

Prevenzione secondaria nel paziente con infarto miocardico acuto

Il gap tra linee guida e pratica clinica

La sopravvivenza dei pazienti con infarto acuto del miocardio è sensibilmente aumentata negli ultimi due decenni grazie all'adozione di misure di intervento e di educazione codificate da varie linee guida internazionali. Tuttavia, malgrado queste evidenze, l'applicazione di tali linee guida nella fase ospedaliera e a lungo termine è insufficiente. La discrepanza fra linee guida ed applicazione delle stesse nella pratica clinica è legata a molti fattori e comporta un incremento del rischio di nuovi eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Obiettivo di questa rassegna è verificare l'ampiezza della discordanza esistente fra linee guida e pratica clinica ed individuare le possibili aree di intervento per colmare tale gap.

Secondary prevention in patients with acute myocardial infarction The gap between guidelines and clinical practice

Summary

The survival of patients with myocardial infarction has improved in the last two decades thanks to the application of the interventional and educational measures of international guidelines. However, despite these evidences, the application of such guidelines both in the in-hospital phase and in the long-term period is insufficient. The discrepancy between guidelines and clinical practice depends on several factors and correlates with an increased risk of new fatal and non-fatal cardiovascular events. The aim of this review is to verify the gap between guidelines and clinical practice and to identify the possible solutions to fill this gap.

Dadone V, Lucreziotti S, Fiorentini C. Secondary prevention in patients with acute myocardial infarction. The gap between guidelines and clinical practice. *Trends Med* 2005; 5(3):207-218.

© 2005 Pharma Project Group srl

Viola Dadone, Stefano Lucreziotti, Cesare Fiorentini
Divisione di Cardiologia
Ospedale San Paolo, Polo Universitario
20142 Milano

Key words:
myocardial infarction
guidelines
evidence-based
secondary prevention

 **Stefano Lucreziotti**
Divisione di Cardiologia
Ospedale San Paolo, Polo Universitario
Via di Rudini, 8
20142 Milano
tel. e fax: 02/81844261
e-mail: lucre.sp@libero.it

Le recenti linee guida formulate dalla European Society of Cardiology (ESC)^{1,2} e dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)^{3,4} riguardanti l'infarto miocardico acuto (IMA), con e senza sottoslivellamento del tratto ST (STEMI e NSTEMI), hanno contribuito ad uniformare maggiormente l'approccio e la strategia terapeutica di questa patologia, riducendo i margini di discrezionalità del singolo clinico o del singolo centro, e incrementando l'efficacia delle prestazioni erogate.

A fianco delle linee guida sulle sindromi coronariche acute, devono essere ricordate quelle relative alla prevenzione corona-

rica (primaria e secondaria) rilasciate dalle specifiche società scientifiche^{5,6}.

Confrontando le diverse linee guida, è possibile osservare come esse siano sostanzialmente simili, malgrado qualche discrepanza, come per esempio sulle indicazioni ai farmaci ipolipemizzanti.

Mentre vi è accordo circa l'utilità degli acidi grassi poli-insaturi (n-3 polyunsaturated fatty acids: PUFA-3) nel post-infarto, le indicazioni ESC alla terapia con statine (colesterolo LDL >115 mg/dl) sono meno "aggressive" rispetto a quelle ACC/AHA (colesterolo LDL >100 mg/dl)^{1,3}.

Il problema che invece emerge con sempre maggiore evidenza da diversi studi osservazionali

condotti sia negli Stati Uniti che in Europa è che l'applicazione delle linee guida relative alle sindromi coronariche acute, benché in progressivo aumento^{7,8}, è tutt'altro che adeguata e presenta un'ampia discordanza fra diverse regioni⁹⁻¹⁶.

Le cause di questa incompleta applicazione delle linee guida sembrano dipendere da diversi aspetti:

- il paziente arruolato nei mega-trials da cui derivano le linee guida è diverso (per età media, comorbidità, etc) dal paziente reale che accede alle Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC);
- il contesto nel quale avvengono i grandi trial da cui originano le linee guida è nella maggior parte dei casi di elevato livello e prevede la disponibilità delle più moderne tecniche diagnostiche e di cardiologia interventistica: un ambiente ben diverso dalla media dei reparti esistenti sul territorio nazionale;
- barriere ad un'adeguata conoscenza delle linee guida, e/o una mancanza di fiducia da parte del personale sanitario, o ostacoli comportamentali di altra natura legati alla routine quotidiana.

Obiettivi di questa rassegna sono quindi quelli di analizzare, con particolare riferimento alla realtà italiana:

- 1) quale sia l'entità del gap tra linee guida e loro implementazione nel *paziente reale* e nell'*ospedale reale*;
- 2) quali siano gli interventi o i trattamenti più discordanti;
- 3) se l'implementazione delle linee guida porterebbe ad un miglioramento effettivo della qualità della cura e, quindi, a una riduzione della mortalità;

4) cosa potrebbe essere fatto, in tal caso, per colmare questo gap.

Terapia in acuto

La valutazione dell'aderenza alle linee guida in acuto è realizzabile analizzando la documentazione del ricovero, dalla quale è possibile valutare anche l'eventuale discordanza e l'influenza sugli eventi cardiovascolari intra-ospedalieri.

Uno studio australiano ha dimostrato che l'età superiore ai 65 anni, l'IMA anteriore, l'IMA silente, una storia di scompenso cardiaco, la presenza di fibrillazione atriale cronica o una frequenza cardiaca superiore a 100/min erano fattori predittivi di discrepanza tra linee guida e loro applicazione nella terapia dell'IMA⁹. In questo studio, il 32% dei pazienti non ha ricevuto un trattamento conforme alle linee guida. Deve essere sottolineato che la discordanza con le linee guida è risultato essere un elemento predittivo indipendente di mortalità intra-ospedaliera.

