- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida?

Gianni Casella[1], Cesare Greco[2], Aldo P. Maggioni[3], Giuseppe Di Pasquale[1]

[1]U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, [2]U.O. di Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma, [3]Centro Studi ANMCO, Firenze

Key words:
Acute coronary syndromes; Guidelines; Prevention; Therapy.

Heart diseases are the leading cause of death and morbidity in western countries and among them acute coronary artery diseases result to be the major contributor. During the last few decades a lot of energy has been mostly applied to the acute phase of non-ST-elevation acute coronary syndromes (ACS), where cardiac events concentrate. In fact a timely risk stratification along with an early aggressive invasive strategy and very powerful antithrombotic treatment have profoundly improved the in-hospital prognosis of such patients. Such a strong emphasis on the acute phase of ACS could have limited the interest in the equally important post-discharge therapies. However, several studies have demonstrated that different preventive treatments (aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins and clopidogrel) could substantially reduce the long-term mortality and morbidity of such patients. Therefore, current guidelines emphasize the role of aggressive secondary preventive treatments after ACS. However, a strong discrepancy between the indications of the guidelines and their application in the real world arises day by day. Such a discrepancy could be due to errors of omission or therapeutic paradoxes. Since patients with ACS are a subgroup of subjects where secondary preventive measures could be useful and cost-effective, cardiologists should not limit their attention to the acute phase of the disease but should eagerly concentrate their efforts on an aggressive secondary preventive treatment as well. Pursuing such a task could extend and magnify the benefits obtained with acute treatment of ACS and significantly improve the outcomes of such patients. Therefore, the role of the Scientific Societies is to improve the application of guidelines and the utilization of all evidence-based treatments even in such post-discharge phase.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 176-185)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 29 novembre 2005; nuova stesura il 14 dicembre 2005; accettato il 19 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianni Casella

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo B. Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail: gcas@fastmail.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rimangono la causa principale di morte e morbilità nel mondo occidentale e tra di esse la cardiopatia ischemica, nelle sue manifestazioni acute, ne è la maggior responsabile[1]. Gli ultimi decenni hanno visto importanti evoluzioni nella comprensione della fisiopatologia e nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (IMA) e delle sindromi coronariche acute (SCA), soprattutto nelle loro fasi iniziali[2,3]. Infatti il maggior ricorso alla riperfusione ed il miglior utilizzo delle strategie di rete hanno consentito un netto miglioramento del trattamento dell'IMA con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI)[4]. Anche le SCA senza sopraslivellamento del tratto ST hanno vissuto un'analoga evoluzione. Questo è avvenuto nonostante la gestione di questa patologia rimanga difficile per la sua maggior ambiguità diagnostica, le numerose comorbilità della popolazione affetta, la più estesa malattia coronarica e, forse, per la sensazione comune a molti di dover affrontare una forma meno "grave" dell'infarto. Purtroppo questa percezione si trasforma rapidamente in un'illusione, mortificata dalla prognosi a lungo termine altrettanto, se non più severa, dello STEMI[5,6].

Negli ultimi decenni la gran parte delle energie sono state investite nella fase iniziale delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, dove maggiormente si concentrano gli eventi. Infatti il ricorso ad una rapida stratificazione di rischio, ad un'aggressiva strategia invasiva precoce e ad un'efficace terapia antitrombotica ha nettamente migliorato la prognosi ospedaliera di questi pazienti[5,6]. Questa forte enfasi sulla fase iniziale delle SCA ha finito per ridurre l'attenzione nei confronti della non meno importante prevenzione secondaria, che inizia fin dal momento della dimissione. Numerosi studi hanno dimostrato come molteplici trattamenti preventivi riducano in modo sostanziale la mortalità e la morbi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

lità dei pazienti con cardiopatia ischemica acuta e cronica[7]. Questi farmaci, tra i quali ricordiamo gli antiaggreganti piastrinici, le statine, i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli inibitori recettoriali dell'angiotensina e gli acidi grassi omega-3 non solo possono migliorare la prognosi e la qualità della vita quando somministrati singolarmente, ma ancor di più possono fare quando utilizzati in combinazione[8]. Purtroppo, nonostante i chiari ed inequivocabili benefici di queste terapie, nel mondo reale assistiamo ad un consistente sottoutilizzo dei trattamenti farmacologici focalizzati alla prevenzione secondaria[9].

Lo scopo di questa revisione è pertanto quello di esaminare i benefici della prevenzione secondaria nei pazienti con SCA, valutarne l'applicazione ed i limiti nel mondo reale.

La prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta

Betabloccanti

Studi ormai storici hanno dimostrato come i betabloccanti siano particolarmente efficaci nella fase ospedaliera dell'IMA o delle SCA. Non meno documentata è la loro efficacia nella prevenzione secondaria dove il beneficio è particolarmente evidente nei soggetti ad alto rischio od in quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, sia essa rappresentata dall'angioplastica coronarica (PCI) o dal bypass aortocoronarico[10].

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Analogamente, fin dagli anni '90, gli ACE-inibitori hanno mostrato una notevole efficacia nei pazienti ad alto rischio, con disfunzione ventricolare sinistra post-IMA; oggi questi effetti sono stati estesi anche a soggetti con un profilo di rischio meno complesso[11]. Nello studio HOPE, ad esempio, il ramipril ha ridotto significativamente l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto e ictus nei soggetti senza precedenti eventi cardiaci, ma ad elevato rischio cardiovascolare[12]. Lo studio EUROPA ha esteso questi benefici anche ai soggetti con coronaropatia stabile, privi di scompenso, trattati con il perindopril[13]. Anche in questi casi il rapporto costo-beneficio è favorevole e basta trattare 50 pazienti per 4 anni per evitare un evento cardiovascolare. Di recente lo studio PEACE, il quale ha però studiato una popolazione di pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello degli studi HOPE ed EUROPA, non ha confermato una sostanziale superiorità degli ACE-inibitori rispetto al placebo, ma solo una tendenza ad un loro effetto positivo[14].

