

Position paper ANMCO: Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta

Furio Colivicchi¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Marcello Arca³,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁴, Gian Piero Perna⁵, Gian Francesco Mureddu⁶,
Federico Nardi⁷, Carmine Riccio⁸

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

³Centro Aterosclerosi, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

⁵U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

⁶U.O.C. Cardiologia, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

⁸U.O.C. Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Revisori del Documento

Pasquale Caldarola, Giacomo Chiarandà, Mario Chiatto, Mauro Mennuni, Marino Scherillo, Massimo Uguccioni

Consensus Document Approval Faculty
in Appendice

LDL-cholesterol (LDL-C) reduction after acute coronary syndromes (ACS) is associated with a significant reduction in ischemic recurrences. Accordingly, international guidelines recommend a reduction of LDL-C below 70 mg/dl in ACS patients. Such a result can be accomplished by using high intensity statins, possibly associated with ezetimibe in selected cases. This document outlines the management strategies that can be consistently implemented in clinical practice in order to achieve and maintain guideline-recommended therapeutic goals.

Key words. Acute coronary syndromes; Hypercholesterolemia; Statins.

G Ital Cardiol 2016;17(6):456-461

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Furio Colivicchi U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1,
Via Giovanni Martinotti 20, 00135 Roma
e-mail: furio.colivicchi@asl-rme.it

1. Introduzione	457
2. Colesterolo LDL nei pazienti con sindrome coronarica acuta	457
3. Raccomandazioni delle linee guida internazionali e nuove evidenze	457
4. Le indicazioni della nota 13 AIFA	458
5. Strategie di intervento nella pratica clinica	458
5.1 Avvio del trattamento durante il ricovero per sindrome coronarica acuta	459
5.2 Trattamento dopo la dimissione, a medio e lungo termine	460
6. Riassunto	460
7. Appendice	461
8. Bibliografia	461

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ANMCO	Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri
C-LDL	colesterolo LDL
IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
PCI	procedura coronarica percutanea
SCA	sindrome coronarica acuta
SHARP	Study of Heart and Renal Protection

1. INTRODUZIONE

I pazienti colpiti da una sindrome coronarica acuta (SCA) sono ad elevato rischio di ulteriori eventi cardiovascolari avversi a breve e medio termine dopo la dimissione^{1,2}. La riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (C-LDL) ottenuta con statine dopo una SCA si associa ad una riduzione consistente della morbilità cardiovascolare^{3,4}. Nel dettaglio, si stima che ad ogni riduzione di C-LDL di circa 35-40 mg/dl corrisponda una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di natura ischemica di circa il 20-25%^{3,4}.

2. COLESTEROLO LDL NEI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

La risposta infiammatoria sistemica che si accompagna alle SCA induce rilevanti modificazioni spontanee nei livelli di C-LDL, anche in assenza di qualsiasi trattamento ipolipemizzante. Gli studi clinici realizzati nelle SCA prima della diffusione delle procedure di rivascolarizzazione dimostravano infatti una riduzione spontanea dei valori di C-LDL di circa il 30%⁵. Indagini successive, condotte in pazienti con SCA sottoposti a procedure di ripercussione farmacologica o meccanica, hanno invece rilevato modificazioni di minore entità, con una riduzione media del C-LDL di circa il 10%^{6,7}. Generalmente, i valori di C-LDL si riducono significativamente già entro le prime 24h dal ricovero e raggiungono i propri minimi a circa 7 giorni dall'esordio clinico^{6,7}. È pertanto opportuno considerare la misurazione di C-LDL ottenuta il prima possibile nel corso

del ricovero come valore di riferimento e supporto alla scelta della terapia ipolipemizzante. In effetti, i valori medi di C-LDL durante il ricovero in pazienti "statin-naive" con SCA oscillano tra 120 e 130 mg/dl^{8,9}. Livelli decisamente più contenuti (90-110 mg/dl) sono rilevabili invece in pazienti che giungono a ricovero per SCA nonostante un trattamento in corso con statine^{8,9}.

3. RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NUOVE EVIDENZE

Le linee guida congiunte della Società Europea dell'Aterosclerosi e della Società Europea di Cardiologia sulla gestione clinica delle dislipidemie contengono le seguenti indicazioni di particolare rilievo¹⁰:

1. il target fondamentale dell'intervento terapeutico ipolipemizzante è rappresentato dal C-LDL (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A);
2. nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato, inclusi quelli con SCA, i valori di C-LDL devono essere ridotti e mantenuti al di sotto dei 70 mg/dl. Nell'eventualità un tale obiettivo non risulti raggiungibile, si deve comunque ottenere almeno una riduzione del 50% del C-LDL (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A).

