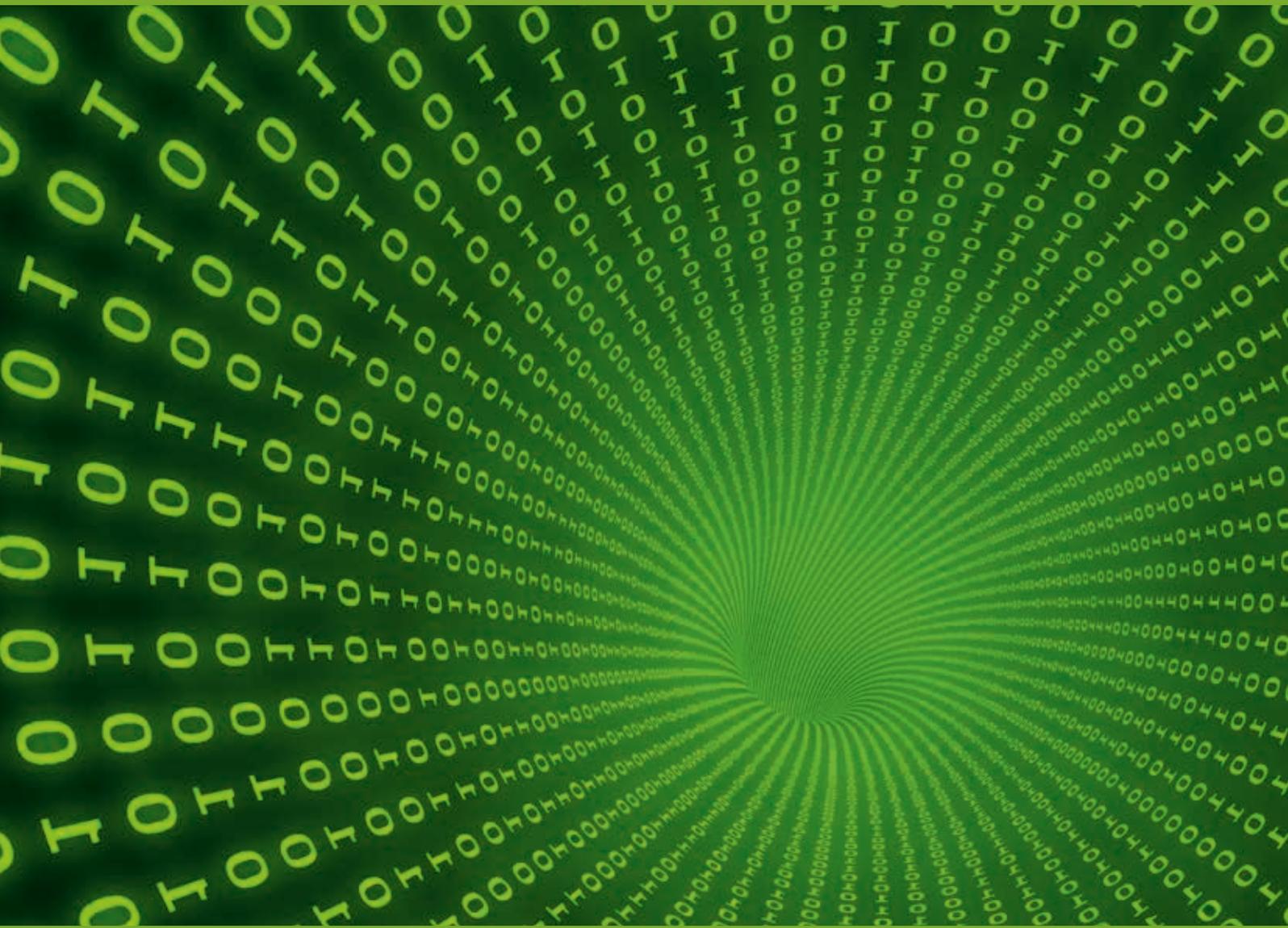


Vol. 9 | Suppl. 1 (2022)

Management of the Acute Coronary Syndrome patient

GRHTA

Global & Regional
Health
Technology
Assessment



ABOUTSCIENCE

Aims and Scope

Global & Regional Health Technology Assessment (GRHTA) aims to promote health technology assessment and economic evaluation, enabling choices among alternative therapeutical paths or procedures with different clinical and economic outcomes. The Journal fosters a refined search of the relation between economic factors and decision-making in healthcare, based on the role of scientific and technological advancement in reaching higher healthcare standards and the intrinsic limitations within each market in allocating healthcare resources.

Abstracting and Indexing

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ
Ebsco Discovery Service
Embase
Emerging Sources Citation Index (ESCI)
Google Scholar
J-Gate
OCLC WorldCat
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)
Researcher
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)
Scilit
Scimago
Sherpa Romeo
Transpose

Publication process

Peer review
Papers submitted to GRHTA are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. GRHTA applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks
Acceptance to publication: 2 weeks

Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0).

Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission visit www.aboutscience.eu

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Claudio Jommi
SDA Bocconi - Milan, Italy

Associate Editors

Alvaro Hidalgo
Universidad de Castilla-La Mancha - Ciudad Real, Spain

Aileen Murphy
University College Cork - Cork, Ireland

Roberto Ravasio
Pharmes - Milan, Italy

Editorial Board

Gianluca Baio - London, UK
Patrizia Berto - Milan, Italy
Pier Luigi Canonico - Novara, Italy
David Cantatero-Prieto - Santander, Spain
Americo Cicchetti - Rome, Italy
Indalecio Corugedo de las Cuevas - Madrid, Spain
Gian Luca Di Tanna - Sydney, Australia
Giovanni Fattore - Milan, Italy
Christopher Fawsitt - Bristol, UK
Brenda Gannon - St Lucia, Australia
Jordi Gol-Freixa - Madrid, Spain
Sergio Iannazzo - Geneva, Switzerland
Cynthia Iglesias - York, UK
Carlo Lazzaro - Milan, Italy
Aldo Maggioni - Florence, Italy
Nello Martini - Rome, Italy
Francesco Saverio Mennini - Rome, Italy
Andrea Messori - Florence, Italy
Ciaran O'Neill - Galway, Ireland
Eva Pagano - Torino, Italy
Angelo Palozzo - Milan, Italy
Franco Perrone - Napoli, Italy
Carlos Polanco-Sanchez - Madrid, Spain
Lorenzo Pradelli - Turin, Italy
Matteo Ruggeri - Rome, Italy
Pierluigi Russo - Rome, Italy
Giovanna Scroccaro - Padova, Italy
Rosanna Tarricone - Milan, Italy
Olivia Wu - Glasgow, UK