Statine e acidi grassi omega-3

Nei pazienti con cardiopatia ischemica le statine accanto agli effetti benefici sul metabolismo lipidico esercitano un'azione favorevole sull'adesione piastrinica, la trombosi, la funzione endoteliale, l'infiammazione e la stabilità della placca. Questi fattori sono molto importanti per ridurre la vulnerabilità del paziente e della placca stessa[15,16]. Recentemente i ben noti benefici delle statine evidenziati nella cardiopatia ischemica stabile sono stati estesi anche alle SCA, dove lo studio PROVE-IT ha dimostrato uno stretto rapporto tra un trattamento precoce con statine e la riduzione degli eventi[17]. Altri studi hanno esteso queste evidenze anche a pazienti in una fase meno acuta della patologia. Lo studio HPS, ad esempio, ha evidenziato un netto beneficio delle statine nei pazienti stabili con patologia coronarica o vasculopatia ad alto rischio[18].

Anche altri farmaci con effetti sul metabolismo lipidico possono essere favorevoli. La somministrazione degli acidi grassi omega-3 determina non solo una riduzione dei trigliceridi, ma può avere anche importanti effetti cardioprotettivi (riduzione delle aritmie ventricolari, ridotta infiammazione, ecc.). Nel GISSI-Prevenzione gli acidi grassi omega-3 hanno dimostrato una netta riduzione della mortalità, in particolare di quella cardiaca o cardiovascolare, rispetto ai controlli[19].

Aspirina e clopidogrel

È noto che, nei pazienti in grado di tollerarla, l'aspirina determina una riduzione del 25% della morte cardiovascolare, del reinfarto e dell'ictus quando somministrata dopo un evento coronarico acuto[20]. Per questo il farmaco è oggi un trattamento obbligatorio per tutti i pazienti con SCA[4-6]. Lo studio CAPRIE, il quale ha confrontato l'aspirina con il clopidogrel in quasi 20 000 pazienti ad alto rischio vascolare, ha evidenziato una riduzione modesta, debolmente significativa (riduzione del rischio assoluto: 0.51%, riduzione del rischio relativo: 8.7%, $p = 0.043$) degli eventi vascolari quando il clopidogrel viene confrontato con l'aspirina[21]. Grazie a questo ampio studio il clopidogrel è oggi una valida alternativa all'aspirina per i pazienti con controindicazioni all'utilizzo di quest'ultima. Accanto a queste osservazioni vale la pena ricordare che gli antiaggreganti sono particolarmente utili dopo una SCA non solo per i loro stretti rapporti con i più fini meccanismi fisiopatologici di questa sindrome, ma anche perché rappresentano la classe di farmaci dove è stata dimostrata per prima una forte sinergia tra molecole con diversi meccanismi d'azione. Infatti un blocco più completo dell'aggregazione piastrinica, ottenuto con l'associazione tra aspirina e clopidogrel, determina un'ulteriore riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari rispetto alla sola terapia con aspirina[22]. Lo studio CURE ha valutato l'efficacia e la sicurezza di associare il clopidogrel (carico di 300 mg *per os* seguito da 75 mg/die) all'aspirina nel trattamento a lungo termine delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST. In questo studio la combinazione dell'aspirina con il clopidogrel ha determinato una riduzione dell'obiettivo primario combinato (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus) del 20% rispetto alla sola aspirina nella po-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

polazione complessiva e del 27% nei soggetti con TIMI risk score elevato. Questo beneficio, presente già poche ore dopo la randomizzazione, si mantiene immutato durante i 12 mesi di trattamento (Figura 1)[22]. Inoltre la stessa terapia combinata con aspirina e clopidogrel (o ticlopidina) per almeno 1 mese dopo PCI con impianto di stent previene la trombosi dello stent ed altre complicanze periprocedurali e rappresenta oggi lo standard terapeutico in questo contesto[23-25]. Questo trattamento è esteso a 6-12 mesi dopo la PCI quando viene impiantato uno stent medicato per la sua più lenta endotelizzazione[25]. Di recente lo studio CREDO ha esteso i benefici di una terapia combinata con clopidogrel ed aspirina prolungata per 1 anno dopo PCI ai pazienti trattati con PCI e stent convenzionale[26].

Sulla scorta di questi studi randomizzati, betabloccanti, ACE-inibitori, statine, aspirina e clopidogrel sono diventati un patrimonio terapeutico essenziale nei soggetti con SCA e vengono giustamente definiti come "evidence-based treatments" per sottolinearne il forte razionale[27]. È interessante domandarsi se i benefici dei singoli farmaci possano essere a sua volta amplificati dalla loro combinazione, come già accade per la terapia antiaggregante. Questo sinergismo è stato dimostrato da alcuni studi recenti. Mukherjee et al.[8] hanno analizzato la prescrizione di alcuni trattamenti basati sull'evidenza (betabloccanti, antiaggreganti, ACE-inibitori ed ipolipemizzanti) alla dimissione in 1358 pazienti con SCA. Per meglio comprendere il valore dell'associazione tra le varie classi di farmaci, gli autori hanno creato ed applicato in questa popolazione un punteggio composito di appropriatezza il quale teneva conto del rapporto tra il numero di farmaci utilizzati e quello delle terapie "evidence-based" potenzialmente indicate nel singolo caso. In questo studio è stato chiaramente dimostrato che maggiore è il numero di trattamenti "evidence-based" utilizzati, minore è la mortalità a distanza, esattamente l'opposto accade quando queste misure non sono applicate (Figura 2). Questo fenomeno, come vedremo più avanti, è del tutto sovrapponibile a quello documentato per la fase ospedaliera delle SCA dal registro CRUSADE, dove si dimostra che gli eventi sono minori quando il grado di aderenza alle linee guida è maggiore.

