

Prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica

Sergio Chierchia, Gabriele Fragasso

Dipartimento di Cardiologia e Scienze Cardiovascolari, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Key words:

**Primary prevention;
Secondary prevention;
Coronary heart disease;
Risk factors.**

The aim of this paper was to summarize the most important clinical issues on coronary artery disease prevention, in order to provide the best advice to cardiologists, and facilitate their work on primary and secondary prevention. Although in recent years the knowledge of the beneficial effects of major risk factor modification has been increasing, most physicians still concentrate only on patients with overt coronary artery disease. Many high-risk individuals are not adequately advised and treated, whilst a great effort should be made by national institutions and individual doctors to implement primary prevention schemes. Indeed, the potential for preventive measures is greatest in high-risk groups. Specific international task forces have issued official recommendations on the prevention of coronary heart disease in clinical practice, which have been intended to encourage the development and revision of national guidelines on coronary prevention. The challenge for cardiologists in the year 2000 is to realize the potential for coronary prevention in all patients, and to contribute to reduce the enormous socio-economic burden of cardiovascular disease.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 50-58)

Per la corrispondenza:

Prof. Sergio Chierchia

Dipartimento di
Cardiologia
e Scienze
Cardiovascolari
Istituto Scientifico
San Raffaele
Via Olgettina, 60
20132 Milano
E-mail:
chierchia.sergio@hsr.it

Introduzione

Nel corso degli ultimi 25 anni abbiamo assistito ad impressionanti progressi nella prevenzione della coronaropatia (CAD) attraverso interventi che ne modificano la sua storia naturale. Lo spazio per una riduzione del rischio nei pazienti senza CAD clinicamente evidente (prevenzione primaria) e nei pazienti con CAD documentata (prevenzione secondaria) è potenzialmente importante e, finora, solo in parte sfruttato. I principali fattori di rischio modificabili sono il fumo di sigaretta, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e il diabete mellito. I maggiori sforzi dovrebbero concentrarsi sui soggetti che sono a rischio di sviluppare CAD o altre malattie aterosclerotiche a causa di un profilo di rischio sfavorevole e su quei pazienti che hanno già sviluppato una malattia coronarica o altre localizzazioni aterosclerotiche. L'obiettivo della prevenzione consiste nel ridurre il rischio di CAD maggiori e di conseguenza nel ridurre l'invalidità prematura e la mortalità, oltre a prolungare la sopravvivenza e a migliorare la qualità della vita. Lo scopo del presente articolo è quello di esaminare le principali nozioni nel campo della prevenzione della CAD. Considereremo le strategie atte a modificare i principali fattori di rischio, in un contesto di

prevenzione primaria e secondaria. Una presentazione individuale completa di tutti gli studi clinici che esaminano il problema della prevenzione andrebbe ben oltre lo scopo di questo articolo. Quindi ci concentreremo sulle questioni più scottanti e su quelle che, a nostro avviso, sono clinicamente più rilevanti.

Prevenzione primaria

Stima del rischio coronarico. Il rischio di sviluppare CAD nell'arco di 10 anni può essere calcolato a partire da appropriate tabelle. In base ai risultati dello studio Framingham¹, la European Heart Association ha pubblicato una Tabella del Rischio Coronarico, dalla quale è possibile stimare il rischio in base a sesso, età, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale². Per gli individui con uno score di rischio • 20% si raccomanda una modificazione aggressiva dei fattori di rischio. I cambiamenti dello stile di vita sembrano particolarmente importanti in questo gruppo.

Stile di vita. È consigliabile che i soggetti ad alto rischio consumino cibi più sani ricchi in vitamine e fibre e poveri in grassi saturi. I pazienti con ipertensione, dislipidemia

o diabete possono beneficiare da una consulenza dietetica specialistica. Inoltre, essi vanno incoraggiati ad incrementare la loro attività fisica. Tutte queste misure contribuiscono attivamente a ridurre il peso, aumentano il colesterolo HDL, riducono i trigliceridi e la probabilità di trombosi, e in genere migliorano la fiducia e la qualità della vita dei pazienti.

Fumo. Tutti dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare qualsiasi tipo di tabacco per il resto della loro vita. La comunità sanitaria dovrebbe demolire il mito che i sigari sono un'alternativa sicura al fumo delle sigarette. Recenti studi, infatti, suggeriscono che il consumo abituale di sigari può avere gravi conseguenze sulla salute, e che aumentano il rischio di CAD³. Il medico può avere un ruolo determinante nell'aiutare i pazienti ad abbandonare il fumo. Il consiglio deve essere fermo e professionale: sono inoltre necessarie spiegazioni dettagliate sui rischi cardiovascolari e su quelli che in generale possono compromettere lo stato di benessere. Inizialmente, possono essere utili le terapie sostitutive (transdermiche, chewing gum, inalatori) soprattutto nei pazienti pesantemente dipendenti dalla nicotina. In casi specifici può essere particolarmente utile un supporto professionale. I medici dovrebbero essere informati delle iniziative locali sul problema della loro esistenza e informare i pazienti. È implicito che, almeno nelle aree clinico-ospedaliere, tutti i professionisti sanitari dovrebbero astenersi da qualsiasi forma di fumo. Sono consigliabili periodiche iniziative antifumo in questi stessi ambienti.

