir (2). Yeni kılavuzda ST segment yükselmesi tanımında değişiklik gözlenmemiş olup tanımı, ardışık iki derivasyonda V2-V3’te >40 yaş erkekte >2.5 mm, <40 yaş erkekte >2mm, kadınlarda >1.5 mm ve diğer derivasyonlarda >1mm, V7-V9’da >0.5 mm ST segment elevasyonu olarak halen devam etmektedir. Bununla birlikte revaskülarizasyon için tek gereklilik, ST segment elevasyonu ve sol dal bloğu olmaktan çıkarılmıştır. Reperfüzyon gereken koroner oklüzyona her zaman ST elevasyonunun eşlik etmeyebileceği belirtilmiş, mevcut sol (Konkordan ST elevasyonu >1mm, diskordan ST segment elevasyonu >5mm) veya sağ dal bloğu, T dalga sivriliği, ventriküler kalp pili varlığındaki LBBB varlığı, V1-V3’te izole ST depresyonu posteriora V7-V9 ST elevasyonu, 8 veya daha fazla derivasyonda ST depresyonuna eşlik eden aVR’de ST elevasyonu gibi atipik elektrokardiyografik (EKG) bulgularına sahip hastalarda da acil revaskülarizasyonun yapılması gerektiği (her ne kadar pratikte yapılıyor olsa da) teorikte de kılavuza girmiştir. Yine pratikte faydalanılan EKO’da saptanan yeni gelişen kinezi bozukluğundan da tanıda faydalanılabileceği vurgulanmıştır.

Acil ekokardiyografi, mekanik komplikasyonlar, kardiyojenik şok, hemodinamik kararsızlık durumlarında rutin olarak önerilirken, ivedi ekokardiyografi kardiyak olmayan nedenleri ekarte etmek için, erken ekokardiyografi ise ejeksiyon fraksiyonu belirlemek için önerilmektedir. Kardiyak arrest sonrası hastalarda da EKG’de ST yükselmesi gereksinimi olmadan, tip 3 miyokart enfarktüsü tanımı paralelinde iki saat içinde koroner anjiyografi (KAG) yapılması da yenilikler arasındadır.

STYME tanısı hastane kapısından önce konmalıdır. Reperfüzyon stratejisinin seçiminde tanının sıfıncı dakikası (EKG’de ST elevasyonu veya ekivalanı) reperfüzyon strateji saatinin başlangıç noktası kabul edilmiştir. Yeni kılavuzda “ilk tıbbi temas” terimi tanı süresine bir katkı sağlamadığı için kaldırılmıştır. EKG çekilerek STYME tanısı konulduktan sonra kronometrenin çalışmaya başlanması önerilmektedir. Hastanın STYME tanısı alabilmesinin hızlanması adına EKG, donanımlı ambulanslarda çekilmeli tedavi hızlanması için de fibrinolitik tedavi verebilecek deneyimli ekip bulundurulmalıdır. “Kapı-balon zamanı” terimi kaldırılarak, yerine “tanıdan tel geçişi” terimi getirilmiştir. Burada maksat hem tanının konmasının erken yapılması hem de gerçek reperfüzyon zamanının ölçülmesinin sağlanmasıdır. Kapıdan giriş zamanı, tanı konmasından daha geç olabilmektedir. Primer perkütan koroner girişimin (PKG) fibrinolitik tedaviye üstünlüğü ilk 3 saatten sonra daha belirgin olarak gözlemlendiğinden, tanı konduktan sonra 120 dakika içinde girişim yapılabilecek bir merkeze sevk mümkünse merkeze haber verilerek acil transfer sağlanmalı, hatta 90 dakika içinde tel geçişi sağlanmalıdır. PKG merkezine 120 dakika içinde ulaşılmıyorsa, 10 dakika içinde bolus fibrinolitik verilmelidir. Primer PKG yapılan merkeze başvuruda tel geçişi için süre 60 dakika içinde olmalıdır. Hem pratikte tanı konmasının ardından çok kısa sürelerde fibrinolitik tedavinin verilebilir olması hem de bolus