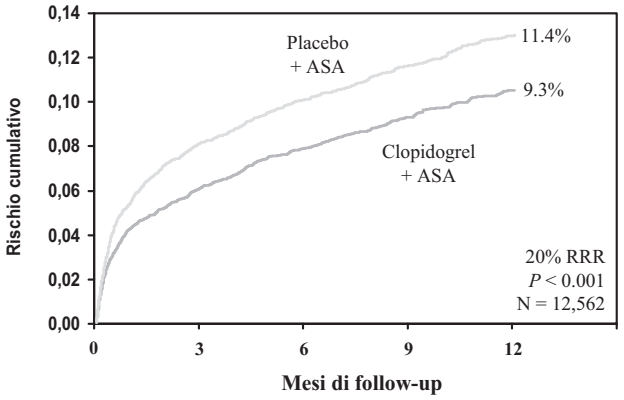

Figura 1. *Risultati del trattamento con aspirina (ASA) e clopidogrel rispetto ad ASA e placebo nei pazienti con sindrome coronarica acuta. RRR = riduzione del rischio relativo. Da Yusuf et al.[22], modificata.*

La prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta: dalle linee guida alla pratica

Oggi le linee guida sono utilizzate dalle principali Società Scientifiche per diffondere nella comunità cardiologica le migliori strategie diagnostiche e terapeutiche nelle diverse patologie[4-6]. Le linee guida traggono le loro indicazioni dagli studi randomizzati, i quali forniscono l'evidenza scientifica a questo od a quel trattamento (o strategia terapeutica). Dal momento che nella pratica quotidiana il nostro primo obiettivo è quello di

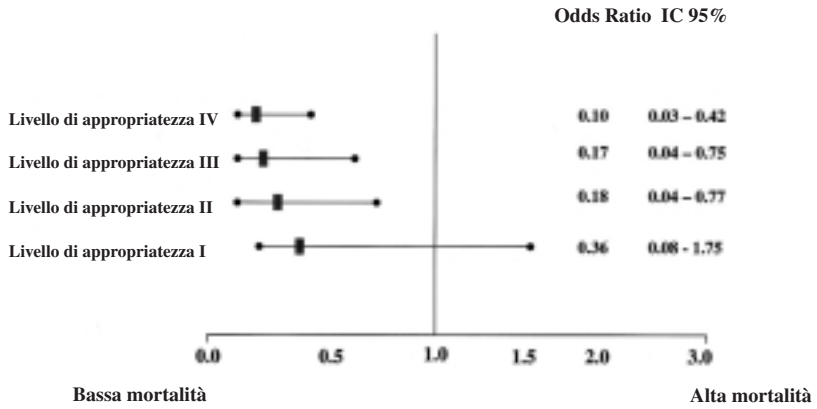

Figura 2. *Effetti della combinazione di diversi trattamenti "evidence-based" sulla mortalità a 6 mesi nei pazienti con sindrome coronarica acuta. I livelli di appropriatezza (da I a IV) sono confrontati con il livello 0 (inutilizzo di una qualsiasi delle terapie consigliate) e mostrano un gradiente continuo di beneficio sulla sopravvivenza con l'incrementare dell'appropriatezza. Il livello I equivale all'utilizzo di un solo farmaco "evidence-based" dei quattro potenzialmente indicati, il livello II all'uso di due farmaci, il III a tre farmaci dei quattro indicati ed il IV all'utilizzo di tutti i quattro trattamenti raccomandati. IC = intervallo di confidenza. Da Mukherjee et al.[8], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

somministrare al paziente ideale tutti i trattamenti "evidence-based" consigliati, le Società Scientifiche hanno estrapolato dalle linee guida alcuni punti fondamentali considerati come standard terapeutici inderogabili nei diversi momenti assistenziali (al momento del ricovero, alla dimissione, ecc.) (Tabella 1)[28,29]. Purtroppo questi concetti e la stessa applicazione delle linee guida trovano una notevole resistenza nel mondo reale[30,31]. Uno dei fattori che possono limitarne l'applicazione è sicuramente rappresentato dalla forte discrepanza tra gli studi randomizzati, da cui vengono ricavate le linee guida, e la pratica quotidiana. I primi infatti sembrano a volte rappresentare una "realtà virtuale" vista l'elevata preselezione dei soggetti arruolati, la loro minore mortalità, le diverse competenze e risorse dei medici e dei centri coinvolti nella ricerca scientifica rispetto a quelli che normalmente svolgono attività clinica (Figura 3). Non a caso molti gruppi di pazienti, come le donne, gli anziani, i diabetici o i soggetti con insufficienza renale, sono poco rappresentati od esclusi dagli studi randomizzati. Nei registri GRACE o nell'Euro Heart Survey ACS, effettuati in pazienti con SCA del mondo reale, vi sono soggetti più anziani, la presentazione clinica è più grave e maggiori sono le comorbilità rispetto ai pazienti arruolati nei contemporanei studi randomizzati ASSENT-2, ASSENT-3, ESSENCE e TIMI-11B. Questo non toglie che i trattamenti "evidence-based" siano meno efficaci nel mondo reale. Anzi, dal momento che il profilo di rischio di questi pazienti è di solito più elevato i benefici potrebbero essere anche maggiori. Nello STEMI, ad esempio, i registri tedeschi MITRA/MIR hanno mostrato un graduale processo di miglioramento dell'aderenza alle linee guida nell'arco di alcuni anni cui è corrisposto un analogo miglioramento della prognosi[32]. Pertanto l'applicazione delle linee guida nella fase acuta, ma anche cronica, delle SCA può risparmiare decine di migliaia di vite o di eventi ogni anno ad un costo nettamente inferiore a quello richiesto dallo sviluppo di nuovi presidi terapeutici[33].

