- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Prevenzione cardiovascolare secondaria dopo sindrome coronarica acuta nella pratica clinica

Documento di Consenso delle Società Scientifiche di Medicina Cardiovascolare e Medicina Interna della Regione Lazio

Comitato Scientifico di Redazione
Furio Colivicchi[1], Angelo Di Roma[2], Massimo Uguccioni[1], Emilio Scotti[3], Fabrizio Ammirati[4], Marcello Arca[5], Aniello Avallone[6], Orazio Bonaccorso[7], Giuseppe Germanò[8], Claudio Letizia[9], Dario Manfellotto[10], Giovanni Minardi[11], Christian Pristipino[12], Francesco D'Amore[10], Claudio Di Veroli[9], Aldo Fierro[10], Ruggero Pastorelli[10], Quinto Tozzi[1], Marco Tubaro[1], Massimo Santini[1]

Hanno collaborato in qualità di esperti
Francesco Angelico[5], Paolo Azzolini[1], Antonio Bellasi[13], Paola Brocco[7], Leonardo Calò[4], Elena Cerquetani[6], Luciano De Biase[2], Mauro Di Napoli[10], Alfonso Galati[6], Maurizio Gallieni[14], Anna Patrizia Jesi[6], Antonella Lombardo[2], Vincenzo Loricchio[7], Fabio Menghini[1], Roberto Mezzanotte[1], Roberto Minutolo[15], David Mocini[1], Giuseppe Patti[12], Roberto Patrizi[1], Giuseppe Pajes[1], Giovanni Pulignano[1], Renato Pietro Ricci[4], Roberto Ricci[1], Gennaro Sardella[12], Stefano Strano[1], David Terracina[10], Marco Testa[2], Fabrizio Tomai[12], Roberto Volpe[5], Maurizio Volterrani[6]

[1]ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) Sezione Lazio.
[2]SIC (Società Italiana di Cardiologia) Sezione Lazio
[3]Consulta delle Società Scientifiche dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Roma
[4]AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione) Sezione Lazio
[5]SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) Sezione Lazio
[6]GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva) Sezione Lazio
[7]ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) Sezione Lazio
[8]Collegio Federativo di Cardiologia (Italian College of Cardiology Practice)
[9]SIMI (Società Italiana di Medicina Interna) Sezione Lazio-Molise
[10]FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) Sezione Lazio
[11]SIEC (Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) Sezione Lazio
[12]GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva) Sezione Lazio
[13]U.O. di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
[14]U.O. di Nefrologia e Dialisi, A.O. Ospedale San Carlo Borromeo, Milano
[15]U.O. di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Geriatria, Gerontologia e Malattie del Metabolismo, Seconda Università degli Studi, Napoli

Secondary prevention after acute coronary syndromes should be aimed at reducing the risk of further adverse cardiovascular events, thereby improving quality of life, and lengthening survival. Despite compelling evidence from large randomized controlled trials, secondary prevention is not fully implemented in most cases after hospitalization for acute coronary syndrome.

The Lazio Region (Italy) has about 5.3 million inhabitants (9% of the entire Italian population). Every year about 11 000 patients are admitted for acute coronary syndrome in hospitals of the Lazio Region. Most of these patients receive state-of-the art acute medical and interventional care during hospitalization. However, observational data suggest that after discharge acute coronary syndrome patients are neither properly followed nor receive all evidence-based treatments.

This consensus document has been developed by 11 Scientific Societies of Cardiovascular and Internal Medicine in order develop a sustainable and effective clinical approach for secondary cardiovascular prevention after acute coronary syndrome in the local scenario of the Lazio Region. An evidence-based simplified decalogue for secondary cardiovascular prevention is proposed as the cornerstone of clinical intervention, taking into account regional laws and relative shortage of resources. The following appropriate interventions should be consistently applied: smoking cessation, blood pressure control (blood pressure <130/80 mmHg), optimal lipid management (LDL cholesterol <80 mmHg), weight and diabetes management, promotion of physical activity and rehabilitation, correct use of antiplatelet agents, beta-blockers, renin-angiotensin-aldosterone system blockers.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 4): 3S-29S)

Key words:
Acute coronary syndromes; Secondary cardiovascular prevention.

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Furio Colivicchi
Viale Gorgia da Leontini, 330
00124 Roma
E-mail: f.colivicchi@sanfilipponeri.roma.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Introduzione

Nel 2004 lo sforzo congiunto dell'Area Prevenzione dell'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) e del GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva) ha portato alla pubblicazione di un documento di consenso sulla prevenzione secondaria della malattia coronarica[1]. Nel testo, frutto di un attento lavoro di sintesi, venivano indicati i percorsi clinici di maggiore efficacia ed appropriatezza per le attività di prevenzione secondaria. Il testo mantiene ancora oggi, a distanza di 5 anni, tutto il suo valore. Di fatto, il clinico pratico dispone di forti evidenze scientifiche e di molti documenti di sintesi, nazionali e locali, che dovrebbero indirizzare coerentemente la sua azione quotidiana. Eppure i dati che emergono dagli studi di osservazione nel cosiddetto "mondo reale" ci dicono che non è così. In effetti, le informazioni disponibili per il nostro paese sembrano indicare che tutte le misure di prevenzione secondaria, seppure certamente efficaci, vengono prescritte ed applicate significativamente meno di quanto si dovrebbe[2]. Nel complesso si deve constatare con sorpresa e rammarico che le raccomandazioni contenute nelle linee guida sono ampiamente disattese nella pratica clinica corrente. Questa situazione comporta un inevitabile tributo in termini di recidive ischemiche, spesso invalidanti o potenzialmente letali, e non sembra trovare al momento soluzioni realistiche.

Come sottolineato quotidianamente, dalla stampa e dai diversi politici regionali di maggioranza ed opposizione, il Servizio Sanitario della regione Lazio vive uno straordinario momento di crisi. Le risorse sono in rapido esaurimento e si prospettano "dolorosi, ma salutari" interventi di "ristrutturazione". Poca attenzione sembra essere riservata al paziente, soprattutto nel caso di malattie croniche. In questo momento, tuttavia, le più sensibili associazioni scientifiche mediche ritengono necessario tentare il superamento delle difficoltà che impediscono il dispiegarsi di efficaci attività di prevenzione secondaria in favore dei pazienti che hanno sofferto un evento coronarico acuto. Questa particolare popolazione di pazienti è infatti gravata dal maggiore possibile rischio di ulteriori complicanze cardiovascolari a breve termine.

Come primo passaggio 11 Società Scientifiche della regione Lazio hanno promosso e realizzato una Consensus Conference Regionale sulla gestione clinica della prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta.

Società Scientifiche promotrici
- ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) Sezione Lazio
- SIC (Società Italiana di Cardiologia) Sezione Lazio

Società Scientifiche aderenti
- AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione) Sezione Lazio
- ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) Sezione Lazio
- Collegio Federativo di Cardiologia (Italian College of Cardiology Practice)
- GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva) Sezione Lazio
- GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva) Sezione Lazio
- FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) Sezione Lazio
- SIEC (Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) Sezione Lazio
- SIMI (Società Italiana di Medicina Interna) Sezione Lazio-Molise
- SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) Sezione Lazio

L'evento è stato patrocinato da:
- Laziosanità ASP - Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio
- Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Roma
- FIC (Federazione Italiana di Cardiologia)

Il metodo delle conferenze di consenso, inizialmente messo a punto dal National Institute of Health statunitense e successivamente ripreso e utilizzato efficacemente dall'ANMCO in molte iniziative, consiste nella predisposizione di raccomandazioni condivise da parte di un gruppo di esperti, con specifiche e riconosciute competenze su un determinato argomento. Questo passaggio consente la raccolta di indicazioni condivise da buona parte dei professionisti impegnati nella cura del cardiopatico cronico nella nostra regione.

Questa iniziativa ha le seguenti finalità:
1. promuovere la cultura della prevenzione cardiovascolare secondaria nella regione,
2. far maturare una piena consapevolezza all'interno del corpo professionale medico sulla necessità di implementare misure efficaci di prevenzione secondaria,
3. sviluppare indicazioni effettivamente applicabili nella realtà locale della nostra regione, in piena compatibilità con gli attuali assetti organizzativi e con la sostanziale esiguità di risorse,
4. definire criteri condivisi di appropriatezza per le prestazioni diagnostiche e terapeutiche in prevenzione secondaria.

Epidemiologia clinica delle sindromi coronariche acute nella regione Lazio

La regione Lazio ha circa 5 300 000 abitanti residenti, pari al 9% circa dell'intera popolazione italiana.

Nel 2007 sono stati dimessi dagli ospedali del Lazio 10 600 pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta (codici ICD-9-CM 410.-) di cui il 97% residenti nella regione (dati sistema informativo ospedaliero dell'ASP Lazio, http://www.asplazio.it).

Il tasso grezzo di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta nella regione Lazio è pari a 2.2 ricoveri per ogni 1000 abitanti.

Risulta sostanzialmente più difficile stabilire l'incidenza delle diverse forme di sindrome coronarica acuta, con e senza sopraslivellamento persistente del tratto ST all'esordio clinico (rispettivamente STEMI e non-STEMI). Un possibile riferimento può essere rappresentato dalle informazioni presenti nei registri BLITZ, promossi dall'ANMCO[3,4]. Calcolando la media dei risultati dei diversi registri disponibili, l'incidenza di STEMI in Italia risulta pari a circa 700 casi per milione di abitanti/anno. Estrapolando tale tasso alla regione Lazio, l'incidenza di STEMI sarebbe di circa 3700 STEMI/anno. Dati molto simili si ottengono se si considerano i risultati del registro internazionale GRACE, che comprendeva alcuni cen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

tri italiani[5]. Questo registro ha evidenziato che il 36% delle sindromi coronariche acute sono di tipo STEMI. Applicando tale tasso al Lazio si avrebbe quindi un'incidenza di STEMI pari a circa 3700/anno e di non-STEMI pari a circa 6800/anno.

Secondo i dati forniti dall'ASP Lazio, derivanti dal progetto di valutazione degli esiti PREVALE (http://151.1.149.72/vislazio/indicatori_esito.php), la mortalità a 30 giorni dal ricovero ospedaliero per sindrome coronarica acuta si attesta intorno al 15%. Questo dato comprende sia la mortalità intraospedaliera, che quella postdimissione entro i 30 giorni dall'esordio clinico.

Un'analisi complessiva dei dati sopra riportati, che derivano da fonti informative diverse e non completamente omogenee, permette di trarre alcune conclusioni preliminari. Sulla base delle stime nazionali relative al tasso di attacco dell'infarto miocardico acuto, fornite dall'Istituto Superiore di Sanità, ogni anno nella regione Lazio circa 15 000-18 000 pazienti verrebbero colpiti da un evento coronarico acuto. Una parte di questi pazienti verrebbe a morte improvvisamente, prima di ricevere cure mediche (circa 1000-2000 casi). In altri casi l'evento decorrerebbe in maniera misconosciuta e potrebbe essere diagnosticato solo successivamente (circa 2000-3000 casi). I restanti 11 000 pazienti circa raggiungono le strutture sanitarie e sono ricoverati con diagnosi principale di sindrome coronarica acuta. Non disponiamo attualmente di fonti informative attendibili che ci consentano di chiarire quale sia la percentuale di primi nuovi eventi rispetto alle recidive.

La mortalità media a 30 giorni per i pazienti ricoverati negli ospedali per acuti è stimata pari a circa il 15%. Pertanto, circa 9000 pazienti sopravvivono ogni anno alla prima fase clinica di una sindrome coronarica acuta e dovrebbero essere avviati ad efficaci misure di prevenzione secondaria.

Secondo i dati del GICR, tratti dal registro ISYDE, la regione Lazio dispone di 12 centri che potrebbero garantire prestazioni di cardiologia riabilitativa per i pazienti dimessi dopo sindrome coronarica acuta[6]. Stime molto recenti sembrano indicare che, nella regione Lazio, meno di 1500 pazienti dimessi dopo una sindrome coronarica acuta accedono effettivamente ogni anno a prestazioni riabilitative cardiologiche. Pertanto, circa 8000 pazienti reduci da un evento coronarico acuto vengono avviati ad una gestione clinica eterogenea, che non sembra prevedere percorsi strutturati ed univoci. In molti casi la gestione complessiva non sembra poter garantire un'efficace prevenzione delle recidive ischemiche.

I cardini della prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta

Le più recenti linee guida internazionali elaborate dalle principali Società Scientifiche[7-9] hanno precisato in dettaglio il programma di prevenzione secondaria con particolare attenzione al processo di valutazione, alla tipologia di intervento e alla definizione degli esiti clinici attesi.

In sintesi, tutti i programmi di prevenzione secondaria si dovrebbero basare sui punti riportati di seguito.

Stima del rischio residuo individuale dopo l'evento indice

Tale valutazione si dovrebbe fondare su:

1. dati anamnestici (fattori di rischio, abitudini di vita),
2. esame obiettivo [indice di massa corporea, circonferenza vita, frequenza cardiaca, pressione arteriosa (PA)],
3. dati strumentali e di laboratorio (funzione sistolica ventricolare sinistra residua, eventuale presenza di ischemia residua inducibile, eventuale instabilità elettrica, estensione documentata della malattia coronarica e dati procedurali relativi alla sua eventuale avvenuta correzione mediante rivascolarizzazione percutanea o chirurgica, evidenza del coinvolgimento di altri distretti arteriosi non coronarici, assetto lipidico complessivo, funzionalità renale, marker di infiammazione).

Programma individualizzato di interventi preventivi (il "decalogo della prevenzione secondaria")

Il programma si dovrebbe basare su:

1. cessazione del fumo attivo e limitazione del fumo passivo,
2. avvio di un programma personalizzato di esercizio fisico, compatibile con la capacità funzionale del paziente,
3. valutazione ed indirizzo delle abitudini alimentari, con il fine di ridurre il peso corporeo (contenimento dell'apporto calorico complessivo, limitazione dell'apporto di grassi saturi e zuccheri raffinati, limitazione dell'uso di alcool),
4. controllo dei valori pressori,
5. controllo dell'assetto lipidico,
6. controllo metabolico ottimale del diabete mellito,
7. istituzione di terapia antiaggregante, in assenza di specifiche controindicazioni,
8. istituzione di terapia con betabloccanti, in assenza di specifiche controindicazioni,
9. istituzione di terapia con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani)], in assenza di specifiche controindicazioni,
10. vaccinazione contro l'influenza stagionale.

I benefici clinici attesi di un approccio integrato di questo tipo sono particolarmente rilevanti, anche quando si consideri il solo impatto della terapia farmacologica (Tabella 1)[10].

Tabella 1. Potenziali benefici cumulativi delle fondamentali misure farmacologiche di prevenzione secondaria.

	Riduzione attesa del rischio relativo	Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori[a] a 24 mesi
Nessuna terapia farmacologica	–	8%
Aspirina	25%	6%
Betabloccanti	25%	4.5%
Statine[b]	30%	3.0%
ACE-inibitori	25%	2.3%

In caso di impiego di tutte le quattro categorie di farmaci la riduzione stimata del rischio relativo è pari al 70-80%, con un numero di pazienti necessario da trattare di 7 per prevenire un evento cardiovascolare maggiore a 5 anni.
ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.
[a]eventi cardiovascolari: morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto, ictus; [b]beneficio atteso per una riduzione del colesterolo LDL di 60 mg/dl.
Da Yusuf[10], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

La prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta nella regione Lazio

Il progetto INCA (Indicatori in Cardiologia), frutto della collaborazione tra ANMCO Lazio e ASP Lazio, realizzato nel 2003-2004, ha consentito di raccogliere alcune informazioni sulla fase più precoce della prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta nella nostra regione[11]. In particolare, il Progetto INCA, che ha coinvolto 29 Unità Operative di Cardiologia (22 ospedali pubblici, 3 policlinici universitari, 2 IRCCS, 2 ospedali religiosi) e 2 strutture private accreditate, ha raccolto informazioni sulla gestione clinica intraospedaliera di 409 pazienti consecutivi con STEMI. Il dato di maggiore interesse che emerge dal database INCA è quello relativo alla prescrizione delle principali terapie farmacologiche alla dimissione dopo la fase acuta. Come noto, infatti, l'istituzione di una terapia farmacologica durante la fase di ricovero si accompagna ad una maggiore probabilità di prosecuzione della stessa durante la fase successiva di follow-up[12].

Alla dimissione dopo STEMI ai pazienti dimessi da ospedali della regione Lazio vengono prescritti:
1. acido acetilsalicilico (ASA) nell'89.2% dei casi,
2. betabloccanti nell'85.4% dei casi,
3. statine nell'82.9% dei casi,
4. ACE-inibitori nell'81.3% dei casi.

Nel complesso, quindi, le principali misure farmacologiche di prevenzione secondaria sembrerebbero essere correttamente implementate all'atto della dimissione ospedaliera, con percentuali superiori a quelle documentate nei registri nazionali (studio BLITZ-1) e vicine ai *benchmark* di riferimento internazionali (Tabella 2)[3,13].