Le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle SCA¹¹ confermano la necessità di un trattamento precoce con statine ad elevata efficacia, in grado di ridurre il C-LDL di almeno il 50%. Le uniche statine in grado di ottenere un simile risultato sono atorvastatina (dosaggio di 40-80 mg/die) e rosuvastatina (dosaggio di 20-40 mg/die) (Tabella 1)¹⁰. Nelle medesime linee guida sulla gestione delle SCA viene inoltre confermato come obiettivo fondamentale una riduzione del C-LDL al di sotto dei 70 mg/dl¹¹. A questa raccomandazione viene tuttavia aggiunto un ulteriore elemento. Nei casi in cui, nonostante un trattamento con la massima dose tollerata di statina, non sia possibile raggiungere il target lipidico raccomandato di 70 mg/dl viene consigliato di aggiungere ezetimibe alla terapia ipocolesterolemizzante (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B).

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidini. Questo farmaco si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina transmembrana: la NPC1L1¹². Ezetimibe interagisce infatti con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale

Tabella 1. Efficacia comparata delle diverse statine in termini di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) rispetto ai valori iniziali¹⁰.

Atorvastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina	Riduzione C-LDL
	10 mg	20 mg	40 mg		25-30%
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		31-35%
20 mg	40 mg			5 mg	36-40%
40 mg				10 mg	41-50%
80 mg				20mg	51-55%
				40 mg	56-60%

di colesterolo, prodotta da ezetimibe, promuove, a sua volta, un consistente incremento della sintesi epatica di colesterolo, per un meccanismo compensatorio. La combinazione di una statina, che inibisce la sintesi epatica di colesterolo, con ezetimibe determina una interessante sinergia terapeutica, producendo la cosiddetta "doppia inibizione di produzione ed assorbimento del colesterolo"¹². In effetti, quando utilizzato da solo, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina¹³. Infatti, l'aggiunta della dose standard di 10 mg di ezetimibe ad un trattamento con soli 10 mg di atorvastatina produce una riduzione complessiva del C-LDL di circa il 50%¹³.

La nuova indicazione relativa all'uso di ezetimibe nei pazienti con SCA contenuta nelle più recenti linee guida emerge dai risultati dello studio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)¹⁴, che rappresenta il primo grande trial clinico ad aver valutato l'efficacia dell'associazione di ezetimibe (10 mg) e simvastatina (40 mg) in pazienti con SCA. La terapia di associazione è stata confrontata, in doppio cieco, con la sola simvastatina (40 mg). Lo studio aveva diverse finalità:

1. verificare se un'ulteriore riduzione del C-LDL con un farmaco diverso dalle statine potesse portare ad una contestuale riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con SCA;
2. valutare la fondatezza dell'assioma "the lower, the better"; ossia, che quanto maggiore è la riduzione del C-LDL, tanto migliore sarà la prognosi clinica,
3. definire se ezetimibe potesse essere considerato un farmaco sicuro e privo di significativi rischi di impiego.

Lo studio ha arruolato un numero molto rilevante di pazienti con recente SCA, pari a 18 144, in oltre 1000 centri ospedalieri di 39 diversi paesi. I pazienti sono stati inclusi nello studio entro 10 giorni dal ricovero per un evento coronarico acuto e presentavano livelli di C-LDL <125 mg/dl. In tal modo, nel rispetto dei dettami etici, la terapia prescritta nel gruppo di controllo (simvastatina 40 mg) avrebbe comunque consentito il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida. Lo studio si è caratterizzato per un lungo periodo di follow-up, durato mediamente più di 6 anni. L'endpoint primario, di tipo composito, era costituito dall'insieme di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica ed ictus non fatale.