Founding Editor

Carlo Lucioni - Milan, Italy

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries
grhta@aboutscience.eu

Supplements, reprints and commercial enquiries
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Publication data
eISSN: 2283-5733
Continuous publication
Vol. 9 was published in 2022
Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

Management of the Acute Coronary Syndrome patient

- 1** Management of the Acute Coronary Syndrome patient
Giovanni Esposito, Fabrizio Ricci, Giovanni Battista Zito
- 2** Diagnostic and therapeutic approach to the ACS patient
Fabrizio Ricci, Federico Archilletti, Raffaele De Caterina
- 14** Long-term management of the patient at risk: outpatient clinic and hospital, role and synergies
Giovanni Battista Zito
- 17** Clinical opportunities and healthcare impact of optimal treatment in the post-ACS patient
Giuseppe Gargiulo, Giovanni Esposito
- 27** Ten priorities in the treatment of the ACS patient
Giovanni Esposito, Fabrizio Ricci, Giovanni Battista Zito

Gestione del paziente con sindrome coronarica acuta

Giovanni Esposito¹, Fabrizio Ricci², Giovanni Battista Zito³

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli - Italy

²Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara - Italy

³Presidente Nazionale A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), Roma - Italy

Nonostante la progressiva riduzione della mortalità associata alle patologie cardiovascolari osservata negli ultimi decenni, la cardiopatia ischemica rimane tra le maggiori cause di morte prematura e di invalidità permanente nella popolazione europea e mondiale. Negli ultimi decenni i progressi compiuti nell'ambito delle procedure di rivascolarizzazione miocardica, così come della terapia farmacologica, hanno consentito di migliorare notevolmente la prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta. Tuttavia, questi pazienti vanno spesso incontro a eventi ischemici ricorrenti, suggerendo un notevole rischio residuo e dunque la necessità di un controllo clinico attento oltre che di una correzione efficace dei fattori di rischio cardiovascolare. Ciò pone un serio problema di gestione, che va affrontato assicurando la collaborazione tra tutti gli attori coinvolti. È necessario innanzi tutto realizzare una concreta

sinergia tra ospedale e territorio per garantire la gestione ottimale del paziente, l'aderenza al trattamento e la persistenza, come previsto anche dal nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Allo stesso modo, una solida alleanza medico-paziente è fondamentale per assicurare l'aderenza del paziente ai trattamenti prescritti e l'opportuna modifica dello stile di vita, nell'ottica dell'applicazione delle strategie di prevenzione secondaria in grado di ritardare la progressione della malattia aterosclerotica e ridurre l'incidenza di nuovi eventi.

In questo Special Issue dedicato alle sindromi coronariche acute vengono affrontati gli aspetti più critici nella gestione di questi pazienti, dall'ottimizzazione della terapia, medica e interventistica, alla corretta applicazione delle misure preventive, fino alla continuità delle cure tra ospedale e territorio.

Received: March 1, 2022

Accepted: March 23, 2022

Published online: May 24, 2022

Corresponding author:

Giovanni Esposito

Divisione di Cardiologia

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

Università degli Studi di Napoli Federico II

Via S. Pansini 5

80131 Napoli - Italy

espogiov@unina.it



Approccio diagnostico e terapeutico al paziente con sindrome coronarica acuta

Fabrizio Ricci¹, Federico Archilletti¹, Raffaele De Caterina^{2,3}

¹Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara - Italy

²Cattedra di Cardiologia, Università di Pisa - Italy

³Fondazione Villa Serena per la Ricerca, Città Sant'Angelo, Pescara - Italy

Diagnostic and therapeutic approach to the ACS patient

The current management strategy of acute coronary syndromes aims at symptoms relief as well as at specifically antagonizing each of the different pathogenic components of myocardial ischemia, including the pro-thrombotic state, poor coronary flow and myocardial damage.

Different approaches are available, including revascularization procedures and pharmacological interventions. Various anti-anginal, anti-thrombotic and anti-coagulant drugs can be used according to individual features and needs, as well as secondary prevention measures based on statin use and ACE-inhibition. The appropriate use of available measures is crucial to reduce mortality and improve long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes.

Keywords: Acute coronary syndrome, Diagnostic approach, Revascularization, Treatment

Introduzione

Il termine "sindrome coronarica acuta" (*acute coronary syndrome*, ACS) racchiude tutti i possibili quadri sindromici acuti della malattia aterosclerotica coronarica e comprende l'infarto miocardico e l'angina instabile (*unstable angina*, UA). Le manifestazioni cliniche delle ACS generalmente includono dolore toracico, dispnea, segni di attivazione autonoma, alterazioni elettrocardiografiche e perdita di funzione contrattile e/o vitalità di uno o più segmenti cardiaci (1). In questo articolo sono approfonditi l'eziopatogenesi, l'approccio diagnostico alle ACS e i possibili interventi terapeutici esistenti, la cui appropriatezza risulta cruciale nel poter ridurre la mortalità associata alle ACS e migliorare la prognosi a lungo termine dei pazienti (2,3).