fibrinolitiklerin yaygın olarak kullanılmasının getirdiği hızlanma nedeni ile EKG tanısından fibrinolitik verilmesine kadar geçen süre, önceki kılavuzda maksimum 30 dakika olarak önerilirken, yeni kılavuzda bu süre 10 dakikaya indirilmiştir. Burada 75 yaş üstü hastalarda yarı doz tenekteplaz uygulaması da ilk kez belirtilmiştir.

STYME için özel 112 Acil destek sistemi oluşturulmalı ve bu sistemi bypass edecek durumlar ortadan kaldırılmalıdır. Tüm ambulanslarda EKG defibrilatör ve ileri yaşam desteği verebilecek bir personel bulundurulmalıdır. Personel EKG çekebilmek dışında ya yorumlayabilmeli ya da yorumlayacak merkeze hemen iletebilmelidir. Hastane öncesi fibrinolitik tedavi >120 dakika olan reperfüzyon durumlarında paramedik tarafından verilebilmelidir.

Reperfüzyon tedavisindeki majör değişiklik, tanının konmasından sonra 10 dakika içinde fibrinolitik tedavi verilmesi gibi gözükmektedir. Tanı konduktan sonra PKG için geçecek zaman <120 dakika ise hasta hemen PKG merkezine sevk edilmelidir. 120 dakika içinde girişime alınamayacak hastalar için 2 strateji uygulanması önerilmektedir. Ya hastalar bolus fibrinolitik verildikten sonra rutin olarak PKG merkezine sevk edilmelidirler ya da farmakoinvaziv yaklaşım ya da fibrinolitik sonrası 60-90 dakika içinde reperfüzyon olup olmadığına bakılarak fibrinolitik tedavi başarısız ise “kurtarıcı PKG” amaçlı PKG merkezine sevk edilmelidirler. Fibrinolitik tedavi sonrası hasta 2-24 saat içinde girişim yapılan bir merkeze gönderilmelidir (2012 kılavuzunda bu süre 3 saatten başlıyordu). Bu noktada başarılı fibrinolitik sonrası 2-24 saat içinde, başarısız fibrinolitik ise hemen koroner anjiyografi yapılan bir merkeze transfer gerekliliği belirtilmektedir. Ancak yine de bu limit enfarkt sorumlu arterin ilk 12 saatte sınıf I, 12-48 saatte sınıf IIa endikasyonla PKG yapılması sınırları içinde yer almaktadır.

PKG yapılan merkeze direkt gelen ya da sevk edilen hastalarda semptomlar başladıktan sonra ilk 12 saate

kadar acilen girişime alınması uygundur. 12-48 saat arası başvuran asemptomatik hastaların dahi primer PKG’ye alınmasını önerilmektedir. Süre >48 saat olan vakalarda enfarkt ilişkili arteri tam tıkalı ve hasta asemptomatik ise PKG önerilmemektedir (Sınıf III öneri). Bu sürelerde reperfüzyon stratejisinde olduğu gibi tanı zamanı değil semptom başlama zamanı önemlidir. Burada önerilen hastaya rutin PKG yapmaktan ziyade iskemi araştırıldıktan sonra PKG planlanmasıdır.