La situazione successiva alla dimissione risulta più difficile da definire. Un possibile riferimento è costituito dall'analisi dei profili prescrittivi dei medici di medicina generale del campione Health Search, contenuta nel rapporto OSMED 2008[14]. In particolare, i dati sull'uso dei farmaci presenti nel rapporto OSMED vengono forniti da un *network* di medici di medicina generale affiliati alla SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), i quali trasmettono regolarmente informazioni relative ai propri assistiti ad un database centrale. I dati contenuti nel rapporto OSMED indicherebbero che pazienti residenti nella regione Lazio con un pregresso evento coronarico ricevono:
1. antiaggreganti nel 75% dei casi,
2. betabloccanti nel 35% dei casi,
3. statine nel 42% dei casi,
4. ACE-inibitori o sartani nel 67% dei casi.

Tabella 2. Aderenza agli standard di qualità CCORT/CCS al momento della dimissione delle sindromi coronariche acute.

	INCA (Lazio)	BLITZ-1 (Italia)	Obiettivo minimo nel candidato ideale (standard di qualità CCORT/CCS)
ASA	89%	84%	90%
Betabloccanti	85%	61%	85%
Statine	83%	49%	70%
ACE-inibitori	81%	68%	85%

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ASA = acido acetilsalicilico.

La situazione descritta per l'ambito territoriale sarebbe dunque molto diversa rispetto a quanto rilevato alla dimissione ospedaliera dopo l'evento acuto, con una sostanziale riduzione dell'uso dei farmaci fondamentali ai fini della prevenzione cardiovascolare secondaria. In effetti, un recente articolo pubblicato dallo stesso gruppo Health Search della SIMG[15] conferma come l'impiego dei farmaci cardiovascolari tenda a ridursi progressivamente con il passare del tempo dopo una sindrome coronarica acuta. Le ragioni di tale fenomeno sono complesse e non sempre chiaramente identificabili. Nell'insieme le informazioni disponibili sembrano indicare che nella pratica clinica corrente della nostra regione lo sviluppo di un programma individualizzato, coerente e clinicamente sostenibile di prevenzione secondaria risulta spesso difficile, se non impossibile. La frammentazione dell'offerta assistenziale e la mancanza nella gran parte delle Aziende Sanitarie Locali della regione di piani univoci e condivisi di continuità assistenziale rende, infatti, molto difficile la transizione clinica dall'ospedale al territorio. Il paziente dopo una fase assistenziale intensa, spesso caratterizzata dall'impiego di ingenti risorse (ad es. angioplastica primaria nello STEMI), resta spesso "solo", senza adeguate risposte ai propri bisogni assistenziali. Nei fatti, il Servizio Sanitario Regionale sembra non rispondere pienamente alle esigenze cliniche dei pazienti dimessi dopo sindrome coronarica acuta. Si deve infatti sottolineare che tali pazienti presentano un elevato rischio di recidive ischemiche nell'arco dei primi 6 mesi dopo l'evento indice. Questi pazienti vengono, inoltre, dimessi con indicazione a trattamenti farmacologici articolati, complessi e di lungo periodo, spesso non gestibili correttamente dal cosiddetto sistema delle "cure primarie". In molti casi, infine, le comorbilità multiple concomitanti rendono la gestione clinica di questi pazienti particolarmente difficoltosa. In generale, l'indisponibilità di un supporto personalizzato e l'inaccessibilità alle visite specialistiche ed alla diagnostica strumentale nel breve periodo (vedi problema delle liste d'attesa) comporta un frequente nuovo accesso di questi pazienti alle strutture di emergenza (Dipartimenti d'Emergenza-Accettazione e Pronto Soccorso), nonché un elevato tasso di ricoveri ripetuti.

Opzioni terapeutiche condivise e sostenibilità clinica in prevenzione secondaria

L'analisi delle informazioni disponibili sulla prevenzione cardiovascolare secondaria nella nostra regione lascia emergere chiaramente le notevoli difficoltà con cui il medico pratico si confronta quotidianamente. Molte delle opzioni terapeutiche proposte nelle linee guida e nella letteratura scientifica internazionale (ad es. il cosiddetto *intensive lipid lowering*) sembrano semplicemente "insostenibili" nel confronto clinico quotidiano. I nostri pazienti sono, infatti, sempre più anziani, con un'età media prossima ai 70 anni, e presentano in molti casi patologie concomitanti di rilievo, come il diabete mellito, l'insufficienza renale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Tali comorbilità si accompagnano ad un incremento nell'incidenza di effetti collaterali e reazioni avverse in corso di terapia farmacologica. In effetti, le patologie concomitanti limitano e condizionano le scelte terapeutiche, favorendo di fatto l'inerzia terapeutica e l'interruzione dei trattamenti farmacologici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Questo documento di consenso si propone, quindi, di fornire elementi che aiutino il medico pratico a scegliere un percorso terapeutico "clinicamente sostenibile" nel lungo periodo, che sia effettivamente aperto alla soluzione pratica dei problemi quotidiani. Si dovrà, inoltre, tenere conto delle limitazioni di fatto imposte alle prescrizioni dalla normativa nazionale e regionale vigente (note AIFA e decreti regionali *ad hoc*). In molti casi, infatti, prescrivere farmaci non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale significa semplicemente non ottenere alcun risultato clinico, poiché il trattamento non verrà iniziato, ovvero assunto con regolarità[16].

Le 11 Società Scientifiche hanno responsabilmente avviato un percorso di condivisione delle scelte terapeutiche di fondo, finalizzato a migliorare la qualità complessiva della prevenzione secondaria nella nostra regione, nel rispetto delle oggettive limitazioni di spesa imposte dall'attuale situazione di bilancio regionale.

Le indicazioni terapeutiche pratiche fondamentali in prevenzione cardiovascolare secondaria dopo sindrome coronarica acuta

Dislipidemia e *target* lipidici

Premesse

1. La dislipidemia è un importante predittore del rischio di recidiva ischemica in pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta[17]. L'insieme delle evidenze derivanti da grandi studi clinici dimostrano che il controllo farmacologico della dislipidemia mediante agenti che inibiscono l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (statine) comporta un significativo beneficio clinico in pazienti con cardiopatia ischemica. In particolare, in pazienti con pregresso infarto miocardico, ad ogni riduzione della colesterolemia LDL di circa 20 mg/dl corrisponderebbe una riduzione del rischio assoluto di ulteriori eventi cardiovascolari maggiori pari a circa il 3-5%[17].
2. Per molto tempo, nella pratica clinica, il trattamento dell'ipercolesterolemia con statine, ovvero con altri farmaci ipolipemizzanti, è stato considerato un intervento efficace a medio-lungo termine, con effetti clinicamente rilevanti solo dopo un periodo di assunzione continuativa dei farmaci non inferiore ai 12-24 mesi. In effetti, negli studi di prevenzione secondaria, condotti in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica (4S, CARE, LIPID), erano stati impiegati dosaggi medio-bassi di statine e le differenze tra pazienti in trattamento e soggetti che ricevevano placebo erano evidenti solo dopo un periodo minimo di 12-18 mesi[18-20]. Esistono, tuttavia, diversi meccanismi attraverso i quali una precoce terapia con statine può modificare in tempi molto brevi le condizioni della parete vasale e ridurre il rischio di eventi ischemici (azione antinfiammatoria, azione antiaggregante). Questo fenomeno assume particolare rilievo in un contesto di rischio elevato, quale quello dei pazienti con recente sindrome coronarica acuta. Gli studi clinici di maggiori dimensioni condotti per dare una risposta circa l'utilità di un rapido inizio della terapia con statine dopo una sindrome coronarica acuta sono lo studio MIRACL, lo studio "A to Z" e lo studio PROVE IT-TIMI 22[21-23]. Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che un intervento farmacologico precoce ed intensivo con statine a più elevata potenza produce un significativo miglioramento della prognosi clinica dei pazienti con sindrome coronarica acuta.
3. Il *target* principale della terapia ipolipemizzante nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta è rappresentato dal colesterolo LDL (LDL-C). La terapia con statine deve consentire il raggiungimento di valori di LDL-C almeno <100 mg/dl; tuttavia, il raggiungimento di valori di LDL-C <70-80 mg/dl è consigliabile nei pazienti a rischio più elevato[7,17]. Tali valori di LDL-C devono essere mantenuti costanti nel tempo. Pertanto, la terapia ipolipemizzante nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta deve essere continuativa.
4. I pazienti con cardiopatia ischemica spesso presentano dislipidemie genetiche.
5. Nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta la terapia ipolipemizzante è ancora ampiamente sottoutilizzata nella pratica clinica nella regione Lazio.
6. Recentemente sono state emanate dal Servizio Sanitario Regionale del Lazio indicazioni molto precise per la prescrizione delle statine, sia per la prevenzione primaria che secondaria delle malattie cardiovascolari[24].
7. Le statine differiscono tra loro in termini di efficacia clinica. Le diverse molecole determinano, infatti, diversi effetti sui valori di LDL-C (Tabella 3). In particolare, il Decreto Regionale 45/2009 distingue tre categorie di statine: quelle che determinano una riduzione del LDL-C fino al 35%, quelle che determinano una riduzione del LDL-C fino al 40% e quelle che determinano una riduzione del LDL-C >40% (indicate come statine ad alta potenza/efficacia). Il raddoppio della dose di statina nel singolo paziente produce un'ulteriore riduzione del LDL-C di circa il 6%. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta il Decreto Regionale 45/2009 pone indicazione all'impiego di statine ad alta potenza/efficacia.

Tabella 3. Efficacia comparata delle diverse statine in termini di riduzione del colesterolo LDL (LDL-C).

Categoria	Atorvastatina (mg)	Simvastatina (mg)	Pravastatina (mg)	Fluvastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	Riduzione LDL-C (%)
1		10	20	40		26-30
1	10	20	40	80		31-35
2	20	40			5	36-40
3	40	80			10	41-50
3	80				20-40	51-55

Tabella di riferimento contenuta nel Decreto della Regione Lazio 45/2009[24].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

8. Per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati (LDL-C di 100 o 70-80 mg/dl) si deve tenere conto dei valori di LDL-C di partenza. In caso di valori iniziali di LDL-C >130 mg/dl si dovrà comunque sempre ricorrere a statine di elevata potenza/efficacia per raggiungere gli obiettivi lipidici previsti (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg).
9. Le statine differiscono in termini di effetti sul colesterolo HDL (HDL-C) (Tabella 4)[25].
10. Le statine differiscono anche per gli effetti sulle altre componenti del profilo lipidico, non-HDL-C (calcolato come colesterolo totale – HDL-C), trigliceridi (TG) e apolipoproteina B (apoB) (Tabella 5)[26].

Questioni cliniche pratiche nella gestione della dislipidemia

Questione clinica 1

Nel paziente in prevenzione secondaria è utile misurare anche HDL-C, TG, non-HDL-C e apoB in aggiunta al colesterolo totale e LDL-C? Quando è opportuno misurare il profilo lipidico in paziente con sindrome coronarica acuta?

Tabella 4. Effetto delle diverse statine sul colesterolo HDL (HDL-C).

Statine	Incremento atteso HDL-C
Rosuvastatina	
10 mg	7.7%
20-40 mg	9.5%
Atorvastatina	
10 mg	5.7%
20 mg	4.8%
40 mg	4.4%
80 mg	2.1%
Simvastatina	
10 mg	5.3%
20-40 mg	6.0%
Pravastatina	
20 mg	4.4%
40 mg	5.6%

Da Jones et al.[25], modificata.

Tabella 5. Efficacia comparata delle diverse statine in termini di riduzione del colesterolo non HDL (non-HDL-C), dei trigliceridi (TG) e dell'apolipoproteina B (apoB).

	Riduzione non-HDL-C	Riduzione TG	Riduzione apoB
Rosuvastatina			
10 mg	45%	18%	35%
20 mg	50%	20%	40%
40 mg	55%	22%	43%
Atorvastatina			
10 mg	33%	16%	27%
20 mg	38%	19%	33%
40 mg	42%	21%	37%
80 mg	46%	25%	41%
Simvastatina			
10 mg	25%	12%	25%
20 mg	30%	13%	30%
40 mg	35%	14%	35%

Da Nicholls et al.[26], modificata.

Indicazioni. Nel paziente in prevenzione secondaria è sicuramente utile misurare HDL-C, TG, non-HDL-C e apoB. Valori di HDL-C <40 mg/dl (<50 mg/dl nella donna), TG >150 mg/dl e apoB >90 mg/dl individuano pazienti a rischio più elevato, che possono richiedere terapia ipolipemizzante più intensa. Inoltre, valori più bassi di HDL-C e più elevati di TG possono indirizzare la scelta verso una particolare statina, rispetto ad un'altra.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta è raccomandabile eseguire la determinazione del profilo lipidico entro le 24h dal ricovero. La determinazione dei livelli di non-HDL-C ed apoB è consigliabile anche durante il follow-up del paziente (dopo almeno 3 mesi di terapia con statine), soprattutto in coloro che presentano valori elevati di TG e/o ridotti livelli di HDL-C.

Questione clinica 2

Nel paziente in prevenzione secondaria è utile fare una diagnosi accurata della dislipidemia?

Indicazioni. È utile fare una diagnosi accurata della dislipidemia di cui il paziente è portatore, allo scopo di individuare pazienti a rischio più elevato, che quindi possono aver bisogno di statine ad elevata potenza/efficacia. In modo particolare è utile diagnosticare la presenza di ipercolesterolemia familiare (cod. ICD-9 025.272.0) e di ipercolesterolemia (o iperlipemia) familiare combinata (cod. ICD-9 025.272.2).

Per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (prevalenza 1/500 soggetti nella popolazione generale), l'ente regolatorio nazionale prevede i seguenti criteri (nota 13 AIFA, G.U. n. 72 del 27 marzo 2007 - Serie Generale):
1. LDL-C >200 mg/dl,
2. trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di ipercolesterolemia (con LDL-C >200 mg/dl) nei familiari di primo grado del paziente.

In caso di indisponibilità dei dati relativi al profilo lipidico dei familiari, l'ipercolesterolemia familiare è diagnosticabile se è presente un LDL-C >200 mg/dl in associazione ad almeno una delle seguenti condizioni:
1. presenza di xantomatosi tendinea nel paziente,
2. evidenza di cardiopatia ischemica precoce in almeno un familiare di primo grado (prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne),
3. ipercolesterolemia severa in bambini prepuberi familiari di primo grado.

Per la diagnosi di ipercolesterolemia (o iperlipemia) familiare combinata (prevalenza 1/100 nella popolazione generale), l'ente regolatorio nazionale prevede i seguenti criteri (nota 13 AIFA, G.U. n. 72 del 27 marzo 2007 - Serie Generale):
1. LDL-C >160 mg/dl e/o TG >200 mg/dl,
2. trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia nei familiari di primo grado del paziente (fenotipi diversi e multipli nella medesima famiglia).

In assenza di documentazione relativa ai familiari, l'iperlipemia familiare combinata può essere presa in considerazione in presenza di evidenza clinica o strumentale di malattia vascolare aterosclerotica precoce. Tuttavia, perché la diagnosi sia valida si devono:
1. escludere famiglie con ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia isolata,
2. escludere iperlipidemie secondarie (malattie epatiche, endocrine, renali e da farmaci).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Questione clinica 3
In quali pazienti in prevenzione secondaria è utile raggiungere livelli di LDL-C <70-80 mg/dl?

È indicato raggiungere anche *target* specifici di TG, di HDL-C e non-HDL-C? E se sì, quali sono questi valori *target*?

Indicazioni. In tutti i pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta è raccomandabile ridurre LDL-C al di sotto di 70-80 mg/dl; ciò vale in modo particolare per i pazienti affetti da diabete mellito e/o sindrome metabolica.

Al momento non si hanno dati per indicare valori obiettivo specifici per TG ed HDL-C in prevenzione secondaria; in ogni caso sembra raccomandabile raggiungere valori di TG <150 mg/dl e di HDL-C >50 mg/dL. Nel caso di pazienti con valori elevati di TG (>150 mg/dl) e basso HDL-C (<50 mg/dl) in corso di terapia con statine, è utile calcolare il non-HDL-C.

Il valore *target* di non-HDL-C è <130 mg/dl. Nel caso in cui tale valore non sia raggiunto con la dose iniziale di statina, è consigliabile aumentarne il dosaggio, o ricorrere ad una statina a più alta potenza/efficacia, o passare alla terapia di associazione con fibrati o acidi grassi omega-3. In caso di associazione con i fibrati, appare consigliabile un controllo di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e creatinfosfochinasi (CPK) ogni 2-3 mesi dopo l'inizio della terapia.

Questione clinica 4
Quali criteri occorre seguire per la scelta delle statine?

Quando ed in quali pazienti pensare ad una terapia ipolipemizzante di associazione?

Indicazioni. Occorre scegliere la statina la cui potenza permetta di ottenere il raggiungimento del *target* terapeutico (LDL-C <70-80 mg/dl). Come previsto nel Decreto Regionale 45/2009, nei pazienti con sindrome coronarica acuta è sempre indicato iniziare la terapia con statine a più elevata potenza/efficacia (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg), che consentano di raggiungere rapidamente il *target* terapeutico.

Nei pazienti nei quali la monoterapia con statine non consente, nonostante un adeguamento della dose e della potenza della statina (uso di atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20-40 mg), di raggiungere il *target* terapeutico di LDL-C e non-HDL-C (più frequentemente nei pazienti con forme di dislipidemia familiare, diabete mellito e sindrome metabolica) è possibile ricorrere alla terapia di associazione. In tale caso è possibile utilizzare l'associazione simvastatina-ezetimibe (solo ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg), come previsto dal Decreto Regionale 45/2009.