Definizioni e approccio diagnostico

Si definisce "infarto miocardico" la necrosi cellulare del tessuto cardiaco che si verifica a seguito di uno stato di

ischemia prolungato, superiore a 10-15 minuti. Tale evento causa la dismissione nel torrente circolatorio di elementi intracellulari come le isoforme cardiache (C) di troponina (Tn) I o T, o l'isoforma prevalentemente cardiaca della creatinasi (CK-MB). Le CTn vengono attualmente dosate con sempre maggiore sensibilità come marcatori laboratoristici di miocardiocitonecrosi. L'attuale definizione universale di infarto miocardico (1) distingue inoltre il "danno miocardico" dall'"infarto miocardico". Il primo viene identificato solo sulla base di un valore di laboratorio, essendo infatti definito come un rialzo del valore di CTn al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento (*upper reference limit*, URL). Per soddisfare la definizione di infarto miocardico invece, è necessario che al danno miocardico si associ un'evidenza clinica o strumentale di ischemia miocardica acuta. Sulla base delle alterazioni elettrocardiografiche riscontrate, l'infarto miocardico è a sua volta classificato in infarto con sopraslivellamento del tratto ST (*ST elevation myocardial infarction* o STEMI), a evoluzione prevalentemente transmurale, e infarto subendocardico o senza sopraslivellamento del tratto ST (*non-ST elevation myocardial infarction*, o NSTEMI) (Fig. 1). Tale specifica nosologica ha sostanziali risvolti pratici e pone enfasi sulla necessità di ottenere un'immediata riperfusione miocardica nello STEMI. Di contro, NSTEMI e UA vengono congiuntamente riferite come *non-ST elevation acute coronary syndromes* (NSTEMI-ACS). L'UA, pur avendo in comune caratteristiche cliniche e possibili modifiche elettrocardiografiche e di cinetica segmentaria con l'infarto miocardico, si distingue da quest'ultimo per l'assenza di dismissione di marcatori di miocardiocitonecrosi nel circolo periferico, dosati dopo un congruo periodo di tempo dall'insorgenza dei

Received: March 1, 2022

Accepted: March 23, 2022

Published online: May 24, 2022

Corresponding author:

Raffaele De Caterina
Università di Pisa, Unità Operativa Cardiologia
Ospedale di Cisanello
Via Paradisa 2
56124 Pisa - Italy
raffaele.decaterina@unipi.it



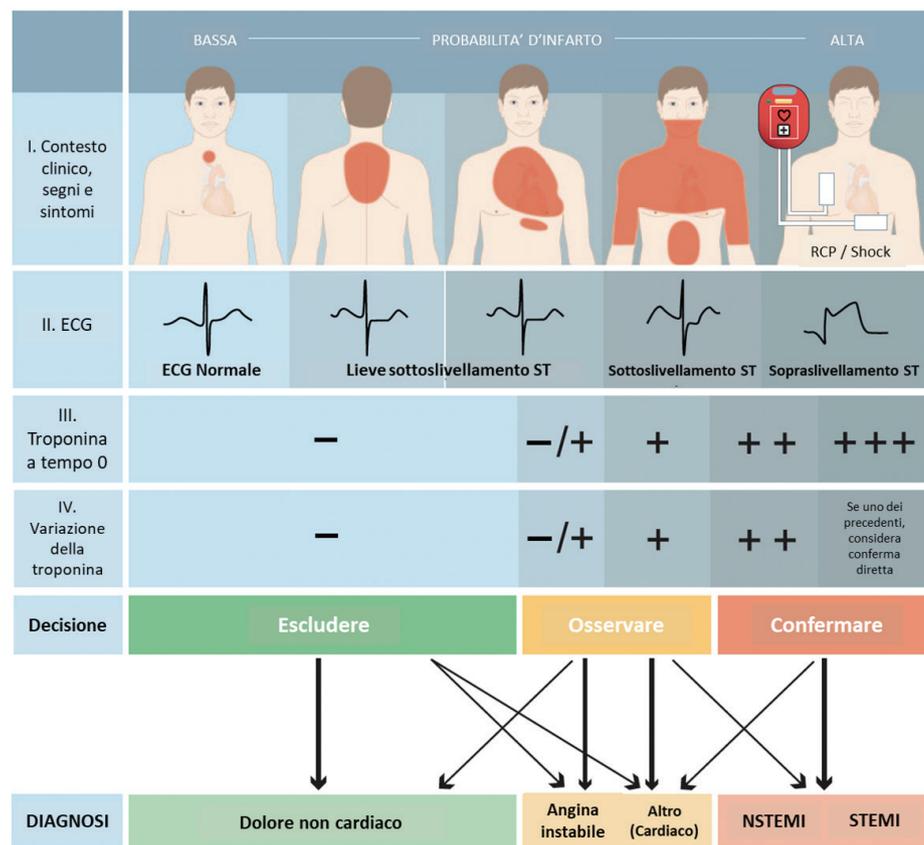


Fig. 1 - Algoritmo diagnostico per il triage delle sindromi coronariche acute. La valutazione iniziale si basa sull'integrazione di caratteristiche di bassa e alta probabilità diagnostica con la valutazione clinica, l'ECG a 12 derivazioni e le determinazioni seriate della troponina. Il termine "Altro (Cardiaco)" include miocarditi, la sindrome Takotsubo e lo scompenso cardiaco congestizio. "Dolore non cardiaco" include patologie extra-cardiache come polmoniti o pneumotorace. Le variazioni della troponina cardiaca durante i prelievi seriati dovrebbero essere interpretate come marcatori quantitativi: maggiore è il valore assoluto al tempo 0 o la variazione, maggiore è la probabilità di infarto miocardico. Nei pazienti che si presentano con arresto cardiaco o instabilità emodinamica di presunta genesi cardiaca dovrebbe essere eseguita una valutazione ecocardiografica immediata da un operatore esperto insieme a un ECG a 12 derivazioni. Se alla valutazione iniziale si pone il sospetto di dissezione aortica o embolia polmonare si raccomanda l'integrazione diagnostica con dosaggio di D-dimero e tomografia computerizzata. ECG: elettrocardiogramma; NSTEMI: infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; RCP: rianimazione cardiopolmonare; STEMI: infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

sintomi (2,3). Nella Figura 1 è riportato un algoritmo diagnostico per il triage delle ACS.

Classificazione dell'infarto miocardico

Possono essere identificati 5 tipi di infarto miocardico (1):

- **Tipo 1:** determinazione di danno miocardico acuto con almeno uno tra i seguenti elementi:
 - sintomi di ischemia miocardica,
 - variazioni ECG suggestive di nuova ischemia miocardica,
 - comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG,
 - riscontro con tecniche di *imaging* di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale,
 - identificazione di trombosi coronarica.
- **Tipo 2:** determinazione di danno miocardico acuto ed evidenza di uno sbilanciamento tra domanda e disponibilità di ossigeno a livello miocardico con meccanismo non aterotrombotico, e con almeno uno tra i seguenti elementi:
 - sintomi di ischemia miocardica,
 - variazioni ECG suggestive di nuova ischemia miocardica,
 - comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG,
 - riscontro con tecniche di *imaging* di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale.

