

La prevenzione farmacologica delle recidive coronariche nella pratica clinica italiana: una revisione della letteratura

Roberto Pedrinelli¹, Marco Ciccone², Salvatore Novo³, Alberico L. Catapano⁴, a nome del Gruppo di Studio Epidemiologia Clinica e Prevenzione Cardiovascolare della Società Italiana di Cardiologia

¹Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare, Università degli Studi, Pisa

²Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

³Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi, Palermo

⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano e IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI)

Scientific advances in cardiovascular research during the last decades have afforded effective pharmacological treatment to those surviving their first acute myocardial infarction. This secondary prevention treatment, based upon the combined administration of statins, aspirin, beta-blockers and renin-angiotensin blockers, might avert great part of the relapses contributing substantially to the overall incidence of acute coronary syndromes in the general population. However, a treatment gap separates evidence-based recommendations from their daily clinical application, a condition frequently explored even in the Italian medical setting. However, a general overview of the problem is missing insofar, a contribution that might eventually help to improve the status of secondary coronary prevention in our national environment.

Key words. Cardioprotective treatment; Myocardial infarction; Outcome research; Secondary prevention.

G Ital Cardiol 2012;13(11):734-740

INTRODUZIONE

Numerosi studi condotti nelle ultime decadi hanno dimostrato i benefici in termini di ridotta morbilità e mortalità associati all'uso di statine¹, aspirina², betabloccanti³ ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (o sartani nei pazienti intolleranti)⁴ in pazienti colpiti da infarto miocardico acuto (IMA). Quelle fondamentali acquisizioni, oltre a fornire ai sopravvissuti al primo evento un'efficace protezione dal rischio di recidive coronariche cui essi sono particolarmente esposti⁵, hanno consentito di formulare un approccio standardizzato di formidabile potenziale clinico. Infatti, le recidive coronariche costituiscono circa il 40% del totale delle sindromi coronariche acute (SCA)⁶ di cui approssimativamente tre quarti potrebbero, secondo stime autorevoli⁷, essere evitate o differite tramite la somministrazione combinata delle quattro classi di farmaci. Da ciò potrebbe derivare la riduzione di addirittura un terzo degli eventi acuti nella popolazione (Figura 1). La conclusione, benché volutamente semplicistica e non supportata da dati sperimentali, è comunque in accordo con i risultati di numerosi studi epidemiologici e di registro che hanno documentato quanto sia stretto il legame fra miglioramento della prognosi post-IMA⁸⁻¹⁰ e comportamenti prescrittivi adeguati a quanto previsto e codificato da linee guida cardiologiche europee e nord-americane¹¹⁻¹³. È evidente, tuttavia,

che elevati livelli di appropriatezza da parte del medico (su cui questo lavoro si focalizzerà in modo prevalente), ma anche di aderenza alla terapia prescritta da parte del paziente sono obiettivi, entro certi limiti, conseguibili nell'ambito degli studi clinici randomizzati le cui procedure sperimentali prevedono precisi criteri di selezione dei pazienti che, in quanto arruolati su base volontaria, sono predisposti ad aderire alle prescrizioni terapeutiche erogate da medici scientificamente aggiornati ed altamente