La terapia di associazione deve essere scelta tenendo conto delle interazioni farmacologiche, del rischio di possibili eventi avversi, delle comorbilità e delle preferenze del paziente.

Questione clinica 5
Quando è opportuno iniziare la terapia con statine nel paziente con sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. La terapia con statine a più elevata potenza/efficacia (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg) deve essere iniziata il più presto possibile, durante la fase acuta della sindrome coronarica acuta. È consigliabile iniziare la terapia con statine ad elevata potenza anche prima di una procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea mediante angioplastica (PCI).

Questione clinica 6
Come occorre eseguire il monitoraggio della terapia con statine in prevenzione secondaria, con particolare riguardo alla sicurezza?

Indicazioni. La terapia con statine alle dosi standard è sicura nella maggior parte dei pazienti.

Le statine hanno un effetto neutro sul rischio di cancro.

L'incidenza di miopatia grave ed epatotossicità con le statine ad alta potenza è pari allo 0.6% ed all'1.3%, rispettivamente. La maggior parte degli episodi di miopatia si verificano entro i primi 6 mesi di terapia. Il dosaggio di CPK totale dovrebbe essere eseguito prima di iniziare la terapia con statine e poi dopo 3, 6 e 12 mesi di terapia. La terapia deve essere interrotta in caso di incremento dei valori di CPK >5 volte i valori normali (oppure >3 volte i valori normali se controlli ripetuti mostrano un peggioramento).

Il dosaggio di AST, ALT, gamma-glutamil transferasi (γGT), fosfatasi alcalina (ALP), bilirubina ed albumina deve essere effettuato prima di avviare la terapia con statine, a 6-8 mesi se la terapia resta stabile, quindi annualmente. Tuttavia, in caso di terapia con dosi di statina più elevate può essere consigliabile un controllo aggiuntivo a 2-4 mesi.

È raccomandabile misurare gli enzimi epatici ogni volta che si apporta un cambiamento alla dose di statina. La terapia deve essere interrotta in caso di incremento dei valori delle transaminasi >3 volte i valori normali. La terapia con statine è sicura nei casi di steatosi epatica o epatopatia cronica stabile. Le statine devono essere interrotte o non utilizzate in caso di diagnosi di epatopatia acuta o insufficienza epatica avanzata. Incrementi isolati del valore della γGT è improbabile che siano determinati dalla terapia con statine.

Questione clinica 7
Come trattare i pazienti che mostrano intolleranza alle statine per la presenza di miopatia?

Indicazioni. La colestiramina ed i nutraceutici (come berberina e fitosteroli) possono essere usati in sostituzione delle statine nei pazienti intolleranti. Questi strumenti hanno una limitata efficacia ipocolesterolemizzante (pari al 10-20% di riduzione di LDL-C) e non esistono studi sulla loro efficacia preventiva nei pazienti con malattia coronarica. Si deve inoltre sottolineare che la berberina è sempre associata con il riso rosso fermentato, che contiene bassi dosaggi di lovastatina. Pertanto, sono possibili fenomeni di intolleranza anche con queste formulazioni farmacologiche.

Nei pazienti intolleranti alle statine può essere raccomandato cambiare la statina (statine diverse possono non determinare miopatia o mialgie nel medesimo paziente), o ridurne il dosaggio associando nutraceutici.

Questione clinica 8
È opportuno utilizzare le statine in prevenzione secondaria in pazienti che presentano comorbilità come epatopatie, nefropatie o malattie reumatologiche?

Indicazioni. Le statine possono essere usate nei pazienti con cardiopatia ischemica e nefropatia cronica, anche se il monitoraggio degli eventi avversi deve essere più attento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Nei pazienti con nefropatia trattati con statine non si è osservato un eccesso di eventi avversi.

Non sono disponibili dati che confermino la sicurezza dell'uso delle statine in pazienti con cardiopatia ischemica affetti da patologie reumatiche. In ogni caso gli studi condotti con statine in pazienti con malattie reumatiche (artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico) non hanno mostrato un significativo aumento del rischio di eventi avversi.

Questione clinica 9

È opportuno valutare marker di infiammazione, come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR), in corso di terapia con statine dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. In pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta elevati livelli di hs-PCR (>3 mg/l) si associano ad un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari avversi[27]. Tuttavia, questo parametro non sembra aggiungere informazioni di rilievo rispetto ai tradizionali strumenti di stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta (estensione della malattia coronarica, funzione sistolica ventricolare sinistra, ischemia residua)[27].

Un trattamento ipolipemizzante con statine condotto in maniera adeguata, con statine ad elevata efficacia, che consentano il raggiungimento dei valori raccomandati di LDL-C (<70-80 mg/dl), si accompagna invariabilmente ad una riduzione dei valori di hs-PCR[28]. Pertanto, tutte le misure farmacologiche di prevenzione secondaria dovrebbero essere applicate indipendentemente dai livelli di hs-PCR[27].

Si ricorda infine che la misurazione della proteina C-reattiva convenzionale, in uso per le patologie infiammatorie, infettive e reumatologiche, non è di alcuna utilità nei pazienti con patologia cardiovascolare.

Conclusioni

Nella gestione della dislipidemia nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta l'obiettivo terapeutico fondamentale è rappresentato dal LDL-C, che deve essere preferibilmente mantenuto al di sotto di 70-80 mg/dl. Nel trattamento dovrebbero essere utilizzate statine ad elevata potenza/efficacia (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg).

Nella scelta della statina si dovrà, inoltre, tenere conto dell'efficacia dimostrata nei confronti dell'intero profilo lipidico, comprensivo di HDL-C e TG. Possibilmente i TG dovrebbero essere portati al di sotto di 150 mg/dl e l'HDL-C al di sopra di 50 mg/dl. Nel complesso, il non-HDL-C dovrebbe essere <130 mg/dl. Per il raggiungimento degli obiettivi lipidici non-LDL (TG e HDL-C) può essere utile l'associazione con fenofibrato o con acidi grassi omega-3 (dosaggio di 2-4 g/die). Questi ultimi risultano di più facile impiego per tollerabilità e assenza di interazioni farmacologiche di rilievo.

Nella scelta della statina si dovrà infine considerare l'effettiva sostenibilità clinica a medio-lungo termine della terapia ipolipemizzante, privilegiando farmaci con minori effetti collaterali e maggiori probabilità di prosecuzione ed aderenza.

Si propone infine l'applicazione di un algoritmo che consente la gestione sicura della terapia con statine, soprattutto in pazienti con aumentato rischio di danno muscolare (Figura 1)[29].

Ipertensione arteriosa e *target* pressori

Premesse

1. I soggetti ipertesi sono ad aumentato rischio di eventi coronarici e possono avere una prognosi peggiore dopo sindrome coronarica acuta rispetto ai soggetti normotesi[7,30]. Pertanto, l'ipertensione dovrebbe essere trattata efficacemente in tutti i pazienti con malattia coronarica documentata, con particolare attenzione al controllo dei valori di PA sistolica[7-9,30].
2. In pazienti con pregressa recente sindrome coronarica acuta l'obiettivo clinico fondamentale è raggiungere valori di PA possibilmente <130/80 mmHg[7-9,30].
3. A prescindere dal tipo di trattamento antipertensivo impiegato, i pazienti ipertesi con malattia coronarica presentano un'incidenza di nuovi eventi sfavorevoli che decresce in modo lineare in relazione ai valori pressori raggiunti. L'incidenza di eventi sfavorevoli è significativamente inferiore nei pazienti che presentano buon controllo pressorio rispetto a quelli non controllati dalla terapia[7,30].
4. Nei pazienti con cardiopatia ischemica è prudente effettuare una riduzione graduale dei valori pressori, onde evitare l'insorgenza di tachicardia riflessa con effetti clinici sfavorevoli[7,30]. Si deve inoltre prestare attenzione alla riduzione dei valori di PA diastolica. Valori <50 mmHg potrebbero infatti associarsi ad un incremento della morbilità cardiovascolare a medio termine[31].
5. I pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta traggono beneficio dal trattamento antipertensivo, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato[7,30].
6. Nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta la precoce somministrazione di betabloccanti, ACE-inibitori o sartani riduce la mortalità e le recidive ischemiche, soprattutto in presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra [frazione di eiezione (FE) residua <40%][30].
7. La gran parte dei farmaci antipertensivi, con la sola esclusione dei sartani, ha perduto la copertura brevettuale. Pertanto, questi farmaci sono disponibili come "generici o equivalenti" con costi relativamente contenuti per il Servizio Sanitario Nazionale.
8. Nel marzo 2008 la Regione Lazio ha emanato un provvedimento volto a incrementare la prescrizione di farmaci che hanno perduto la copertura brevettuale[32]. Inoltre, il 19 marzo 2010 il Commissario *ad acta* della Regione Lazio ha emanato un ulteriore decreto per la "Promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina" (Decreto 19 marzo 2010, n. U0024).

Questioni cliniche pratiche nella gestione dell'ipertensione arteriosa

Questione clinica 1

Quali farmaci dovrebbero essere utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. Tutti i pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta dovrebbero, in assenza di specifiche controindicazioni, ricevere un trattamento farmacologico che includa betabloccanti e farmaci inibitori del sistema renina-an-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

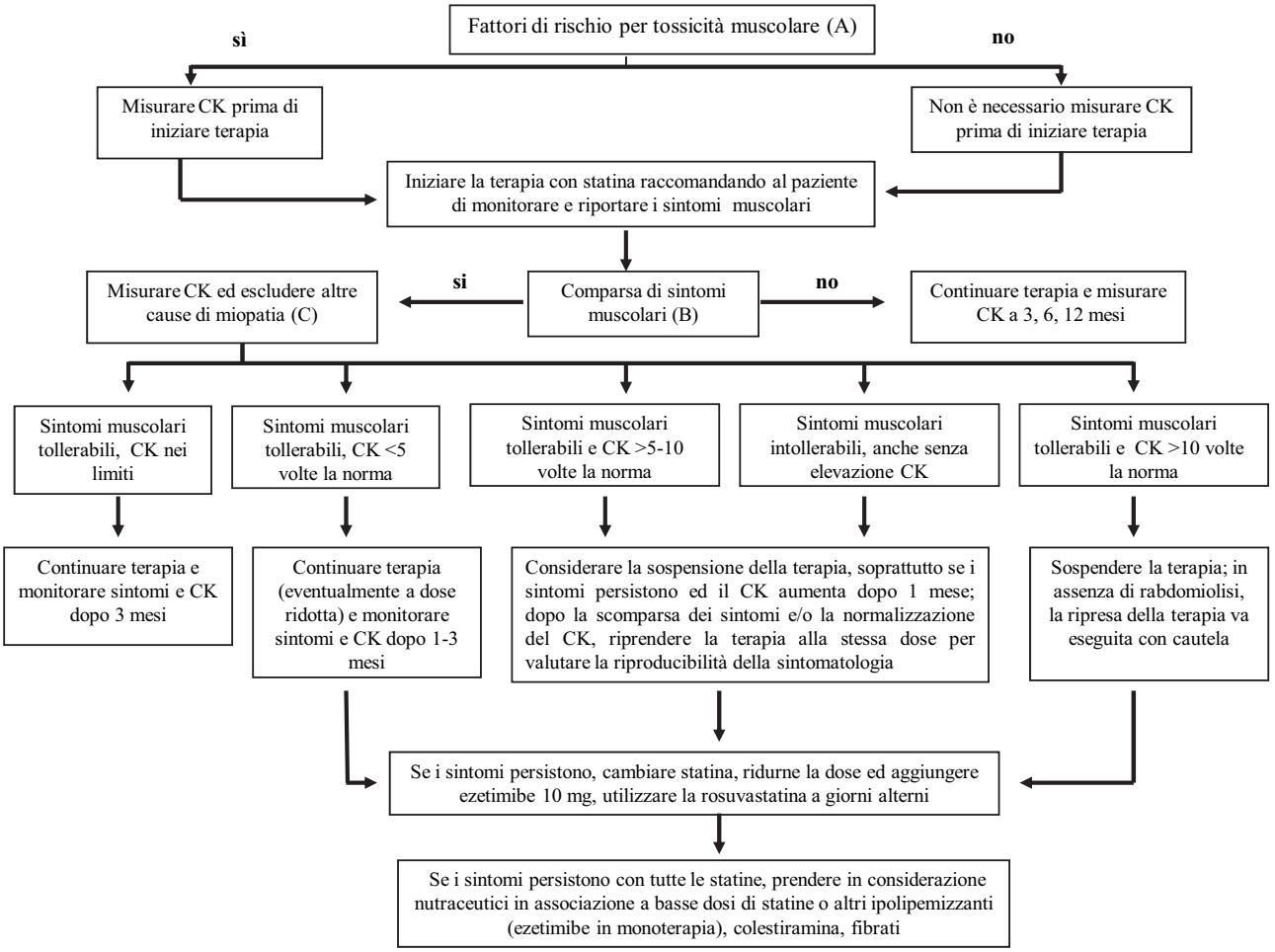

Figura 1. *Algoritmo per la gestione sicura della terapia con statine in rapporto a possibili fenomeni di tossicità muscolare.*
A) I fattori in grado di favorire la tossicità muscolare da statine sono: l'età avanzata e la fragilità, la ridotta dimensione corporea, l'insufficienza renale anche lieve, le patologie infettive, l'ipotiroidismo non trattato, gli altri farmaci in grado di interagire con le statine, l'abuso di alcool, il periodo postoperatorio.
B) I sintomi tipici della miopatia da statine sono: la mialgia e la debolezza muscolare (generalmente ad interessamento bilaterale e con coinvolgimento dei muscoli prossimali), i crampi muscolari notturni (muscoli arti inferiori), l'astenia ed il malessere generale di tipo pseudo-influenzale.
C) Si ricorda che altre cause di elevati livelli di creatinchinasi (CK) sono: l'attività fisica intensa, i traumi e le cadute, l'ipotiroidismo, le infezioni, le intossicazioni, le polimiositi e dermatomiositi, l'abuso di alcool e di altre sostanze (cocaina, anfetamine).
Da Jacobson[29], modificata.

giotensina-aldosterone (ACE-inibitori o sartani). Qualora queste due categorie di farmaci, utilizzate simultaneamente, non consentano di raggiungere i *target* pressori raccomandati, si dovrà aggiungere un terzo farmaco. La scelta della terapia aggiuntiva dovrà essere fatta sulla base delle eventuali comorbilità, della funzione ventricolare sinistra residua e dell'eventuale presenza di ischemia miocardica residua.

I calcioantagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione sono da preferirsi per la terapia di combinazione con i betabloccanti, soprattutto nei seguenti casi:
1. assenza di disfunzione ventricolare sinistra,
2. presenza di ischemia miocardica residua.

I calcioantagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione non dovrebbero essere utilizzati a causa del potenziale rischio di incrementare la mortalità cardiovascolare.

In presenza di disfunzione ventricolare sinistra (FE <40%) è preferibile l'associazione con farmaci diuretici, inclusi gli antagonisti dell'aldosterone.

Questione clinica 2
Quali farmaci dovrebbero essere utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti con intolleranza ai betabloccanti?

Indicazioni. Si deve sottolineare che il diabete mellito, sia in presenza, che in assenza di sintomi, non rappresenta una controindicazione all'impiego dei betabloccanti. Anche la broncopneumopatia cronica ostruttiva non è una controindicazione all'impiego dei betabloccanti, a meno della presenza di una rilevante componente asmatica. Nei pazienti con effettiva intolleranza ai betabloccanti, in assenza di significativa disfunzione sistolica ventricolare sinistra, si può ricorrere a calcioantagonisti non diidropiridinici (diltiazem o verapamil).

Questione clinica 3
Quali farmaci si dovrebbero usare per l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Indicazioni. Gli ACE-inibitori si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morbilità cardiovascolare in pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta, soprattutto in presenza di disfunzione ventricolare sinistra (sintomatica o asintomatica), diabete mellito e disfunzione renale[7,30]. La totalità di questi farmaci ha attualmente perduto la copertura brevettuale ed è disponibile come "farmaco generico" a costi molto ridotti per il Servizio Sanitario Nazionale.

I sartani sono caratterizzati da un migliore profilo di tollerabilità rispetto agli ACE-inibitori. Inoltre, stante la bassa incidenza di effetti collaterali, il loro impiego si associa ad una maggiore aderenza terapeutica a medio e lungo termine. Questi farmaci, con la sola eccezione del losartan, sono ancora coperti da brevetto ed il loro costo risulta significativamente più elevato.

In nessun trial clinico i sartani si sono dimostrati superiori agli ACE-inibitori nel ridurre la morbilità cardiovascolare. Pertanto, i sartani rappresentano una valida alternativa terapeutica soprattutto in pazienti che non tollerano l'assunzione di ACE-inibitori. Il recente Decreto Regionale del 19 marzo 2010 raccomanda comunque, per i pazienti *naive*, l'avvio della terapia con un ACE-inibitore, prevedendo la possibilità di passare ad un sartano in caso di intolleranza od inefficacia del trattamento.

Questione clinica 4

È indicata l'associazione di ACE-inibitori e sartani in pazienti con recente sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. L'associazione di ACE-inibitori più sartani non porta ad esiti migliori rispetto ai singoli farmaci e risulta gravata da un maggior rischio di effetti collaterali[33,34]. L'associazione può essere utile in alcuni sottogruppi particolari che non rispondono, o rispondono poco, ai singoli farmaci (ad es. soggetti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco avanzato o pazienti diabetici con nefropatia proteinurica).