Pressione arteriosa. L'ipertensione è da tempo riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio per le malattie cerebro e cardiovascolari. Meno nota, tuttavia, è la stretta relazione continua e approssimativamente lineare che lega gli abituali livelli di pressione arteriosa e l'incidenza primaria di stroke e infarto miocardico, sia nella popolazione ipertesa che in quella normotesa. Sulla base di questa relazione, derivata da studi di popolazione, è possibile stimare una significativa riduzione nel numero di morti per stroke e infarto miocardico, con una riduzione di 9 mmHg della pressione arteriosa sistolica e 5 mmHg della pressione arteriosa diastolica⁴. Questi cambiamenti spesso possono essere ottenuti semplicemente modificando lo stile di vita, specialmente nei soggetti con livelli di pressione arteriosa borderline. D'altro canto, i pazienti con ipertensione conclamata dovrebbero essere sottoposti ad una specifica terapia medica. Tuttavia, malgrado la maggior parte degli studi abbia dimostrato che la terapia medica è in grado di ridurre l'incidenza di stroke, l'impatto sulla CAD è molto meno evidente⁵. La mancanza di effetti sulla mortalità per CAD è stata attribuita in gran parte agli effetti nocivi esercitati da alcuni farmaci sulla tolleranza al glucosio, sui livelli lipidici e sull'insulino-resistenza⁶.

Lipidi. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato la correlazione fra livelli di colesterolo sierico e

l'incidenza di morbidità e mortalità per CAD in numerose popolazioni^{7,8}. Il primo approccio al trattamento dell'ipercolesterolemia consiste nel cambiamento dello stile di vita, che dovrebbe mirare al controllo del peso corporeo, mediante una dieta a basso contenuto di grassi saturi, un regolare esercizio fisico, la restrizione del consumo di alcol. Frequenti fattori concomitanti ad elevati livelli di colesterolo sono l'obesità, l'inattività fisica e l'intolleranza al glucosio.

Studi clinici che hanno utilizzato la dieta e differenti trattamenti farmacologici hanno evidenziato in modo convincente che il rischio per CAD associato ad elevati livelli di colesterolo può essere significativamente ridotto^{9,10}. La decisione di ridurre il colesterolo mediante farmaci dipende dal rischio assoluto oltre che dai livelli di lipidi, dalla storia familiare di CAD prematura o di altre malattie aterosclerotiche. Ciò nondimeno i pazienti di sesso maschile e di età > 55 anni che presentano livelli di colesterolo totale > 250 mg/dl e almeno due fattori di rischio importanti (fumo, ipertensione, diabete) hanno una probabilità di sviluppare eventi coronarici simile a quella osservata in pazienti che abbiano già presentato un evento cardiovascolare (2%/anno). Questa soglia è considerata dalla maggior parte delle società internazionali e nazionali come il limite oltre il quale la somministrazione di statine produce un rapporto costo/beneficio positivo.

Analogamente all'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia è stata correlata ad un aumentato rischio di CAD^{11,12}. Questa correlazione, tuttavia, può essere secondaria ad altri disturbi, ad esempio il diabete e l'insufficienza renale cronica, e di conseguenza anche queste condizioni dovrebbero essere considerate e trattate. Infatti, non esistono evidenze chiare che il trattamento dell'ipertrigliceridemia mediante terapia medica possa produrre effetti benefici sulla morbidità e mortalità a lungo termine¹³. Tuttavia, un'ipertrigliceridemia > 1000 mg/dl richiede sempre una terapia, specialmente nei pazienti con una storia di precedente pancreatite. Prima dell'inizio della terapia si dovrebbe procedere ad un'attenta anamnesi unita ad una visita medica accurata per valutare se siano presenti o meno cause di ipertrigliceridemia secondaria (diabete, obesità, ipotiroidismo, disglobulinemia, terapia farmacologica con betabloccanti, diuretici ed estrogeni). I farmaci raccomandati sono i derivati dell'acido nicotinico e dell'acido fibrico anche se qualche risultato può essere ottenuto anche con i grassi acidi polinsaturi omega 3^{14,15}. Una dieta ricca di questi composti è stata associata ad una ridotta prevalenza di CAD e, quindi, il regolare consumo di pesce è generalmente da raccomandarsi¹⁶.