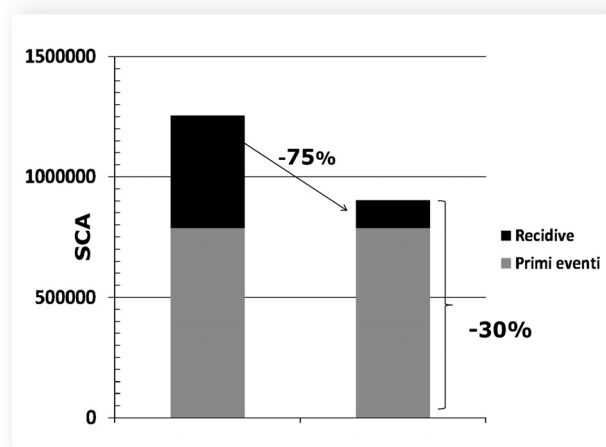


Figura 1. La colonna di sinistra riporta il numero assoluto di sindromi coronariche acute (SCA) rilevato nel 2009 nella popolazione statunitense⁶ scorporato per primi eventi e recidive coronariche. La colonna di destra quantifica nel 30% il calo nell'incidenza totale di SCA ipoteticamente ottenibile dal trattamento con aspirina, statine, betabloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina di tutti i pazienti con pregresso infarto miocardico assumendo una riduzione del 75% delle recidive coronariche come effetto di tale terapia⁷.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 29.02.2012; nuova stesura 05.04.2012; accettato 06.04.2012.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Roberto Pedrinelli Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare,
Università degli Studi, Via Paradisa 2, 56124 Pisa
e-mail: r.pedrinelli@med.unipi.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Il trattamento con aspirina, statine, betabloccanti ed antagonisti del sistema renina-angiotensina offre ai sopravvissuti al primo evento coronarico un'efficace protezione dal rischio di recidive cui essi sono esposti. Nonostante la solida evidenza scientifica che ne supporta l'uso, tuttavia, tale terapia è ancora frequentemente sottoutilizzata nella pratica clinica quotidiana.

Questioni aperte. Un'ormai numerosa serie di studi ha affrontato il tema dello stato della prevenzione farmacologica delle recidive coronariche nella realtà italiana. Non è tuttavia al momento disponibile una revisione critica della letteratura disponibile, una lacuna che questo lavoro vuole contribuire a colmare.

Le ipotesi. Il trasferimento di terapie scientificamente accreditate e clinicamente efficaci alla popolazione generale potrebbe giovare di una migliore conoscenza dello stato attuale della prevenzione secondaria delle recidive coronariche nella pratica clinica italiana.

stenziali e dei processi di cura¹⁴. In quell'ambito sono state formalizzate misure di *performance* anche per il processo assistenziale dell'IMA tra cui, per l'appunto, un ruolo importante occupano i tassi di prescrizione di statine, antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori/sartani¹⁵. Utilizzando quella specifica metrica, numerosi studi sia europei che nord-americani hanno identificato sistematici deficit di appropriatezza prescrittiva nella pratica clinica che frenano il trasferimento di procedure terapeutiche efficaci alla generalità della popolazione affetta¹⁶. Tale aspetto è stato analizzato anche nella realtà italiana da un'ormai ragguardevole *corpus* di studi¹⁷⁻³¹ selezionati tramite i convenzionali metodi di ricerca bibliografica ed attentamente ponderati per la stesura di questo lavoro che intende fornirne una valutazione critica al fine di trarre una visione d'insieme del problema relativamente alla nostra specifica realtà nazionale.

L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA ALLA DIMISSIONE OSPEDALIERA

La Figura 2 riporta le percentuali di prescrizione di antiaggreganti (aspirina principalmente), statine, betabloccanti ed ACE-inibitori/sartani in pazienti con SCA dimessi fra il 1995 ed il 2008 dai reparti cardiologici italiani rilevate su campioni numericamente rappresentativi della rete ospedaliera nazionale¹⁷⁻²¹. Quelle *survey*, benché destinate primariamente a valutare l'"allineamento" globale dei cardiologi ospedalieri alle linee guida, hanno rilevanza anche nel diverso contesto di questa trattazione, in quanto le indicazioni alla dimissione rappresentano vere e proprie prescrizioni terapeutiche volte a garantire la continuità assistenziale e la transizione dalla fase assistenziale acuta a quella a breve-medio termine. È pertanto verosimile³², anche se sinora mai verificato sperimentalmente nella realtà italiana, che esse influenzino l'operato dei medici ambulatoriali, sia specialisti che generalisti, cui è delegata la gestione domiciliare del paziente infartuato.

I dati riportati in Figura 2 dimostrano la convinta condivisione da parte dei cardiologi ospedalieri dell'evidenza scientifica prodotta nei riguardi degli antiaggreganti piastrinici e dell'aspirina in particolare² che, dalla prima dimostrazione della

motivati al completamento del trial. Non è quello, tuttavia, il "mondo reale" della pratica clinica in cui professionisti con disomogenei background culturali e non unanime condivisione delle indicazioni fornite dalle linee guida assistono pazienti frequentemente molto anziani, scarsamente aderenti alla terapia ed affetti da comorbidità che ostacolano la gestione terapeutica. La crescente consapevolezza dell'importanza degli aspetti di "contesto" sommata alle spinte sempre maggiori verso una trasparente rendicontazione dell'attività delle organizzazioni sanitarie ha potentemente contribuito allo sviluppo di una vera e propria nuova disciplina ("outcome research" nella terminologia anglosassone) rivolta all'analisi ed alla valutazione dei sistemi assi-