Questione clinica 5

Cosa fare se il paziente con recente sindrome coronarica acuta presenta una resistenza al trattamento antipertensivo, con la persistenza di elevati valori di PA nonostante l'uso di più farmaci?

Indicazioni. In questi casi si deve procedere ad una rivalutazione complessiva della terapia antipertensiva per verificare che si tratti di una condizione di effettiva resistenza al trattamento. In molti casi, infatti, si assiste a stratificazioni terapeutiche progressive, in cui i farmaci vengono aggiunti in successione, senza, tuttavia, provvedere ad escludere gli agenti inizialmente prescritti e potenzialmente inefficaci.

Dopo tale valutazione preliminare può essere inoltre importante escludere la possibile presenza di forme di ipertensione secondaria, che peraltro sono piuttosto rare. Elementi anamnestici suggestivi della presenza di un'ipertensione secondaria sono comunque rappresentati da[7]:

1. storia familiare di nefropatia (rene policistico),
2. malattia renale, infezioni delle vie urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattia del parenchima renale),
3. assunzioni di contraccettivi orali, liquirizia, carbenoxolone, spray nasali, cocaina, anfetamine, steroidi, antinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina,
4. episodi di sudorazione, cefalea, stato d'ansia, palpitazioni (feocromocitoma),
5. episodi di astenia muscolare e tetania (iperaldosteronismo).

Nel sospetto di ipertensione secondaria è consigliato il dosaggio di renina, aldosterone, ormoni corticosteroidei, catecolamine plasmatiche e/o urinarie, associato ad eventuali metodiche di imaging selettivo renale e surrenalico. In questi casi è tuttavia opportuno riferire il paziente a centri specialistici.

Possono inoltre essere frequenti forme misconosciute di ipertensione secondaria associata a sindrome delle apnee ostruttive notturne ed iperaldosteronismo primitivo[7,30,35].

Quando si sospetta la presenza di sindrome delle apnee ostruttive notturne si può ricorrere all'impiego di questionari standard, come l'Epworth Sleepiness Scale (Tabella 6). Il *gold standard* per confermare la diagnosi dei disturbi del sonno è tuttavia l'esame polisonnografico.

Le cause di iperaldosteronismo primitivo sono rappresentate nel 30% dei casi da un adenoma surrenalico e nel 70% da un'iperplasia surrenalica[7,35]. Per la diagnosi di tale condizione è opportuno ricorrere alla valutazione preliminare del rapporto aldosterone ed attività reninica plasmatica (*aldosterone to renin ratio*, ARR). Elevati valori di ARR (>40) indicano la necessità di proseguire gli accertamenti in ambito specialistico.

Conclusioni

Nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta l'obiettivo terapeutico fondamentale è rappresentato dal raggiungimento di valori pressori ≤130/80 mmHg.

Il trattamento antipertensivo dovrebbe sempre includere betabloccanti e farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questi ultimi sono fondamentali soprattutto in presenza di diabete mellito o nefropatia cronica. Inoltre, tra questi agenti si dovrebbe preferire in prima istanza un ACE-inibitore per ragioni di farmacoeconomia, purché esso risulti ben tollerato.

Nell'eventualità che questi farmaci non consentano un soddisfacente controllo dei valori pressori è opportuno aggiungere al trattamento un calcioantagonista diidropiridinico a lunga durata d'azione, soprattutto in caso di ischemia miocardica residua. In presenza di disfunzione ventricolare sinistra (FE <40%) è invece preferibile l'associazione con farmaci diuretici, inclusi gli antagonisti dell'aldosterone.

Terapia antiaggregante

Premesse

1. Le piastrine hanno un ruolo centrale nel determinismo degli eventi aterotrombotici arteriosi[36]. Le molteplici vie di attivazione piastrinica limitano l'efficacia di singoli farmaci antiaggreganti. L'aggregazione piastrinica è infatti un fenomeno biologico complesso con numerosi diversi percorsi biochimici e con varie possibili interferenze. Ogni farmaco utilizzato per contrastare l'aggregazione piastrinica agisce su uno o più percorsi, ma non ci sono agenti che blocchino stabilmente tutte le diverse vie, con la stessa efficacia e senza effetti collaterali potenzialmente gravi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Tabella 6. Epworth Sleepiness Scale.

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?
La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.
Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:
0 = non mi addormento mai
1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

a. Seduto mentre leggo	|____|
b. Guardando la TV	|____|
c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza)	|____|
d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta	|____|
e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione	|____|
f. Seduto mentre parlo con qualcuno	|____|
g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici	|____|
h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	|____|
Somma	|____|

Risultato
Se il punteggio totalizzato è superiore a 10 ciò è indicativo di una sonnolenza diurna eccessiva.

2. L'ASA inibisce in maniera irreversibile la ciclossigenasi-1 piastrinica, bloccando così la formazione di trombossano A_2. L'ASA è il farmaco maggiormente prescritto nel mondo occidentale (20% della popolazione generale degli Stati Uniti) e rappresenta il farmaco antipiastrinico con il miglior rapporto di costo/efficacia nel trattamento delle malattie cardiovascolari[37].
3. L'ASA si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente l'incidenza di recidive ischemiche nei pazienti con sindrome coronarica acuta[38]. Inoltre, in ambito di prevenzione secondaria a lungo termine, dosi contenute di ASA (75-100 mg/die) hanno efficacia sovrapponibile a dosi più elevate ma si associano ad una minore incidenza di effetti collaterali[39].
4. Nei pazienti con più elevato rischio di eventi cardiovascolari (pazienti con sindrome coronarica acuta e pazienti sottoposti a PCI) il solo ASA non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo degli eventi ischemici coronarici.
5. La doppia terapia antiaggregante, che associa ASA e farmaci inibitori del recettore piastrinico per l'ADP P2Y12 (ticlopidina e clopidogrel), si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di ulteriori eventi cardiovascolari sfavorevoli nei pazienti con sindrome coronarica acuta[40-42]. Il clopidogrel si è tuttavia dimostrato più sicuro ed efficace della ticlopidina nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI.
6. In pazienti sottoposti a procedure di PCI, la doppia terapia antiaggregante con ASA e tienopiridine è efficace nel ridurre il rischio di trombosi acuta precoce e tardiva degli stent impiantati[42]. Questo aspetto è particolarmente rilevante per gli stent medicati (DES), il cui impiego si accompagna ad un rischio di trombosi acuta tardiva compreso tra lo 0.1% e lo 0.5% per anno nelle diverse casistiche pubblicate.
7. Il clopidogrel ha un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla ticlopidina. L'uso di questo farmaco è infatti andato scemando a causa dei potenziali effetti collaterali di rilievo, in particolare di natura gastrointestinale, e del rischio di neutropenia e trombocitopenia.
8. La rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale della terapia antiaggregante con clopidogrel è regolata dalla nota AIFA 85 del 20 marzo 2009, che prevede un piano terapeutico specifico individuale redatto da specialisti autorizzati.
9. Si è recentemente reso disponibile un nuovo farmaco antiaggregante tienopiridinico, inibitore del recettore per l'ADP P2Y12, il prasugrel, che presenta il vantaggio di una maggiore biodisponibilità del metabolita attivo rispetto alle altre tienopiridine. Tale farmaco è stato immesso sul mercato a seguito della determinazione AIFA del 29 dicembre 2009, pubblicata sulla G.U. del 3 febbraio 2010. Il prasugrel è indicato in associazione con ASA, come alternativa al clopidogrel, in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a procedura di PCI. La rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale della terapia antiaggregante con prasugrel è regolata dalla determinazione AIFA del 29 dicembre 2009, che prevede un piano terapeutico specifico individuale redatto da specialisti autorizzati.

Indicazioni clinico-regolatorie generali per la terapia antiaggregante

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e delle raccomandazioni delle Società Scientifiche nazionali ed internazionali[43,44], come pure nel rispetto delle note e determinazioni AIFA, si possono formulare le seguenti indicazioni pratiche:

1. tutti i pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta devono, in assenza di specifiche controindicazioni, ricevere ASA (75-160 mg/die). Il farmaco è indicato tanto nei pazienti sintomatici quanto in quelli asintomatici. La te-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

rapia con ASA deve avere carattere permanente. In caso di controindicazioni assolute all'uso di ASA si può ricorrere alla ticlopidina (250 mg ogni 12h). In caso di intolleranza ad ASA e ticlopidina si può usare il clopidogrel (75 mg/die);
2. i pazienti con sindrome coronarica acuta non-STEMI devono ricevere terapia combinata con ASA (75-160 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per almeno 12-18 mesi dopo la dimissione, indipendentemente dall'eventuale effettuazione di PCI durante il ricovero. Successivamente, la terapia proseguirà con il solo ASA;
3. i pazienti con sindrome coronarica acuta non-STEMI sottoposti a PCI possono essere trattati per un periodo di 12 mesi con prasugrel in alternativa a clopidogrel. La dose prevista è di 10 mg/die. Stante il potenziale incremento del rischio emorragico, il prasugrel è controindicato nei pazienti con pregresso evento cerebrovascolare (ictus o attacco ischemico transitorio) ed è sconsigliato in pazienti di età ≥75 anni e/o di peso <60 kg. La possibilità di una riduzione della dose di mantenimento a 5 mg/die in tali categorie di pazienti è attualmente supportata solo da dati farmacocinetici ma non clinici;
4. i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI sottoposti a PCI con posizionamento di stent metallico dovrebbero ricevere terapia combinata con ASA e clopidogrel per almeno 1 mese dopo la dimissione. Successivamente, la terapia proseguirà con il solo ASA;
5. i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI sottoposti a PCI con posizionamento di DES dovrebbero ricevere terapia combinata con ASA e clopidogrel per almeno 12 mesi dopo la dimissione. Successivamente, la terapia proseguirà con il solo ASA;
6. i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI sottoposti a trombolisi, ovvero non sottoposti ad alcuna terapia riperfusiva, dovrebbero ricevere terapia combinata con ASA e clopidogrel per almeno 1 mese dopo la dimissione. Successivamente, la terapia proseguirà con il solo ASA;
7. i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI sottoposti a PCI, possono ricevere terapia combinata con ASA e prasugrel, in alternativa a clopidogrel, per un periodo massimo di 12 mesi. Tale trattamento può essere utilizzato indipendentemente dal tipo di stent impiegato nella PCI. In caso di PCI di salvataggio, il prasugrel non deve essere iniziato prima di 24h dalla somministrazione di trombolitici fibrino-specifici e non prima di 48h dalla somministrazione di trombolitici non fibrino-specifici;
8. i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI e non-STEMI dovuta a trombosi acuta di stent in corso di doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel o ticlopidina dovrebbero ricevere prasugrel in sostituzione delle altre tienopiridine. Questo tipo di approccio appare ragionevole in rapporto alla maggiore efficienza nella produzione del metabolita attivo in corso di terapia con prasugrel. Tale opzione terapeutica deve tuttavia tenere conto del fatto che non esistono dati di sicurezza sulle modalità di sostituzione del clopidogrel con prasugrel. In tali pazienti l'utilizzo del prasugrel dovrebbe essere comunque prolungato per almeno 12 mesi dopo l'evento acuto.

Questioni cliniche pratiche nella gestione della terapia antiaggregante

Questione clinica 1

In quali pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta si dovrebbe prevedere la prosecuzione della doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel oltre i limiti temporali previsti dalla nota AIFA 85?

Indicazioni. La prosecuzione della doppia terapia antiaggregante oltre il limite previsto dalla nota AIFA potrebbe essere consigliata ai pazienti che sono stati sottoposti a PCI con posizionamento di DES e presentano un profilo di elevato rischio di trombosi tardiva dello stent. Si ricorda che in questo caso specifico il limite temporale dettato dalla nota AIFA è di 12 mesi per le sindromi coronariche acute STEMI e di 12-18 mesi per le non-STEMI.

In particolare, il proseguimento della terapia combinata con ASA e clopidogrel dovrebbe essere considerato nelle seguenti condizioni, soprattutto se associate tra loro:
1. pazienti diabetici,
2. pazienti sottoposti a PCI con DES multipli,
3. pazienti sottoposti a procedure con DES su tronco comune o ramo discendente anteriore prossimale della coronaria sinistra,
4. pazienti in cui il vaso trattato con DES irrora un'estesa area miocardica, la cui integrità è determinante per la prognosi clinica del paziente (ad esempio PCI effettuata sull'ultimo vaso coronarico pervio),
5. pazienti sottoposti a PCI con DES sovrapposti,
6. pazienti sottoposti a PCI su biforcazioni coronariche con impiego di più di un DES,
7. pazienti in cui durante la PCI si è ottenuto un risultato complessivo finale subottimale, in particolare per impossibilità ad ottenere una completa espansione dello stent o per impossibilità a trattare residue dissezioni coronariche in prossimità dello stent impiantato.

Inoltre, per i pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI sottoposti a PCI con posizionamento di stent metallico, ovvero sottoposti a trombolisi o non sottoposti ad alcun trattamento di riperfusione, sarebbe comunque opportuna la prosecuzione della doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel per un periodo maggiore rispetto al solo mese previsto dalla nota AIFA. In effetti, le linee guida internazionali[44] consigliano la prosecuzione della doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel per un periodo di 12 mesi, indipendentemente dal trattamento inizialmente effettuato durante la fase acuta (indicazione di classe IIa con livello di evidenza C).

Nel complesso, si deve tuttavia sottolineare che tali indicazioni generali non sono fondate su specifiche evidenze scientifiche, ma sull'opinione dei clinici partecipanti a questa Consensus. Inoltre, si deve precisare che in tutti questi casi il costo della prosecuzione della terapia con clopidogrel dovrebbe essere sostenuto direttamente dal paziente, stanti le limitazioni imposte dalla nota AIFA. Nei casi in cui il paziente non possa sostenere tali spese, si potrebbe considerare la prescrizione di ticlopidina in associazione all'ASA. L'approccio deve, tuttavia, essere individualizzato nel singolo paziente, tenendo anche conto dell'efficacia e del profilo di sicurezza delle diverse tienopiridine. Si ricorda, infatti, che la terapia con ticlopidina è gravata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

una minore efficacia nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori dopo PCI e da un maggior rischio di reazioni avverse, soprattutto di natura gastroenterica ed ematologica, rispetto alla terapia con clopidogrel.

Questione clinica 2
Esiste una variabilità individuale nella risposta clinica alla terapia con tienopiridine di ultima generazione?

Indicazioni. Il clopidogrel è un pro-farmaco. Subito dopo l'assorbimento intestinale circa l'85% del clopidogrel ingerito ed assorbito viene inattivato da alcune esterasi plasmatiche. Il restante 15% viene trasformato a livello epatico attraverso una serie di passaggi ossidativi, che vedono coinvolti diversi citocromi P-450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2). Il metabolita attivo del clopidogrel, frutto dell'ossidazione epatica, blocca in modo irreversibile il recettore piastrinico per l'ADP P2Y12, inibendo l'aggregazione. Trattandosi di un pro-farmaco, l'effetto finale del clopidogrel sull'aggregazione piastrinica dipende quindi da due fattori principali:
1. efficacia dei metaboliti attivi,
2. efficienza farmacocinetica complessiva della via di trasformazione metabolica a livello epatico.

Mentre mancano prove chiare di una variabilità *ex vivo* nell'efficacia dei metaboliti attivi, è stato dimostrato che i pazienti portatori di polimorfismi genetici per alcuni citocromi epatici (CYP3A4 e CYP2C19) presentano una ridotta capacità metabolica, causata dalla presenza di isoenzimi difettivi, che può favorire una minore efficacia antiaggregante del clopidogrel a parità di dose[45].

Esiste pertanto una variabilità individuale, geneticamente determinata, nella risposta clinica all'assunzione del clopidogrel, collegata principalmente alla biodisponibilità del suo metabolita attivo a livello dei recettori piastrinici. Al momento attuale, nella pratica clinica, non sono tuttavia disponibili test di laboratorio per la verifica dell'eventuale presenza di polimorfismi genetici dei citocromi epatici che modifichino la riposta individuale al clopidogrel.

Diversamente dal clopidogrel, il prasugrel, pur essendo anch'esso un pro-farmaco, presenta una biodisponibilità del proprio metabolita attivo a livello piastrinico sostanzialmente maggiore. Questo aspetto spiega la maggiore e più rapida efficacia antitrombotica nelle sindromi coronariche acute trattate con PCI, come pure la relativa maggiore incidenza di complicanze emorragiche. La risposta individuale al prasugrel appare inoltre meno variabile rispetto al clopidogrel. Il prasugrel presenta infatti concentrazioni di farmaco attivo al sito recettoriale molto più elevate del clopidogrel nella maggioranza dei pazienti.

Questione clinica 3
L'assunzione concomitante di altri farmaci può modificare la risposta clinica alla terapia con clopidogrel e prasugrel? In particolare, possono essere utilizzati farmaci inibitori di pompa protonica (PPI) in corso di terapia con clopidogrel e prasugrel?

Indicazioni. Potenzialmente, tutti i farmaci che interagiscono con i citocromi epatici possono ridurre l'efficacia della via di trasformazione del clopidogrel, riducendone gli effetti clinici[46].