Glucosio e insulino-resistenza. Il diabete mellito è un ben noto fattore di rischio¹⁷. Malgrado la relazione tra controllo glicemico e la prevenzione di complicanze diabetiche resti controversa, un buon controllo glucidico ha effetti benefici sulla malattia diabetica microvascolare ed altre complicanze. Pertanto, questo obiettivo

dovrebbe essere conseguito, ove possibile, in tutti i pazienti diabetici, specialmente se insulino-dipendenti¹⁸. Infatti, in presenza di qualsiasi combinazione di fattori di rischio concomitanti, il rischio per CAD totale di un paziente diabetico è molto superiore a quello di un soggetto non diabetico con un profilo di rischio comparabile². È quindi particolarmente importante che i pazienti diabetici, oltre a controllare il più possibile i livelli di glucosio ematico, eliminino o riducano tutti gli altri fattori di rischio. Recenti evidenze suggeriscono anche che, a prescindere da livelli di glucosio ematico, l'insulinemia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della cardiopatia ischemica¹⁹. Infatti, questa si associa a varie alterazioni^{20,21} che includono ipertensione²², ipertrigliceridemia²³, bassi livelli di colesterolo HDL e ipercolesterolemia²⁴, obesità²⁵ e fumo²⁶. Attualmente non è ancora chiaro quale sia il meccanismo ultimo che è responsabile della correlazione tra l'insulino-resistenza e l'insieme di anomalie associate all'aumentato rischio di CAD²⁷. Ciò nondimeno, considerando le evidenze disponibili, è auspicabile che quanto prima l'insulino-resistenza e le sue conseguenze vengano riconosciute come fattori di rischio per CAD e che la misurazione dell'insulinemia a digiuno venga introdotta nella pratica clinica della cardiologia preventiva. Infatti, il controllo dei livelli di insulina attraverso corrette abitudini dietetiche ed un regolare esercizio può non solo ridurre la probabilità di sviluppare diabete mellito non insulino-dipendente, ma può anche contribuire a ridurre il rischio di CAD²¹.

Profilassi di eventi tromboembolici con i salicilati. I primi indizi del possibile effetto antitrombotico dell'acido acetilsalicilico (ASA) risalgono alla metà del XX secolo, quando Craven^{28,29} osservò che l'incidenza di infarto miocardico negli uomini con aumentato rischio cardiovascolare veniva ridotta con la somministrazione giornaliera di ASA. Successivamente egli suggerì che la somministrazione di ASA poteva anche prevenire la trombosi cerebrale³⁰. Negli anni seguenti, la maggiore comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'occlusione vascolare trombotica ed il riconoscimento del ruolo della funzione piastrinica stimolarono studi che dimostrarono che la regolare assunzione di ASA produce una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di eventi avversi^{31,32}. Nello specifico, gli studi iniziali hanno dimostrato gli effetti dell'ASA nella prevenzione secondaria (vedi capitoli seguenti). Successivamente la comunità medica si pose il quesito se anche i pazienti senza CAD manifesta potevano trarre beneficio dalla profilassi con ASA. Per questa ragione vennero allestiti due grandi studi prospettici condotti simultaneamente nel Regno Unito³³ e negli Stati Uniti³⁴. Da entrambi questi studi non emersero chiare evidenze di un possibile effetto di ASA sulla mortalità. Tuttavia, la metanalisi dei due studi mostra che l'ASA è in grado di ridurre l'infarto miocardico non fatale del 32% ($p < 0.0001$), mentre la mortalità vascolare e non vascolare è diminuita soltanto del 5 e 10% ($p = \text{NS}$)^{35,36}. Uno studio prospet-

tico su una coorte di infermiere/i statunitensi ha prodotto risultati simili³⁷. La mortalità totale non è risultata significativamente modificata dalla profilassi con ASA in nessuno dei tre studi³⁸. Di conseguenza, in base ai dati disponibili, la profilassi primaria con farmaci antiplastrinici non è attualmente raccomandata per individui sani senza fattori di rischio rilevanti. Vari elementi contribuiscono alla formulazione di questa raccomandazione. In primo luogo l'efficacia di questi farmaci è più limitata rispetto a quella ottenibile nell'ambito della prevenzione secondaria in secondo luogo non vi è evidenza di una riduzione della mortalità vascolare; infine, vi è un lieve ma significativamente aumentato tasso di stroke nei pazienti trattati. Tuttavia, negli uomini di età > 40 anni con significativi fattori di rischio per infarto miocardico e nessuna controindicazione all'ASA, la Task Force Statunitense per i Servizi Preventivi (US Preventive Services Task Force) ha suggerito l'uso di una profilassi con ASA a basso dosaggio³⁹. Si dà per scontato che l'uso dell'aspirina nella profilassi cardiovascolare non dovrebbe mai essere considerato un sostituto di altri mezzi che riducono i potenziali fattori di rischio, ma soltanto come parte dell'approccio terapeutico globale.

Vari studi *ad hoc* hanno valutato il beneficio di una profilassi primaria a lungo termine in pazienti con specifici fattori di rischio. Tra questi lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment) ha valutato gli effetti sulla mortalità cardiovascolare totale della somministrazione a lungo termine di ASA a basso dosaggio (75 mg/die), associata ad un'efficace riduzione della pressione arteriosa⁴⁰. Infatti l'ipertensione è stata spesso considerata una controindicazione all'uso di ASA in ragione del fatto che i potenziali benefici nella prevenzione di eventi coronarici potrebbero essere controbilanciati da un aumentato rischio di emorragia cerebrale. I risultati dello studio mostrano molto chiaramente che l'ASA a basso dosaggio riduce significativamente i principali eventi cardiovascolari, e che il massimo beneficio si osserva per l'infarto miocardico fatale e non fatale. Sebbene non siano stati rilevati effetti sull'incidenza di stroke o emorragie mortali, le emorragie maggiori sono risultate 2 volte più comuni nei pazienti trattati con ASA. L'associazione di 75 mg/die di ASA con una terapia antipertensiva può quindi essere raccomandata, purché la pressione arteriosa sia ben controllata ed il rischio di emorragia gastrointestinale e nasale sia accuratamente valutato.