- **Tipo 3:** morte improvvisa come prima presentazione clinica con sintomi suggestivi di ischemia miocardica associata ad alterazioni ECG ischemiche di nuova insorgenza o fibrillazione ventricolare: il paziente muore prima che sia evidente un rialzo della troponina cardiaca. Inserito in questa categoria è l'infarto miocardico diagnosticato dall'autopsia.
- **Tipo 4a:** infarto miocardico entro 48 ore post-angioplastica coronarica. Aumento dei valori di troponina cardiaca >5 volte l'URL in pazienti con valori basali normali o aumento sopra il 20% rispetto a un valore basale più alto della norma ma stabile o in calo (il valore assoluto deve comunque essere almeno >5 volte l'URL). A tutto ciò si deve aggiungere almeno uno tra i seguenti elementi:
 - variazioni ECG suggestive di nuova ischemia miocardica,
 - comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG,
 - riscontro con tecniche di *imaging* di nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale,
 - caratteristiche angiografiche compatibili con complicanza limitante il flusso (ad es., dissezione coronarica, occlusione coronarica...).
- **Tipo 4b:** infarto miocardico post-angioplastica coronarica con trombosi di stent (acuta: 0-24 ore; subacuta: 24 ore-30 giorni; tardiva: 30 giorni-1 anno; molto tardiva oltre l'anno).



- **Tipo 4c:** infarto miocardico post-angioplastica coronarica con ristenosi intrastent o ristenosi dopo angioplastica con solo palloncino.
- **Tipo 5:** infarto miocardico entro 48 ore post-bypass coronarico. Aumento dei valori di troponina cardiaca >10 volte l'URL in pazienti con valori basali normali o aumento sopra il 20% rispetto a un valore basale più alto della norma, ma stabile o in calo (il valore assoluto deve comunque essere almeno >10 volte l'URL). A tutto ciò si deve aggiungere almeno uno tra i seguenti elementi:
 - comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG,
 - occlusione del nuovo graft o nuova occlusione di arteria coronaria nativa,
 - riscontro con tecniche di *imaging* di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesia parietale regionale.

Eziopatogenesi

Il meccanismo più comune, che viene identificato con il termine "infarto di tipo 1", è la formazione di un trombo, occlusivo oppure non occlusivo (murale), su una preesistente placca aterosclerotica andata incontro a rottura o erosione. Sebbene l'aterosclerosi coronarica sia una patologia cronica e con decorso generalmente indolente, soprattutto se opportunamente trattata con la terapia medica (4-6), alcune placche, definite "placche instabili", possono presentare caratteristiche intrinseche che le rendono particolarmente prona a complicazioni. Le placche instabili, infatti, sono caratterizzate da un nucleo lipidico molto sviluppato, da un abbondante infiltrato di cellule infiammatorie (soprattutto macrofagi e linfociti T) e da un sottile cappuccio fibroso che riveste il core lipidico, il quale si trova quindi in stretta prossimità con il torrente circolatorio (7,8). Il *cross-talk* citochinico innescato dal processo infiammatorio all'interno della placca instabile determina dapprima una proliferazione delle cellule muscolari lisce e successivamente la proliferazione di macrofagi, con liberazione di enzimi (metalloproteinasi) in grado di degradare progressivamente il cappuccio fibroso. Con la rottura di quest'ultimo (o l'erosione, in una percentuale minore di casi) viene dunque esposto il core lipidico, il quale è altamente trombogenico per l'elevato contenuto di fattore tissutale. Insorge quindi rapidamente una trombosi, che determina il rapido aggravamento della stenosi fino a causare, in taluni casi, l'occlusione completa del vaso. Nel caso dello STEMI la trombosi è frequentemente occlusiva e con alta componente di propagazione (fibrina e globuli rossi, trombo "rosso"), mentre nel caso delle NSTEMI-ACS il trombo è di solito murale e con una componente piastrinica predominante (trombo "bianco"). Il trombo, ricco di piastrine, può a sua volta frammentarsi ed embolizzare, determinando l'occlusione di arteriole e capillari che perfondono distalmente il territorio miocardico a valle della lesione, rendendo talvolta tecnicamente impossibile un intervento di rivascolarizzazione meccanica. Evidenze cliniche e sperimentali dimostrano come nei pazienti che hanno sperimentato un evento di ACS, oltre la lesione responsabile dell'evento indice (*culprit lesion*), frequentemente anche altre placche esprimono un fenotipo di vulnerabilità. Tale teoria di "instabilità diffusa" o "paziente

vulnerabile" sta progressivamente accumulando prove scientifiche e dimostrazioni pratiche, determinando anche importanti implicazioni terapeutiche: al di là di una procedura di rivascolarizzazione immediata, questi pazienti necessitano di terapie sistemiche nel breve e nel lungo termine per ridurre il profilo di rischio, mentre è dubbio il vantaggio di procedure di rivascolarizzazione preventiva (9,10).

Nell'"infarto di tipo 2", l'evento ischemico è determinato invece da uno squilibrio tra le richieste metaboliche del tessuto miocardico e l'approvvigionamento di ossigeno e metaboliti forniti dal circolo coronarico con meccanismo non di aterotrombosi (1). Tale categoria riconosce una molteplicità di cause. Possibili cause coronariche comprendono lo spasmo coronarico macro- o microvascolare isolato, la disfunzione endoteliale, le arteriti, eventi traumatici, la dissezione coronarica spontanea, ematomi intramurali, anomalie congenite coinvolgenti l'origine o il decorso delle coronarie. Esistono inoltre meccanismi extracardiaci che possono causare necrosi cardiomiocitaria per un aumento critico del consumo miocardico di ossigeno oltre le possibilità di apporto di ossigeno al miocardio: ipotensione severa, scompenso cardiaco, stato settico e febbre, tireotossicosi, tachiaritmie, bradiaritmie, anemia, metaemoglobinemia, insufficienza respiratoria acuta e cronica, disturbi valvolari, interventi chirurgici extracardiaci o sforzi strenui.