Negli ultimi mesi sono comparsi nella letteratura internazionale alcuni studi che suggeriscono la possibilità che l'associazione con i PPI possa ridurre l'effetto antiaggregante del clopidogrel[47]. I PPI possono infatti interagire con i citocromi epatici riducendo l'efficacia della biotrasformazione del clopidogrel nel suo metabolita attivo. Queste evidenze, anche se preliminari e meritevoli di ulteriori conferme, hanno indotto l'EMEA, l'ente regolatorio europeo, ad intervenire sul problema, indicando che l'uso contemporaneo di PPI e clopidogrel dovrebbe essere evitato (nota EMEA del 3 giugno 2009). Questa indicazione è stata recentemente ripresa anche dall'AIFA che ha provveduto a modificare la nota 1, precisando che chi assume la terapia di combinazione con ASA e clopidogrel non dovrebbe utilizzare PPI.

Pertanto, i pazienti che sono in terapia con ASA e clopidogrel non dovrebbero assumere PPI, se questo trattamento non è strettamente necessario. In caso di chiara necessità clinica, tenuto conto dell'emivita di PPI e clopidogrel, è consigliabile prevedere un'assunzione distanziata dei diversi farmaci (intervallo di 12h). Si potrà quindi consigliare la somministrazione di PPI al mattino e di clopidogrel la sera[48]. In tutti gli altri casi, quando i PPI sarebbero prescritti con sole finalità di "copertura/protezione", è consigliabile sostituire questi farmaci con misoprostol (200 mg 2 volte al giorno) o ranitidina (150-600 mg/die). Tra i diversi PPI sarebbe opportuno preferire il pantoprazolo per la sua relativa minore interazione con i citocromi epatici.

In linea teorica, il prasugrel potrebbe avere le stesse interazioni farmacocinetiche del clopidogrel con i PPI. Tuttavia, alcune recenti osservazioni sembrano indicare che il prasugrel non presenta significative variazioni di efficacia in corso di terapia con i PPI[49].

Questione clinica 4
Cosa è la "resistenza" agli antiaggreganti piastrinici? Possiamo identificare i pazienti potenzialmente "resistenti" alla terapia antiaggregante?

Indicazioni. Il termine "resistenza ai farmaci antiaggreganti" indica un insuccesso parziale o totale di un determinato farmaco nel conseguire la prevista inibizione della funzione piastrinica. Il termine fa riferimento alla variabilità dell'entità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, misurata *ex vivo* in laboratorio, in una popolazione di pazienti in trattamento con un determinato agente[46,50]. La resistenza ai farmaci antipiastrinici viene spesso confusa con la ricorrenza di eventi trombotici vascolari in corso di terapia antiaggregante. In realtà i fenomeni aterotrombotici hanno una genesi mutifattoriale e la ricorrenza di eventi ischemici può essere dovuta a meccanismi diversi dalla sola resistenza al trattamento antiaggregante.

Una vera resistenza all'ASA sarebbe presente in circa il 5% dei pazienti trattati, che presenterebbero varianti genetiche della ciclossigenasi-1[46]. Per il clopidogrel il problema è più complesso[46,50]. Come già detto, infatti, esiste una variabilità individuale nella risposta al clopidogrel, determinata da:
1. varianti genetiche difettive degli enzimi coinvolti nella via di biotrasformazione,
2. interazione parzialmente inibitoria di altri farmaci con gli enzimi epatici deputati alla biotrasformazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Per il prasugrel il problema sembrerebbe molto più limitato, proprio in virtù della più efficiente trasformazione nel metabolita attivo a livello recettoriale.

Si deve tuttavia sottolineare che, nella gran parte dei casi, la mancata risposta clinica alla terapia antiaggregante è determinata dalla scarsa aderenza dei pazienti alle prescrizioni terapeutiche. Questo comportamento individuale provoca:

1. incongrue premature interruzioni del trattamento farmacologico (non aderenza intenzionale),
2. occasionali "salti" di dose (non aderenza non intenzionale).

Questo tipo di comportamento del paziente è difficilmente rilevabile e comporta potenziali catastrofiche conseguenze cliniche[50,51].

Nell'insieme, in ambito clinico, risulta sostanzialmente impossibile l'identificazione *a priori* dei pazienti potenzialmente resistenti alla terapia antiaggregante. Tuttavia, si deve prestare grande attenzione alla verifica dell'effettiva aderenza dei pazienti alle prescrizioni terapeutiche.

Questione clinica 5

Sono utili i test di aggregazione piastrinica *in vitro* per rilevare l'eventuale presenza di un'effettiva risposta individuale inadeguata alla terapia antiaggregante?

Indicazioni. Sono attualmente disponibili numerose diverse metodologie di valutazione della funzione piastrinica *in vitro*[46]. Questi test presentano sostanziali limitazioni di impiego (costo elevato, complessità tecnica) e scarsa riproducibilità[52]. Inoltre, manca una definizione condivisa e standardizzata del livello ottimale di inibizione dell'aggregazione, mentre i diversi test possono fornire informazioni diverse e non coerenti tra loro[53].

Nel complesso, in ambito clinico, non appare indicato l'impiego di test per l'aggregazione piastrinica ai fini della prescrizione della terapia antiaggregante.

Nelle linee guida internazionali[54] è previsto il possibile impiego (indicazione di classe IIb, con livello di evidenza C) dei test di aggregazione piastrinica solo nei casi in cui la trombosi dello stent potrebbe determinare il decesso del paziente (stent posizionato sul tronco comune della coronaria sinistra o stent posizionato sull'ultimo vaso coronarico pervio). In questi casi, la riduzione della risposta antiaggregante al di sotto del 50% dovrebbe indurre alla prescrizione di una dose giornaliera di clopidogrel di 150 mg, invece di 75 mg.

Si deve sottolineare, tuttavia, che questa indicazione non è sostenuta da alcuna evidenza scientifica di efficacia o sicurezza e che non è prevista nella nota AIFA italiana. Pertanto, l'eventuale costo aggiuntivo della doppia dose di clopidogrel dovrebbe essere interamente sostenuto dal paziente.

Questione clinica 6

Quale comportamento deve essere tenuto in caso si prospetti un intervento di chirurgia non cardiaca (inclusi interventi odontoiatrici) in pazienti in terapia antiaggregante di combinazione con ASA e clopidogrel dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. In caso di pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta e contestuale PCI con posizionamento di DES, l'eventuale intervento di chirurgia non cardiaca dovrebbe essere posticipato ad almeno 12 mesi dalla fase acuta[55]. Successivamente, l'intervento di chirurgia non cardiaca potrà essere effettuato con temporanea sospensione del clopidogrel (5 giorni prima dell'intervento) ma proseguendo la terapia con ASA.

In caso di pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta e contestuale PCI con posizionamento di stent metallico non medicato, l'eventuale intervento di chirurgia non cardiaca dovrebbe essere posticipato ad almeno 3 mesi dalla fase acuta[55]. Successivamente, l'intervento di chirurgia non cardiaca potrà essere effettuato con temporanea sospensione del clopidogrel (5 giorni prima dell'intervento) ma proseguendo la terapia con ASA.

Nel caso il chirurgo operatore ritenga necessaria anche la sospensione dell'ASA, è opportuno procedere ad un'attenta congiunta valutazione del caso clinico, rappresentando dettagliatamente i rischi ischemici associati alla completa interruzione della terapia antiaggregante.

Questione clinica 7

In quali pazienti è potenzialmente indicato il prasugrel in alternativa al clopidogrel?

Indicazioni. Il prasugrel sembra essere in grado di fornire una maggiore e più affidabile azione antiaggregante rispetto al clopidogrel, grazie a una generazione più rapida ed ampia del comune metabolita attivo nella maggior parte dei pazienti trattati. Inoltre, l'attività antiaggregante del prasugrel non risentirebbe dell'influenza dei PPI e dei polimorfismi genetici dei citocromi già citati. In uno studio *crossover* (TIMI 44) il prasugrel ha dimostrato una maggiore inibizione piastrinica ed una minore variabilità della stessa, anche a confronto con dosi elevate di clopidogrel[56]. Nello studio TRITON-TIMI 38[57,58], in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI, la terapia con prasugrel si è dimostrata più efficace di quella con clopidogrel nel prevenire le recidive aterotrombotiche. Tuttavia, questa maggiore efficacia si accompagna ad un significativo incremento di complicanze emorragiche di rilievo. Il prasugrel sembrerebbe essere particolarmente indicato nelle sindromi coronariche acute STEMI e nei pazienti diabetici, mentre è controindicato nei pazienti con pregressa patologia cerebrovascolare, indipendentemente dall'epoca dell'evento. Inoltre, il farmaco risulta generalmente non raccomandato nei pazienti anziani (età >75 anni) e nei pazienti di basso peso corporeo (<60 kg).

È giudizio dei clinici partecipanti a questa Consensus che il prasugrel potrebbe fornire benefici aggiuntivi rispetto al clopidogrel in alcune categorie di pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI e gravati da un possibile elevato rischio di trombosi tardiva dello stent. Tra questi si ricordano in particolare le seguenti categorie:

1. pazienti sottoposti a PCI con DES multipli,
2. pazienti sottoposti a procedure con DES su tronco comune o ramo discendente anteriore prossimale della coronaria sinistra,
3. pazienti in cui il vaso trattato con DES irrora un'estesa area miocardica, la cui integrità è determinante per la prognosi clinica del paziente (ad esempio PCI effettuata sull'ultimo vaso coronarico pervio),
4. pazienti sottoposti a PCI con DES sovrapposti,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

5. pazienti sottoposti a PCI su biforcazioni coronariche con impiego di più di un DES,
6. pazienti in cui durante la PCI si è ottenuto un risultato complessivo finale subottimale, in particolare per impossibilità ad ottenere una completa espansione dello stent o per impossibilità a trattare residue dissezioni coronariche in prossimità dello stent impiantato.

La scelta deve tuttavia tenere conto del profilo clinico complessivo del paziente, con particolare attenzione al rischio emorragico.

Infine, si deve sottolineare che, stante l'assenza di dati di sicurezza ed efficacia, appare sconsigliabile la sostituzione del clopidogrel con prasugrel in caso di trattamento già avviato.

Conclusioni

La terapia antiaggregante costituisce uno dei capisaldi della prevenzione cardiovascolare secondaria dopo sindrome coronarica acuta. Il farmaco di riferimento è rappresentato dall'ASA.

La prescrizione della terapia di combinazione con ASA e clopidogrel, ovvero con ASA e prasugrel, è riservata a casi chiaramente individuati (vedi il paragrafo relativo alle "Indicazioni clinico-regolatorie generali per la terapia antiaggregante"). Nella pratica clinica, il prolungamento della terapia di combinazione con ASA e tienopriridine oltre i limiti temporali previsti dalla nota AIFA di riferimento deve essere presa in attenta considerazione in alcune categorie di pazienti ad alto rischio.

Nei pazienti in trattamento con ASA e clopidogrel è consigliato di:

1. nel rispetto delle raccomandazioni EMEA/AIFA, non utilizzare PPI, a meno di ineludibili necessità cliniche, chiaramente documentate,
2. prestare attenzione a tutte le terapie farmacologiche concomitanti con potenziale effetto inibitorio sui citocromi epatici,
3. valutare accuratamente l'aderenza dei pazienti alla prescrizione, al fine di evitare incongrue interruzioni del trattamento antiaggregante.

Non è attualmente previsto l'uso clinico dei test di laboratorio per lo studio dell'aggregazione piastrinica ai fini della prescrizione e del dosaggio della terapia antiaggregante.

Prevenzione primaria della morte improvvisa dopo sindrome coronarica acuta

Premesse

1. La cardiopatia ischemica è la causa principale di morte improvvisa (MI) nella popolazione generale[59]. In particolare, studi italiani indicano che l'incidenza di MI in pazienti dimessi vivi dopo sindrome coronarica acuta è stimabile nell'ordine dell'1-2% circa per anno[60]. La MI è riconducibile nella quasi totalità dei casi ad una tachicardia ventricolare (TV) sostenuta che degenera in fibrillazione ventricolare ed arresto cardiocircolatorio[61].
2. La quasi totalità dei pazienti che presentano un arresto cardiocircolatorio extraospedaliero non sopravvive all'evento. Si ritiene pertanto di fondamentale importanza l'identificazione precoce dei pazienti con elevato rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose (TV sostenuta), al fine di prevenire la MI[59,61].
3. Il principale fattore predittivo di MI dopo sindrome coronarica acuta è rappresentato dalla disfunzione sistolica ventricolare sinistra[59,61]. Il rischio di MI cresce progressivamente al ridursi del valore della FE. Il rischio di MI è particolarmente elevato per valori di FE <30%. Inoltre, il rischio di MI risulta ulteriormente aumentato in presenza delle seguenti condizioni:
   - manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco,
   - ischemia miocardica inducibile non controllata dalla terapia,
   - malattia coronarica non suscettibile di rivascolarizzazione,
   - presenza di aritmie ventricolari frequenti e complesse in corso di monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale (Holter ECG); in particolare, in presenza di episodi di TV non sostenuta.
4. Si deve comunque precisare che nei pazienti asintomatici con FE >40% il rischio di MI è da considerare relativamente contenuto[61].
5. I farmaci betabloccanti riducono il rischio di MI dopo sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di FE e dalla sintomatologia clinica[59,61].
6. Il trattamento con acidi grassi polinsaturi omega-3 (PUFA), nella dose di 1 g/die, riduce il rischio di MI dopo sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di FE e dalla sintomatologia clinica[60].
7. L'uso di farmaci antiaritmici di classe Ic secondo la classificazione di Vaughan-Williams (propafenone, flecainide) dopo sindrome coronarica acuta è da considerare controindicato, in quanto incrementa il rischio di MI[61].
8. In diversi studi clinici il defibrillatore impiantabile (ICD) si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di MI in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo sindrome coronarica acuta[61-63].

Questioni cliniche pratiche nella prevenzione della morte improvvisa

Questione clinica 1

In quali pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta si dovrebbe prevedere l'impianto di un ICD per prevenire la MI?

Indicazioni. Ai fini di una prevenzione primaria della MI, l'impianto di un ICD è indicato nelle seguenti tipologie di pazienti, dopo almeno 40 giorni dalla sindrome coronarica acuta:

1. pazienti con FE <30-40%, in classe funzionale NYHA II-III, in terapia medica ottimale (inclusi betabloccanti e PUFA) e con una ragionevole aspettativa di vita;
2. pazienti con FE <30-35%, in classe funzionale NYHA I, in terapia medica ottimale (inclusi betabloccanti e PUFA) e con una ragionevole aspettativa di vita.

L'intervallo di tempo di 40 giorni si rende necessario per consentire una rivalutazione della FE che tenga conto del possibile recupero contrattile del miocardio stordito a seguito dell'evento ischemico acuto. Di fatto, inoltre, tutti gli studi che hanno previsto l'impianto dell'ICD prima di tale termine temporale non hanno dimostrato alcun beneficio clinico[61].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Questione clinica 2
In quali pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta si può considerare una terapia farmacologica con amiodarone (farmaco antiaritmico di classe III secondo la classificazione di Vaughan-Williams)?

Indicazioni. Gli effetti a lungo termine dell'amiodarone nella prevenzione della MI sono controversi[61,64]. Inoltre, l'uso di questo farmaco si accompagna ad effetti collaterali di rilievo (possibile tossicità tiroidea, epatica e polmonare), con un potenziale notevole impatto clinico. Al momento, nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta, questo farmaco dovrebbe essere prescritto solo per il controllo di aritmie ventricolari complesse e sintomatiche (TV sostenuta o non sostenuta). Inoltre, il suo impiego dovrebbe essere sempre associato all'uso di betabloccanti.

Il sotalolo, farmaco betabloccante con alcuni effetti antiaritmici propri della classe III, ha un profilo di impiego simile all'amiodarone ma è gravato da un rischio di complicanze pro-aritmiche maggiore (torsione di punta). Il suo uso deve essere riservato a casi selezionati.

Questione clinica 3
In quali pazienti è indicato lo studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. Un SEF può essere indicato in pazienti con FE 35-45%, classe funzionale NYHA I ed evidenza di episodi di TV non sostenuta in corso di Holter ECG[61]. In questo contesto il SEF è finalizzato a verificare l'eventuale inducibilità di TV sostenuta monomorfa. L'innesco di tale aritmia è infatti predittivo di un successivo possibile arresto cardiocircolatorio. Resta inteso che il SEF deve essere effettuato a distanza di non meno di 40 giorni dalla fase acuta della sindrome coronarica acuta. In caso di induzione di TV sostenuta durante SEF vi è indicazione ad impianto di ICD[65].

Questione clinica 4
In quali pazienti è consigliabile la stratificazione non invasiva del rischio aritmico dopo sindrome coronarica acuta mediante Holter ECG?

Indicazioni. L'effettuazione di un esame Holter ECG è indicata in tutti i pazienti con sintomi ricorrenti riconducibili a possibili aritmie (cardiopalmo, presincope), soprattutto se tali sintomi hanno cadenza quotidiana[61]. Inoltre, l'Holter ECG può essere eseguito anche in pazienti asintomatici con valori di FE intorno al 40%, che non presentino manifestazioni di scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA I). Questo esame può infatti consentire di stratificare ulteriormente il rischio di MI, documentando l'eventuale presenza di:
1. episodi di TV non sostenuta,
2. frequenti battiti prematuri ventricolari,
3. riduzione della variabilità della frequenza cardiaca nelle 24h (valori di SDNN <70 ms).

Pazienti con anomalie indicative di un aumentato rischio aritmico possono essere avviati a SEF, al fine di definire l'eventuale necessità di impianto di ICD.