Di fronte a queste evidenze ci chiediamo come mai anche nei contesti più virtuosi persistano resistenze all'applicazione delle linee guida. La risposta è difficile e numerose sono le ipotesi. Se è difficile pensare che qualcuno possa ritenere le raccomandazioni poco credibili, è più facile supporre che i trattamenti consigliati dalle linee guida non siano semplicemente disponibili (il caso dei laboratori di emodinamica nella fase acuta della SCA) o siano ritenuti troppo costosi. In molti casi invece è possibile che la loro inosservanza sia legata ad un'erronea stratificazione di rischio che confonde il successivo ricorso a procedure o trattamenti[30].

Tabella 1. Indicatori di qualità per le sindromi coronariche acute nei diversi momenti assistenziali.

In ospedale	Alla dimissione
ECG entro 10 min dall'arrivo in DEU	Aspirina
Aspirina < 24 ore	Betabloccanti
Betabloccanti < 24 ore	ACE-inibitori
Terapia di riperfusione (STEMI):	(FE < 40%, scompenso, ipertensione o diabete)
fibrinolisi, tempo porta-farmaco < 30 min	Statine
PCI, tempo porta-pallone < 120 min	(LDL > 130 mg/dl)
Eparina (NSTEMI)	Clopidogrel (NSTEMI)
Inibitori IIb/IIIa (NSTEMI)	Sospensione del fumo
Clopidogrel (NSTEMI)	Riabilitazione cardiologica
Strategia invasiva (NSTEMI)	

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; DEU = Dipartimento di Emergenza-Urgenza; ECG = elettrocardiogramma; FE = frazione di eiezione; LDL = lipoproteine a bassa densità; NSTEMI = infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI = angioplastica coronarica; STEMI = infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Da Califf et al.[29], modificata.

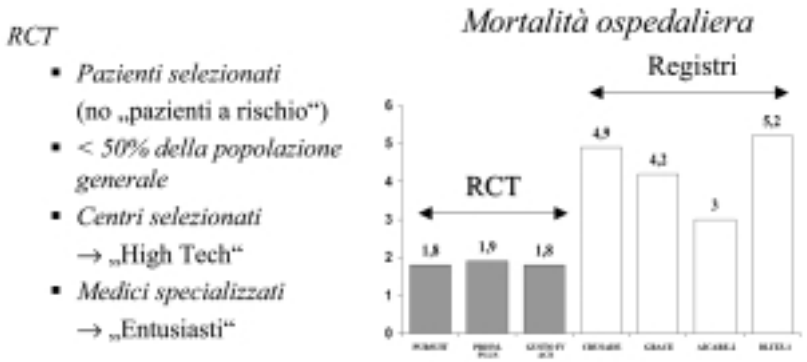

Figura 3. *Principali differenze tra gli studi di registro e quelli randomizzati (RCT).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

Il nostro approccio alla prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: errori di omissione e paradossi terapeutici

Gli studi di registro rappresentano un ottimo strumento per fotografare la realtà quotidiana e di conseguenza il grado di applicazione delle linee guida. Numerose Società Scientifiche in Europa ed oltreoceano hanno effettuato negli ultimi anni molteplici studi di registro (OASIS, ENACT, PRAIS-UK, GRACE e Euro Heart Survey ACS, per citare solo i più noti) per meglio valutare la gestione delle SCA nel mondo reale. Anche la Cardiologia italiana ha seguito il medesimo percorso ed oggi sono disponibili numerosi studi che ci offrono una fotografia puntuale, corretta ed aggiornata della nostra realtà (Tabella 2)[30,34-37].

Tra questi studi ricordiamo il registro BLITZ-1 che ha arruolato tutti i pazienti con IMA (con [STEMI] o senza sopraslivellamento del tratto ST [NSTEMI]) ricoverati nell'arco di 2 settimane nell'87% delle unità di terapia intensiva coronarica italiane nel 2001, il ROSAI-2 che ha osservato per 8 settimane la gestione delle SCA in 76 unità di terapia intensiva coronarica del Centro-Nord Italia, e il BLITZ-2 che ha compiuto una rilevazione della gestione delle SCA per 4 settimane nella maggior parte delle cardiologie italiane[34-36]. A questi registri nazionali si aggiungono alcune esperienze locali, quali lo studio AI-CARE2 il quale ha arruolato tutti i pazienti con SCA ricoverati nell'arco di 8 settimane nelle cardiologie dell'Emilia-Romagna nel 2000[37]. Grazie a questi registri possiamo tentare un'analisi di quanto in Italia la pratica clinica si discosti dalle linee guida relativamente all'impiego dei trattamenti "evidence-based" al momento della dimissione delle SCA.