Un'ampia variabilità di trattamenti tra i diversi Paesi europei è stata dimostrata nei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta, relativamente sia alla terapia medica che all'accesso al laboratorio di emodinamica¹².

Uno studio condotto in Canada ha confermato che esiste una significativa eterogeneità di trattamento nei pazienti ricoverati con diagnosi di IMA in Centri di riferimento o in piccoli ospedali. È interessante notare inoltre che alcune categorie avevano una probabilità minore di ricevere una terapia adeguata: le donne, gli anziani e i diabetici¹⁰. Altri studi hanno confermato che la prevenzione secondaria viene applicata con minore ri-

gore ad un'altra categoria di pazienti ad alto rischio, cioè i diabetici, con gravi conseguenze prognostiche^{17,18}.

Un altro punto dolente riguarda l'ammissione alle UTIC: uno studio israeliano ha evidenziato come una significativa quota di pazienti con IMA (22%) non viene ricoverata in UTIC; questi pazienti, benché a maggior rischio di quelli ricoverati in UTIC, ricevevano un trattamento meno adeguato, con conseguente peggiore sopravvivenza a breve e lungo termine¹⁹.

Nello studio CRUSADE, le pazienti di sesso femminile con NSTEMI, benché presentassero un profilo di rischio peggiore rispetto ai maschi, erano trattate in maniera meno aggressiva²⁰.

Da questi dati emerge che la quota di pazienti che vengono trattati in maniera meno conforme alle linee guida è proprio quella a maggior rischio, quelli cioè che beneficerebbero maggiormente di un ricovero in UTIC, di un trattamento medico adeguato e di un approccio invasivo precoce.

Paradossalmente, invece, i pazienti con un profilo di rischio più basso vengono inquadrati e trattati con maggiore aderenza alle linee guida, anche se in questa popolazione il beneficio atteso, seppur presente, è meno rilevante.

La realtà italiana

Come precedentemente sottolineato, l'aderenza alle linee guida è fortemente influenzata dal contesto ambientale nel quale il clinico si trova ad operare. I dati del Ministero della Salute dichiarano circa 80.000 infarti/anno²¹. Che caratteristiche hanno questi pazienti e come sono trattati? Nel 2003 sono stati pubbli-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche del paziente italiano standard ricoverato in UTIC.

| Caratteristiche | Frequenza (%) |
|--------------------------------------|---------------|
| Uomini | 70 |
| Età media (anni) | 67 |
| Età (>75 anni) | 27 |
| Storia familiare di CHD | 32 |
| Storia personale di CHD | 32 |
| Tabagismo (attivo o pregresso) | 58 |
| Diabete | 22 |
| Iipertensione | 56 |
| Precedente infarto | 20 |
| Precedente rivascolarizzazione | 8.6 |
| Precedente ictus | 7.8 |
| Concomitante arteriopatia periferica | 11 |

cati i dati dello studio BLITZ, organizzato dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), volto a verificare in modo prospettico le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti, nonché le modalità di ingresso e dimissione²². Lo studio è stato condotto fra il 15 ed il 29 Ottobre 2001 in 296 UTIC su un totale di 340 presenti sull'intero territorio nazionale, con una copertura quindi pari all'87%. In questo arco di tempo sono stati registrati tutti i pazienti ricoverati e sono state valutate le modalità di ricovero e dimissione. Complessivamente sono stati ricoverati 1.959 pazienti, il 65% con diagnosi di STEMI, il 30% con diagnosi di NSTEMI ed il 5% con blocco di branca sinistra o altre anomalie che hanno reso non determinabile la valutazione ECG. Le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio BLITZ sono riportate in tabella 1.

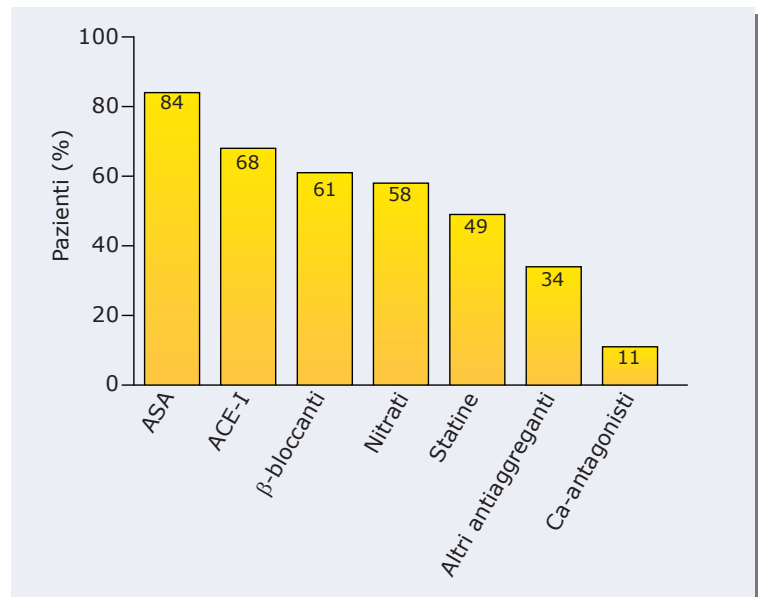
Il primi due dati che si rilevano dalla tabella 1 sono la proporzione maschi/femmine (70/30) e l'età elevata (media: 67 anni con il 27% dei pz >75 aa): come noto, nei trial clinici le donne sono incluse in proporzioni molto modeste, mentre un'età

avanzata viene spesso posta come criterio di esclusione. Basta questa prima osservazione per spiegare la differenza fra *paziente teorico* e *paziente reale*: i pazienti inclusi nel BLITZ rispecchiano il paziente reale nell'ambiente reale. L'esame delle cartelle, con i dati di ammissione e le prescrizioni in dimissione, consente di verificare quanto il trattamento intraospedaliero ed in dimissione (breve ter-

mine) sia aderente allo standard massimale previsto dalle linee guida. Nella figura 1 sono riportate le percentuali dei vari farmaci prescritti alla dimissione nel gruppo di pazienti con STEMI. I PUFA n-3 ovviamente non risultano, essendo stati inseriti successivamente nelle linee guida.