Conclusioni
Il principale fattore predittivo di MI dopo sindrome coronarica acuta è rappresentato dalla FE. Valori di FE <40% si accompagnano ad un aumentato rischio di MI, soprattutto in presenza di manifestazioni di insufficienza cardiaca (classe funzionale NYHA II-III) o di episodi di TV non sostenuta.

La prevenzione primaria della MI prevede la somministrazione di una terapia farmacologica che includa betabloccanti e PUFA in tutti i pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari documentate e dai valori di FE.

I farmaci antiaritmici tradizionali (classe Ic o III) non devono essere prescritti dopo sindrome coronarica acuta, se non in casi strettamente selezionati.

L'impianto di ICD in prevenzione primaria è consigliato in caso di pazienti con manifestazioni di scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA II-III) ed FE <40%. In assenza di scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA I), l'impianto di ICD è consigliato per valori di FE <30-35%, ovvero in caso di inducibilità di TV sostenuta al SEF.

Stili di vita dopo sindrome coronarica acuta

Fumo
1. Il fumo di sigaretta, sia attivo che passivo, ha effetti sfavorevoli sull'apparato cardiovascolare[66].
2. Esiste una relazione lineare tra il numero delle sigarette fumate al giorno e la probabilità di eventi cardiovascolari sfavorevoli[66].
3. I pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta che interrompono il fumo presentano una riduzione pari al 36% del rischio relativo di recidiva ischemica a medio termine[67]. Nel complesso, l'interruzione del fumo rappresenta il provvedimento terapeutico caratterizzato dal miglior rapporto costo/efficacia dopo una sindrome coronarica acuta[10].
4. La sola riduzione del numero di sigarette fumate non rappresenta un provvedimento efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare[67].

Indicazioni. Si deve consigliare a tutti i pazienti con storia di tabagismo:
1. interruzione completa e permanente del fumo attivo,
2. evitare l'esposizione al fumo passivo.

Si raccomanda di applicare in tutti i casi il cosiddetto "intervento clinico minimo" che consiste nei primi tre punti del percorso internazionalmente noto con la sigla delle "5A". Questa forma di *counseling* minimo può essere effettuata in pochi minuti e dovrebbe essere posta in essere da qualunque operatore sanitario che a qualsiasi titolo venga a contatto con un paziente che fuma (Tabella 7)[68].

I pazienti che fumano più di 10 sigarette al giorno dovrebbero essere sostenuti mediante il ricorso ad una terapia sostitutiva (cerotti con nicotina) o farmacologica specifica (bupropione o vareniclina).

Nel complesso, numerose metanalisi di studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che il *counseling* e la terapia farmacologica aumentano il grado di astinenza a lungo termine dal fumo. I risultati migliori si osservano quando i due interventi sono combinati[69].

Il trattamento del tabagismo dovrebbe iniziare durante la degenza ospedaliera. Gli interventi iniziati durante il ricovero sono più efficaci di quelli iniziati dopo la dimissione[69].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Tabella 7. Intervento clinico minimo per favorire la cessazione del fumo (le "5A").

1. Ask	Chiedere sempre al paziente se fuma
2. Assess	Valutare il grado di dipendenza e la disponibilità ad interrompere il fumo
3. Advise	Consigliare fermamente l'interruzione del fumo
4. Assist	Assistere il paziente nel delineare una strategia di interruzione del fumo (incluso l'eventuale ricorso a sostegni farmacologici)
5. Arrange a follow-up	Pianificare un follow-up clinico per valutare i risultati

Sia la nicotina[70] che il bupropione[71] sono stati valutati nei pazienti con sindrome coronarica acuta e sono risultati sicuri ed efficaci. Sebbene la vareniclina sia risultata efficace e sicura in pazienti con documentata malattia coronarica cronica[72] non esistono attualmente dati relativi alla sua sicurezza nella sindrome coronarica acuta.

Peso corporeo

1. L'eccesso di peso corporeo aumenta il rischio cardiovascolare globale[66].
2. La misura della circonferenza vita è da preferire al calcolo dell'indice di massa corporea come indice di rischio cardiovascolare associato all'eccesso di peso. La circonferenza vita ha infatti una correlazione diretta e continua con l'incidenza di eventi cardiovascolari sfavorevoli[66,73]. Valori di circonferenza vita >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna identificano una condizione di obesità addominale, che si associa ad un significativo incremento del rischio cardiovascolare[74].
3. La riduzione del peso corporeo si accompagna ad un significativo miglioramento della prognosi clinica a medio termine in pazienti con cardiopatia ischemica ed eccesso ponderale[74].

Indicazioni. I soggetti in condizioni di eccesso ponderale devono essere incoraggiati a ridurre il proprio peso corporeo. L'intervento di riduzione del peso deve prevedere consigli chiari, clinicamente sostenibili, relativi all'alimentazione ed all'esercizio fisico. Il programma deve essere individualizzato, tenendo conto delle caratteristiche cliniche del paziente e del contesto socio-economico complessivo.

Si raccomanda il mantenimento della circonferenza vita al di sotto di 94 cm negli uomini e di 80 cm nelle donne.

Abitudini alimentari e consumo di alcool

Obiettivi generali

Si consiglia di effettuare in tutti i pazienti una valutazione dell'introito alimentare in termini qualitativi e quantitativi (promemoria delle 24h, diario alimentare, frequenza dei consumi alimentari) con definizione del modello generale di alimentazione[9].

È opportuna l'elaborazione di uno schema alimentare personalizzato basato sui principi validi per la popolazione generale. In particolare si dovrebbe soprattutto consigliare il contenimento dell'apporto calorico complessivo. Questo aspetto è da ritenere prevalente rispetto alla qualità degli alimenti. Si dovrebbe comunque consigliare di:

1. seguire una dieta povera di grassi saturi e di origine animale. In generale, i grassi nella dieta non devono superare il 30% dell'apporto calorico totale. Inoltre, i grassi saturi non devono superare il 30% del totale dei grassi della dieta (10% dell'apporto calorico totale),
2. incrementare il consumo di alimenti vegetali,
3. incoraggiare in tutti i casi il consumo di frutta, verdure, cereali, pesce, latte e derivati con basso contenuto di grassi (latte scremato),
4. contenere l'apporto di sale da cucina al di sotto dei 5 g/die,
5. limitare il consumo di alcool a non più di un bicchiere di vino durante i pasti principali (preferire il vino rosso). Considerare sempre le possibili interazioni tra alcool e farmaci prescritti.

Sono forniti due diversi schemi di alimentazione settimanale "prudente", rispettivamente da 1800 e 1200 kcal (Appendici 1 e 2). Il secondo schema, con un minore apporto calorico complessivo, è indicato in pazienti in condizioni di maggiore eccesso ponderale.

Esercizio fisico

Nei pazienti con cardiopatia ischemica un esercizio fisico adeguato incrementa la capacità funzionale, migliora lo stato di benessere e la qualità della vita, riduce i sintomi (ad es. innalzando la soglia di angina o di dispnea), contribuisce alla riduzione dei fattori di rischio (attraverso gli effetti su lipidi, diabete, ipertensione, eccesso di peso, tabagismo) e può limitare la progressione della malattia aterosclerotica[75]. Nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta, l'aderenza a programmi strutturati di esercizio fisico si associa ad una riduzione del rischio relativo di ulteriori eventi cardiovascolari sfavorevoli di circa il 25%[76].

Un esercizio anche se di moderata intensità, condotto con continuità e regolarità, è in grado di produrre effetti clinici significativi. Questo intervento deve essere tuttavia adattato alle condizioni cliniche ed alle preferenze dei singoli pazienti. L'intensità ottimale non deve essere basata su valori assoluti, ma riferita alle capacità fisiche e funzionali effettive del soggetto. Si ritiene che l'esercizio debba essere prescritto come un farmaco, di cui è necessario conoscere indicazioni e controindicazioni[75].

Indicazioni

1. Valutare preliminarmente la capacità funzionale (Tabella 8)[77] ed il profilo clinico-strumentale di rischio del paziente (Tabella 9)[75]. Nei casi in cui la sola indagine anamnestica non risulti sufficiente per una stima della capacità effettiva di esercizio del paziente, ovvero è possibile la presenza di ischemia miocardica residua, si consiglia di procedere all'effettuazione di un test ergometrico. È opportuno tenere conto del fatto che la capacità funzionale è correlata all'età (Tabella 10).
2. Consigliare sempre attività aerobica con inizio graduale e lento (jogging, nuoto, bicicletta, ginnastica a corpo libero).
3. Durata dell'attività: sedute di 30-45 min di attività con intensità moderata, 3-5 volte a settimana, per almeno 3 mesi. L'obiettivo finale è l'effettuazione di 30 min quotidiani di attività aerobica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

Tabella 8. Stima della capacità funzionale necessaria per diverse attività quotidiane (Veterans Specific Activity Questionnaire[77]).

1 MET	Mangiare, vestirsi, lavorare a una scrivania
2 METs	Fare una doccia, fare le spese, cucinare, scendere le scale (8 gradini)
3 METs	Camminare lentamente su una superficie piana per 100-200 m, svolgere una quantità moderata di lavoro in casa, come passare l'aspirapolvere, scopare i pavimenti, portare i sacchetti della spesa
4 METs	Lavoro di giardinaggio leggero (ad es. rastrellare le foglie, piantare, scopare il selciato, spingere un tosaerba a motore), tinteggiare, fare lavori di bricolage a bassa intensità (piccoli lavori di manutenzione/riparazione)
5 METs	Camminare rapidamente, ballare, lavare l'auto, andare in bicicletta a velocità moderata (15 km/h)
6 METs	Fare lavori di bricolage più impegnativi (spingere un tosaerba meccanico, eseguire lavori di bricolage di elevata intensità)
7 METs	Trasportare un peso di 30 kg circa, svolgere un lavoro manuale intenso (scavare la terra, spalare terra/neve, ecc.)
8 METs	Salire delle rampe di scale trasportando i sacchetti della spesa (circa 10 kg), spostare mobili pesanti, correre lentamente su una superficie piana, salire più rampe di scale rapidamente
9 METs	Percorrere in bicicletta alcuni chilometri ad un'intensità sostenuta (almeno 20 km/h), segare la legna, saltare la corda
10 METs	Nuotare rapidamente, correre in bicicletta in salita, correre ad una velocità di 10 km/h
11 METs	Trasportare un carico pesante (ad es. un bambino o della legna) per due piani di scale
12 METs	Correre velocemente e in modo continuativo (su terreno piano ad una velocità di 12 km/h)
13 METs	Svolgere qualsiasi attività competitiva, incluse quelle che comportano sprint intermittenti. corsa a piedi, canottaggio o ciclismo a livello competitivo

MET = equivalente metabolico (1 MET = consumo di ossigeno basale pari a 3.5 ml/kg/min).

Tabella 9. Criteri di valutazione del rischio per l'esercizio fisico nella cardiopatia ischemica[75].

Condizione di rischio ridotto
1. Capacità funzionale >7 METs
2. Normale incremento di FC e PA durante test da sforzo
3. Assenza di angina o segni ECG di ischemia a riposo e da sforzo
4. Assenza di aritmie ventricolari complesse a riposo e da sforzo
5. Frazione di eiezione >50%
6. Infarto o procedura di rivascolarizzazione non complicata
7. Assenza di scompenso cardiaco
8. Assenza di sintomatologia depressiva

Condizione di alto rischio
1. Presenza di anormale comportamento di FC e PA durante test ergometrico (incompetenza cronotropa/riduzione PA da sforzo)
2. Angina o segni ECG di ischemia a riposo, o silente da sforzo a bassa soglia
3. Presenza di aritmie ventricolari complesse a riposo e da sforzo
4. Frazione di eiezione <40%
5. Infarto o procedura di rivascolarizzazione complicata
6. Storia di arresto cardiaco o morte improvvisa
7. Presenza di scompenso cardiaco
8. Presenza di sintomatologia depressiva

FC = frequenza cardiaca; MET = equivalente metabolico; PA = pressione arteriosa.

Tabella 10. Capacità funzionale ed età.

Età (anni)	Capacità funzionale (METs)
50	10.5
60	9.5
70	8.5
80	7.4

La capacità funzionale stimata per età in METs è calcolabile dalla formula: 16.2 – 0.11 (età).
MET = equivalente metabolico.

Tabella 11. Scala di Borg RPE *(Ratings of Perceived Exertion)*.

Livello	Percezione
6	Nessuno sforzo
7	Estremamente leggero
8	
9	Molto leggero
10	
11	Leggero
12	
13	Un po' pesante
14	
15	Pesante
16	
17	Molto pesante
18	
19	Estremamente pesante
20	Massimo sforzo

4. Intensità ottimale: raggiungimento del 60-70% della frequenza massima cardiaca teorica (calcolabile come 220 meno l'età del soggetto). In caso sia stato effettuato il test ergometrico preliminare, si dovrà raggiungere la frequenza cardiaca "allenante", partendo dal 60% della frequenza cardiaca massima raggiunta durante il test. L'obiettivo finale è raggiungere l'80-85% della frequenza cardiaca massima ottenuta nel corso del test ergometrico. Nei pazienti in terapia con betabloccanti è opportuno utilizzare la scala di Borg per la percezione soggettiva della fatica, avendo cura di raggiungere al massimo il livello 12-13 (Tabella 11).

Elementi fondamentali di gestione del diabete mellito

Premesse

1. Circa un quinto (21%) dei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta negli ospedali della regione Lazio risulta affetto da diabete mellito[11]. Nel 95% dei casi si tratta di diabete mellito di tipo 2. Questo dato corrisponde a quanto descritto in diversi studi osservazionali e trial clinici di intervento condotti in Europa e Nord America[78].
2. I pazienti diabetici colpiti da sindrome coronarica acuta presentano una mortalità intraospedaliera superiore ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

spetto ai soggetti non diabetici, con un incremento del rischio relativo di circa il 30-50%. Il diabete comporta una prognosi sfavorevole anche dopo la fase acuta, associandosi ad un aumento del rischio relativo di recidive ischemiche a medio termine (12-24 mesi) di circa il 50-60%. Il rischio risulta maggiore nei soggetti diabetici di sesso femminile[78].

3. Stante il sostanziale incremento del rischio di recidiva ischemica dopo sindrome coronarica acuta, tutte le linee guida nazionali ed internazionali sono concordi nel consigliare un intervento di prevenzione secondaria particolarmente incisivo nei pazienti diabetici[43,44,78]. Come già indicato nelle sezioni relative alla dislipidemia ed all'ipertensione arteriosa, i pazienti diabetici dovrebbero raggiungere valori di LDL-C <70-80 mg/dl e valori di PA <130/80 mmHg. Particolare cura deve essere inoltre riservata ai provvedimenti non farmacologici, che includono le raccomandazioni alimentari e la prescrizione dell'esercizio fisico.
4. Il controllo glicometabolico riveste un ruolo centrale nella gestione del paziente diabetico con pregressa sindrome coronarica acuta. Un adeguato controllo glicemico si associa, infatti, ad una prognosi clinica significativamente migliore dopo la fase acuta ospedaliera[78]. Il parametro di riferimento per la valutazione del controllo glicemico è rappresentato dall'emoglobina glicosilata (HbA1c), che fornisce una indicazione sulla media dei valori glicemici nelle 8-12 settimane che hanno preceduto l'effettuazione dell'esame (Tabella 12)[78,79]. A questa rilevazione si deve associare la misura della glicemia a digiuno e della glicemia 2h dopo il pasto[80].

Questioni cliniche pratiche nella gestione del diabete mellito

Questione clinica 1

Quale dovrebbe essere considerato il livello ottimale di HbA1c da raggiungere e mantenere nel tempo in un paziente diabetico con pregressa sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. Recenti trial di grandi dimensioni (ACCORD, ADVANCE e VADT)[81] sembrano aver dimostrato che una terapia ipoglicemizzante intensiva, volta a raggiungere valori di HbA1c ≤6.0-6.5%, non comporta alcun significativo beneficio clinico nella gran parte dei casi. Al contrario, il trattamento intensivo si può associare ad una maggiore incidenza di complicanze potenzialmente letali (ipoglicemia in particolare), soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare e malattia diabetica di lunga durata.

Tabella 12. Correlazione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) con i valori medi di glicemia[79].

HbA1c (%)	Glicemia media (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Il controllo glicemico nei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta dovrebbe quindi tendere al raggiungimento graduale di valori di HbA1c pari a circa il 7%, in modo da evitare il rischio di episodi ipoglicemici potenzialmente pericolosi[81]. Si deve inoltre sottolineare che nel paziente anziano e fragile, con comorbilità multiple, sono preferibili obiettivi di controllo glicemico individualizzati e meno stringenti (HbA1c 7-8%) ed approcci farmacologici tali da prevenire le ipoglicemie.

Per quanto riguarda la glicemia a digiuno, appaiono ragionevoli livelli compresi tra 90 e 130 mg/dl.

La glicemia postprandiale (2h dopo il pasto) dovrebbe, invece, essere mantenuta al di sotto di 180 mg/dl[82].

Questione clinica 2

Quanto è utile l'automonitoraggio della glicemia nei pazienti diabetici dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. L'autocontrollo glicemico non continuativo è potenzialmente utile in tutti i pazienti diabetici, inclusi i soggetti in terapia orale o dietetica. Questo approccio appare consigliabile sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici che per ridurre il rischio di ipoglicemie.