Sottoutilizzo dei trattamenti

La letteratura medica abbonda di esempi di sottoutilizzo di trattamenti o procedure potenzialmente salvavita[9,38-40]. L'analisi dei dati riferiti alla dimissione dei pazienti con SCA seguiti nel registro CRUSADE evidenzia come, rispetto ai Centri di eccellenza, quelli meno qualificati ricorrano più raramente alla prescrizione di aspirina (94 vs 82%), betabloccanti (89 vs 69%), ACE-inibitori (68 vs 49%), statine (81 vs 64%) e clopidogrel (60 vs 36%)[41]. Una recente analisi del registro NRMI, che ha coinvolto circa 200 000 pazienti con SCA (con o senza sopraslivellamento del tratto ST) osservati tra il 2000 ed il 2002, offre spunti molto interessanti di riflessione[42]. Pur a fronte di una simile mortalità ospedaliera (12.5% per i pazienti con NSTEMI e 14.3% per quelli con STEMI), i pazienti con NSTEMI hanno dal 20 al 40% di probabilità in meno di essere trattati con aspirina, betabloccanti, ACE-inibitori e statine o di ricevere programmi di modifica delle loro abitudini comportamentali (sospensione del fumo, dieta, ecc.) rispetto ai soggetti con STEMI[42]. Questa disparità è evidente sia durante la degenza che alla dimissione. Una corretta misura di questi atteggiamenti terapeutici ed il loro grado di adeguatezza rispetto alle raccomandazioni può essere standardizzato. Infatti la società cardiologica canadese, operante in un sistema sanitario assistenziale molto simile al nostro e di solito molto attenta all'analisi della qualità dei trattamenti, ha valutato attentamente i fattori che possono interferire con la qualità delle cure e con i risultati dei pazienti con IMA. Successivamente ha identificato alcuni standard terapeutici sia per la fase ospedaliera che per il post-dimissione cui il trattamento di questi pazienti dovrebbe tendere per garantire una qualità di cura elevata[28]. In Italia, quando i trattamenti prescritti alla dimissione per SCA (prevalentemente STEMI nel BLITZ-1 e NSTEMI nel BLITZ-2) sono confrontati con questi standard di qualità, si osserva che il grado di aderenza è buono per l'aspirina, ma è decisamente insufficiente per statine, betabloccanti ed ACE-inibitori (Tabella 3)[28,34-36].

Paradossi terapeutici

Un altro aspetto fondamentale è rappresentato dalla relazione inversa tra il profilo di rischio dei pazienti e l'entità dei trattamenti[43-45]. In poche parole i pazienti con la peggior presentazione clinica sono spesso trattati inadeguatamente. Questo atteggiamento paradossale emerge già nella fase acuta delle SCA dove ad esempio l'esecuzione di una coronarografia entro 48 h dall'esordio dei sintomi è cruciale per la corretta gestione dei pazienti ad alto rischio[5,6]. Proprio in questi casi lo studio CRUSADE evidenzia che la coronarografia precoce è più facile che sia eseguita nei pazienti a basso rischio, dove minore ne è la necessità. La realtà italiana nelle SCA non è diversa[34,36]. Lo studio BLITZ-2 conferma che gli eventi sono più frequenti nei pazienti con TIMI risk score più elevato, i quali invece ricevono più

Tabella 2. Principali studi di registro effettuati nelle sindromi coronariche acute (SCA) in Italia.

Registro	N. pazienti	N Centri	Sede	Caratteristiche	Durata follow-up (mesi)
AI-CARE2[37], 2000	1074	24	UTIC-Cardiologia	54% SCA non ST elevato	6
BLITZ-1[34], 2001	1959	296	UTIC	30% SCA non ST elevato	1
ROSAI-2[35], 2002	1581	76	UTIC	100% SCA non ST elevato	1
BLITZ-2[36], 2003	1888	275	UTIC-Cardiologia	100% SCA non ST elevato	1

UTIC = unità di terapia intensiva coronarica. Da Savonitto e Klugmann[30], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

Tabella 3. Aderenza agli standard di qualità CCORT/CCS al momento della dimissione delle sindromi coronariche acute nei principali registri italiani.

Trattamento	BLITZ-1[34]	ROSAI-2[35]	BLITZ-2[36]	Obiettivo minimo nel candidato ideale (standard di qualità CCORT/CCS)[28]
Aspirina	84%	95%	80%	≥ 90%
Betabloccanti	61%	63%	59%	≥ 85%
ACE-inibitori	68%	53%	60%	≥ 85%
Statine	49%	50%	61%	≥ 70%
Clopidogrel	5%	25%	28%	–

Gli standard di qualità CCORT/CCS, elaborati dalla società canadese di cardiologia, rappresentano la percentuale minima di pazienti ideali che dovrebbero ricevere il trattamento raccomandato. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

raramente la coronarografia, la PCI e la somministrazione degli inibitori del recettore IIb/IIIa rispetto ai soggetti a basso rischio[36]. Lo stesso accade per le donne, i diabetici, gli anziani[46].

Il registro ROSAI-2 mostra come questa disparità di trattamento coinvolga anche la terapia antiaggregante[35]. Nei pazienti anziani, per esempio, l'impiego di clopidogrel appare significativamente inferiore rispetto a quello osservato nei più giovani (22.1 vs 29.5%)[47]. Se da una parte è estremamente positivo che i pazienti con SCA sottoposti nella fase acuta a rivascolarizzazione abbiano una prognosi migliore rispetto ai soggetti trattati conservativamente, è paradossale notare che proprio i pazienti trattati con PCI siano anche quelli che ricevono più facilmente i trattamenti di prevenzione secondaria[48-50]. Questo dato emerge chiaramente dall'analisi del registro francese PREVENIR dove l'utilizzo di statine, aspirina e betabloccanti 6 mesi dopo la dimissione è significativamente più elevato nei soggetti trattati con PCI durante la degenza rispetto a quelli non rivascolarizzati (Tabella 4)[49]. Lo stesso dato è confermato dal registro ENACT[50]. Nel CRUSADE poi l'uso della doppia antiaggregazione alla dimissione è prassi consolidata per i pazienti sottoposti a PCI, mentre è meno frequente nei soggetti trattati conservativamente o sottoposti a bypass aortocoronarico. Si aggiunga che più di un terzo dei pazienti con SCA trattati con PCI in questo registro non hanno ricevuto il clopidogrel con la dose carico corretta[41].