Dallo studio BLITZ emergono alcune considerazioni relative al "mondo reale" delle UTIC italiane:

- una soddisfacente percentuale (65%) dei pazienti candidati viene sottoposta a terapia ripercussiva. Il rimanente 35% non viene trattato per lo più per ritardo di presentazione;
- meno della metà dei pazienti è stata sottoposta a esame coronarografico (percentuale che scende al 22% per i pazienti ricoverati in centri non dotati di laboratorio di emodinamica);
- la mortalità a breve termine è minore di quanto atteso per i pazienti con STEMI (7.5%

Figura 1. Studio BLITZ: farmaci prescritti in dimissione a pazienti con diagnosi di STEMI.

intra-ospedaliera e 9.4% a 30 gg) ma maggiore delle aspettative per i pazienti con NSTEMI (5.2% e 7.1%) e per quelli con alterazioni ECG non determinabili (18.2% e 21.2%);

- la terapia farmacologica alla dimissione e il numero di pazienti ripperfusi non é ottimale, soprattutto alla luce delle più recenti linee guida internazionali.

Oltre a questo bisogna ricordare che lo studio BLITZ era limitato a pazienti ricoverati in UTIC. E' probabile che la consistente fetta di pazienti con IMA ricoverati in reparti non-UTIC (25.000 - 30.000 confrontando i dati del Ministero della Sanità e i risultati del BLITZ) sia trattata in maniera ancora meno consona alle linee guida.

Ampiezza del gap in prevenzione secondaria

Per trattamento cronico si intendono le misure messe in atto dopo la dimissione del paziente ed il suo ritorno alle normali attività quotidiane. Convenzionalmente si assume che la prevenzione secondaria "entri a regime" a paziente stabilizzato, in genere 3-4 settimane dopo la dimissione, e si protragga per tutta la vita. Diversamente dalle misure adottate nella fase acuta, che avvengono in ambito ospedaliero e quindi sotto stretto controllo medico, l'attuazione delle misure di prevenzione secondaria è ampiamente paziente-dipendente: ciò significa che non basta dimettere il paziente con un protocollo ottimale aderente agli standard previsti, ma bisogna essere certi che il paziente osservi nel tempo le indicazioni che gli sono state pre-

scritte. Quindi, mentre nel trattamento acuto l'aderenza o meno alle linee guida è una procedura influenzata da una sola variabile (medico-dipendente), nella prevenzione secondaria vi sono tre anelli che devono funzionare integrandosi:

1. la prescrizione delle misure standard (medico-dipendente);
2. la comprensione delle misure (medico- e paziente-dipendente);
3. l'adesione alle prescrizioni (prevalentemente paziente-dipendente).

La prevenzione secondaria quindi è un insieme di misure la cui attuazione dipende dall'efficacia con cui l'informazione è stata trasferita al paziente da parte del medico e dalla capacità del paziente di far fronte alle nuove esigenze; essa rimane sostanzialmente un processo paziente-dipendente, con importante coinvolgimento dei familiari ed un ruolo rilevante svolto dal personale sanitario (infermieri e medico di famiglia)²³. Nella tabella 2 sono riportate le principali misure di prevenzione secondaria ACC/AHA nel paziente sopravvissuto ad un infarto STEMI³. Complessivamente le misure di prevenzione possono essere suddivise in farmacologiche e non farmacologiche e per ciascuna misura viene fissato il target desiderabile (tabella 2). In questo documento e nelle ultime linee guida europee^{1,3,5} si tiene conto dei risultati di grandi trial che, all'epoca dei precedenti documenti, non erano ancora stati pubblicati o acquisiti. Si enfatizza per la prima volta il ruolo del trattamento con PUFA n-3, sia in termini di prevenzione della morte cardiaca improvvisa sia in termini di terapia dell'ipertrigliceridemia.

Viene inoltre segnalato come cruciale il mantenimento di valori di LDL sensibilmente <100 mg/dL (nelle linee guida americane) e viene suggerito anche un atteggiamento più aggressivo nella terapia anti-ipertensiva, che dovrebbe essere iniziata anche per valori <140/90 in presenza di diabete e/o di nefropatia.

L'esperienza italiana nel contesto europeo

A partire dalla metà degli anni '90 sono stati allestiti numerosi studi di sorveglianza europei e statunitensi^{8,13,24-28} con l'obiettivo di verificare se le norme di prevenzione secondaria siano correttamente praticate ed in quale misura risultino efficaci. Il primo studio europeo è stato quello pubblicato nel 1996 dalla British Cardiac Society, noto come Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (ASPIRE), cui sono seguiti quelli di sorveglianza europea (EUROASPIRE I e II)^{13,24-26,28}.

I dati europei dell'EUROASPIRE II, pubblicati nel 2001, si riferiscono ad una popolazione complessiva di 5.556 pazienti, di 15 Paesi europei, monitorati con intervista specifica condotta in media dopo 1.4 anni dalla dimissione con diagnosi di malattia coronarica (esiti di IMA, di angina, di rivascolarizzazione coronarica chirurgica o percutanea)²⁶.