Come atteso, nel corso del follow-up, i pazienti trattati con l'associazione di ezetimibe e statina hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL rispetto a quelli trattati con sola simvastatina. Nei pazienti in trattamento con sola statina il C-LDL era mediamente pari a 69.5 mg/dl, mentre i pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina mostravano, in media, un C-LDL di 53.7 mg/dl. A tale significativa riduzione del C-LDL è corrisposta una minore incidenza di eventi cardiovascolari avversi nel corso del follow-up. Nel gruppo trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina, infatti, si è rilevata una significativa riduzione del 6.4% del rischio di eventi cardiovascolari, con una riduzione del rischio di infarto del 13% e di ictus ischemico del 21%. Pertanto, il numero di pazienti che sarebbe necessario trattare per 7

anni con l'associazione, invece della sola statina, per evitare un evento avverso è risultato pari a 50.

Il beneficio clinico della combinazione ezetimibe-simvastatina si è mostrato più consistente in alcune categorie di pazienti, quali i soggetti più anziani (età >75 anni) ed i pazienti affetti da diabete mellito.

Nel corso dello studio, infine, non sono stati rilevati segni di tossicità epatica (aumento delle transaminasi) o muscolare (rabbdomiolisi, elevazione della creatinfosfochinasi o miopatia), né un maggior numero di tumori nei soggetti trattati con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Ezetimibe presenta, pertanto, un profilo di sicurezza comparabile con quello del placebo.

4. LE INDICAZIONI DELLA NOTA 13 AIFA

Coerentemente con le linee guida europee per la gestione delle dislipidemie del 2011¹⁰, l'ultima versione della nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), pubblicata nel luglio 2014¹⁵, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL <70 mg/dl nei soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato, inclusi i pazienti con SCA. In caso di impossibilità a raggiungere tale obiettivo, viene comunque raccomandata una riduzione dei valori di C-LDL di almeno il 50%. Nei pazienti con SCA, come prima scelta terapeutica, l'AIFA raccomanda, inoltre, l'utilizzo di atorvastatina in dosaggio "elevato" (≥40 mg/die).

Nei pazienti con SCA che non raggiungono gli obiettivi lipidici raccomandati con la massima dose tollerata di statina, l'AIFA indica la possibilità di associare ezetimibe 10 mg/die al trattamento in corso.

Nella nota 13 AIFA 2014, inoltre, ezetimibe è indicato come prima scelta terapeutica in caso di intolleranza al trattamento con statine. La nota 13 prevede anche l'impiego di ezetimibe in associazione con simvastatina, come prima scelta, nei pazienti affetti da malattia renale cronica di grado moderato-severo (velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min) e C-LDL >130 mg/dl. Questa indicazione deriva dai risultati dello studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)¹⁶, in cui la combinazione di ezetimibe 10 mg/die e simvastatina 20 mg/die ha significativamente ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi in un'ampia popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica. A tale proposito, è interessante rilevare che il 30-40% dei pazienti ricoverati con SCA può presentare una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare a valori <60 ml/min^{1,2}.

Infine, l'AIFA precisa che, affinché sia ottenuta la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere preziose risorse del Servizio Sanitario Nazionale, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi cardiovascolari avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

5. STRATEGIE DI INTERVENTO NELLA PRATICA CLINICA

Il paziente con SCA richiede un intervento terapeutico personalizzato, indirizzato al raggiungimento degli obiettivi lipidici chiaramente delineati nelle linee guida e nelle indicazioni della nota 13 AIFA 2014^{11,12,15}. Il C-LDL deve essere, infatti, portato

al di sotto della soglia dei 70 mg/dl. Si deve, tuttavia, sottolineare che i risultati dello studio IMPROVE-IT spingono a ritenere che, soprattutto in pazienti con più elevato rischio ischemico (ad esempio diabetici), si dovrebbe perseguire un obiettivo più ambizioso, portando il C-LDL a valori prossimi a 50 mg/dl.

Nella pratica clinica il medico deve tenere conto di tutti gli elementi che possono causare la comparsa di effetti collaterali e reazioni avverse, ricordando che la gran parte degli eventi indesiderati si verifica in caso di impiego di dosi elevate di statine, ovvero in soggetti predisposti, come, ad esempio, pazienti con ipotiroidismo, malattia renale cronica o carenza di vitamina D¹⁷.

5.1 Avvio del trattamento durante il ricovero per sindrome coronarica acuta (Figura 1)

- La terapia con statine nel paziente con SCA "statin-naive" deve iniziare il prima possibile e deve prevedere l'impiego di statine ad elevata efficacia, che garantiscano una riduzione di almeno il 50% del C-LDL. La prima scelta, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, è rappresentata dall'atorvastatina alla dose di 80 mg/die, soprattutto in caso il paziente sia avviato ad una procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea (PCI). Nei pazienti che non sono sottoposti a PCI la decisione in merito al dosaggio dall'atorvastatina può tenere conto dei valori di C-LDL presenti nel corso del ricovero. In caso di valori di C-LDL >110 mg/dl, è sempre opportuno ricorrere alla dose di 80 mg/dl.