Tabella 4. Trattamenti "evidence-based" assunti a 6 mesi dal ricovero per sindrome coronarica acuta in relazione alla strategia terapeutica seguita durante il ricovero. Risultati del registro PREVENIR.

Trattamento	PTCA (n=630)	Terapia medica (n=610)	p
Aspirina	92%	82%	< 0.001
Betabloccanti	72%	63%	< 0.003
ACE-inibitori	41%	44%	NS
Statine	52%	38%	< 0.001
Altri antiaggreganti	10%	6%	< 0.02

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina. Da Danchin et al.[49], modificata.

Accanto a queste esperienze straniere, il BLITZ-2 se da una parte conferma l'ampia prescrizione di un trattamento antiaggregante (88%) al momento della dimissione, dall'altra evidenzia invece una netta disparità di trattamento tra i pazienti sottoposti a PCI e quelli trattati conservativamente. Nel primo caso la combinazione tra aspirina ed una tienopiridina (62% dei casi clopidogrel, 25% ticlopidina) è stata utilizzata nella maggioranza dei pazienti, mentre meno del 40% (24% clopidogrel, 14% ticlopidina) dei soggetti trattati conservativamente la riceveva[36]. Questo è avvenuto nonostante l'indicazione ad un trattamento antiaggregante combinato in cronico sia indipendente dalla strategia terapeutica perseguita[4,6].

Tuttavia, anche quando le terapie vengono prescritte regolarmente, vi possono essere altri problemi legati ad una scarsa compliance del paziente od alla loro inappropriata sospensione. È emblematico l'alto rischio di eventi legato all'intempestiva sospensione degli antiaggreganti per la ridotta aderenza alla terapia del paziente o per l'esecuzione di interventi chirurgici minori, a basso rischio emorragico. Questo dato è ben evidente sia nei soggetti trattati conservativamente che nei pazienti sottoposti a PCI[51,52].

Da queste valutazioni emerge una situazione poco confortante. Eppure i dati a disposizione sono concordi nel sostenere che aumentando il livello di adesione alle linee guida è possibile ottenere una progressiva e costante riduzione della mortalità e della morbilità. Nel CRUSADE, ad esempio, ad ogni incremento del 10% dell'aderenza alle linee guida corrisponde una riduzione della mortalità ospedaliera dell'11% (Figura 4)[41]. Si aggiunga che Peterson et al.[44] hanno dimostrato una riduzione della mortalità ospedaliera del 40% nei pazienti con IMA trattati negli ospedali che aderiscono strettamente alle linee guida rispetto agli ospedali che non vi aderiscono o lo fanno assai poco.

Come implementare l'aderenza alle linee guida

Con questi presupposti è auspicabile che una più attenta e diffusa applicazione delle linee guida nelle SCA rappresenti uno degli obiettivi principali della pratica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

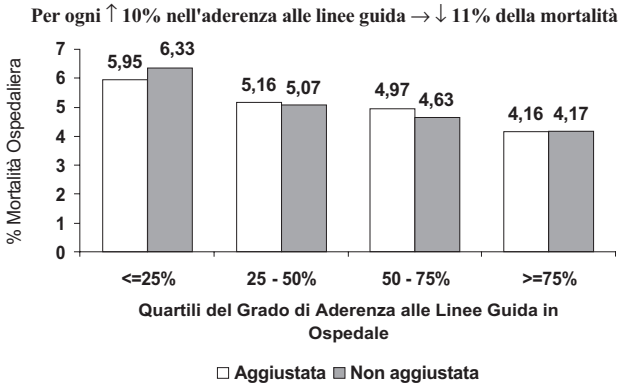

Figura 4. *Relazione tra il grado di aderenza alle linee guida e la mortalità nelle sindromi coronariche acute. Risultati del registro CRUSADE. Da Peterson et al.[44], modificata.*

clinica cardiologica, visti gli importanti benefici clinici che ne conseguono[53]. Tuttavia l'applicazione delle linee guida, come abbiamo già visto, è ardua e complessa. Sicuramente la loro semplice stesura e pubblicazione da parte delle Società Scientifiche non è sufficiente ad assicurarne l'applicazione e costituisce un processo con scarsa penetrazione nella realtà clinica (Figura 5).

Figura 5. *Rapporto costo-efficacia dei diversi metodi educativi nel processo di miglioramento della qualità delle cure. Si noti come la semplice stesura delle linee guida abbia una scarsa efficacia nel modificare il processo di miglioramento*

Questa consapevolezza ha fatto sì che negli ultimi anni sia stata sviluppata un'ampia serie di programmi di implementazione delle linee guida (CHAMP, Get With The Guidelines, GAP, KPNC) negli Stati Uniti ed in Europa (Tabella 5)[41,42,48,54]. Questi programmi cercano di favorire il massimo grado di applicazione delle linee guida attraverso capillari campagne informative coinvolgenti tutti gli attori, medici e non medici, del processo di cura. Essi ricorrono a diversi ausili tecnici (protocolli condivisi, algoritmi, sistemi multimediali, ecc.) per favorirne l'applicazione ed utilizzano accurate valutazioni degli obiettivi clinici e terapeutici ottenuti. Esse inoltre forniscono un continuo *feedback* ai ricercatori della loro attività. Nei Centri dove questi programmi sono stati applicati, è stato osservato un netto miglioramento dell'aderenza alle linee guida accompagnato da un sostanziale incremento della qualità delle cure e della prognosi (Tabelle 6 e 7)[29,33,54,55]. Con i medesimi obiettivi già da anni l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha organizzato varie iniziative nell'ambito delle SCA. A partire dalla seconda Consensus Conference sull'IMA[56], organizzata sotto l'egida della Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) ed in collaborazione con la Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) nel 2004, all'attuale Campagna Educazionale Nazionale sulle reti intra- ed extraospedaliere per la gestione dell'emergenza coronarica coinvolgente, attraverso varie manifestazioni regionali, tutti i cardiologi italiani ed i decisori pubblici fino ai progetti formativi in corso inerenti alla competenza clinica del cardiologo dell'unità di terapia intensiva coronarica. Non ultimo un ambizioso studio, l'IN-ACS Outcome, realizzato in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo di valutare l'epidemiologia, i trattamenti ed i risultati dei pazienti con SCA in Italia (Tabella 8). A questo progetto seguirà l'istituzione di un registro permanente IN-ACS, il cui obiettivo è quello di monitorare i processi di cura nelle SCA sul territorio nazionale, valutare l'implementazione delle linee guida ed attuare processi di miglioramento.