Un'ACS può infine verificarsi per cause iatrogene, ad esempio a causa di un danno anatomico determinato in stretta prossimità con procedure di rivascolarizzazione percutanea ("tipo 4a"), per il fallimento a distanza di pregressi interventi di angioplastica coronarica con fenomeni di trombosi ("tipo 4b") o ristenosi ("tipo 4c") di stent precedentemente impiantati, oppure per un danno verificatosi nel contesto di un intervento di rivascolarizzazione chirurgica ("tipo 5") (1).

Trattamento

In generale, la terapia delle ACS comprende una serie di strategie che mirano ad antagonizzare ciascuna delle diverse componenti fisiopatologiche sopra descritte. Pertanto, oltre al trattamento dei sintomi, la terapia in acuto verte sull'antagonismo dello stato protrombotico sistemico, sul ripristino del normale flusso coronarico e sulla limitazione del danno ischemico miocardico con l'interruzione di possibili stati patologici concorrenti. Sono disponibili differenti approcci che comprendono procedure di rivascolarizzazione e terapie farmacologiche.

La rivascolarizzazione miocardica

Rivascolarizzazione nello STEMI

Una rapida riperfusione coronarica nei pazienti affetti da STEMI è fondamentale al fine di preservare dalla necrosi quanto più tessuto miocardico possibile e la storica massima "*time is muscle*" (ovvero "*il tempo è muscolo*"), enunciata da Eugene Braunwald oltre vent'anni fa, riassume chiaramente gli intenti di questo principio. Il sistema dell'emergenza si è pertanto strutturato in modo tale da garantire ai pazienti con

STEMI l'arrivo presso la più vicina sala di emodinamica e la riapertura della lesione responsabile mediante angioplastica coronarica (*primary percutaneous coronary artery intervention, primary PCI*) entro un tempo massimo di 120 minuti dalla diagnosi. Qualora tale rapidità di intervento non possa essere garantita, è indicata la somministrazione immediata di terapia fibrinolitica sistemica (entro 30 minuti) e quindi il trasporto presso la sala di emodinamica più vicina; l'esame coronarografico e l'angioplastica possono essere quindi eseguiti entro 24 ore, fatto salvo il caso in cui la fibrinolisi sia stata inefficace. In caso di fallimento della fibrinolisi l'angioplastica viene comunque eseguita appena possibile (e in questo caso è definita "angioplastica di salvataggio" o *rescue PCI*) (2).

L'angioplastica coronarica viene sempre più frequentemente eseguita attraverso un accesso arterioso radiale, che garantisce minori complicanze rispetto all'accesso femorale (11). Una volta superata la lesione responsabile con una guida metallica si procede all'impianto di uno stent medicato, rivascularizzando la sola lesione responsabile (2). La rimozione mediante aspirazione del materiale trombotico presente all'interno della coronaria non è più raccomandata routinariamente, poiché potenzialmente dannosa e priva di chiare prove di efficacia (12,13). Nel caso in cui si identifichino altre lesioni coronariche ostruttive oltre alla lesione responsabile, queste dovrebbero essere sottoposte ad angioplastica preventiva (14), ma tale intervento di completamento viene generalmente procrastinato di alcuni giorni, per scongiurare che eventuali complicanze procedurali possano aggravare irrimediabilmente il precario equilibrio che si raggiunge nell'immediata prossimità dell'evento acuto.

La fibrinolisi rappresenta l'alternativa principale all'angioplastica primaria. È necessario valutare l'efficacia della fibrinolisi attraverso il monitoraggio di parametri clinico-strumentali di avvenuta riperfusione, al fine di poter ricorrere in tempo utile alla "PCI di salvataggio". I farmaci fibrinolitici attualmente disponibili sono:

- streptochinasi (SK, 1.500.000 U in 60 minuti),
- alteplase (r-PA, 10 + 10 U in due boli a distanza di 30 minuti l'uno dall'altro),
- tenecteplase (TNK-tPA, 0,5 mg/kg in singolo bolo).

Essi in generale catalizzano la trasformazione del plasminogeno in plasmina, enzima che provvede alla degradazione della fibrina con conseguente dissoluzione del coagulo. Le controindicazioni assolute e relative alla terapia fibrinolitica sono riportate nella Tabella I.

Il bypass coronarico (*coronary artery bypass graft, CABG*) nella fase acuta dello STEMI ha oggi un'indicazione limitata: può essere utile quando la PCI non ha avuto un risultato favorevole o non è tecnicamente fattibile, o in presenza di complicanze strutturali come la rottura del setto interventricolare o la rottura dei muscoli papillari. La mortalità associata al CABG è estremamente elevata nei 3-7 giorni immediatamente seguenti lo STEMI, e il beneficio derivante dalla rivascularizzazione deve essere dunque confrontato con l'aumento di rischio derivante dall'intervento. Nei casi con anatomia coronarica troppo complessa per la rivascularizzazione percutanea è consigliabile, pertanto, dilazionare il CABG nel tentativo di ottenere una stabilizzazione clinica ed emodinamica del paziente.

TABELLA I - Controindicazioni alla terapia fibrinolitica

Controindicazioni Assolute
Ictus emorragico o ictus a eziologia ignota in qualsiasi momento
Ictus ischemico nei 6 mesi precedenti
Patologia o neoplasia del sistema nervoso centrale
Recenti traumi maggiori/chirurgia/traumi cranici (nelle 3 settimane precedenti)
Sanguinamenti gastrointestinali nell'ultimo mese
Alterazioni della coagulazione note
Dissezione aortica
Punture in sede non comprimibile (ad es. biopsia epatica, puntura lombare)
Controindicazioni Relative
Attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti
Terapia anticoagulante orale
Gravidanza o parto nell'ultima settimana
Ipertensione refrattaria (PA sistolica >180 mmHg e/o PA diastolica >110 mmHg)
Patologia epatica avanzata
Endocardite infettiva
Ulcera peptica attiva
Rianimazione refrattaria

Rivascularizzazione nell'NSTEMI e nell'UA

Nei pazienti affetti da NSTEMI-ACS le linee guida raccomandano una strategia invasiva precoce, con esame coronarografico entro 24 ore dalla diagnosi al fine di migliorare la prognosi (3,15,16). Una strategia invasiva precoce è particolarmente auspicabile nei pazienti che presentano un profilo di rischio elevato, identificato sulla base delle caratteristiche cliniche, della presentazione elettrocardiografica o di score per la stratificazione del rischio (come ad es. un GRACE score >140 punti). Nei pazienti con NSTEMI-ACS che presentano angor prolungato nonostante la terapia medica, instabilità emodinamica, shock cardiogeno, instabilità elettrica, complicanze meccaniche cardiache legate all'infarto o in cui si sospetti una grande estensione del territorio ischemico interessato, è raccomandata una strategia invasiva immediata (entro 2 ore) (Figg. 2 e 3).