PKG uygulamasında radial arter yaklaşımı MATRIX çalışması sonucunda komplikasyon oranlarının morbiditenin ve hatta mortalite azalması nedeni ile sınıf IIa öneri sınıf I’e yükselmiştir (3). NORSTENT çalışmasından elde edilen veriler ışığında ilaç salımlı stentler (ISS) akut koroner sendromlarda da elektif stentlemelerde olduğu gibi çıplak metal stentlere üstün bulunmuştur (Sınıf I) (4). TOTAL çalışması sonucunda inme riskindeki artış da göz önünde bulundurularak rutin trombüs aspirasyon işlemi sınıf IIa’dan sınıf III’e gerilemiş ve artık sadece trombüs yükü fazla olan olgularda doktor tercihinin bırakılmıştır (5). DEFER çalışması sonucunda ertelenmiş stentlemenin (deferred stenting) zararlı olabileceğine ilişkin verilerin elde edilmesi nedeniyle uygulanmaması tavsiye edilmektedir (Sınıf III) (6). Stentleme, balon anjioplastiye üstündür. Bypass cerrahisi, iskemisi devam eden hastalarda PKG yapılamıyorsa gereklidir.

Kuşkusuz geçtiğimiz 5 yılda en çok tartışılan konulardan biri de STYME ile başvuran hastaların enfarktten sorumlu arterinin açılmasından sonra mevcut olan diğer damarlara yaklaşımın nasıl yapılması sorusuydu. Komplet revaskülarizasyon yani tüm darlıkların açılıp açılmaması gerekliliği ve açılacaksa da zamanlaması (İndeks aynı seansta mı, başka bir seansta mı?) sorusuna yanıt arandı. STYME’de enfarkt dışı damarın hastaneden taburculuk öncesi rutin revaskülarizasyonu önceki kılavuzda önerilmezken, bu durum 2017 kılavuzunda PRAMI DANAMI3 CVLPRIT çalışmaları ışığında Sınıf IIa

öneri düzeyi ile belirtilmiştir (7-9). Hemodinamik olarak kararsız durumdaki hastalarda eskiden olduğu gibi komplet revaskülarizasyon önerisi devam etmektedir. Erken taburculuk konusunda hemodinamik aritmik ve mekanik komplikasyonu olmayan vakalarda artan çalışmalar ışığında öneri düzeyi Sınıf IIB'den Sınıf IIA'ya yükselmiştir.

Tedavide hipoksiyi azaltmak için oksijen tedavisinin rutin uygulanması önceki kılavuzda da önerilmemektedir, ancak burada oksijen başlanması için gerekli saturasyon değeri ise %95'ten <%90'a indirilmiştir. PO₂ değeri <%60 olarak devam etmektedir. Ağrıyı azaltmak için iv opioidler (Sınıf I) endikasyonda iken, antiplatelet ajanların emilimini geciktirdiği için Sınıf IIA'ya indirilirken, benzodiazepinler de anksiyete azaltmak için sınıf IIA endikasyonla kendine yer bulmuştur.

Fibrinolitik tedavi hastane öncesi başlanmalıdır. Fibrin spesifik ajanlar kullanılmalıdır, Burada yenilik olarak sadece tenekteplaz bolus dozu 75 yaş ve üstü hastalar kanama riski için yarı doz önerilmiştir. Fibrinolitik tedaviye ek olarak antiplatelet tedavide aspirine eklenecek tek seçenek klopidogrel olup, ticagrelor ve prasugrel fibrinolitik ajanlar ile birlikte kullanımı yine önerilmemektedir ve antiplatelet tedavi süresi 1 yıldır. Bu hastalarda ilk 48 saatten sonra prasugrel ve ticagrelora geçilebileceğine dair uzman görüşü yeni kılavuzda belirtilmiştir. Hastane yatışı boyunca ya da PKG'ye kadar tercihen enoxaparin ya da heparin 8 güne kadar verilmelidir. Tüm fibrinolitik alan hastalar PKG merkezine sevk edilmelidirler. Fibrinolitik sonrası <%50 ST segment rezolüsyonu, hemodinamik instabilitesi olan hastalarda kurtarıcı PKG endikedir.