Altri fattori. Negli ultimi 30 anni vari studi hanno supportato l'ipotesi che un'elevata omocisteinemia potrebbe giocare un ruolo nello sviluppo dell'aterosclerosi e della tromboembolia arteriosa e venosa⁴¹⁻⁴⁴. Finora non è stato ancora dimostrato il meccanismo con cui l'omocisteina può contribuire allo sviluppo dell'aterotrombosi; tuttavia aumentati livelli plasmatici di omocisteina sembrano essere un forte fattore di rischio indipendente per tutti i tipi di malattia cardiovascolare. Come risultato, una crescente attenzione è stata rivolta verso fattori dieteti-

ci come le vitamine, che sono essenziali per il catabolismo dell'omocisteina. È stata osservata una relazione inversa tra le concentrazioni ematiche di folati e quelle di omocisteina⁴⁵. L'Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration ha dimostrato che supplementi di folato e di vitamina B12 riducono i livelli ematici di omocisteina rispettivamente del 25 e del 7% circa, dopo 6 settimane di trattamento⁴⁶. Dosi giornaliere di 500 mg delle due sostanze si sono rivelate efficaci nella riduzione dei livelli ematici di omocisteina⁴⁶. La prova definitiva che aumentati livelli di omocisteina hanno un ruolo diretto nello sviluppo di aterotrombosi arriverà solo se questo intervento farmacologico produrrà una riduzione sostanziale degli eventi vascolari.

Prevenzione secondaria

Quello della prevenzione secondaria è un problema critico. Studi recenti hanno indicato che circa il 50% dei pazienti con CAD documentata riceve un trattamento medico subottimale e che il 75% trarrebbe beneficio da cambiamenti del proprio stile di vita⁴⁷. Sembra quindi esistere un considerevole margine di miglioramento nell'ambito della prevenzione secondaria a patto che nella pratica clinica venga applicato un approccio più aggressivo.

Stile di vita. In presenza di sintomi coronarici è più probabile che i pazienti operino cambiamenti del proprio stile di vita. Pertanto i medici dovrebbero cogliere questa opportunità ideale e convincere i pazienti a modificare il proprio comportamento, visto che molti di essi prenderanno in considerazione la possibilità di apportare cambiamenti appropriati che potrebbero protrarsi per tutta la loro vita.

Come per la prevenzione primaria, i pazienti saranno incoraggiati a smettere di fumare qualsiasi tipo di tabacco. Infatti, come per le persone sane^{48,49}, smettere di fumare riduce sostanzialmente il rischio di attacchi coronarici nei sopravvissuti all'infarto miocardico⁵⁰. Nell'incoraggiare i fumatori di sigaretta a smettere, il massimo effetto viene ottenuto fornendo informazioni sugli effetti nocivi del fumo e sui benefici derivanti dal suo abbandono. Se le informazioni sono adeguatamente trasmesse ad un paziente che ha intenzione di smettere, spesso si riesce a convincerlo ad abbandonare per sempre l'abitudine al fumo. Un approccio aggressivo basato su interventi multifattoriali ha prodotto elevati tassi di cessazione del fumo nei pazienti che hanno sofferto di un infarto miocardico⁵¹. Alcuni saranno disposti a sostenere l'onere di dover pagare una terapia nicotino-sostitutiva, che è decisamente inferiore al costo del consumo di 20 sigarette al giorno⁵². Sulla base del rapporto costo/efficacia della terapia sostitutiva, alcuni autori sostengono che questo trattamento dovrebbe essere rimborsato dai piani previdenziali nazionali⁵³. Tuttavia

il fattore più importante nel convincere i pazienti a smettere di fumare resta il consiglio medico. Sfortunatamente un recente rapporto ha mostrato che negli Stati Uniti, dove la popolazione generale e quella medica sono fortemente consapevoli dei rischi per la salute associati al fumo, soltanto il 20% dei medici raccomanda ai fumatori di smettere⁵⁴. Questo atteggiamento non risponde agli obiettivi sanitari internazionali e alle linee guida della pratica clinica. I medici devono compiere un grande sforzo per cambiare questa tendenza negativa e cominciare a consigliare attivamente i propri pazienti.

Inoltre, i pazienti saranno fortemente incoraggiati a consumare cibi sani^{55,56} e ad aumentare l'attività fisica⁵⁷. In questo contesto il ruolo della famiglia è particolarmente importante e dovrebbe essere attivamente promosso.