Nei pazienti con NSTEMI-ACS è possibile eseguire un intervento di rivascularizzazione sia di tipo percutaneo che chirurgico; l'approccio percutaneo viene preferito nei pazienti con malattia coronarica non particolarmente estesa e con caratteristiche anatomiche che non rendano l'intervento tecnicamente proibitivo, mentre nei pazienti con grande estensione di malattia, quadri anatomici particolarmente complessi, concomitanti patologie valvolari o dell'aorta, presenza di diabete mellito o severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è da preferire una strategia di trattamento chirurgico (17).

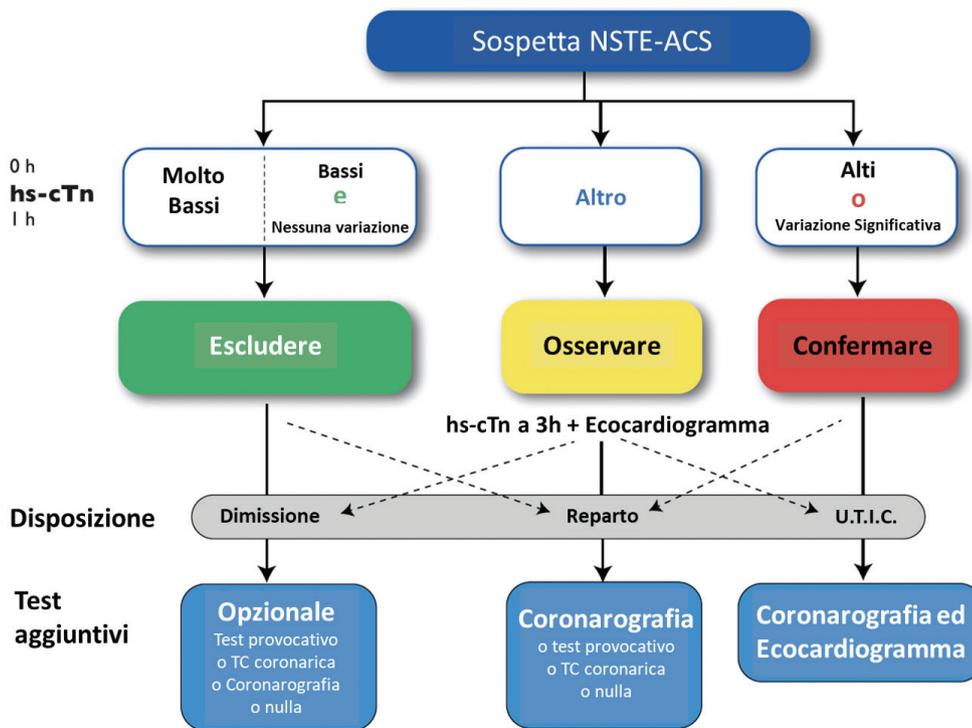


Fig. 2 - Algoritmo decisionale al tempo 0/1 h, basato sul dosaggio della troponina cardiaca ad alta sensibilità (hs-cTn) in pazienti emodinamicamente stabili che giungono in Pronto soccorso per sospetta sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. I termini 0 h e 1 h fanno riferimento al tempo trascorso dal primo test su campione ematico. La diagnosi di NSTEMI può essere esclusa se la concentrazione di hs-cTn è molto bassa oppure in presenza di bassi livelli di hs-cTn e nessuna variazione significativa a 1 h. I pazienti hanno un'elevata probabilità di NSTEMI se la concentrazione di hs-cTn a 0 h è almeno moderatamente elevata oppure se la variazione della sua concentrazione mostra una chiara curva di incremento entro 1 h. hs-cTn (*high-sensitivity cardiac troponin*): troponina cardiaca a elevata sensibilità; NSTEMI-ACS: sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; TC: tomografia computerizzata; U.T.I.C.: unità di terapia intensiva coronarica.

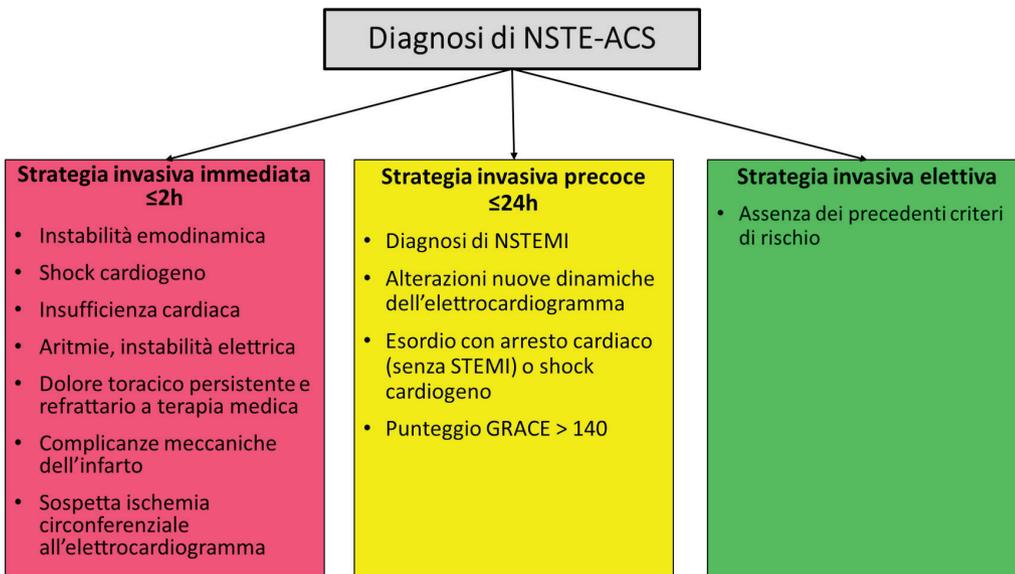


Fig. 3 - Selezione del *timing* per la strategia di trattamento delle sindromi coronariche acute secondo la stratificazione del rischio. GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; NSTEMI: infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; NSTEMI-ACS: sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI: infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