Questione clinica 3

Quanto può essere utile il controllo della glicemia postprandiale?

Indicazioni. Benché non siano disponibili studi randomizzati controllati di intervento sui rapporti fra glicemia postprandiale e complicanze micro- e macrovascolari, alla luce delle attuali evidenze appare ragionevole consigliarne la valutazione mediante automonitoraggio e il mantenimento di valori al di sotto di 180 mg/dl a 2h dal pasto.

Questione clinica 4

Quali farmaci sono indicati per il controllo glicemico nel diabetico con pregressa sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. Il farmaco di prima scelta per l'avvio di una terapia ipoglicemizzante è rappresentato dalla metformina[83], in particolare nei casi in cui sia presente una condizione di eccesso ponderale. Questo agente può tuttavia causare acidosi lattica (1 caso ogni 10 000 pazienti trattati) ed è controindicato nell'insufficienza renale avanzata (filtrato glomerulare <30 ml/min), nella cirrosi epatica (classi di Child B e C), nell'insufficienza cardiaca congestizia e nella malattia polmonare cronica con ipossia. La terapia con metformina deve essere iniziata con basse dosi (500 mg 2 volte al giorno durante o subito dopo i pasti) da incrementare nel tempo, al fine di evitare fenomeni di intolleranza gastrointestinale. È necessario controllare periodicamente la funzionalità renale.

Nei soggetti con lunga durata di malattia, la sola metformina può non essere sufficiente a determinare un soddisfacente controllo della glicemia a digiuno e/o postprandiale. In queste circostanze è necessaria l'associazione con un altro farmaco ipoglicemizzante. Fra le sulfaniluree, gliclazide e glimepiride sembrano determinare ipoglicemie meno frequenti e meno gravi rispetto alla glibenclamide. Le incretine, ossia gli inibitori della dipeptidil dipeptidasi 4 (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin) e i farmaci *glucagon-*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

like peptide-1 (exenatide e liraglutide), svolgono un'attività glucoregolatoria associata a un basso rischio di ipoglicemie, con un'azione rispettivamente neutra e favorevole sul peso corporeo. L'acarbose, oltre a ridurre la glicemia postprandiale, sembra ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici[84].

Per quanto riguarda i glitazoni, il pioglitazone sembra essere efficace nel ridurre l'incidenza di infarto miocardico acuto in soggetti con diabete mellito di tipo 2 ed evidenza di malattia vascolare aterosclerotica[85]. Meno chiaro il ruolo del rosiglitazone. Nello studio RECORD, infatti, questo farmaco non sembra aumentare il rischio cardiovascolare rispetto alle altre comuni terapie ipoglicemizzanti, ma si associa ad un significativo incremento del rischio di insorgenza di scompenso cardiaco[86].

Altri spunti di riflessione giungono dalla valutazione dei risultati dello studio BARI 2D. In questo trial sono stati arruolati 2368 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia coronarica cronica stabile. I pazienti sono stati randomizzati a rivascolarizzazione meccanica (PCI o bypass aortocoronarico) oppure a terapia medica[87]. Inoltre, per la terapia ipoglicemizzante era prevista la randomizzazione a *insulin provision* (insulina e/o sulfanilurea) oppure a *insulin sensitization* (farmaci che aumentano la sensibilità all'insulina, soprattutto metformina e/o glitazoni), in modo da arrivare a valori di HbA1c <7%. Al termine del follow-up la mortalità non differiva tra rivascolarizzazione meccanica e terapia medica. La sopravvivenza a 5 anni era, infatti, dell'88.3% nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione e dell'87.9% nel gruppo indirizzato a terapia medica. Non si sono riscontrate differenze neppure per il tipo di terapia ipoglicemizzante usata. La sopravvivenza era dell'88.2% nel gruppo che assumeva farmaci che aumentano la sensibilità all'insulina (metformina e glitazoni) e dell'87.9% nel gruppo che assumeva insulina o sulfaniluree. Gli eventi avversi gravi sono stati simili nei vari gruppi, ma episodi importanti di ipoglicemia erano più frequenti nel gruppo trattato con insulina o sulfaniluree (9.2 vs 5.9%).

Conclusioni

Le modifiche dello stile di vita, nonché una riduzione del peso corporeo, unitamente ad un'appropriata terapia farmacologica, rivestono un ruolo centrale nella gestione dei pazienti diabetici con pregressa sindrome coronarica acuta. Il trattamento deve essere individualizzato, con particolare attenzione al conseguimento di tutti gli obiettivi generali di prevenzione (alimentazione, esercizio fisico, *target* lipidici e pressori). La scelta dell'eventuale trattamento ipoglicemizzante deve essere attentamente valutata, tenendo conto della funzionalità renale ed epatica, nonché delle condizioni cliniche cardiovascolari (presenza di manifestazioni di insufficienza cardiaca, estensione e gravità della malattia coronarica, coinvolgimento aterosclerotico di altri distretti arteriosi non coronarici). In effetti, la terapia farmacologica ipoglicemizzante deve essere iniziata solo dopo il fallimento delle misure relative allo stile di vita ed all'alimentazione, che spesso, soprattutto nei casi più lievi, sono sufficienti al raggiungimento di un adeguato controllo glicemico.

Il farmaco di prima scelta per l'avvio di una terapia ipoglicemizzante è rappresentato dalla metformina[83]. In caso di mancato raggiungimento di un adeguato controllo metabolico, alla metformina potrà essere associata una sulfanilurea (gliclazide e glimepiride), un'incretina o l'acarbose. I glitazonici, che inducono ritenzione idrosalina, dovrebbero essere presi in considerazione con grande cautela in questo contesto[83].

La terapia insulinica, in genere accettata con difficoltà da gran parte dei pazienti, è da considerare in tutti i casi in cui il controllo metabolico appare difficile, ovvero la malattia diabetica è di lunga durata e con particolare aggressività clinica.

Elementi fondamentali di gestione dell'insufficienza renale

Premesse

1. La nefropatia cronica viene suddivisa in cinque stadi secondo la classificazione proposta dalla National Kidney Foundation (Tabella 13)[88].
2. Una percentuale rilevante (circa il 30%) dei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta presenta una riduzione della funzionalità renale di grado moderato, con un filtrato glomerulare compreso tra 30 e 60 ml/min[89].
3. I pazienti con filtrato glomerulare <30 ml/min presentano una peggiore prognosi intraospedaliera, con una mortalità del 12.2%, che risulta significativamente superiore rispetto ai pazienti con valori di filtrato compresi tra 30 e 60 ml/min (mortalità del 5.5%) e ai pazienti con funzione renale normale (mortalità dell'1.4%)[89].
4. La presenza di valori di filtrato glomerulare <60 ml/min si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari sfavorevoli dopo sindrome coronarica acuta[90].
5. Le linee guida nazionali ed internazionali[43,44,91] sono concordi nel raccomandare la stima del filtrato glomerulare mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in tutti i pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Per questa particolare finalità sono disponibili diversi calcolatori on-line (www.mdrd.com, www.nkdep.nih.gov).
6. La nefropatia cronica (filtrato glomerulare <60 ml/min) si associa alla possibile presenza di anomalie del metabolismo minerale ed osseo, che attualmente sono indicate nella letteratura internazionale come CKD-MBD *(chronic kidney disease-mineral and bone disorder)*[88]. Tale condizione viene definita come la combinazione di[92]:
   - anomalie del metabolismo del calcio (ipocalcemia) e del fosforo (iperfosforemia),
   - anomalie del metabolismo del paratormone (iperparatiroidismo secondario) e della vitamina D (deficit vitaminico),

Tabella 13. Stadi della nefropatia cronica secondo la National Kidney Foundation[88].

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min)
0	GFR normale	≥90
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	≥90
2	Danno renale con riduzione lieve del GFR	60-89
3	Riduzione moderata del GFR	30-59
4	Riduzione severa del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

GFR = velocità di filtrazione glomerulare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

- anomalie del metabolismo osseo (*turnover*, composizione, crescita),
- sviluppo di calcificazioni vascolari arteriose.

Le alterazioni vascolari hanno carattere progressivo ed incidono negativamente sulla prognosi clinica cardiovascolare, favorendo ulteriori eventi cardiovascolari avversi[91-93].

Indicazioni. Tutti i pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta devono essere valutati per la possibile presenza di disfunzione renale. La stima del filtrato glomerulare dovrebbe essere effettuata mediante la formula MDRD, che tiene conto del sesso, dell'età, dell'etnia e dei valori di creatininemia. È anche necessaria una valutazione della proteinuria in quanto la sua presenza modifica in modo sostanziale il profilo di rischio cardiovascolare residuo e di progressione del danno renale. Come esame di *screening* è sufficiente l'esecuzione di un esame chimico-fisico delle urine (*dipstick* urinario), riservando il dosaggio della proteinuria sulle urine delle 24h a casi selezionati. Si sottolinea che anche la presenza un solo "più" al *dipstick* aumenta significativamente il rischio di successivi eventi avversi nei pazienti con malattia coronarica[94].

In caso di valori di filtrato glomerulare <60 ml/min, la valutazione deve essere ripetuta dopo 3 mesi. Se il controllo conferma la presenza di valori <60 ml/min, si dovrà avviare una valutazione complessiva che tenga conto della possibile presenza delle anomalie del metabolismo minerale ed osseo. Sarà quindi opportuno procedere al dosaggio di fosforemia, calcemia, paratormone, vitamina D e ALP. In caso di rilievi anomali si dovrà riferire il paziente ad una valutazione specialistica nefrologica.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, i pazienti con nefropatia cronica e pregressa sindrome coronarica acuta devono essere sottoposti ad incisive misure di prevenzione secondaria. In particolare, come già detto per i pazienti diabetici, i soggetti con malattia renale cronica dovrebbero raggiungere valori di LDL-C <70-80 mg/dl e valori di PA <130/80 mmHg.

ACE-inibitori e sartani possono ridurre la proteinuria e rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale nei pazienti con nefropatia cronica. In questo contesto clinico, tuttavia, durante somministrazione di ACE-inibitori e sartani deve essere eseguito un accurato monitoraggio della creatininemia e della potassiemia, che tende inizialmente ad aumentare (in genere meno del 30%) per poi ritornare nella maggior parte dei pazienti ai valori basali.

Il ruolo della cardiologia riabilitativa

Premesse

La riabilitazione cardiologica rappresenta un "processo multifattoriale, attivo e dinamico che ha il fine di favorire la stabilità clinica, ridurre le disabilità conseguenti alla malattia cardiovascolare e supportare il mantenimento e la ripresa di un ruolo attivo nella società". Questo intervento ha anche il fine di ridurre il rischio di successivi ulteriori eventi cardiovascolari, di migliorare la qualità della vita e di incidere complessivamente in modo positivo sulla sopravvivenza[9]. In questo spirito, le recenti linee guida nazionali di cardiologia riabilitativa[9] integrano il concetto di "recupero della capacità funzionale globale" con quello di "intervento di prevenzione secondaria".

Nel suo insieme la riabilitazione cardiologica è un processo multidisciplinare integrato che si propone come obiettivi di:

1. favorire la stabilizzazione clinica e la riduzione dei sintomi,
2. migliorare la tolleranza allo sforzo e l'autonomia del paziente, favorendo il recupero funzionale e sociale,
3. ridurre le disabilità conseguenti alla malattia,
4. migliorare il profilo di rischio cardiovascolare e lo stile di vita,
5. contrastare la progressione della malattia,
6. migliorare il grado di benessere psico-sociale,
7. ridurre la morbilità e la mortalità promuovendo lo stato di salute.

Questioni cliniche pratiche relative alla cardiologia riabilitativa

Questione clinica 1

Quali pazienti dovrebbero essere avviati ad un ciclo riabilitativo dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. Lo studio ISYDE-2008 sullo stato della cardiologia riabilitativa in Italia[6] ha dimostrato che l'intervento prevalente delle strutture riabilitative italiane è rivolto ai pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca (55.8%), seguono i pazienti con recente sindrome coronarica acuta (24.8%) ed infine i pazienti con scompenso cardiaco (12.5%). I dati sono sostanzialmente equivalenti a quelli dell'indagine del 2001 con un lieve aumento dei pazienti chirurgici (+1%) e degli scompensati (+3%) ed una flessione dei pazienti reduci da una sindrome coronarica acuta (-1.2%).

Nel suo insieme la cardiologia riabilitativa propone un'offerta flessibile di riabilitazione degenziale (degenza ordinaria o day-hospital) ed ambulatoriale. La riabilitazione degenziale è caratterizzata da elevata intensità assistenziale ed elevata intensità riabilitativa. È indirizzata a pazienti complicati, potenzialmente instabili e con rischio medio-alto. Particolare attenzione viene riservata ai soggetti anziani, disabili e complessi.

La riabilitazione ambulatoriale prevede un'elevata intensità riabilitativa e una bassa intensità assistenziale. È indirizzata per lo più a pazienti autonomi, più stabili e con rischio medio-basso.

Per quanto riguarda i pazienti con recente sindrome coronarica acuta, la riabilitazione cardiologica degenziale dovrebbe essere riservata a soggetti con le seguenti caratteristiche:

1. pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione chirurgica,
2. pazienti con decorso ospedaliero complicato per grave disfunzione ventricolare sinistra, aritmie maggiori, evidenza di ischemia residua ed instabilità clinica,
3. pazienti con evidente complessità clinica per la presenza di comorbilità maggiori e/o disabilità,
4. pazienti dimessi precocemente dall'unità di terapia intensiva cardiologica,
5. pazienti con scompenso cardiaco,
6. pazienti con malattia coronarica severa e diffusa non suscettibile di procedure di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea.

Alla riabilitazione cardiologica ambulatoriale dovrebbero essere avviati:

1. pazienti che hanno completato un ciclo di riabilitazione degenziale,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

2. pazienti sottoposti con profilo di rischio intermedio entro 1-3 mesi dall'evento.

Questione clinica 2
Quali pazienti dovrebbero ripetere un ciclo riabilitativo dopo sindrome coronarica acuta?

Indicazioni. La ripetizione del trattamento riabilitativo con cadenza annuale è opportuna nei seguenti casi:
1. pazienti con decorso clinico complicato,
2. pazienti complessi con comorbilità maggiori ed eventuale disabilità,
3. pazienti con profilo di elevato rischio di ricorrenza ischemica.

Conclusioni
La cardiologia riabilitativa rappresenta un efficace trattamento multidisciplinare, individualizzato ed articolato[9] che prevede:
1. ottimizzazione della terapia farmacologica in ambiente protetto,
2. trattamento delle comorbilità,
3. esercizio fisico strutturato,
4. educazione sanitaria,
5. controllo dell'insieme dei fattori di rischio,
6. supporto psicologico.

Tale approccio è consigliabile soprattutto in condizioni di elevato rischio di ricorrenza ischemica.

Appendice 1

Schema alimentare settimanale "prudente" di riferimento da 1800 kcal

Composizione media della dieta:		1800 kcal
	Carboidrati	52%
	Lipidi	29%
	Proteine	19%
	Colesterolo	236 mg
	Acidi grassi polinsaturi/saturi	0.88

Avvertenze per una corretta realizzazione della dieta
- Non debbono essere consumati altri alimenti al di fuori di quelli previsti dalla dieta.
- Gli alimenti indicati nei menù possono essere consumati in qualsiasi momento della giornata; tenga comunque conto che la loro distribuzione nei pasti è stata prevista per darle un equilibrato apporto nutrizionale.
- Per almeno una settimana è consigliabile pesare tutti gli alimenti.
- Il peso degli alimenti è riferito al *peso crudo netto* (cioè alimento pesato già pulito prima della cottura).
- In mancanza di altre indicazioni, gli alimenti possono essere cucinati secondo il proprio gusto: arrosto, ai ferri, al vapore o lessi.
- Si consiglia di consumare poco sale, di condire invece con spezie (pepe, peperoncino, cannella, noce moscata, ecc.) e con erbe aromatiche (origano, basilico, prezzemolo, lauro, maggiorana, ecc.).
- Il caffè si può consumare in qualsiasi momento della giornata, sempre senza zucchero, ma usando il dolcificante. Anche per tutte le altre bevande (tè, latte, spremute di frutta, ecc.) si consiglia di usare il dolcificante, a meno che non ci siano indicazioni diverse.
- Per i seguenti alimenti è consentito l'uso secondo le proprie abitudini: acque minerali, brodo di carne sgrassato, brodo vegetale, brodo di dado, cipolla, aglio, sedano, succo di limone e aceto per condire.
- Non è consentito l'uso di bevande gassate artificiali (coca cola, aranciata, limonata, acqua tonica, ecc.), vini liquorosi (vinsanto, porto, ecc.) e liquori dolci (cherry, brandy, strega, ecc.).

Colazione
- Latte parzialmente scremato 200g, *oppure* yogurt parzialmente scremato 120g, *oppure* yogurt alla frutta 80g, *oppure* una tazza di tè con tre cucchiaini rasi di zucchero.
- Fette biscottate 20g, *oppure* pane 30g.

Spuntino
- Frutta: banane o kaki o mandarini o uva 80g, *oppure* amarene o ananas o fichi o kiwi o mandaranci o mele o pere o prugne 100g, *oppure* ciliege 120g, *oppure* arance o spremuta di arance o lamponi o melone 140g, *oppure* albicocche o fragole o nespole o pesche o pompelmo o spremuta di pompelmo 160g, *oppure* cocomero 300g.