Pressione arteriosa. Il controllo dell'ipertensione è molto importante per i pazienti che partecipano a programmi di prevenzione secondaria. Inoltre, il controllo della pressione arteriosa dovrebbe essere ottenuto utilizzando farmaci antischemici dotati di concomitanti effetti antipertensivi. Nei pazienti con angina si dovrebbe preferire l'uso di betabloccanti in quanto essi alleviano l'ischemia e riducono la pressione arteriosa. I betabloccanti sono preferiti anche dopo l'infarto miocardico in quanto questi agenti sono i soli per i quali sia stata dimostrata una riduzione efficace della mortalità a lungo termine⁵⁸. Un effetto simile può essere ottenuto con diltiazem e verapamil, soprattutto in pazienti con una funzione ventricolare sinistra preservata^{59,60} anche se l'effetto ipotensivo di questi farmaci è alquanto modesto. Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina possono essere anch'essi utilizzati efficacemente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra⁶¹, anche se raramente la loro pressione arteriosa supererà 140/90 mmHg.

Profilassi antitrombotica. Esistono vari studi clinici prospettici randomizzati sull'effetto dell'ASA per la prevenzione secondaria dell'infarto miocardico^{31,32}. Globalmente la metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration³¹ dimostra che il regolare trattamento a lungo termine con ASA nel range di dosaggio da 75 a 325 mg/die riduce significativamente il rischio di reinfarto (e di altri eventi vascolari) nei pazienti ad alto rischio. Studi comparativi diretti hanno mostrato che l'efficacia dell'ASA nella prevenzione del reinfarto è comparabile a quella degli anticoagulanti orali^{62,63}. Per la maggior parte dei pazienti infartuati, il vantaggio dell'ASA rispetto agli anticoagulanti non è la maggiore efficacia bensì il più basso costo ed il minor rischio. Gli anticoagulanti orali devono essere raccomandati soltanto nei pazienti a rischio di tromboembolia o con una storia di precedente embolia dalle camere cardiache sinistre (ovvero quelli con trombi murali, disfunzione miocardica severa e fibrillazione atriale)³².

Va infine notato che clopidogrel, un nuovo antagonista del recettore piastrinico per l'ADP, si è dimostrato più efficace di ASA (relative risk ratio 8.7%, $p = 0.043$) nel ridurre il rischio di eventi ischemici – infarto miocardico, ictus e morte per cause vascolari – in pazienti con diverse localizzazioni aterotrombotiche (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia periferica sintomatica⁶⁴.

Terapia antitrombotica per una precoce prevenzione secondaria. I dati disponibili supportano chiaramente l'uso dell'ASA nei pazienti con infarto miocardico sospettato o documentato^{65,66}. La precoce somministrazione di ASA ad una dose non inferiore a 160 mg/die riduce il tasso di mortalità e di reinfarto. L'Antiplatelet Trialists' Collaboration³¹ raccomanda che il trattamento per l'infarto miocardico acuto venga cominciato con ASA nel range di dosaggio di 160-300 mg non appena possibile: ciò allo scopo di ottenere una precoce inibizione della funzione piastrinica. Una metanalisi degli studi sugli effetti dell'ASA associata alla fibrinolisi con streptochinasi, rt-PA o APSAC evidenzia un importante sinergismo, indipendentemente dall'agente fibrinolitico utilizzato⁶⁷. Mentre la fibrinolisi da sola riduce la mortalità vascolare del 24% (placebo 3%), l'uso concomitante di ASA migliora il risultato clinico, riducendo la mortalità del 40% (placebo 8%).

Terapia antitrombotica nell'angina instabile. L'attivazione piastrinica svolge un ruolo cruciale nella patogenesi dell'angina instabile^{68,69} ed è noto che l'ASA esercita un effetto benefico in questo contesto. Tuttavia, in aggiunta ai meccanismi dipendenti dalla funzione piastrinica, altri fattori contribuiscono alla fisiopatologia dell'angina pectoris instabile. Infatti l'ASA non riduce l'incidenza di episodi ischemici e la mortalità a breve termine in tutti i pazienti⁶⁹⁻⁷². È dimostrato che anche la vasocostrizione coronarica esercita un ruolo significativo attraverso mediatori non piastrinici come endotelina, leucotriene D4 e neuropeptide Y⁷³. Ciò nondimeno il beneficio terapeutico globale di ASA nei pazienti con angina instabile è stato dimostrato da quattro grandi studi prospettici multicentrici randomizzati controllati con placebo in doppio cieco⁷⁴⁻⁷⁷, che hanno evidenziato un effetto cardioprotettivo altamente significativo. Il trattamento dovrebbe cominciare prima possibile e dovrebbe proseguire a lungo termine. Tuttavia anche il trattamento a breve termine può ridurre marcatamente il numero di episodi ischemici, infarto miocardico nosocomiale e decessi cardiovascolari. La combinazione con eparina è ancora più efficace. La massima protezione sembra essere presente a partire da dosi giornaliere di 75 mg.