Antiplatelet tedavide her zamanki gibi aspirin Sınıf I öneri ilk tedavidir. Potent P2Y12 inhibitörleri olan prasugrel ve ticagrelorun klopidogrel tercih edilmesi halen Sınıf I öneridir. "No reflow" veya trombotik komplikasyonlar durumunda GPIIb/IIIa inhibitörleri olan absiksimab eptifibatide veya tirofiban gibi ajanlar sınıf IIA endikasyonla kullanılabilirler. Burada

Kangrelor ilk kez kılavuza i.v. olarak daha önce P2Y12 inhibitörü almamış hastalarda kullanılabilen bir ajan olarak Sınıf IIA öneri düzeyi ile girmiştir.

Primer PKG vakalarında antikoagülan kullanımında fraksiyone olmayan heparin rutin olarak kullanılırken enoxaparine ve bivalirudin sınıf IIA endikasyon ile kullanılabilir. Burada dikkat çeken nokta enoxaparine daha güçlü endikasyonla gelirken bivalirudinin stent trombozundaki artış nedeni ile endikasyonunun azalmasıdır. Sadece heparin ilişkili trombositopeni varlığında bivalirudinin tercih edilmesi (Sınıf I) gerektiği belirtilmiştir. Dikkat çekilmesi gereken diğer bir nokta da PKG yapılan hastalarda kanama riskini arttırdığı ve tromboz riskini azaltmadığı görüldüğünden rutin antikoagülasyona devam edilmemelidir. Fondaparinux da kateter tromboz riskini arttırması nedeni ile kontraendikedir.

Hastane yatış süreleri ve transferler ile ilgili olarak, PKG yapılan merkezden PKG sonrası tekrar yapılamayan merkeze transfere onay IIA endikasyon ile verilmiştir. Hastalar ilk 24 saat süresince monitorize edilerek izlenmeli ve 24 saat boyunca koroner yoğun bakım ünitesinde kalmalıdır. Düşük riskli hastalar 48-72 saat sonra erken taburcu edilebilirler (Sınıf IIA)

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR<30 ml/kg/dk) dikkat edilmesi gereken ajanlar olarak başta enoxaparin dozu 1 mg/kg sc tek doza indirilmeli ve başlanacaksa tirofiban dozu yarı yarıya azaltılmalıdır.

Beta bloker tedavi oral olarak EF<%40 olanlarda Sınıf I endikasyonla verilirken diğer tüm hastalara rutin olarak Sınıf II a olarak verilmektedir. İntravenöz beta bloker PKG'ye giden akut kalp yetmezliği olmayan ve sistolik kan basıncı >120 mmHg olanlarda Sınıf IIA öneri olarak verilebilir.

Yüksek doz statin terapisi en erken dönemde başlanır. Hedef 70 mg/dl'nin altı veya en az %50 LDL düşmesi sağlamaktır. Lipid profilini en erken dönemde görmek sağlıklı bir lipid profili görmek için elzemdir. Çünkü enfarkt seyrinde yalancı LDL düşüklükleri saptanabilir.

Statine rağmen hedef düzeyler elde edilemeyen hastalarda Ezetimibe ve PCSK9 inhibitörleri düşünülebilir. IMPROVE-IT ve FOURIER çalışmaları verilerine göre, 70mg/dl altında bile ek lipid düşürücü tedavi ile yarar sağlandığı da ilk kez vurgulanmış, LDL'nin 25mg/dl ye kadar güvenli bir şekilde düşürülebileceğinden bahsedilmiştir (10,11).

ACE inhibitörleri ilk 24 saat içinde kalp yetmezliği, sistolik disfonksiyon, anterior enfarkt ve diyabet olgularına Sınıf I endikasyonla verilirken, kontraendike olmayan diğer tüm hastalara Sınıf IIa endikasyonla önerilir. ACE inhibitörü alamayanlarda Valsartan tercih edilir (Sınıf I). Tüm ilaç grupları için polypill kullanımı hasta uyumu açısından tercih edilmektedir.