Lo studio ha dimostrato un'elevata prevalenza di errate abitudini di vita e di fattori di rischio modificabili, oltre che un controllo non ottimale dei valori pressori e dei lipidi plasmatici con la terapia farmacologica²⁶. Dati scoraggianti scaturiscono da un confronto tra il campione arruolato nello studio EUROASPIRE I e in quello arruo-

Tabella 2. Misure di prevenzione cardiovascolare da attuare nel paziente con diagnosi di infarto acuto (STEMI) suggerite dalle più recenti linee guida USA.

| FR | Target | Commento |
|---|--|---|
| Fumo | Abolizione | Incoraggiare paziente e familiari ad interrompere il fumo; counseling e terapia sostitutiva se necessario (cerotto, bupropione). |
| Pressione | <140/90 <130/80 (se presente diabete o nefropatia) | Dieta iposodica (<2,4 g/die) in tutti; eventuale terapia farmacologica (da preferire β -bloccanti o inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone). Attività fisica. Consumo di frutta, verdura, fibre. |
| Lipidi | -LDL sensibilmente <100 mg/dL se TG <200 mg/dL -Non-HDL sensibilmente <130 se TG \geq 200 mg/dL | Alimentazione: acidi grassi saturi <7% calorie totali e colesterolo <200 mg/die; promuovere attività fisica e incoraggiare consumo di acidi grassi omega-3; valutare il profilo lipidico preferibilmente entro 24 h dallo STEMI. Terapia farmacologica secondo il seguente schema: - statina per ottenere LDL <100; - se TG 200-499 mg/dl: considerare fibrati o niacina dopo farmaco ipocolesterolemizzante; - se TG \geq 500 mg/dl fibrati o niacina prima di farmaco ipocolesterolemizzante; - PUFA n-3 in aggiunta se ipertrigliceridemia residua. |
| Diabete | HbA1c <7% | Appropriata terapia dietetica e fisica; terapia farmacologica sino a raggiungimento del target. Trattamento aggressivo degli altri fattori di rischio. |
| Obesità | BMI >25 | Misure alimentari e comportamentali; valutare la presenza di sindrome metabolica. |
| Esercizio | Almeno 30 minuti 3-4 volte a settimana (meglio tutti i giorni) | Attività aerobica (corsa leggera, bicicletta ecc); in pazienti ad alto rischio programmi sotto supervisione medica. |
| Antiaggreganti/ anticoagulanti | | Aspirina 75-162 mg; clopidogrel 75 mg se controindicazioni all'aspirina; Warfarin (INR 2.5-3.5) se controindicazioni all'aspirina o se indicazioni specifiche a terapia con anticoagulante orale. |
| Blocco del sistema renina- angiotensina- aldosterone. | | ACE-inibitori indefinitamente in tutti i pazienti, precocemente in pazienti ad alto rischio. ARBs se intolleranza agli ACE-inibitori e se sintomi/segni di scompenso cardiaco. Anti-aldosteronici in assenza di disfunzione renale o iperpotassiemia in pazienti già trattati con ACE-inibitori con una FE \leq 40% e diabete o scompenso cardiaco. |
| β -bloccanti | | In tutti i pazienti, indefinitamente, se non controindicazioni. |

Legenda: LDL: low-density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; colesterolo HDL; TG: triglicerides; BMI: body mass index; ACE: angiotensin converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers; FE: frazione d'eiezione; INR: international normalized ratio.

lato nell'EUROASPIRE II²⁸: il trend europeo in un quinquennio mostra un sostanziale incremento della prevalenza di obesità (25,3% vs 32,8%), una stabilità della percentuale di ipertesi e la persistenza di un'inaccettabile percentuale di pazienti che non raggiungono i valori di lipidi plasmatici desiderati. Fortunatamente, a questo si associa un incremento dell'assunzione di β -bloccanti, ACE-inibitori e farmaci ipolipemizzanti. Nelle conclusioni di questo articolo si parla di "fallimento collettivo" della pratica medica europea nel raggiungere la potenziale riduzione di nuovi eventi cardiovascolari nei pazienti coronaropatici.

La realtà italiana, come prevedibile, non si discosta dalla media europea.

Nella tabella 3 sono riportate le misure (farmacologiche e non) prescritte alla dimissione ai 258 pazienti italiani arruolati nello studio EUROASPIRE II.

Questi dati indicano che solo alla metà dei pazienti è stato prescritto in dimissione un ACE-inibitore e ad una quota ancora

minore un ipolipemizzante; a quasi tutti i fumatori è stata prescritta l'abolizione del fumo, ma solo alla metà di quelli in sovrappeso è stata prescritta una dieta adeguata con un preciso obiettivo di riduzione ponderale e solo ad una minoranza di pazienti è stata prescritta una dieta per ipertesi.

La prima domanda che ci si pone esaminando la tabella 3 è: quanti pazienti hanno seguito i suggerimenti dati in fase di dimissione? Inoltre, quanti pazienti hanno realmente raggiunto il goal terapeutico previsto dalle linee guida vigenti all'epoca dello studio? In tabella 4 sono riportati i dati relativi alla frequenza dei fattori di rischio ancora in essere al momento in cui la valutazione è stata condotta, ad una media di 1,4 anni dalla dimissione.

Come ci si poteva aspettare, l'adesione alle linee guida a distanza è risultata ancora insoddisfacente.

Se il goal terapeutico fosse calcolato sulla base delle più restrittive linee guida attualmente in vigore, il gap presente fra trat-

I dati EUROASPIRE indicano che, indipendentemente dal grado di compliance individuale, le misure di prevenzione secondaria non sono estesamente prescritte a tutti i pazienti che ne potrebbero beneficiare.

tamento previsto e trattamento reale sarebbe ancora maggiore. Questi risultati sono stati sostanzialmente confermati dallo studio spagnolo PREMISE, nel quale sono state valutate le misure adottate in 369 pazienti post-infartuati a due anni dalla dimissione¹¹ e dallo studio italiano GENICA, condotto in una popolazione di pazienti con documentata malattia coronarica²⁹. In quest'ultimo studio è stata valutata l'aderenza dei pazienti agli obiettivi lipidici NCEP III⁶. In questo studio, solo il 57% dei pazienti con diagnosi di CAD e concomitante dislipidemia era in trattamento con un ipolipemizzante, percentuale che scende sorprendentemente al 34,2% per i pazienti a rischio più alto. Posto come ottimale per le LDL il valore previsto dalle linee guida NCEP III (LDL <100 mg/dL), solo il 16,7% dei pazienti a rischio più elevato raggiungeva questo goal. Questo dato conferma che, paradossalmente, sono proprio i pazienti a maggior rischio di eventi cardiovascolari futuri, e che quindi beneficerebbero maggiormente di una corretta applicazione delle linee guida, ad essere trattati meno adeguatamente.