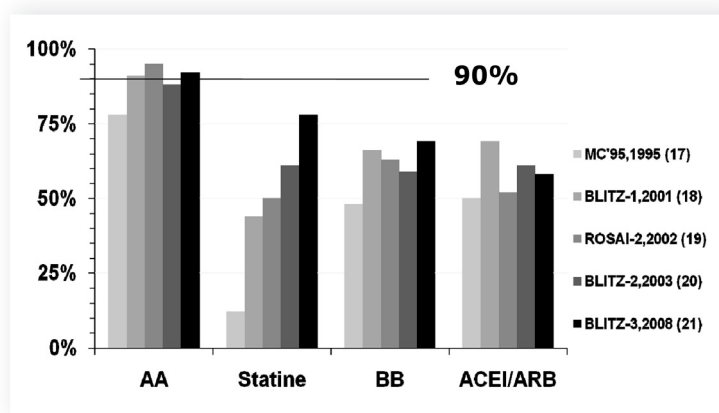


Figura 2. Percentuali di prescrizione di antiaggreganti (AA), statine, betabloccanti (BB), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani (ACEI/ARB) alla dimissione dai reparti cardiologici di degenza di pazienti con sindrome coronarica acuta. La legenda riporta l'acronimo dello studio, l'anno di rilevazione e la referenza bibliografica pertinente; la linea orizzontale traccia la soglia prescrittiva congrua con le raccomandazioni formulate dalle linee guida^{11-13,15}. Per ulteriori dettagli vedi testo.

sua efficacia nell'IMA alla fine degli anni '80³³, è attualmente prescritta, da sola od in associazione con altri antiaggreganti, in più del 90% dei pazienti eleggibili in accordo peraltro con le raccomandazioni delle linee guida¹¹⁻¹³. Una tendenza analoga si evidenzia per le statine la cui prescrizione alla dimissione ancora minimale nella *survey*¹⁷ effettuata in prossimità della prima dimostrazione della loro efficacia³⁴, copre attualmente circa l'80% della casistica¹⁸⁻²¹, un *trend* di veloce crescita temporale che, seppur ancora al di sotto della soglia auspicabile almeno al 2008, ultimo dato disponibile al riguardo²¹, si è evoluto parallelamente all'accumulo della pertinente evidenza scientifica¹. Meno unanime appare invece l'atteggiamento dei cardiologi ospedalieri rispetto ai betabloccanti il cui tasso di utilizzo permane stabilmente al di sotto degli standard auspicati da linee guida¹¹⁻¹³ ed indicatori di *performance* gestionale¹⁵ che ne raccomandano la prescrizione alla dimissione dai reparti di degenza in tutti i pazienti senza controindicazioni assolute alla loro assunzione. Le motivazioni di tale scetticismo non sono chiare e richiederebbero approfondimenti ulteriori visto che il grado di evidenza scientifica sull'efficacia preventiva a lungo termine di questa categoria di farmaci³ è del tutto comparabile a quella disponibile per aspirina e statine^{1,2}. Considerazioni a se stanti meritano gli ACE-inibitori ed i sartani il cui relativamente ridotto tasso di prescrizione alla dimissione ospedaliera risente forse dell'originaria dimostrazione di efficacia nell'IMA complicato da disfunzione ventricolare sinistra^{35,36}, anche se la loro somministrazione a lungo termine dovrebbe essere allo stato attuale consigliata in tutti i pazienti coronarici³⁷.

L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL FOLLOW-UP AMBULATORIALE

Se il comportamento prescrittivo dei cardiologi ospedalieri italiani all'atto della dimissione ospedaliera è, seppur con qualche punto di domanda, sostanzialmente congruo con l'evoluzione dell'evidenza scientifica, più controverso appare quello della rete assistenziale ambulatoriale cui compete la gestione del paziente infartuato nei 6-12 mesi successivi all'evento coronarico acuto^{22,24,25,31}, un periodo critico in cui si concentra la maggiore incidenza di mortalità post-infartuale^{5,31}.