Tabella 5. Caratteristiche dei principali registri osservazionali e dei programmi di miglioramento della qualità sulle sindromi coronariche acute (SCA).

	NRMI-4[42]	GWTG[54]	GRACE[48]	CRUSADE[41]	IN-ACS Outcome
Focus sulla fase acuta	Sì	No	Sì	Sì	Sì
Spettro delle SCA studiate	NSTEMI	UA, NSTEMI, STEMI	UA, NSTEMI	UA, NSTEMI	UA, NSTEMI, STEMI
Internazionale	No	No	Sì	No	No
Follow-up post-dimissione	No	No	Sì	No	Sì
Incoraggia la multidisciplinarità	+	+++	+	+++	+
Focus sull'aderenza alle linee guida	+	+++	+	+++	++
Feedback ai ricercatori	+++	+++	+++	+++	++

NSTEMI = infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST; UA = angina instabile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

Tabella 6. Trattamenti prescritti al momento della dimissione dall'ospedale e ad 1 anno di distanza prima e dopo l'implementazione del programma CHAMP.

Terapia	Pre-CHAMP		Post-CHAMP	
	Alla dimissione	Dopo 1 anno	Alla dimissione	Dopo 1 anno
Aspirina	78%	68%	92%*	94%*
Betabloccanti	12%	18%	61%*	57%*
Nitrati	62%	42%	34%*	18%*
Calcioantagonisti	68%	58%	12%*	6%*
ACE-inibitori	4%	16%	56%*	48%*
Statine	6%	10%	86%*	91%*

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina. * $p < 0.01$ pre- vs post-CHAMP alla dimissione dall'ospedale e ad 1 anno di distanza. Da Mehta et al.[54], modificata.

Tabella 7. Eventi clinici ad 1 anno dalla dimissione per infarto prima e dopo l'implementazione del programma CHAMP.

	Pre-CHAMP (n=256)	Post-CHAMP (n=302)
Reinfarto non fatale	7.8%	3.1%*
Scompenso cardiaco	4.7%	2.6%
Ospedalizzazione	14.8%	7.6%*
Morte improvvisa	1.2%	0.6%
Morte cardiaca	5.1%	2.0%*
Morte non cardiaca	0.8%	0.6%
Morte totale	7.0%	3.3%*

* $p < 0.05$. Da Mehta et al.[54], modificata.

Conclusioni

I pazienti con SCA rappresentano un gruppo di soggetti nei quali le misure di prevenzione secondaria possono essere particolarmente utili e costo-efficaci. I cardiologi hanno il dovere non solo di fornire a questi pazienti un trattamento aggressivo appropriato e di elevata qualità nella fase acuta della patologia, ma soprattutto di affrontare il periodo successivo all'evento trattando la malattia aterosclerotica sottostante con modifiche dello stile di vita ed un uso estensivo di tutti i presidi di prevenzione secondaria basati sull'evidenza. Un forte impegno in questo senso può estendere ed amplificare i benefici ottenuti nella fase acuta delle SCA e migliorare la qualità e la quantità della vita di questi pazienti.

Riassunto

Le malattie cardiovascolari rimangono la causa principale di morte e morbilità nel mondo occidentale e tra di esse la cardiopatia ischemica, nelle sue manifestazioni acute, ne è la maggior responsabile. Negli ultimi decenni gran parte dell'interesse è stato rivolto alla fase iniziale delle sindromi coronariche acute (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST, dove maggiormente si concentrano gli eventi. Infatti il ricorso ad una rapida stratificazione di rischio, ad un'aggressiva strategia invasiva precoce e ad un'efficace terapia antitrombotica ha nettamente migliorato la prognosi ospedaliera di questi pazienti. Questa forte enfasi sulla fase acuta delle SCA ha finito per ridurre l'attenzione nei confronti della non meno importante prevenzione secondaria. Tuttavia numerosi studi hanno dimostrato come molteplici trattamenti preventivi (aspirina, betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, statine e clopidogrel) riducano in modo sostanziale la mortalità e la morbilità di questi pazienti e le più recenti linee guida ne sottolineano l'importanza. Purtroppo ogni giorno emerge la discrepanza tra le indicazioni delle linee guida e la loro applicazione nel mondo reale legata ad errori di omissione o paradossi terapeutici. Dal momento che i pazienti con SCA rappresentano un gruppo di soggetti nei quali le misure di prevenzione secondaria possono essere particolarmente utili e costo-efficaci, i cardiologi hanno il dovere non solo di concentrare la loro attenzione sulla fase acuta della patologia, ma anche di proseguire questo loro sforzo dopo la dimissione con un uso altrettanto aggressivo di tutti i presidi di prevenzione secondaria. Un forte impegno in questo senso può estendere ed amplificare i benefici ottenuti nella fase acuta delle SCA e migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza di questi pazienti. A questo proposito il ruolo delle Società Scientifiche è fondamentale per cercare di diffondere l'applicazione delle linee guida in questo contesto.