- Nei pazienti colpiti da SCA in corso di terapia con statine, si deve considerare il farmaco e il dosaggio in uso prima dell'evento. In generale, si deve comunque utilizzare atorvastatina alla dose di 80 mg/die. Ove possibile, si può tenere conto dei valori di C-LDL presenti prima del ricovero. In questi pazienti, inoltre, visto l'elevato rischio ischemico, potrebbe essere opportuno perseguire un target lipidico più vicino ai 50-60 mg/dl.
- Nei pazienti colpiti da SCA con storia di accertata intolleranza al trattamento con statine, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, si può prescrivere ezetimibe 10 mg/die. Tale farmaco può essere eventualmente associato ad una limitata dose di una statina ad elevata efficacia (ad esempio, atorvastatina 10 mg/die o rosuvastatina 5-10 mg), che potrà essere assunta anche a giorni alterni. La gestione di questi pazienti, tuttavia, deve uniformarsi a quanto previsto nel documento ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) sul percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine¹⁸.
- Nei pazienti con SCA e storia di malattia renale cronica, associata ad una velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min, quando presente un C-LDL >130 mg/dl, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, si potrà considerare l'uso dell'associazione preconstituita ezetimibe 10 mg e simvastatina 20 mg, fin dall'inizio del trattamento. Questo indirizzo terapeutico potrebbe ridurre il rischio di possibili effetti collaterali o reazioni avverse.