Sottoutilizzo e sottodosaggio di statine erano infatti il tratto prevalente dell'analisi di Degli Esposti et al.²² condotta sui 2265 infartuati dimessi dai reparti ospedalieri dell'area di Ravenna durante il quinquennio 1996-2000 utilizzando come indicatore le prescrizioni rilevate a scopi amministrativi effettuate dai medici di medicina generale cui compete primariamente questa responsabilità nel nostro sistema assistenziale. Tramite la stessa metodica di rilevamento dei dati, Gnavi et al.²⁴ hanno riportato dati analoghi nei 2963 infartuati dimessi dagli ospedali dell'area di Torino nel biennio 2001-2002, dei quali non più della metà risultava in trattamento con statine nei 3 mesi post-dimissione. Emergeva dallo studio la frequente esclusione dal trattamento dei soggetti più anziani ed a maggiore rischio di recidive, il cosiddetto *"treatment risk paradox"*³⁸ recentemente confermato da Macchia et al.³¹ su 21 423 infartuati dimessi da ospedali italiani nel periodo 2003-2008. È interessante notare come quello stesso studio dimostri che tale comportamento "discriminatorio", che porta a razionare i trattamenti più efficaci ai pazienti più suscettibili di beneficiarne, non sia il risultato di generici preconcetti perché la insufficiente prescrizione di aspirina, betabloccanti e statine nel

gruppo di grandi anziani si accompagnava ad un utilizzo di ACE-inibitori e sartani in tutto paragonabile a quello dei pazienti più "giovani" (Figura 3)³¹. Nello studio di Gnavi et al.²⁴, inoltre, la prescrizione ambulatoriale di statine era circa 3 volte più frequente nei pazienti dimessi da unità cardiologiche rispetto ad altre specialità confermando l'influenza esercitata dalle prescrizioni specialistiche sul medico di famiglia³². A conclusioni in tutto analoghe conduce lo studio di Filippi et al.²⁵ che ha analizzato la dinamica dell'offerta globale di terapia cardioprotettiva durante il quinquennio 2001-2005 in 4751 pazienti con IMA insorto da meno di 1 anno in carico a 400 medici di famiglia sparsi omogeneamente su tutto il territorio italiano (Figura 4, pannello di sinistra). Ricorre in quel lavoro la divaricazione fra tassi relativamente elevati di prescrizione ambulatoriale di antiaggreganti/anticoagulanti e la marginale utilizzazione di betabloccanti in una fase ancora relativamente precoce della malattia coronarica in cui, almeno secondo metanalisi recenti³⁹, essi esprimono il massimo della propria capacità preventiva. Al riguardo, lo scetticismo dei medici di famiglia appare superare quello dei cardiologi ospedalieri visto il dimezzamento della prescrizione ambulatoriale di betabloccanti rispetto agli omologhi tassi alla dimissione ospedaliera e ciò a fronte di una contenuta riduzione di quella di statine ed antiaggreganti ed addirittura un modesto aumento nell'uso di ACE-inibitori/sartani (Figura 4, pannello di destra). Alla contrarietà ai betabloccanti forse contribuisce l'elevata frequenza di effetti collaterali da cui essi sono gravati⁴⁰ ma da problemi analoghi, talora anche clinicamente più rilevanti, non è avulsa l'aspirina⁴¹ senza che ciò ne freni l'utilizzo.

Se l'offerta di terapia "basata sull'evidenza" appare lacunosa durante le fasi recenti post-IMA, non sorprende che il *trend* si accentui nel follow-up a più lungo termine^{23,25} visto che, se in un arco temporale di 5 anni il 40% dei pazienti riceveva una prescrizione terapeutica continuativa di aspirina ed addirittura solo il 10% di statine (Tabella 1), una quota ancora più residuale veniva evidentemente trattata con l'intero complesso della terapia cardioprotettiva. A tale problema potrebbe forse ovviare la somministrazione dei farmaci in un'unica compressa (la cosiddetta *"polypill"*), una strategia terapeutica fattibile⁴² ma che richiede, tuttavia, ulteriori studi. È interessante notare anche l'elevato tasso di variabilità che caratterizza l'approccio prescrittivo tra medici di famiglia²⁶, un'erratica applica-