Yeni kılavuz ikili antiplatelet tedavinin süresi ile ilgili de optimal süreyi 12 ay olarak belirtmiş, kanama riski yüksek olanlarda 6 aya indirilebileceğini ifade etmiştir. Sadece medikal tedavi ile gidilen grupta süre 1 aya da indirilebilir. Daha önceki kılavuzda sürenin uzatılması ile ilgili ilaç spesifik öneri bulunmazken, yeni kılavuzda 36 aya kadar Tikagrelor 2x60 mg dozu ile (Sınıf IIb) devam edilebileceğini belirtmiştir. Dual antiplatelet tedavinin bypass cerrahisi öncesi kesilmesi ile ilgili olarak prasugrel'in cerrahi öncesi 7 gün, klopidogrel'in 5 gün önceden kesilmesi önerilirken, tikagrelor için bu süre 3 güne indirilmiştir. Aspirin kesilmesi kesinlikle önerilmemektedir. Her ne kadar STYME kılavuzunda belirtilmese de hastaların çoğuna PKG uygulanması ve hasta grubunda çeşitli nedenlerle oral antikoagülan (OAK) da kullanması gerekliliği de göz önünde bulundurulduğunda yüksek kanama riski olan hastalarda 1 ay üçlü (OAK + aspirin + klopidogrel) tedavi sonrası 12 aya kadar OAK + klopidogrel/aspirin, 12 ay sonrasında tek başına OAK kullanması önerilirken, iskemik riski yüksek olanlarda 6 aya kadar üçlü tedavi, 12 aya kadar OAK + klopidogrel/aspirin sonrasında OAK tek başına önerilmektedir (12).

Şüpheli STYME nedeni ile KAG yapılan hastalarda >%50 darlık saptanan hastalara rutin yaklaşım

stratejimiz belli olmasına karşın, <%50 olan grupta hem bir etiyolojik sınıflandırma yapılmamış, buna bağlı olarak tedavi protokolleri de tam olarak yerleşmemiştir. Yeni kılavuz bu gruba MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) adını vermiş ve tanısal olarak 5 ana alt grupta sınıflamıştır;

- Miyokardit
- Koroner (mikrovasküler)
- Miyokardial (Tako-tsubo)
- Pulmoner emboli
- Oksijen ihtiyacı/sunum uyumsuzluğudur.

MINOCA tanısı için evrensel miyokard enfarktüsü kriterlerine ek olarak >%50 darlık olmamalı ve akut tabloyu açıklayacak belirgin bir sebep bulunmamalıdır.

Son olarak yeni kılavuz STYME'de kalite belirleyicilerinin tanımını yapmıştır. Yapısal organizasyonun temelini hastane öncesi tanının konması acilin ve kateter laboratuvarının seri aktive edilmesi transportun ekipmanı tam bir ambulans ile yapılması oluşturmaktadır. Reperfüzyon için performans kriterleri ise transport edilen hastalarda <120 dakikada tel geçilen hasta oranı, <90 dakikada hastane dışı transportta PKG merkezine ulaşan hasta oranı, 10 dakikadan daha kısa sürede litik verilme oranı gibi değerlerin ne kadar sağlanabildiği ölçülmektedir. Hastanede risk değerlendirmesi için çıkışta EF ölçülmesi önem taşımaktadır. 30 günlük mortalite ve 30 günlük hastane yeniden yatış oran ölçümleri de kaliteyi değerlendirmek adına kullanılacak diğer kriterler olarak önerilmektedir.

SONUÇ

2017 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti STYME kılavuzunda EKG tanı kriterlerinde genişleme yapılarak hasta grubu genişletilmiş, STYME tanısının, hasta transferinin ve tedavinin hızlandırılmasına yönelik öneriler netleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. 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(9986): 2465-76.
4. 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(13): 1242-52.
5. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S et al. TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015; 372(15): 1389-98.
6. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L et al. (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10034): 2199-206.
7. Wald DS, Morris JK, Wald NJ et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369(12): 1115-23.
8. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L et al. (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10034): 2199-206.
9. 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(10): 963-72.
10. 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(25): 2387-97.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713-22.
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart Journal*. 2017. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.