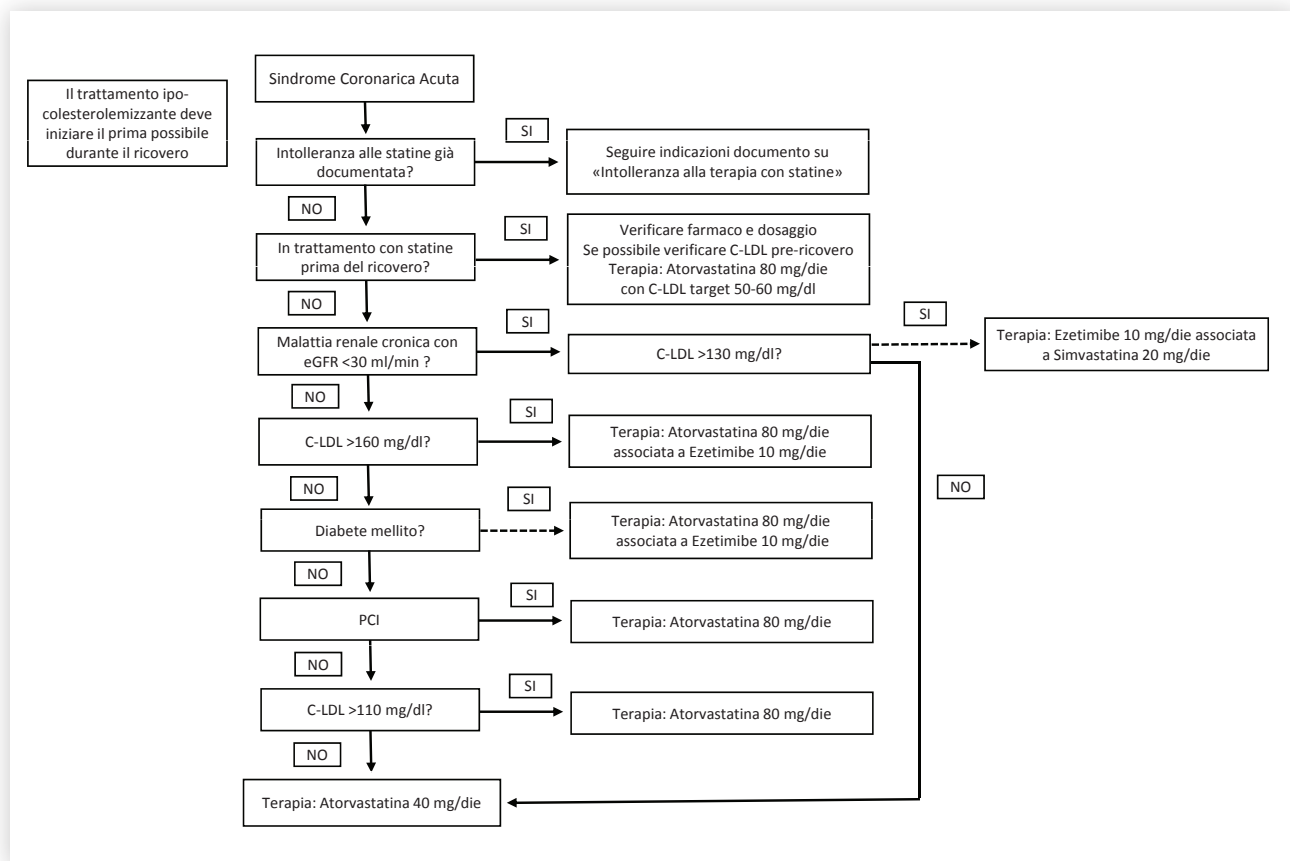


Figura 1. Avvio della terapia ipocolesterolemizzante durante il ricovero nel paziente con sindrome coronarica acuta. La *linea tratteggiata* indica una possibile opzione terapeutica da considerare nella valutazione nel singolo caso. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PCI, procedura coronarica percutanea.

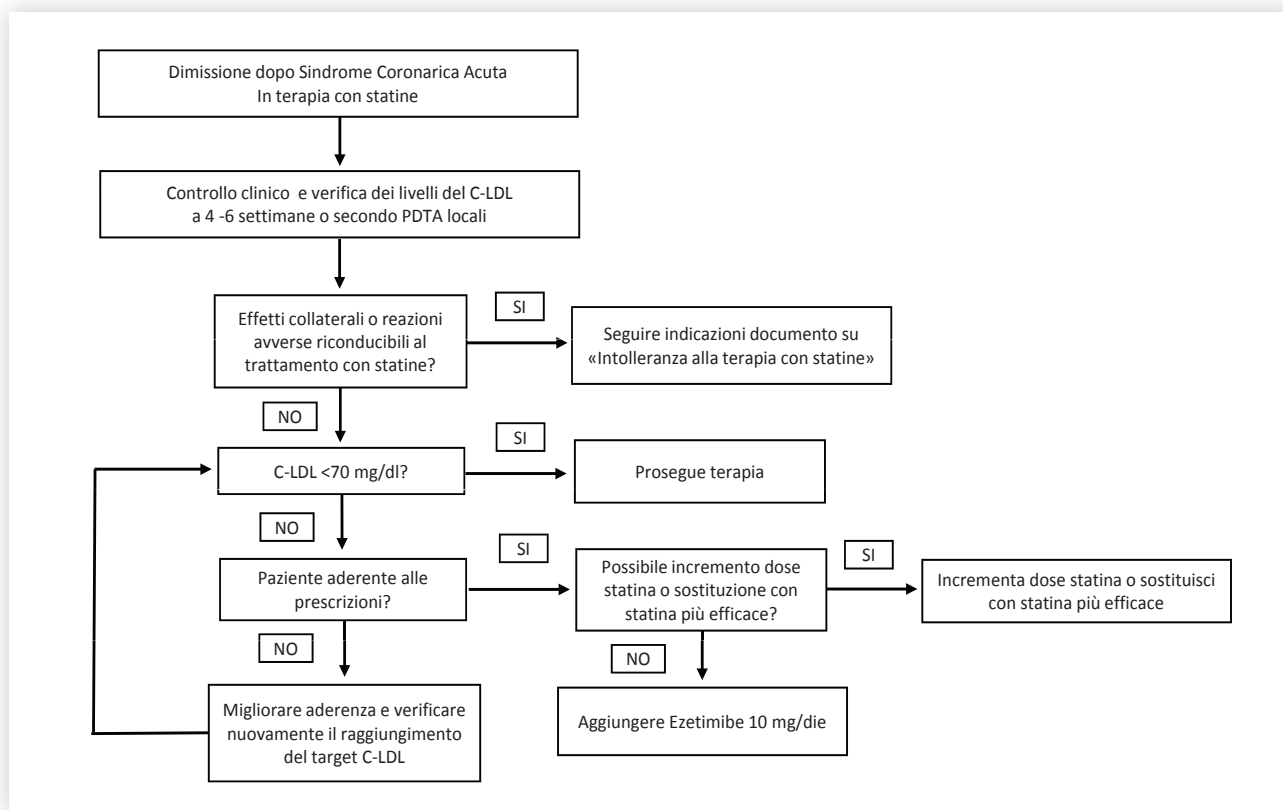


Figura 2. Gestione del trattamento ipocolesterolemizzante dopo la dimissione ospedaliera. C-LDL, colesterolo LDL; PDTA, percorso diagnostico-terapeutico assistenziale.