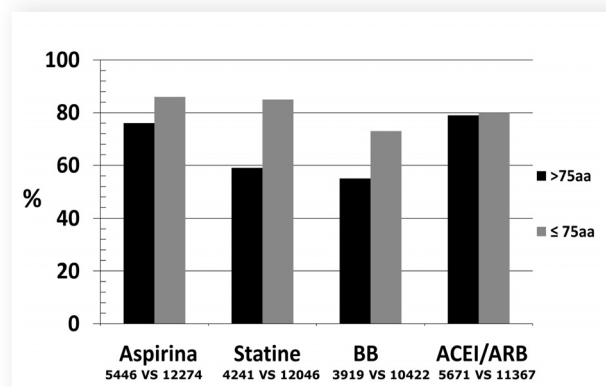


Figura 3. Percentuali di prescrizione di aspirina, statine, betabloccanti (BB) ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani (ACEI/ARB) nel corso dell'anno successivo all'evento infartuale (quinquennio 2003-2008) categorizzati per età >75 e ≤75 anni. Modificata da Macchia et al.³¹.

PREVENZIONE FARMACOLOGICA DELLE RECIDIVE CORONARICHE

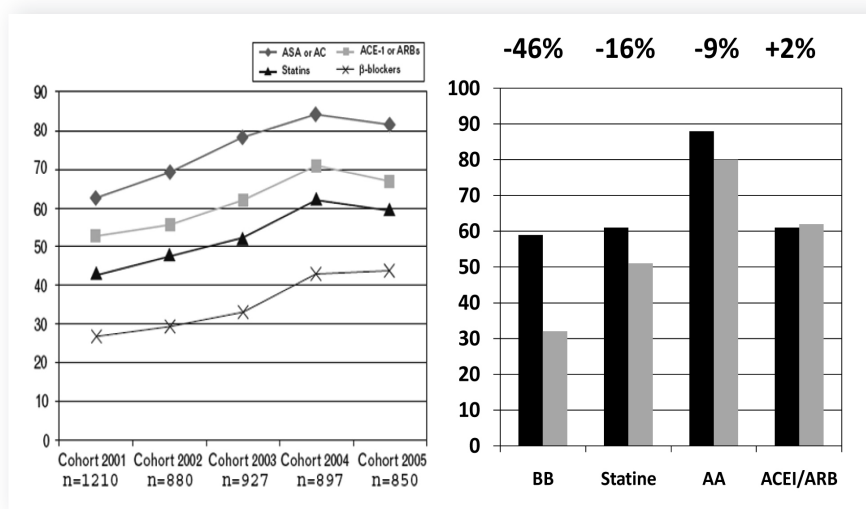


Figura 4. A sinistra: percentuali di utilizzazione di farmaci cardioprotettivi nel corso dell'anno successivo all'evento infartuale rilevate sulla base delle prescrizioni erogate dai medici di medicina generale. Modificata da Filippi et al.²⁵. A destra: scostamento fra tassi di prescrizione alla dimissione ospedaliera (colonne scure) e durante il follow-up ambulatoriale (colonne chiare). Per rendere omogenea la comparazione, i dati sono stati ricavati da rilevazioni effettuate nel corso dello stesso anno (2003)^{20,25}. AA, antiaggreganti; AC, anticoagulanti; BB, betabloccanti; ACEI, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, sartani; ASA, aspirina.

Tabella 1. Percentuali di prescrizioni "basate sull'evidenza" durante i 5 anni successivi al primo evento infartuale (n=1210).

	AA	BB	ACEI/sartani	Statine
Mai prescritte	26.5%	61.5%	33.7%	27.9%
1 anno su 5	8.7%	7.0%	6.4%	9.8%
2 anni su 5	6.9%	5.4%	7.7%	26.1%
3 anni su 5	8.2%	5.4%	7.5%	17.0%
4 anni su 5	8.8%	5.1%	9.0%	5.9%
5 anni su 5	40.9%	15.6%	35.7%	13.3%

AA, antiaggreganti; ACEI, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BB, betabloccanti. Modificata da Filippi et al.²⁵.

zione cui una poco diffusa conoscenza delle linee guida contribuisce verosimilmente in modo importante⁴³.