Terapia antitrombotica nell'angina pectoris stabile. I meccanismi di fondo responsabili per la riduzione dell'incidenza di infarto miocardico in pazienti con angina pectoris stabile trattati con ASA sono molto probabilmente correlati all'effetto antitrombotico del far-

maco, che inibisce la formazione di trombi murali nella sede delle lesioni aterosclerotiche^{78,79}. In effetti, in uno studio controllato, l'ASA ha ridotto l'incidenza di infarto miocardico senza influire sulla progressione dell'ateroma preesistente⁸⁰. Questi riscontri forniscono evidenza del fatto che il trattamento a lungo termine con ASA nei pazienti con angina pectoris stabile riduce significativamente l'incidenza di eventi vascolari e la mortalità (rispettivamente 33 e 25%).

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa piastrinica. Le nuove strategie del trattamento delle sindromi coronariche acute si sono focalizzate sul blocco dell'aggregazione piastrinica attraverso l'uso degli inibitori del recettore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa della membrana piastrinica. Importanti studi clinici sull'uso degli inibitori del recettore GP IIb/IIIa quali l'abciximab (EPIC, EPILOG e CAPTURE), l'eptifibatide (IMPACT-II, IMPACT-AMI e PURSUIT), il lamifiban (Canadian Lamifiban Study, PARAGON e PARADIGM) e il tirofiban (RESTORE, PRISM e PRISM-PLUS) sono stati condotti in varie condizioni cliniche, in pazienti sottoposti a procedure interventistiche, in pazienti con angina instabile e/o infarto miocardico e nei pazienti con sindromi coronariche acute gestiti con terapia conservativa o aggressiva. Globalmente, i dati degli studi clinici concordano nell'indicare un beneficio esercitato dagli inibitori del recettore GP IIb/IIIa in tutte le condizioni studiate⁸¹. Attualmente non vi è dubbio che questi farmaci rappresentano un nuovo ed efficace strumento che si aggiunge all'armamentario terapeutico già disponibile. Sono allo studio linee guida per favorire l'ottimizzazione del rapporto rischio/beneficio legato all'uso di questi agenti. Queste raccomandazioni dovrebbero aiutare i medici ad incorporare con sicurezza nella pratica clinica gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa esistenti e futuri.

Lipidi ematici. Lo sviluppo degli inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA riduttasi ("statine") per il trattamento di elevati livelli di colesterolo ha sollecitato lo svolgimento di vari studi clinici prospettici controllati con placebo per la prevenzione secondaria degli eventi coronarici^{82,83}. La soglia dei livelli ematici di colesterolo da trattare è stata progressivamente ridotta e probabilmente lo sarà ulteriormente con la pubblicazione dei risultati di nuovi studi. Infatti, oltre a ridurre il colesterolo LDL, le statine sembrano avere effetti pleiotropici su molte componenti dell'aterosclerosi, inclusa la trombogenicità delle placche, la migrazione cellulare, la funzione endoteliale e la tendenza trombotica⁸⁴. Evidenze sempre più numerose indicano che gli effetti benefici delle statine si sviluppano rapidamente e producono effetti antischemici potenzialmente importanti dal punto di vista clinico anche soltanto 1 mese dopo l'inizio della terapia. Ulteriori ricerche possono stabilire un ruolo anche per la terapia statinica nelle sindromi coronariche acute.

Come per la prevenzione primaria, il ruolo dei trigliceridi nel determinare il rischio coronarico e le questioni relative alla loro gestione sono controversi¹². Livelli marcatamente elevati (> 1000 mg/dl) dovrebbero sempre essere trattati con derivati dell'acido fibrico, niacina od olio di pesce. Al di sotto di questa soglia, numerosi studi caso-controllo sottoposti ad analisi multivariata hanno mostrato che il valore predittivo indipendente dei trigliceridi diminuisce quando si include il colesterolo e specialmente il colesterolo HDL. L'implicazione pratica è che livelli di trigliceridi moderatamente aumentati non dovrebbero essere affrontati con uno specifico intervento medico. Questi pazienti, piuttosto, dovrebbero essere trattati più aggressivamente per un dato livello di ipercolesterolemia rispetto a quelli che mostrano trigliceridi normali. Tuttavia il trattamento non dovrebbe essere basato sui derivati dell'acido fibrico, bensì sulla niacina o sulle statine.

Infine un recente studio condotto su pazienti post-infarto ha evidenziato che l'integrazione dietetica con acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA) riduce significativamente il tasso di morte, infarto miocardico non fatale e stroke⁸⁵. L'effetto benefico dei PUFA è probabilmente correlato alla loro attività documentata sul metabolismo degli eicosanoidi, dell'infiammazione, della produzione di fattore tissutale sulla beta-ossidazione, la disfunzione endoteliale, la produzione di fattori di crescita citochinici e l'espressione genica delle molecole di adesione⁸⁶⁻⁸⁸.