Sarebbe molto interessante verificare quanto la reale aderenza ai valori ottimali attuali ridurrebbe il rischio di nuovi eventi cardio- e cerebrovascolari.

Allo stato dei fatti una valutazione di questo tipo non è di-

Tabella 3. Prescrizioni long-term alla dimissione in pazienti con diagnosi di malattia coronarica (studio EUROASPIRE II).

| Misure | % |
|--|------|
| Comportamentali | |
| Cessazione del fumo ¹ | 91.9 |
| Riduzione del peso ¹ | 48.6 |
| Dieta per ipertensione ¹ | 8.8 |
| Dieta per dislipidemia ¹ | 52.6 |
| Esercizio ² | 67.4 |
| Riabilitazione cardiovascolare ² | 17.4 |
| Farmacologiche | |
| Antiaggreganti | 94.9 |
| β -bloccanti | 62.8 |
| ACE-inibitori | 51.4 |
| Ipolipemizzanti (statine) | 45.5 |
| Anticoagulanti | 3.5 |
| Legenda: 1 = per sottogruppo con quel fattore di rischio; 2 = su tutti i pazienti. | |

Tabella 4. Prevalenza dei principali fattori di rischio e della terapia cardiologica al follow-up (EUROASPIRE II).

| | % |
|---------------------------------------|------|
| Fattore di rischio | |
| Fumo | 15.1 |
| Sovrappeso (BMI ≥ 25) | 71.7 |
| Iperensione ($\geq 140/90$) | 49.2 |
| Ipercolesterolemia (≥ 5 mmol/L) | 56.9 |
| Ipertrigliceridemia (> 2 mmol/L) | 33.3 |
| Diabete (riportato dal paziente) | 21.8 |
| Farmaci | |
| Antiaggreganti | 91.5 |
| β -bloccanti | 61.2 |
| ACE-inibitori | 51.9 |
| Ipolipemizzanti (statine) | 59.7 |
| Anticoagulanti | 1.2 |

sponibile, perché il rischio globale è la risultante di tutti i fattori di rischio in essere: questa relazione non è algebrica ma esponenziale ed è stata ben illustrata dal terzo documento di consenso europeo⁵ (figura 2). Come già sottolineato, nelle più recenti linee guida^{1,3,5} si enfatizza per la prima volta il ruolo del trattamento con PUFA n-3, sia in termini di prevenzione della morte cardiaca improvvisa sia in termini di terapia dell'ipertrigliceridemia.

Le indicazioni derivano dai risultati dello studio GISSI-Prevenzione³⁰. In questo studio 11.324 pazienti con pregresso IMA (≤ 3 mesi) sono stati randomizzati in quattro bracci di trattamento (braccio 1: PUFA n-3 alla dose di 1 g/die; braccio 2: vitamina E alla dose di 300 mg/die; braccio 3: entrambi i farmaci; braccio 4: nessun trattamento) per 3.5 anni. Tutti i pazienti erano già trattati in modo ottimale, ovvero in "cima alla terapia standard". Mentre la somministrazione di vitamina E non ha evidenziato alcun vantaggio, l'aggiunta di PUFA n-3 ha ridotto il rischio relativo di eventi cardiovascolari fatali e non (figura 3). Deve essere sottolinea-

to che i benefici sulla morte improvvisa sono divenuti significativi a partire dal quarto mese di trattamento³¹.

Non abbiamo reperito dati precisi, nella letteratura medica, sull'impiego dei PUFA n-3 nella realtà italiana. Da una presentazione orale del congresso ANMCO del 2003 relativo all'esperienza di una singola

UTIC³² emerge che, nel 2002, i PUFA n-3 sono stati impiegati nel 33% dei casi di IMA. Tenendo conto che le linee guida internazionali non erano ancora state pubblicate e che i dati dello studio GISSI-Prevenzione erano noti da pochi anni, questa percentuale, benché non ottimale, era promettente. Ci attendiamo dati aggiornati sull'impiego di questa classe di farmaci relativamente recente da nuovi studi osservazionali.

Quanto dura il beneficio della prevenzione nella pratica clinica?

Come suggerito da Braunwald, la diagnosi di un evento coronarico acuto dovrebbe servire da campanello d'allarme per instaurare rapidamente un "vigoroso e meticoloso programma di prevenzione secondaria, volto a raggiungere il peso ottimale, a sospendere il fumo, a pianificare un'adeguata attività fisica, controllare i valori pressori e dia-

Figura 2. Effetto cumulativo dei vari fattori di rischio coronario. (Modificata da De Backer G et al. 2003⁵). (TC=colesterolo totale; HDL=high density lipoprotein).