Se i dati finora riportati riguardano la medicina generalista, problematiche analoghe emergono anche a carico di quella specialistica. Per esempio, solo un quarto di 1475 diabetici con pregresso IMA seguiti presso strutture diabetologiche risultava in trattamento con statine nel biennio 1998-1999²⁸, dati sconcertanti ma sostanzialmente confermati da rilevazioni relative ad anni più recenti²⁹ che hanno riscontrato una sistematica sottostima del rischio coronarico da parte di cardiologi, diabetologi ed internisti ambulatoriali (Figura 5). Forse anche in conseguenza di quella difettosa capacità di valutazione, solo il 70%

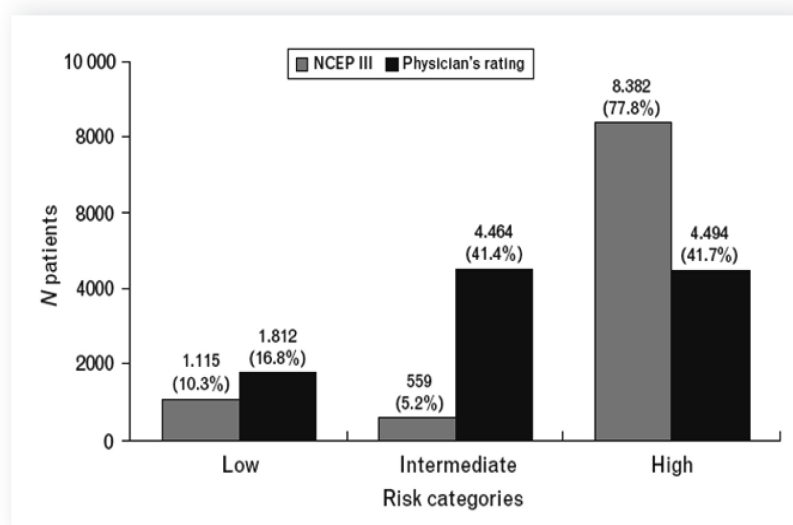


Figura 5. Attribuzione di categorie di rischio coronarico (basso, intermedio ed elevato) fornite da medici specialisti (cardiologi, diabetologi ed internisti) confrontate con quelle basate sulla classificazione proposta dal National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel (ATP) III⁴⁴. Modificata da Rapezzi et al.²⁹.

circa dei pazienti ad alto rischio, tra cui una quota elevata di infartuati, riceveva statine e di essi solo una minoranza raggiungeva il *target* di colesterolo LDL previsto dal loro profilo di rischio⁴⁴, un insuccesso legato alla prescrizione di dosaggi insufficienti di statine ed all'inerzia a modificarne i dosaggi o a passare a molecole più efficaci al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. Tale dato è peraltro ricorrente anche in altre *survey* italiane condotte tra medici di famiglia e specialisti^{27,30}.

CONCLUSIONI

L'analisi della letteratura italiana dimostra l'ancora inadeguata utilizzazione di farmaci con dimostrata capacità cardioprotettiva nel trattamento ambulatoriale dell'IMA, una conclusione negativa che va soppesata, tuttavia, alla luce di alcune altre considerazioni. Primo, valutazioni analoghe emergono sistematicamente da tutti gli studi che hanno analizzato i sistemi sanitari ospedalieri e territoriali di altri paesi, economicamente sviluppati e no⁴⁵ ed è evidente anche in altre tipologie di farmaci e pazienti, per esempio gli anticoagulanti orali in fibrillanti⁴⁶. Secondo, i dati relativi alla realtà italiana sono ormai datati ed è necessario seguire l'evoluzione di scenari per loro natura in veloce trasformazione anche tramite l'utilizzo dell'enorme mole di informazioni contenute nei database amministrativi delle prescrizioni mediche^{22,24,31,47}. Terzo, benché la maggioranza degli studi italiani di outcome si riferiscano all'ambito generalista, l'atto prescrittivo è raramente frutto di decisioni autonome del medico di medicina generale ma risente dell'indirizzo del cardiologo e degli altri specialisti che trattano, spesso in assenza di coordinamento se non in competizione reciproca, il paziente coronaropatico, condizionando il comportamento prescrittivo del medico di comunità³². Aiuterebbe l'identificazione precisa da parte degli organismi regolatori della figura professionale cui delegare la responsabilità della gestione clinica del paziente post-IMA, una scelta che, per esempio, il sistema sanitario nazionale britannico ha operato a favore del medico di famiglia incentivando finanziariamente il raggiungimento di obiettivi specifici e prefissati⁴⁸. Ciò ha conseguito un marcato aumento dell'utilizzo delle statine e degli altri farmaci cardioprotettivi⁴⁹ anche se il beneficio in termini di prevenzione degli eventi clinici non è ancora chiaro. Alternativamente, si potrebbe delegare *in toto* alle strutture cardiologiche che lo hanno curato nella fase acuta, la gestione ambulatoriale del paziente nei 12 mesi successivi alla SCA. Tale decisione organizzativa presuppone, tuttavia, lo sviluppo di competenze professionali adeguate e procedure altamente standardizzate di gestione che includano anche uno