- Nei pazienti con valori molto elevati di C-LDL durante il ricovero (>160 mg/dl) è opportuno associare ezetimibe 10 mg/die ad atorvastatina 80 mg/die, fin dall'inizio del trattamento. In tal modo vi è maggiore probabilità di raggiungere il target raccomandato di 70 mg/dl per il C-LDL. Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, che generalmente presentano valori molto elevati di C-LDL (>200 mg/dl), potrà essere impiegata anche rosuvastatina nella dose di 40 mg/die.
- Nei pazienti affetti da diabete mellito, visti i risultati dello studio IMPROVE-IT, si potrebbe prevedere l'associazione di ezetimibe 10 mg/die ad atorvastatina 80 mg/die, fin dall'inizio del trattamento durante il ricovero.

5.2 Trattamento dopo la dimissione, a medio e lungo termine (Figura 2)

- La terapia ipolipemizzante deve continuare indefinitamente dopo la dimissione, avendo cura di verificare il raggiungimento e il mantenimento del target lipidico raccomandato nel tempo (C-LDL <70 mg/dl). Un primo controllo del C-LDL potrà essere effettuato dopo 4-6 settimane dalla dimissione, oppure secondo quanto previsto nei "percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali" vigenti presso la singola struttura. Successivi controlli dovranno essere definiti in rapporto alle esigenze cliniche. In occasione di ogni controllo dovrà essere verificata l'aderenza del paziente alle prescrizioni e l'eventuale comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse correlabili alla terapia ipolipemizzante.
- Nei pazienti che, nonostante la terapia con la massima

dose tollerata di statina ad alta efficacia, non raggiungono valori di C-LDL <70 mg/dl, nel rispetto della nota 13 AIFA, si dovrà prevedere l'aggiunta al trattamento di ezetimibe 10 mg/dl.

- Nei pazienti che durante il trattamento con statine sviluppano effetti collaterali o reazioni avverse, si potrà prevedere la riduzione del dosaggio della statina (ad esempio da 80 a 40-20 mg/die di atorvastatina) e la contestuale aggiunta la trattamento di ezetimibe 10 mg/dl. Questo provvedimento garantisce un minore rischio di effetti collaterali e una maggiore probabilità di raggiungimento del target lipidico. La gestione di questi pazienti, tuttavia, deve uniformarsi a quanto previsto nel documento ANMCO sul percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine¹⁸.

6. RIASSUNTO

La riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (C-LDL) ottenuta con statine dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) si associa ad una riduzione significativa delle recidive ischemiche. Le attuali linee guida internazionali raccomandano, infatti, di ridurre i valori di C-LDL al di sotto di 70 mg/dl nei pazienti con SCA. Questo risultato può essere raggiunto mediante l'impiego di statine ad elevata efficacia, eventualmente associate ad ezetimibe in casi selezionati. Il documento delinea le strategie effettivamente implementabili nella pratica clinica per il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi terapeutici indicati nelle linee guida.

Parole chiave. Ipercolesterolemia; Sindromi coronariche acute; Statine.

7. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzoni Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Capecechi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarella Francesco, Cibilin Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, D'Agostino Carlo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egidio Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattorioli Francesco, Favilli Silvia, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci

Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Lukic Vjerica, Macera Francesca, Marini Marco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, Collinson J, Banya W, Flather MD. Rates and causes of death from non-ST elevation acute coronary syndromes: ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. *Int J Cardiol* 2012;168:490-4.
2. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, et al. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, area. *Am J Cardiol* 2015;115:171-7.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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.
5. Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet* 1971;2:997-1001.
6. Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, et al.; LATIN Investigators. Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial. *Ital Heart J* 2002;3:587-92.
7. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1440-5.
8. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2046-56.
9. 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.
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
12. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;22:511-28.
13. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
14. 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.
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 156 del 08/07/2014.
16. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
17. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33:2337-41.
18. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016;17:447-55.