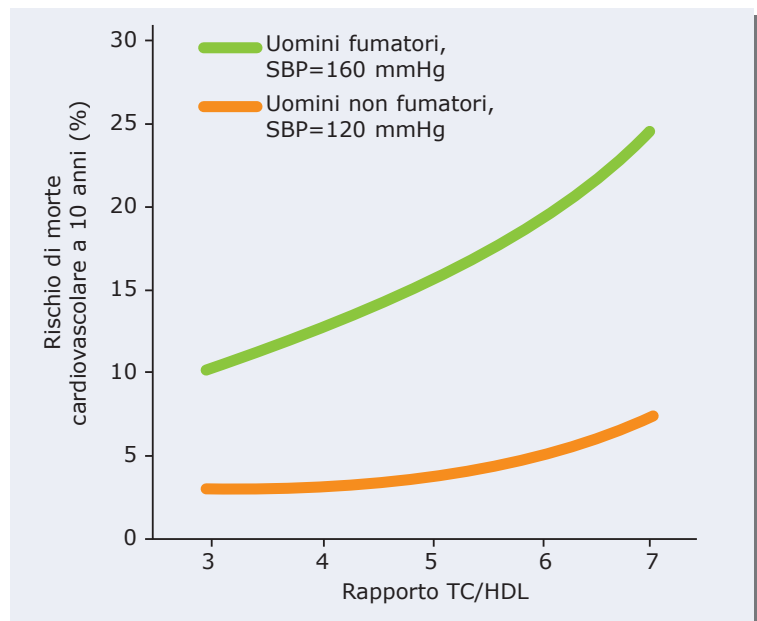
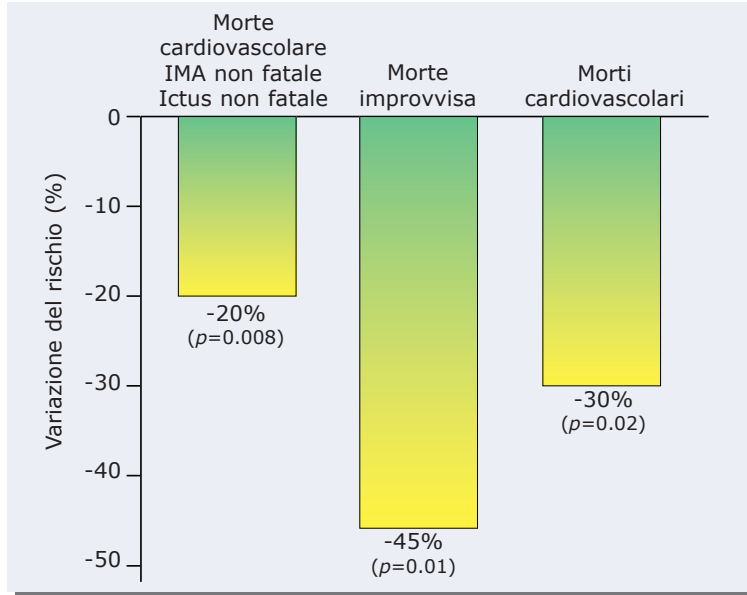


Figura 3. Effetti del trattamento con PUFA omega 3 in pazienti con recente infarto del miocardio.

gnosticare e trattare adeguatamente tutti i casi di diabete³³.

Come più volte sottolineato, un più stretto controllo dei valori pressori e lipidici consentirebbe un sensibile risparmio di vite umane negli anni successivi al primo evento coronarico acuto. Ma il beneficio si mantiene o è destinato a ridursi o, addirittura, a scomparire in periodi più lunghi?

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del follow-up a 10 anni dello studio 4S, unico per durata, il primo megatriale di prevenzione secondaria con statine³⁴. Alla prima fase di randomizzazione in doppio cieco a placebo o a simvastatina è seguita una fase "open label", in cui più dell'80% dei pazienti di entrambi i gruppi sono stati trattati con farmaci ipolipemizzanti.

Il risultato principale di questo studio è che il beneficio emerso nel gruppo simvastatina nella fase di randomizzazione si è mantenuto significativo nel lungo termine ($p=0.02$ per la differenza di mortalità globale; $p=0.0018$ per la differenza di

mortalità coronarica), malgrado l'alta percentuale di cross-over di pazienti del gruppo placebo al trattamento attivo dopo i primi 5 anni³⁴. Al contempo non è emersa alcuna differenza nell'incidenza di neoplasie³⁴.

Aree di intervento

Le misure utili a migliorare l'applicazione più stringente delle linee guida in prevenzione secondaria sono sostanzialmente:

- prescrizione precoce dei trattamenti in fase ospedaliera, sin dal trasferimento dalla UTIC al reparto di degenza;
- impiego di strumenti dedicati per la verifica dell'adesione alle linee guida da parte del personale ospedaliero;
- sensibilizzazione e monitoraggio del paziente e dei familiari con richiami frequenti, almeno per i primi anni, presso il centro che ha dimesso il paziente;
- coinvolgimento del medico di medicina generale.

Queste misure possono apparire complesse e costose, ma sono

le uniche ad essersi rivelate efficaci.

Nella figura 4 è ipotizzato il processo decisionale per il raggiungimento dei target terapeutici in un paziente sopravvissuto ad una sindrome coronarica acuta.