Terapia farmacologica profilattica. Come precedentemente discusso, vari studi hanno evidenziato un effetto benefico sulla morbilità e sulla mortalità dopo infarto miocardico di differenti classi di farmaci⁵⁸⁻⁶¹. L'uso di farmaci specifici e la loro possibile associazione dipendono da vari fattori, incluso il grado di disfunzione ventricolare sinistra e la concomitante comorbilità. Di fatto i medici dovrebbero rammentare che l'approccio clinico integrato al singolo paziente è molto più importante dell'uso routinario dell'agente rivelatosi efficace nell'ultimo studio⁸⁹. Infine, dobbiamo considerare che la maggior parte dell'evidenza clinica sugli effetti benefici della terapia farmacologica profilattica dopo infarto miocardico è stata ottenuta nell'era pre-trombolitica. Infatti la riperfusion precoce indotta da trombolisi e i più recenti sviluppi associati all'angioplastica primaria hanno definitivamente cambiato lo scenario clinico del postinfarto. Pertanto, le evidenze dell'effetto benefico di una certa terapia ottenute in epoca pre-trombolitica potrebbero non essere più appropriate. A questo proposito, recenti evidenze sono emerse a favore dell'impiego del diltiazem nell'infarto miocardico trombolisato in termini di riduzione di eventi ischemici cardiaci, di necessità di procedure di rivascolarizzazione^{90,91} e di recupero funzionale miocardico⁹².

Conclusioni

Un'efficace prevenzione sia primaria che secondaria degli eventi clinici che caratterizzano la storia naturale della CAD richiede una valutazione attenta del rischio che permetta di caratterizzare i pazienti e di scegliere l'intervento più appropriato⁹³. Il ruolo dei medici, e soprattutto dei cardiologi, nell'influenzare l'opinione e avviare cambiamenti nei comportamenti dei pazienti dovrebbe essere ulteriormente enfatizzato. Inoltre, le associazioni professionali nazionali ed internazionali dovrebbero promuovere e stimolare i cambiamenti sociali che si sono dimostrati efficaci nell'ottenere un impatto significativo sulla prevalenza della malattia.

Nonostante una terapia medica aggressiva abbia sostanzialmente modificato la storia naturale della CAD, un simile potenziale esiste anche per la prevenzione primaria. È importante che il rapporto costo/beneficio per popolazioni potenzialmente eleggibili che, stando ai risultati degli studi clinici, stanno diventando sempre più vaste, venga valutato per ogni specifico trattamento. Se ciò non avvenisse potrebbe accadere che 200 soggetti senza storia di CAD debbano ingerire 357 700 compresse (effetti tossici?) per un periodo di 5 anni, allo scopo di evitare la morte coronarica di uno di loro⁹⁴ poiché siamo sicuri che è impossibile prevedere chi trarrà beneficio dal trattamento. L'industria farmaceutica sta lavorando bene. Siamo sicuri che noi medici ed i responsabili della salute pubblica stiano facendo altrettanto?

Riassunto

Lo scopo del presente articolo è quello di ricostruire le problematiche cliniche più importanti riguardanti la prevenzione della coronaropatia. Ciò allo scopo di fornire ai cardiologi una guida che faciliti i loro sforzi nel migliorare la prevenzione primaria e secondaria. Sebbene in anni recenti la conoscenza degli effetti benefici della modificazione dei principali fattori di rischio sia andata aumentando, la maggior parte degli operatori continua a concentrarsi soltanto sui pazienti con coronaropatia manifesta. Molti individui ad alto rischio non sono adeguatamente consigliati e trattati, mentre un grande sforzo dovrebbe essere compiuto dalle istituzioni nazionali e dai singoli medici per implementare schemi di prevenzione primaria anche se, di fatto, il potenziale guadagno delle misure preventive è massimo nei gruppi ad alto rischio. Specifiche task force internazionali hanno pubblicato raccomandazioni ufficiali sulla prevenzione della coronaropatia nella pratica clinica, che intendono incoraggiare lo sviluppo e la revisione di linee guida nazionali per la prevenzione degli eventi coronarici. La sfida per il cardiologo nell'anno 2000 consiste nel realizzare appieno il potenziale della prevenzione in tutti i soggetti a rischio contribuendo così a ridurre l'enorme onere socio-economico delle malattie car-

diovascolari.

Parole chiave: Prevenzione primaria; Prevenzione secondaria; Cardiopatia ischemica; Fattori di rischio.