stretto rapporto con il medico di famiglia. Come già accennato, infine, è necessario tenere presente che un'efficace prevenzione cardiovascolare richiede che all'appropriatezza prescrittiva dei medici si accompagni l'aderenza terapeutica da parte dei pazienti, una fondamentale componente del successo clinico⁵⁰ le cui determinanti sono complesse e non ancora chiaramente delineate. Illuminante al riguardo la recente documentazione che meno della metà di pazienti con infarto miocardico recente ed età <65 anni dimessi da ospedali statunitensi assumesse la terapia pur correttamente prescritta dai loro medici e che l'abolizione della partecipazione alla spesa migliorasse solo parzialmente i tassi di aderenza terapeutica⁵¹.

In conclusione, la modifica di comportamenti clinici abitudinari e tendenzialmente conservativi è un processo laborioso e complicato che non può essere delegato esclusivamente a programmi di aggiornamento scientifico la cui utilità a quel fine è dubbia⁵² né tanto meno affidato alla buona volontà dei singoli operatori. È invece sempre più evidente che solo l'approfondimento delle motivazioni organizzative, gestionali e culturali che ostacolano l'efficace trasferimento alla popolazione di terapie scientificamente accreditate può consentire di superare il problema, un obiettivo che richiede approcci metodologici ed investimenti in tutto analoghi a quelli usati con successo nelle altre branche della medicina cardiovascolare. È questa la sfida che tutta la comunità medica italiana e quella cardiologica in particolare è chiamata a raccogliere.

RIASSUNTO

I progressi scientifici che hanno caratterizzato la ricerca cardiologica negli ultimi decenni hanno modificato la storia naturale dell'infarto miocardico acuto consentendo ai sopravvissuti al primo evento coronarico efficaci terapie farmacologiche di prevenzione secondaria basate fondamentalmente sulla somministrazione di statine, aspirina, betabloccanti ed antagonisti del sistema renina-angiotensina. Tale terapia potrebbe, se sistematicamente applicata in tutti i pazienti eleggibili, prevenire una grande parte delle recidive che contribuiscono in modo sostanziale all'incidenza totale delle sindromi coronariche acute nella popolazione generale. Tuttavia, un ampio iato separa le raccomandazioni formulate sulla base dell'evidenza scientifica e la loro applicazione nella pratica clinica quotidiana, un problema esplorato anche nella realtà italiana da un'ormai numerosa serie di studi. Non è tuttavia al momento disponibile una revisione globale della letteratura che consenta di trarre una visione d'insieme che questo lavoro vuole contribuire a fornire.

Parole chiave. Infarto miocardico; Outcome research; Prevenzione secondaria; Terapia cardioprotettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
3. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
4. Lubarsky L, Coplan NL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: a clinical approach. *Prev Cardiol* 2007;10:156-9.
5. Moss AJ, Benhorin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322:743-53.
6. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook.pdf [accessed April 10, 2012].
7. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.

Importante commento sull'utilità della terapia cardioprotettiva nella prevenzione del rischio di recidive coronariche.