Prescrizione precoce

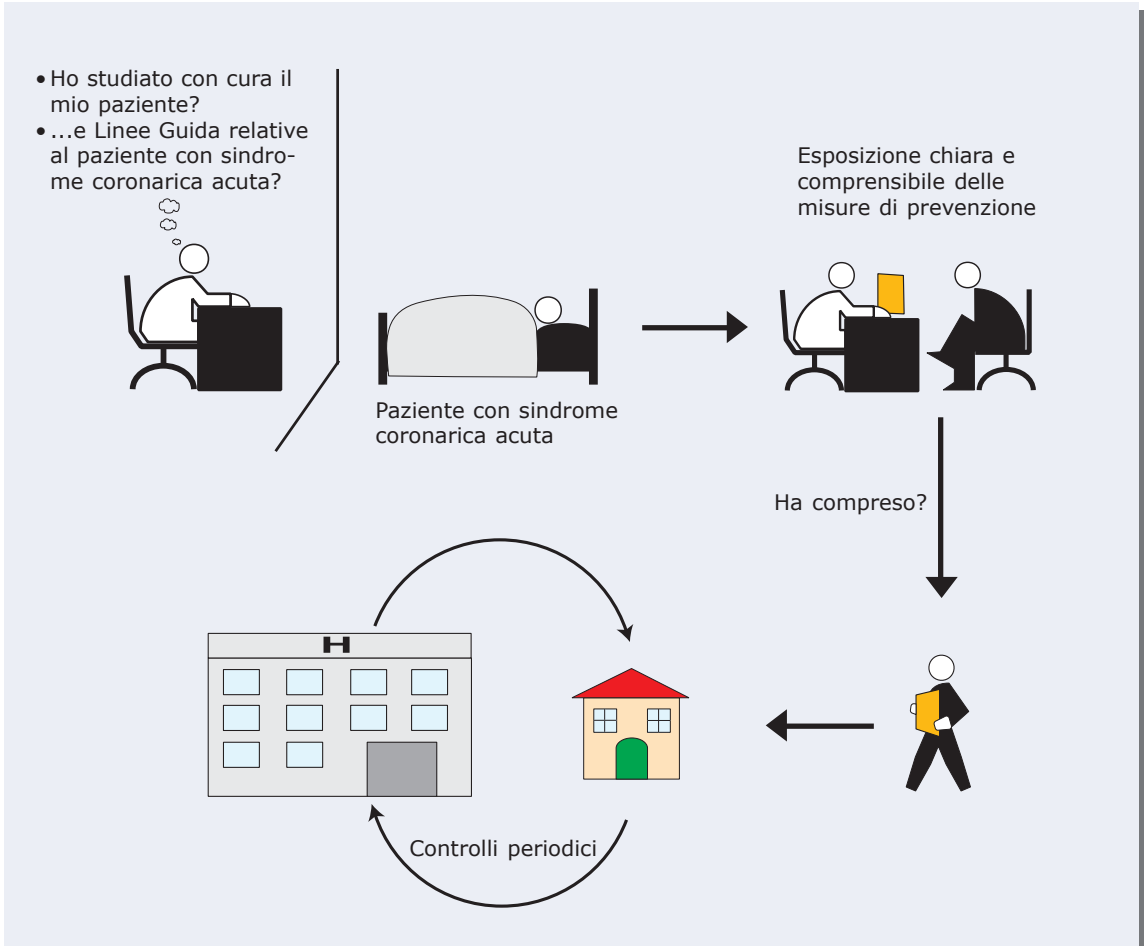
Nel 2001 sono stati pubblicati i dati relativi alla somministrazione precoce (pre-dimissione) rispetto alla somministrazione tardiva (prescrizione alla dimissione) di statine: la mortalità ad un anno è risultata più bassa nei pazienti posti in trattamento ipolipemizzante precoce rispetto a quelli nei quali la terapia era iniziata più tardivamente (relative risk: 0.75; 95% confidence interval: 0.63-0.89; $p=0.001$)³⁵. Probabilmente, un paziente "educato" precocemente ad assumere terapia ipolipemizzante sospenderà più difficilmente il trattamento, in quanto sente la prescrizione di quel farmaco come "salvavita", essendo essa stata iniziata sin da quando era "in pericolo di vita".

Impiego di programmi dedicati e di indicatori di qualità

I risultati del progetto GAP, condotto nel Michigan con lo scopo di migliorare l'applicazio-

Numerosi studi suggeriscono che per aumentare la compliance a lungo termine, la somministrazione di farmaci deve iniziare già in UTIC: tali farmaci devono cioè essere percepiti dal paziente come "salvavita".

Figura 4. Decisioni critiche e flusso di comunicazioni fra cardiologo e paziente in dimissione: le informazioni fornite al paziente devono essere efficaci e comprensibili. La completa comprensione dei trattamenti assegnati deve essere verificata prima della dimissione del paziente. La compliance ai trattamenti deve essere verificata periodicamente, sia con colloquio diretto con il paziente sia con l'esame dei parametri clinici e laboratoristici essenziali.



ne delle linee guida ai pazienti con IMA, ha dimostrato che l'utilizzo di strumenti dedicati (come per esempio alcune tabelle da consultare al momento dell'accesso in ospedale) e di indicatori di qualità, durante il ricovero, è stato in grado di migliorare significativamente l'adesione alle linee guida³⁶.

Questi dati sono stati confermati dall'impiego di un apposito programma pensato per tutti gli operatori sanitari (Get With The Guidelines: GWIG) utilizzato nel Massachusetts³⁷.

Programmi di coordinamento fra ospedale, paziente, famiglia e medici di base

Risultati meno positivi emergono da alcuni studi che hanno valutato l'importanza di vari schemi di comunicazione fra ospedale di riferimento e realtà domiciliare (paziente, famiglia, medico di medicina generale). Lo studio POST, condotto nell'area di Londra, ha purtroppo dimostrato che la capillare diffusione delle linee guida presso

i medici di medicina generale e la sorveglianza dei pazienti con lettera inviata a casa dopo due settimane e tre mesi dalla dimissione non ha migliorato in modo significativo l'adesione ai programmi di prevenzione secondaria forniti al paziente stesso immediatamente prima della dimissione³⁸.

Risultati deludenti sono emersi anche dal tentativo di migliorare la comunicazione fra ospedale e medico di medicina generale al fine di promuovere la qualità della prevenzione secondaria³⁹.

Sensibilizzazione e monitoraggio attivo del paziente

Sulla base delle linee guida europee e statunitensi, tutti i pazienti sopravvissuti ad un infarto devono ricevere un adeguato programma (scritto) e possibilmente illustrato che riassume tutte le misure di prevenzione secondaria cui sottoporsi con regolarità e costanza.

Numerose evidenze suggeriscono che la sola spiegazione verbale, non accompagnata da un programma scritto, è meno efficace di un piano di intervento adeguatamente illustrato e consegnato al paziente.

L'adesione alle istruzioni ricevute deve essere monitorata nel tempo con regolarità e con controlli opportunamente cadenzati.