Pranzo
- Pasta o semolino o riso o polenta 90g con pomodori pelati e spezie
  oppure: pasta o riso 70g, con legumi secchi (ceci o fagioli o lenticchie) 40g, o con patate o piselli (freschi o surgelati) 120g, o con verdure quanto basta per un minestrone
  oppure: pasta o riso 70g, con cozze o gamberi o seppie o vongole (freschi o surgelati) 120g, oppure tonno sott'olio sgocciolato bene 45g
- vitellone magro 150g
  oppure: petto di tacchino o coniglio 120g, oppure vitella magra o petto di pollo 180g, oppure prosciutto crudo senza grasso 50g
  oppure: tonno sott'olio sgocciolato bene 75g, oppure baccalà secco o sarde o triglie 130g, oppure alici o cozze o palombo o rombo o sogliola o spigola o trota 200g, oppure calamari o gamberi o merluzzo o polpo o razza o seppie o vongole 220g
  oppure: stracchino 60g, oppure caciottina fresca o fior di latte o mozzarella 70g, oppure ricotta o scamorza affumicata 80g
  oppure: 1 uovo con mozzarella o fior di latte 30g (ma complessivamente non bisogna consumare più di 2 uova alla settimana)
- lattuga 100g
  oppure: agretti o asparagi o bieta o broccoletti o broccoli o carciofi o cardi o cetrioli o cicoria o carote rosse o cavolfiore o cipolle o fagiolini o finocchi o funghi o indivia o melanzane o peperoni o pomodori da insalata o porri o radicchio o sedano o verza o zucca gialla o zucchine 300g, oppure carote o cavolini di Bruxelles o fave o spinaci 200g
  oppure: legumi secchi (ceci o fagioli o lenticchie) 50g, oppure patate o piselli (freschi o surgelati) 200g. Nel caso vengano consumati i legumi, evitare di consumare il pane del pranzo
- pane 60g
- frutta: vedere le sostituzioni dello spuntino.

Cena
Stesso schema del pranzo con l'esclusione del primo piatto.

Condimento per tutta la giornata
3 cucchiai da tavola di olio di oliva e di mais mischiati insieme nella proporzione: 1 di oliva e 2 di mais.

In sostituzione del piatto di pasta e del secondo piatto, si può consumare un *piatto unico* (seguito da sola frutta). In questo caso la quantità del pane del pranzo è aumentare a 100g, mentre quella della cena rimane a 60g.

Il piatto unico può essere composto da:
- fagioli (freschi o surgelati) 100g, patate 150g, tonno sott'olio sgocciolato bene 50g e mozzarella 50g
  oppure: ceci secchi 50g, mozzarella di mucca 50g e 1 uovo
  oppure: insalata con patate 150g, carote 150g, zucchine 150g, mozzarella di mucca 50g e tonno sott'olio sgocciolato bene 50g
  oppure: panzanella con: pane 90g, pomodoro da insalata 150g,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

mozzarella di mucca 50g, 1 uovo, alici salate 4 filetti, olive nere 25g

Volendo si può consumare un *pranzo a base di panino* (seguito da sola frutta). In questo caso la quantità del pane della sera è aumentata a 90g. Il panino può essere composto da:

- pane 80g con prosciutto crudo senza grasso 50g e mozzarella di mucca 50g
  oppure: pane 80g con pomodoro da insalata 150g, mozzarella di mucca 70g e tonno sott'olio sgocciolato bene 50g
  oppure: pane 80g con pomodoro da insalata 150g, mozzarella di mucca 70g e 1 uovo sodo
  oppure: pane 80g con spinaci 100g, mozzarella di mucca 50g e 1 uovo sodo.

Schema dietetico settimanale

Lunedì	Pranzo	pasta al sugo uovo verdura pane frutta	Cena	carne verdura pane frutta
Martedì	Pranzo	risotto al pesce formaggio verdura pane frutta	Cena	pesce verdura pane frutta
Mercoledì	Pranzo	pasta al sugo prosciutto verdura pane frutta	Cena	carne legumi pane frutta
Giovedì	Pranzo	piatto unico frutta	Cena	uovo verdura pane frutta
Venerdì	Pranzo	pasta ai legumi formaggio verdura pane frutta	Cena	pesce verdura pane frutta
Sabato	Pranzo	piatto unico frutta	Cena	carne verdura pane frutta
Domenica	Pranzo	pasta al sugo carne verdura pane frutta	Cena	formaggio legumi pane frutta

Appendice 2

Schema alimentare settimanale "prudente" di riferimento da 1200 kcal

Composizione media della dieta:		1200 kcal
	Carboidrati	53%
	Lipidi	29%
	Proteine	18%
	Colesterolo	196 mg
	Acidi grassi polinsaturi/saturi	0.80

Avvertenze per una corretta realizzazione della dieta

- Non debbono essere consumati altri alimenti al di fuori di quelli previsti dalla dieta.
- Gli alimenti indicati nei menù possono essere consumati in qualsiasi momento della giornata; tenga comunque conto che la loro distribuzione nei pasti è stata prevista per darle un equilibrato apporto nutrizionale.
- Per almeno una settimana è consigliabile pesare tutti gli alimenti.
- Il peso degli alimenti è riferito al *peso crudo netto* (cioè alimento pesato già pulito prima della cottura).
- In mancanza di altre indicazioni, gli alimenti possono essere cucinati secondo il proprio gusto: arrosto, ai ferri, al vapore o lessi.
- Si consiglia di consumare poco sale di condire invece con spezie (pepe, peperoncino, cannella, noce moscata, ecc.) e con erbe aromatiche (origano, basilico, prezzemolo, lauro, maggiorana, ecc.).
- Il caffè si può consumare in qualsiasi momento della giornata, sempre senza zucchero, ma usando il dolcificante. Anche per tutte le altre bevande (tè, latte, spremute di frutta, ecc.) si consiglia di usare il dolcificante, a meno che non ci siano indicazioni diverse.
- Per i seguenti alimenti è consentito l'uso secondo le proprie abitudini: acque minerali, brodo di carne sgrassato, brodo vegetale, brodo di dado, cipolla, aglio, sedano, succo di limone e aceto per condire.
- Non è consentito l'uso di bevande gassate artificiali (coca cola, aranciata, limonata, acqua tonica, ecc.), vini liquorosi (vinsanto, porto, ecc.) e liquori dolci (cherry, brandy, strega, ecc.).

Colazione

- Latte parzialmente scremato 100g, *oppure* yogurt parzialmente scremato 100g, *oppure* yogurt alla frutta 50g, *oppure* una tazza di tè con tre cucchiaini rasi di zucchero.
- Fette biscottate 15g, *oppure* pane 20g.

Spuntino

- Frutta: banane o kaki o mandarini o uva 80g, *oppure* amarene o ananas o fichi o kiwi o mandaranci o mele o pere o prugne 100g, *oppure* ciliege 120g, *oppure* arance o spremuta di arance o lamponi o melone 140g, *oppure* albicocche o fragole o nespole o pesche o pompelmo o spremuta di pompelmo 160g, *oppure* cocomero 300g.

Pranzo

- Pasta o semolino o riso o polenta 50g con pomodori pelati e spezie
  oppure: pasta o riso 30g, con legumi secchi (ceci o fagioli o lenticchie) 20g, o con patate o piselli (freschi o surgelati) 90g, o con verdure quanto basta per un minestrone
  oppure: pasta o riso 50g, con cozze o gamberi o seppie o vongole (freschi o surgelati) 70g, oppure tonno sott'olio sgocciolato bene 45g
- vitellone magro 100g
  oppure: petto di tacchino o coniglio 80g, oppure vitella magra o petto di pollo 120g, oppure prosciutto crudo senza grasso 50g
  oppure: baccalà secco o sarde o triglie 80g, oppure alici o cozze o palombo o rombo o sogliola o spigola o trota 120g, oppure calamari o gamberi o merluzzo o polpo o razza o seppie o vongole 150g, oppure tonno sott'olio sgocciolato bene 45g
  oppure: stracchino 40g, oppure caciottina fresca o fior di latte o mozzarella o ricotta di mucca o scamorza affumicata 60g
  oppure: 1 uovo (ma complessivamente non più di 2 alla settimana) lattuga 100g
  oppure: agretti o asparagi o bieta o broccoletti o broccoli o carciofi o cardi o cetrioli o cicoria o carote rosse o cavolfiore o cipolle o fagiolini o finocchi o funghi o indivia o melanzane o peperoni o pomodori da insalata o porri o radicchio o sedano o verza o zucca gialla o zucchine 200g, oppure carote o cavolini di Bruxelles o fave o spinaci 150g
  oppure: legumi secchi (ceci o fagioli o lenticchie) 50g, oppure patate o piselli (freschi o surgelati) 180g. Nel caso vengano consumati i legumi, evitare di consumare il pane del pranzo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

- pane 50g
- frutta: vedere le sostituzioni dello spuntino.

Cena
Stesso schema del pranzo con l'esclusione del primo piatto.

Condimento per tutta la giornata
2 cucchiai da tavola di olio di oliva e di mais mischiati insieme nella proporzione di: 1 di oliva e 1 di mais.

In sostituzione del piatto di pasta e del secondo piatto, si può consumare un *piatto unico* (seguito da sola frutta). In questo caso la quantità del pane del pranzo è aumentata a 90g, mentre la quantità di pane della cena rimane a 50g.

Il piatto unico può essere composto da:
- patate 150g, pomodori da insalata 150g, tonno sott'olio sgocciolato bene 45g
  oppure: patate 200g , mozzarella di mucca 50g e 4 filetti di alici salate
  oppure: patate 150g, pomodori da insalata 150g e mozzarella di mucca 50g
  oppure: pomodori da insalata 200g, mozzarella di mucca 50g e 1 uovo.

Volendo si può consumare un *pranzo a base di panino* (seguito da sola frutta), aumentando però la quantità del pane della sera a 90g. Il panino può essere composto da:
- pane 80g con pomodoro da insalata 100 e mozzarella di mucca 50g
  oppure: pane 80g con pomodoro da insalata 100g, tonno sott'olio sgocciolato bene 45g
  oppure: pane 80g con spinaci 100g e mozzarella 50g
  oppure: pane 80g con funghi 100g e mozzarella 50g
  oppure: pane 80g con hamburger 80g.

Schema dietetico settimanale

Lunedì	Pranzo	pasta al sugo uovo verdura pane frutta	Cena	carne verdura pane frutta
Martedì	Pranzo	risotto al pesce formaggio verdura pane frutta	Cena	pesce verdura pane frutta
Mercoledì	Pranzo	pasta al sugo prosciutto verdura pane frutta	Cena	carne legumi pane frutta
Giovedì	Pranzo	piatto unico frutta	Cena	uovo verdura pane frutta
Venerdì	Pranzo	pasta ai legumi formaggio verdura pane frutta	Cena	pesce verdura pane frutta
Sabato	Pranzo	piatto unico frutta	Cena	carne verdura pane frutta
Domenica	Pranzo	pasta al sugo carne verdura pane frutta	Cena	formaggio legumi pane frutta

Bibliografia

1. Griffo R, Temporelli PL, Abrignani M, Colivicchi F. I percorsi implementativi di prevenzione secondaria. Documento propositivo a cura della Commissione Congiunta Area Prevenzione ANMCO-GICR. Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 110S-114S.
2. Casella G, Greco C, Maggioni AP, Di Pasquale G. La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? G Ital Cardiol 2006; 7: 176-85.
3. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
4. Chiarella F. Sindromi coronariche acute in Italia: osservazioni dallo studio BLITZ-2. Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 3): 12S-16S.
5. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al, for the GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2005; 149: 67-73.
6. Tramarin R, De Feo S, Ambrosetti M, Griffo R, Maslowsky F, Vaghi P. ISYDE-2008: il survey 2008 sulla cardiologia riabilitativa italiana: una istantanea delle strutture e dei programmi di cardiologia riabilitativa in Italia. Monaldi Arch Chest Dis 2008; 70: 1-5.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. A cura del Comitato per la stesura delle Linee Guida della Società Europea di Ipertensione Arteriosa e della Società Europea di Cardiologia. G Ital Cardiol 2007; 8: 389-479.
8. Quarta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo. G Ital Cardiol 2008; 9: 11-59.
9. Griffo R, Urbinati S, Giannuzzi P, et al. Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari: sommario esecutivo. G Ital Cardiol 2008; 9: 286-97.
10. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet 2002; 360: 2-3.
11. Gillespie F, Orsi GB, Caracci G, et al. Indicatori di performance: Progetto INCA (Indicatori in Cardiologia). Ann Ig 2007; 19: 63-71.
12. Fonarow GC, Gawlinski A, Watson K. In-hospital initiation of cardiovascular protective therapies to improve treatment rates and clinical outcomes: the University of California-Los Angeles, Cardiovascular Hospitalization Atherosclerosis Management Program. Crit Pathw Cardiol 2003; 2: 61-70.
13. Tran CT, Lee DS, Flintoft VF, et al, for the Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team/Canadian Cardiovascular Society; Acute Myocardial Infarction Quality Indicator Panel. CCORT/CCS quality indicators for acute myocardial infarction care. Can J Cardiol 2003; 19: 38-45.
14. Gruppo di Lavoro OSMED. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009 (www.agenziafarmaco.it).
15. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. J Cardiovasc Med 2009; 10: 714-8.
16. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. Circulation 2009; 119: 390-7.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 39: 1349-57.
21. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the 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.
22. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307-16.
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the 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.
24. Decreto del Presidente in qualità di Commissario ad acta; 2 luglio 2009, n. 45. Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori del HGM-CoA reduttasi singoli o in associazione. Boll Uff Reg Lazio 2009; Supplemento Ordinario n. 135 al n. 29.
25. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-60.
26. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). Am J Cardiol 2010; 105: 69-76.
27. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2001; 107: 499-511.
28. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2003-9.
29. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. Mayo Clin Proc 2008; 83: 687-800.
30. Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Cardiologia, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche. G Ital Cardiol 2008; 9: 427-54.
31. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1999; 159: 2004-9.
32. Delibera Giunta Regionale del Lazio n. 232 del 29 marzo 2008.
33. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
34. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.
35. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al, for the PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2293-300.
36. Patrono C. Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug. Am J Med 2001; 110: 62S-65S.
37. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2002; 346: 1800-6.
38. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
39. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2008; 121: 43-9.
40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
41. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 708S-775S.
42. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD005158.
43. Task Force per la Diagnosi e il Trattamento delle Sindromi Coronariche Acute senza Sopraslivellamento del Tratto ST della Società Europea di Cardiologia. Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. G Ital Cardiol 2007; 8: 599-675.
44. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.
45. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 1895-900.
46. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. Catheter Cardiovasc Interv 2009; 73: 1-14.
47. Liu TJ, Jackevicius CA. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. Pharmacotherapy 2010; 30: 275-89.
48. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105: 34-41.
49. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009; 374: 989-97.
50. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J 2006; 27: 647-54.
51. Serebruany V, Cherala G, Williams C, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of "resistance". Am Heart J 2009; 158: 925-32.
52. Alfonso F, Angiolillo DJ. Platelet function assessment to predict outcomes after coronary interventions: hype or hope? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1751-4.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

53. Angiolillo DJ, Alfonso F. Platelet function testing and cardiovascular outcomes: steps forward in identifying the best predictive measure. Thromb Haemost 2007; 98: 707-9.
54. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). Catheter Cardiovasc Interv 2006; 67: 87-112.
55. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-Cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2009; 30: 2769-812.
56. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation 2007; 116: 2923-32.
57. 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.
58. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723-31.
59. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345: 1473-82.
60. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002; 105: 1897-903.
61. Zipes DP, Camm J, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; 114: e385-e484.
62. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
63. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-37.
64. Farre J, Romero J, Rubio JM, Ayala R, Castro-Dorticos J. Amiodarone and "primary" prevention of sudden death: critical review of a decade of clinical trials. Am J Cardiol 1999; 83: 55D-63D.
65. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
66. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.
67. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290: 86-97.
68. Agency for Health Care Policy Research. Smoking cessation clinical practice guideline. JAMA 1996; 275: 1270-80.
69. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, May 2008.
70. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005; 95: 976-8.
71. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. Am J Med 2006; 119: 1080-7.
72. Ockene I, Salmoirago-Blotcher E. Varenicline for smoking cessation in patients with coronary heart disease. Circulation 2010; 121: 188-90.
73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005; 366: 1640-9.
74. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1925-32.
75. Giada F, Biffi A, Agostoni P, et al. Documento di Consenso della Task Force Multisocietaria. La prescrizione dell'esercizio fisico in ambito cardiologico. G Ital Cardiol 2007; 8: 681-731.
76. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 682-92.
77. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V. Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. Am Heart J 2001; 142: 1041-6.
78. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
79. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31: 1473-8.
80. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397-405.
81. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Circulation 2009; 119: 351-7.
82. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 1): S13-S61.
83. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.131.110.169 Thu, 18 Apr 2024, 20:47:06

rithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
84. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10-6.
85. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, for the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in PROactive Study(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.
86. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al, for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-35.
87. Frye RL, August P, Brooks MM, et al, for the BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503-15.
88. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-S266.
89. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al, for the GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2003; 89: 1003-8.
90. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.
91. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Developed in collaboration with the National Kidney Foundation. Circulation 2006; 114: 1083-7.
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD–MBD). Kidney Int Suppl 2009; (113): S1-S130.
93. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. Kidney Int 2009; 75: 890-7.
94. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. BMJ 2006 ;332: 1426-31.