Bibliografia

1. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
2. Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-53.
3. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340: 1773-80.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary disease. Part I: Effects of prolonged differences in blood pressure - Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-44.
5. Yusuf S, Wittes J, Fiedman L. Overview of results of randomised clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
6. Kaplan NM. Cardiovascular risk reduction: the role of anti-hypertensive treatment. *Am J Med* 1991; 90: 19S-20S.
7. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
8. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes in mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-70.
9. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
11. Austin MA. Plasma triglycerides as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 249-59.
12. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 2-14.
13. Criqui MH. Triglycerides and cardiovascular disease. A focus on clinical trials. *Eur Heart J* 1998; 19: A36-A39.
14. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
15. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177-82.
16. Sanders TAB. Fish and coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 57: 214-9.
17. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Sixteen year follow-up study. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetics on the development and progress of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
19. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
20. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-6.
21. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Lupien PJ, Dagenais GR. Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? *Eur Heart J* 1996; 17: 1453-4.
22. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-36.
23. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh A, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-45.
24. Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F. Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1409-12.
25. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984; 33: 68-75.
26. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-DI, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128-30.
27. Reaven GM, Chen Y-DI. Insulin resistance, its consequences and coronary disease: must we choose one culprit? *Circulation* 1996; 93: 1780-3.
28. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible prevention of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950; 4: 95-6.
29. Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the non-specific prophylaxis of coronary thrombosis. *Mississippi Valley Med J* 1953; 75: 38-41.
30. Craven LL. Prevention of cerebral and coronary thrombosis. *Mississippi Valley Med J* 1956; 78: 213-5.
31. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
32. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87: 659-75.
33. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
34. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
35. Hennekens CH, Peto R, Hutchison GB, Doll R. An overview of the British and the American aspirin studies. *N Engl J Med* 1988; 318: 923-4.
36. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 80: 749-56.
37. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz JA, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521-7.
38. Willard JE, Lange RA, Hillis LD. The use of aspirin in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 175-81.
39. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, Chapter 60. Baltimore, MD: Williams and Williams, 1989.
40. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) ran-

- domised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
41. McKully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
 42. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
 43. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 237-45.
 44. Andreotti F, Burzotta F, Mazza A, Manzoli A, Maseri A. Homocysteine and arterial occlusive disease: a concise review. *Cardiologia* 1999; 44: 341-5.
 45. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al, for the European COMAC Group. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437-43.
 46. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-8.
 47. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *BMJ* 1998; 316: 1430-4.
 48. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976; 2: 1525-36.
 49. Enstrom JE. Trends in mortality among California physicians after giving up smoking: 1950-79. *BMJ* 1983; 286: 1101-5.
 50. Mulcahy R. Influence of cigarette smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 49: 410-5.
 51. Goldstein MG, Niaura R. Methods to enhance smoking cessation after myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2000; 84: 63-80.
 52. Bunney R. Paying for nicotine replacement therapy is cheaper than smoking \leq 20 cigarettes a day. *BMJ* 1999; 318: 604-5.
 53. Smeeth L, Fowler G. Nicotine replacement therapy for a healthier nation. Nicotine replacement is cost-effective and should be prescribable on the NHS. *BMJ* 1998; 317: 1266-7.
 54. Thorndike AN, Rigotti NA, Stafford RS, Singer DE. National patterns in the treatment of smokers by physicians. *JAMA* 1998; 279: 604-8.
 55. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction; diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
 56. Lorgèril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
 57. O'Connor GT, Buring JF, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 60: 234-44.
 58. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
 59. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effects of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
 60. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. The Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
 61. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 62. Breddin K, Loew D, Lechner K, Überla K, Walter E. Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid, phenprocoumon and placebo. *Thromb Haemost* 1979; 41: 225-36.
 63. EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701-8.
 64. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 65. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 817 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
 66. ISIS-3 Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 229 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
 67. Basinski A, Naylor CD. Aspirin and fibrinolysis in acute myocardial infarction. Meta-analytical evidence for synergy. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1085-96.
 68. Fitzgerald DJ, Roy L, Cattella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-9.
 69. Chierchia S, Patrono C. Role of platelets and vascular eicosanoids in the pathophysiology of ischemic heart disease. *Fed Proc* 1987; 46: 81-8.
 70. Chierchia S, De Caterina R, Crea F, et al. Failure of thromboxane A₂ blockade to prevent attacks of vasospastic angina. *Circulation* 1982; 66: 702-5.
 71. Neri-Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory angina. *Lancet* 1990; 335: 615-8.
 72. Vejar M, Fragasso G, Hackett D, Lipkin D, Maseri A. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990; 63: 163-8.
 73. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990; 81: 1983-91.
 74. Lewis HD Jr, Davis JD, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
 75. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
 76. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
 77. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
 78. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-9.
 79. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sorensen S, Ömblus R [Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group]. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
 80. Chesebro JH, Webster MWI, Smith HC, et al. Antiplatelet therapy in coronary disease progression: reduced infarction and new lesion formation. (abstr) *Circulation* 1989; 80 (Suppl II): 266.
 81. Adgey AAJ. An overview of the results of clinical trials

- with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998; 19: D10-D21.
82. 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.
83. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
84. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
85. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
86. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 860-72.
87. Simopoulos AP. w-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 438-63.
88. Marchioli R, Di Pasquale A, per i Ricercatori GISSI-Prevenzione. Il quadro di riferimento biochimico, farmacologico, epidemiologico del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 933-64.
89. Taylor SH. Secondary prevention after myocardial infarction: facts and fallacies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: S914-S921.
90. Theroux P, Gregoire J, Chin C, et al. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 620-8.
91. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1751-6.
92. Pizzetti G, Lu C, Mailhac A, et al. Randomized trial of diltiazem during acute myocardial infarction: effects on myocardial reperfusion. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 490A.
93. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement of healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1348-59.
94. Skolbekken JA. Communicating the risk reduction achieved by cholesterol reducing drugs. *BMJ* 1998; 316: 1956-8.