Le ragioni alla base della mancata compliance verso una o più

di una delle misure prescritte devono essere discusse con il paziente, con il medico curante e con i familiari. In molti casi i farmaci non sono assunti con regolarità perché troppo numerosi e/o scaglionati in orari della giornata poco compatibili con gli orari lavorativi: in questi casi è opportuna la revisione degli orari, magari adottando farmaci efficaci in mono-somministrazione giornaliera invece che in doppia somministrazione.

In questo contesto è indispensabile verificare non solo la compliance ma anche il raggiungimento del goal terapeutico, misurando i parametri di maggior interesse (pressione arteriosa, quadro lipidico e glucidico, funzionalità renale ecc.): il mancato raggiungimento del target deve indurre il sospetto sulla reale compliance prima di incrementare i dosaggi precedentemente prescritti.

Conclusioni

La disponibilità di linee guida aggiornate è uno strumento di grande utilità nella pratica cardiologica, a condizione che esse siano correttamente applicate.

Vi sono ormai pochi dubbi che la corretta applicazione delle linee guida consenta una sensibile riduzione di decessi e di eventi non fatali.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'applicazione delle linee guida ai pazienti colpiti da infarto miocardico acuto è purtroppo subottimale, con gravi conseguenze prognostiche.

Gli obiettivi fissati da tali documenti devono essere chiaramente illustrati al paziente che ne deve comprendere l'utilità. Nella prevenzione secondaria, il trattamento a lungo termine deve essere monitorato frequentemente, sia da parte dallo specialista che dal medico curante. **TiM**

Bibliografia

1. **Van der Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.
2. **Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al.** Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1406-1432.
3. **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). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
4. **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.** ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:1366-1374.
5. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.** Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003; 171:145-155.
6. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
7. **Scott IA, Eyeson-Annan ML, Huxley SL, et al.** Optimising care of acute myocardial infarction: results of a regional quality improvement project. *J Qual Clin Pract* 2000; 20:12-19.
8. **Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, et al.** Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001; 87:819-822.
9. **Scott IA, Harper CM.** Guideline-discordant care in acute myocardial infarction: predictors and out-

- comes. *Med J Aust* 2002; 177:26-31.
10. **Beck CA, Lauzon C, Eisenberg MJ, et al.** Discharge prescriptions following admission for acute myocardial infarction at tertiary care and community hospitals in Quebec. *Can J Cardiol* 2001; 17:33-40.
 11. **Brotos C, Permanyer G, Pacheco V, et al. on behalf of the PREMISE study group.** Prophylactic treatment after myocardial infarction in primary care: how far can we go? *Family Practice* 2003; 20:32-35.
 12. **Fox KA, Cokkinos DV, Decker J, et al, on behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) investigators.** The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21:1440-1449.
 13. **Bowker TJ, Clayton TC, Ingham J, et al.** A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996; 75:334-342.
 14. **Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al.** A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the mediterranean basi; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) *Eur Heart J* 2002; 23:1190-1201.
 15. **Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al.** Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23:1177-1189.
 16. **LaBresh KA.** Get with the guidelines to improve heart care. *Ital Heart J* 2004; 5:489-493.
 17. **Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, et al.** Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24:838-844.
 18. **Alter DA, Khaykin Y, Austin PC, et al.** Processes and outcomes of care for diabetic acute myocardial infarction patients in Ontario: do physicians undertreat? *Diabetes Care* 2003; 26:1427-1434.
 19. **Amit G, Goldman S, Ore L, et al.** The association between hospital department, medical treatment and outcome in acute myocardial infarction. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:255-259.
 20. **Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al.** Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:832-837.
 21. **Ministero della Salute.** Rapporto annuale sulle attività di ricovero ospedaliero: anno 2000. http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_2000.jsp.
 22. **Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al; BLIT Investigators.** Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24:1616-1629.
 23. **Fleury J, Moore SM.** Family-centered care after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 1999; 13:73-82.
 24. **EUROASPIRE Study Group.** European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. An European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18:1569-82.
 25. **Boersma E, Keil U, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I and II Study Groups.** Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens* 2003; 21:1831-1840.
 26. **EUROASPIRE II Study Group.** Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur Heart J* 2001; 22:554-572.
 27. **Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN.** Ineffective secondary prevention in survivors of cardiovascular events in the US population: report from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2001; 161:1621-1628.
 28. **EUROASPIRE I and II Group.** European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Euroaspire I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357:995-1001.
 29. **Cesari M, Maiolino G, Zanchetta M, et al.** Under treatment with lipid-lowering drugs of high risk coronary heart disease patients of the GENICA Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:484-490.
 30. **Gissi Prevenzione Investigators.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
 31. **Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. 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; 105:1897-1903.
 32. **Abrignani MG, Di Girolamo A, Braschi GB.** Trattamento intraspedaliero dell'infarto miocardico: dalle linee guida alla realtà clinica. *Ital Heart J* 2003; 4 (supp 5):C254.
 33. **Braunwald E.** Application of current guidelines to the management of unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108 (Suppl.

III);28-37.

34. **Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al; for the 4S Group.** Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364:771-777.
35. **Stenerstrand U, Wallentin L.** Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430-436.
36. **Eagle KA, Mehta RH, Riba AL, Defranco AC, Montoye CK.** Taking the ACC/AHA guidelines for care of acute myocardial infarction to the bedside: the GAP projects in southeastern Michigan. *Am Heart J* 2004; 148:S49-S51.
37. **LaBresh KA, Ellrod AG, Glicklich RG, Liljestrand J, Peto R.** Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med* 2004; 164:203-209.
38. **Feder G, Griffiths C, Eldridge S, et al.** Effect of postal prompts to patients and general practitioners on the quality of primary care after a coronary event (POST): randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318:1522-1526.
39. **Jolly K, Bradley F, Sharp S, et al.** Randomised controlled trial of follow up care in general practice of patients with myocardial infarction and angina: final results of the Southampton heart integrated care project (SHIP). The SHIP Collaborative Group. *BMJ* 1999; 318:706-711.