8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-98.
9. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA* 2010;303:1841-7.
10. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L; SWEDEHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305:1677-84.
11. Skinner JS, Cooper A, Feder GS; Guideline Development Group. Secondary prevention for patients following a myocardial infarction: summary of NICE guidance. *Heart* 2007;93:862-4.
12. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
14. Krumholz HM. Outcomes research: myths and realities. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:1-3.
15. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation* 2008;118:2596-48.
16. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:56-61.
- Una delle prime esplicite prese d'atto del deficitario trasferimento alla pratica clinica cardiologica di evidenze scientifiche di efficacia clinica.**
17. Magnani B, Dal Palù C, Zanchetti A; MC'95 Investigators. Current standard of care in patients affected by coronary heart disease in Italy: the MC'95 study. *Ital Heart J* 2002;3:86-95.
18. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al.; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003;24:1616-29.
19. Registro Osservazionale Angina Instabile Investigators. Treatment modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective R.O.S.A.I.-2 registry. *Ital Heart J* 2003;4:782-90.
20. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
21. Casella G, Cassin M, Chiarella F, et al.; BLITZ-3 Investigators. Epidemiology and patterns of care of patients admitted to Italian intensive cardiac care units: the BLITZ-3 registry. *J Cardiovasc Med* 2010;11:450-61.
- Importante audit della qualità delle cure erogate dai centri cardiologici ospedalieri italiani a pazienti con eventi coronarici acuti. Analoga raccomandazione vale per le voci bibliografiche 17-20.**
22. Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S, et al. Pharmacoutilization of statin therapy after acute myocardial infarction. A real practice analysis based on administrative data. *Ital Heart J* 2004;5:120-6.
23. Filippi A, Vanuzzo D, Bignamini AA, et al. Secondary prevention of myocardial infarction: a survey in primary care. *J Cardiovasc Med* 2006;7:422-6.
24. Gnani R, Migliardi A, Demaria M, Petrelli A, Caprioglio A, Costa G. Statins prescribing for the secondary prevention of ischaemic heart disease in Torino, Italy. A case of ageism and social inequalities. *Eur J Public Health* 2007;17:492-6.
- Importante audit del comportamento prescrittivo dei medici di famiglia nei riguardi di pazienti infartuati dimessi dalle unità di terapia intensiva coronarica.**
25. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med* 2009;10:714-8.
26. Coletta D, Milani L, Ranzani L, et al. Short-Statine: audit nei pazienti infartuati e nei diabetici di età uguale o superiore a 40 anni in 28 MMG della lista Netaudit. La Qualità e le Qualità in Medicina Generale 2009;14:7-9.
27. Modesti A, Del Papa C, Modesti L, et al. Secondary prevention of coronary heart disease. A survey in an Italian primary care practice. *Minerva Cardioangiol* 2010;58:167-73.
28. Giorda C, Maggini M, Alegiani SS, Turco S, Raschetti R; Diabetic Care Units Study. Secondary prevention of coronary artery disease in high-risk diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:238-43.
29. Rapezzi C, Biagini E, Bellis P, et al.; EASY Investigators. Exploring the gap between National Cholesterol Education Program guidelines and clinical practice in secondary care: results of a cross-sectional study involving over 10 000 patients followed in different specialty settings across Italy. *J Cardiovasc Med* 2008;9:878-87.
- Audit sulla modalità di stratificazione del rischio operate nell'ambito della medicina specialistica italiana.**
30. Perrone-Filardi P, Poli A, Ambrosio G, Proto C, Chimini C, Chiariello M. Implementation of cardiovascular secondary prevention guidelines in clinical practice: a nationwide survey in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:149-53.
31. Macchia A, Romero M, D'Ettore A, Mariani J, Tognoni G. Temporal trends of the gaps in post-myocardial infarction secondary prevention strategies of co-morbid and elderly populations vs younger counterparts: an analysis of three successive cohorts between 2003 and 2008. *Eur Heart J* 2012;33:515-22.
32. Butler J, Arbogast PG, BeLue R, et al. Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1589-95.
33. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
34. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
35. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al.; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
36. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular

- dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- 37.** Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-8.
- 38.** Reid FD, Cook DG, Whincup PH. Use of statins in the secondary prevention of coronary heart disease: is treatment equitable? *Heart* 2002;88:15-9.
- 39.** Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- 40.** Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611-21.
- 41.** US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
- 42.** Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al.; Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51.
- 43.** Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002;19:596-604.
- 44.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
- 45.** Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.
- 46.** Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:2217-23.
- 47.** Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:339-46.
- 48.** Doran T, Fullwood C, Gravelle H, et al. Pay-for-performance programs in family practices in the United Kingdom. *N Engl J Med* 2006;355:375-84.
- 49.** Ramsay SE, Whincup PH, Lawlor DA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in older patients after the national service framework: population based study. *BMJ* 2006;332:144-5.
- 50.** Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605.
- 51. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al.; Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:2088-97.**
- Il primo trial clinico controllato che valuta i determinanti dell'aderenza terapeutica nel paziente infartuato.**
- 52.** Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999;282:867-74.