Parole chiave: Linee guida; Prevenzione; Sindromi coronariche acute; Terapia.

Tabella 8. Studio IN-ACS Outcome.

Studio	Osservazionale
Promotori	ANMCO, Heart Care Foundation, Istituto Superiore di Sanità
Popolazione	Tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta < 48 ore dall'esordio dei sintomi senza sostanziali criteri di esclusione
Durata dell'osservazione	12 mesi
Obiettivi	Valutazione dell'outcome a breve e lungo termine (obiettivi clinici, organizzativi e di sicurezza)
Centri partecipanti	70 cardiologie e 35 medicine generali rappresentative della realtà italiana (per tipo di ospedale ed area geografica)
Gestione dello studio	Web-based
Sottoprogetti	IN-ACS Get Appropriate (analisi delle diverse strategie antiaggreganti e del loro profilo di sicurezza)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

Bibliografia

1. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002. The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation 2002; 106: 1602-5.
2. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet 2002; 360: 2-3.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365-72.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44: 671-719.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). Circulation 2002; 106: 1893-900.
7. Mukherjee D. Optimizing management of patients with coronary artery disease: how do we get there? Eur Heart J 2005; 26: 1147-9.
8. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004; 109: 745-9.
9. Hlatky MA. Underuse of evidence-based therapies. Circulation 2004; 110: 644-5.
10. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730-7.
11. Latini R, Maggioni A, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. Circulation 1995; 92: 3132-7.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
13. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
14. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.
15. The 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.
16. 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; 339: 1349-57.
17. 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.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
19. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al, for the GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
20. The 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.
21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
23. Casella G, Ottani F, Pavesi PC, et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation: an updated meta-analysis. Ital Heart J 2003; 4: 677-84.
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.
25. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 804-47.
26. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
27. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs "impressionist" medicine: how best to implement guidelines. Eur Heart J 2005; 26: 1155-8.
28. 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.
29. Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al. Integrating quality into the cycle of therapeutic development. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1895-901.
30. Savonitto S, Klugmann S. Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. Dai trial clinici, alle linee guida, alla pratica clinica in Italia: necessità di chiudere il cerchio. Ital Heart J Suppl 2004; 5: 167-76.
31. Hamm CW, Bertrand ME, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001; 358: 1533-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:22:50

32. Gottwik M, Zahn R, Schiele R, et al, for the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. Differences in treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with compared to without departments of cardiology: results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1 + 2) Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR). Eur Heart J 2001; 22: 1794-801.
33. Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 93: 1218-22.
34. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
35. The Registro Osservazionale Angina Instabile (ROSAI-2) Investigators. Treatment modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective ROSAI-2 registry. Ital Heart J 2003; 4: 782-90.
36. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J 2006; 27: 393-405.
37. Pavesi PC, Ottani F, Bologna F, Gaddi O, Alboni P, Galvani M, a nome dei Ricercatori dello Studio AICARE-2. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute nelle cardiologie dell'Emilia Romagna: lo studio AI-CARE2. Ital Heart J Suppl 2003; 4: 733-44.
38. Califf RM, DeLong ER, Ostbye T, et al. Underuse of aspirin in a referral population with documented coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89: 653-61.
39. Budnitz D, Neuman WR. Underuse of beta-blockers following myocardial infarction. (letter) JAMA 2001; 285: 1013.
40. Hemingway H, Crook AM, Feder G, et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 645-54.
41. Ohman EM, Roe MT, Smith SC Jr, et al, for the CRUSADE Investigators. Care of non-ST-segment elevation patients: insights from the CRUSADE national quality improvement initiative. Am Heart J 2004; 148 (Suppl): S34-S39.
42. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Quality of care by classification of myocardial infarction. Treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. Arch Intern Med 2005; 165: 1630-6.
43. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients. The treatment-risk paradox. JAMA 2004; 291: 1864-70.
44. Peterson E, Parsons L, Pollack C, Newby LK. Variation of AMI care quality across 1085 US hospitals and its association with hospital mortality rates. (abstr) Circulation 2002; 106: II-722.
45. Kulkarni S, Li Y, Alexander KP, et al. Elderly not receiving recommended early interventions for acute coronary syndromes: update from CRUSADE. (abstr) Am J Geriatr Cardiol 2003; 12: 135.
46. Casella G, Di Pasquale G. Rivascolarizzazione coronarica: quale, a chi, come e quando? Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 3): 28S-35S.
47. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al, for the ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. Am Heart J 2004; 147: 830-6.
48. Carruthers KF, Dabbous OH, Flather MD, et al, on behalf of the GRACE Investigators. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2005; 91: 290-8.
49. Danchin N, Grenier O, Ferrieres J, Cantet C, Cambou JP. Use of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndromes treated medically or with coronary angioplasty: results from the nationwide French PREVENIR survey. Heart 2002; 88: 159-62.
50. Steg PG, Iung B, Feldman LJ, et al. Impact of availability and use of coronary interventions on the prescription of aspirin and lipid lowering treatment after acute coronary syndromes. Heart 2002; 88: 20-4.
51. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med 2005; 257: 399-414.
52. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 456-9.
53. Di Pasquale G, Casella G. Attualità nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. Annali della Sanità Pubblica 2004; 1: 1-8.
54. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al, for the GAP Steering Committee of the American College of Cardiology. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative. JAMA 2002; 287: 1269-76.
55. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). Am J Cardiol 2001; 87: 819-22.
56. Federazione Italiana di Cardiologia, Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Documento di Consenso. La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. Ital Heart J Suppl 2005; 6 (Suppl 6): 5S-26S.