La terapia farmacologica

Sollievo del dolore

Morfina

La morfina solfato costituisce il trattamento di scelta del dolore toracico e dell'agitazione, responsabili dell'aumento

del tono adrenergico con conseguente vasocostrizione e aumento del lavoro cardiaco: la dose iniziale di 4-8 mg per via endovenosa (ev) in 5 minuti può essere aumentata di 2 mg ogni 5-15 minuti, fino a risoluzione del dolore. Essa in particolare è raccomandata nei pazienti i cui sintomi persistono dopo tre somministrazioni di compresse sublinguali di nitroglicerina o recidivano nonostante adeguata terapia



anti-ischemica. Gli effetti collaterali possono essere nausea, vomito, ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria, antagonizzabili con l'uso di antiemetici, atropina, o naloxone. Se la morfina non dovesse risultare efficace, possono essere utili beta-bloccanti o nitrati ev (Tab. II).

Terapia anti-ischemica

Nitroderivati

I nitrati organici sono esteri dell'acido nitrico (HNO_3). Quelli ad oggi più comunemente usati nella pratica clinica sono la nitroglicerina (NTG), l'isosorbide dinitrato (ISDN) e l'isosorbide mononitrato (ISMN). Essi sono disponibili in un'ampia varietà di formulazioni, con differenti vie di somministrazione. I benefici effetti dei nitrati nei pazienti con cardiopatia ischemica sono essenzialmente associati alla vasodilatazione delle vene di capacitanza e delle arterie di conduttanza. La dilatazione delle vene di capacitanza riduce il ritorno venoso, il precarico e la tensione di parete ventricolare. La dilatazione delle arterie sistemiche di conduttanza, al contrario riduce il post-carico, un altro determinante del consumo miocardico di ossigeno. I nitrati dilatano anche le arterie coronarie epicardiche e i vasi coronarici collaterali, aumentando ulteriormente l'apporto di ossigeno al miocardio. Inoltre, possono aumentare il flusso sanguigno alle aree ischemiche, in particolare al subendocardio, riducendo la pressione diastolica ventricolare e quindi attenuando la compressione del subendocardio.

In virtù di queste caratteristiche, la NTG sublinguale è indicata come terapia iniziale nella maggior parte dei pazienti sintomatici con ACS al dosaggio di 0,4 mg ripetibile ogni 5 minuti fino a un massimo di 3 dosi, dopo di che si dovrebbe passare alla somministrazione ev. Attualmente gli unici gruppi di pazienti con infarto miocardico in cui la NTG non deve essere somministrata sono quelli con sospetto infarto del ventricolo destro o con grave ipotensione (pressione sistolica <90 mmHg), specialmente se accompagnata da bradicardia (<50 bpm) e quelli che hanno assunto inibitori delle fosfodiesterasi nelle ultime 24 ore (48 ore nel caso di tadalafil). L'uso della NTG o dell'ISDN ev nelle prime 48 ore dello STEMI è indicato per il trattamento del dolore da ischemia persistente, della congestione polmonare e dell'ipertensione arteriosa, ma la decisione di somministrare questi farmaci e i dosaggi utilizzati non devono precludere la possibilità di somministrare altri farmaci di cui è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre la mortalità (beta-bloccanti e ACE-inibitori). A tal proposito si ricorda che in trial clinici randomizzati non è mai stato dimostrato che l'uso sistematico di nitrati ev abbia alcun effetto sulla mortalità, pertanto non ne è raccomandato l'uso routinario (18). L'infusione ev di NTG dovrebbe essere iniziata al dosaggio di 5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ e titolata in modo graduale fino ad ottenere la remissione dei sintomi o la riduzione della pressione arteriosa sistolica del 10-30%. La terapia infusionale dovrebbe essere poi progressivamente ridotta fino a sospenderla in 24-36 ore. Una limitazione all'uso continuo dei nitrati è il fenomeno della tolleranza, correlato sia alla dose somministrata sia alla durata del trattamento. Ottenuta la remissione dei sintomi, i nitrati in infusione possono essere sostituiti dalla terapia

orale o transdermica, con opportune finestre di assunzione (Tab. II).

Beta-bloccanti

I beta-bloccanti inibiscono gli effetti delle catecolamine circolanti mediante il blocco competitivo dei recettori beta-adrenergici. Tale inibizione determina una riduzione della contrattilità miocardica, della frequenza cardiaca, della velocità di conduzione atrio-ventricolare e della pressione arteriosa sistemica, con conseguente riduzione del consumo miocardico di ossigeno. I beta-bloccanti di prima generazione, come il propranololo, bloccano i recettori beta in modo non selettivo (sia β_1 che β_2); quelli di seconda generazione come metoprololo, bisoprololo e atenololo sono relativamente selettivi per i recettori β_1 , localizzati prevalentemente nel cuore; quelli di terza generazione sono anche vasodilatatori ad attività anti- α -adrenergica, come nel caso del carvedilolo. La somministrazione ev precoce dei beta-bloccanti è consigliabile in presenza di tachicardia, ipertensione arteriosa, dolore resistente agli oppiacei, aritmie ventricolari e sopraventricolari, e in genere quando siano presenti segni di iperattività simpatica. Le principali controindicazioni sono la bradicardia marcata, il blocco atrio-ventricolare (BAV) di I grado con intervallo PR $>0,24$ secondi, il BAV di II o III grado, l'asma bronchiale, lo shock cardiogeno e l'ipotensione arteriosa persistente. In fase acuta le molecole di più comune utilizzo ev sono metoprololo (2,5-5 mg ev in 2 minuti fino a tre volte) e atenololo (5-10 mg ev fino a due dosi). Superata la fase acuta si passa alla somministrazione orale, che tuttavia è da posticipare qualora il paziente sia emodinamicamente instabile (classe Killip >2 , frequenza cardiaca <55 bpm, BAV di II o III grado). Nei pazienti con segni clinici o strumentali di insufficienza ventricolare sinistra acuta è consigliabile iniziare la terapia orale a basso dosaggio, effettuando un attento monitoraggio dei parametri emodinamici. Nei pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata la somministrazione orale inizia con 50 mg di metoprololo o atenololo due volte/die (19) (Tab. II).

Calcio-antagonisti

Attualmente non si raccomanda l'uso routinario dei calcio-antagonisti nei pazienti con STEMI. Per quanto riguarda verapamil e diltiazem, essi possono essere utili come anti-ischemici nei pazienti in cui i beta-bloccanti siano inefficaci o controindicati, quando la componente vasospastica coronarica sia prevalente, o quando vi sia una concomitante tachiaritmia sopraventricolare. Verapamil e diltiazem devono essere evitati in pazienti con alterazioni della conduzione atrio-ventricolare e con segni clinici di scompenso cardiaco (classe Killip ≥ 2) per il possibile effetto inotropo negativo. L'uso di calcio-antagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione (amlodipina) viene preso in considerazione nei pazienti infartuati con insoddisfatto controllo dei valori pressori dopo le prime 48 ore in associazione a beta-bloccanti e ACE-inibitori. È da evitare la somministrazione di calcio-antagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione (nifedipina in gocce o compresse sublinguali) a un paziente ischemico con alti

TABELLA II - Farmaci più frequentemente utilizzati per il trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta

Farmaco	Indicazione	Posologia
Morfina	Dolore toracico e agitazione	4-8 mg ev in 5 min, eventualmente aumentata di 2 mg ogni 5-15 min
Nitroglicerina	Pazienti sintomatici, con ischemia persistente, scompenso (Killip 2-3), o ipertensione arteriosa. Controindicata in caso di infarto inferiore o destro o di ipotensione	0,4 mg sublinguale ogni 5 min fino a un massimo di 3 dosi; poi infusione ev dose iniziale 5-10 µg/min titolata fino a remissione sintomi o riduzione della pressione arteriosa del 10-30%
Beta-bloccanti	Infusione ev nei pazienti con segni di iperattività simpatica, poi al raggiungimento della stabilità clinica proseguire con somministrazione per os a vita in tutti i pazienti (salvo controindicazioni) indipendentemente dalla presenza o meno di scompenso	Da titolare in base a frequenza cardiaca (target 50-60 bpm) e pressione arteriosa
ACE-inibitori	In tutti i pazienti con NSTEMI-ACS entro 24 ore indipendentemente dai valori di pressione arteriosa, salvo instabilità emodinamica o intolleranza	Iniziare trattamento con basse dosi e aumentare il dosaggio progressivamente monitorando pressione arteriosa, creatininemia e potassiemia
Statine	In tutti i pazienti con NSTEMI-ACS indipendentemente dai valori di colesterolemia	Titolata al raggiungimento del valore target di LDL (<55 mg/dl, <40 mg/dl in caso di recidiva di infarto entro 2 anni)
Acido acetilsalicilico	Il prima possibile in tutti i pazienti con sospetta NSTEMI-ACS	Dose iniziale 160-325 mg; poi 75-100 mg/die a vita
Clopidogrel	Prima dell'angioplastica coronarica	In caso di strategia invasiva: dose di carico di 300-600 mg; poi 75 mg/die. In caso di strategia conservativa: 75 mg/die (senza dose di carico)
Ticagrelor	Prima dell'angioplastica coronarica	Dose di carico 180 mg; poi 90 mg bis in die
Prasugrel	Prima dell'angioplastica coronarica	Dose di carico 60 mg, poi 10 mg/die (o 5 mg/die). Generalmente non raccomandato nei pazienti >75 anni o <60 kg, oppure somministrato a dose ridotta di 5 mg/die
Cangrelor	Prima dell'angioplastica coronarica	Bolo ev di 30 µg/kg e infusione ev di 4 µg/kg/min
Abciximab	<i>Bail-out</i>	Bolo di 0,25 mg/kg (in sala di emodinamica) + 0,125 mg/kg/min in infusione ev per 12 ore
Tirofiban	<i>Bail-out</i>	Infusione di 0,4 mg/kg/min per 30 min + 0,1 mg/kg/min per 48-72 ore
Eptifibatide	<i>Bail-out</i>	Bolo di 180 mg/kg + 2,0 mg/kg/min in infusione ev
Eparina non frazionata (UFH)	Strategia routinaria per procedure invasive d'urgenza	Bolo 70-100 U/kg (o 60 U/kg se utilizzata in concomitanza di inibitori Gp IIb/IIIa) poi infusione aggiustata sull'ACT fino a fine procedura
Bivalirudina	Alternativa a UFH + inibitori Gp IIb/IIIa per procedure invasive d'urgenza	Bolo 0,75 mg/kg poi infusione 1,75 mg/kg fino a fine procedura
Enoxaparina	Pochi dati di efficacia per procedure invasive d'urgenza	Bolo ev 3000 U + infusione di 100 U/kg ogni 12 ore fino alla dimissione. Pazienti >75 anni: infusione 75 U/kg senza bolo iniziale
Fondaparinux	Alternativa a fondaparinux in caso di strategia invasiva precoce o conservativa, se il rischio emorragico è basso Prima scelta in caso di strategia invasiva precoce o conservativa, per migliore rapporto efficacia/sicurezza	1 mg/kg sc 2 volte/die fino a dimissione. In caso di PCI nuovo bolo (0,30 mg/kg ev di enoxaparina se ultima dose sc risale a più di 8-12 ore) 2,5 mg sc 1 volta/die fino a dimissione → in caso di PCI aggiungere dose standard di eparina non fraz. (85 U/kg o 60 U/kg se + inibitore Gp IIb/IIIa)

valori pressori poiché la brusca caduta pressoria e la tachicardia riflessa peggiorano ulteriormente l'ischemia miocardica in corso (Tab. II) (20).

Terapia antitrombotica

La rottura o l'erosione di una o più placche aterosclerotiche giocano un ruolo cardine nella fisiopatologia delle ACS. L'esposizione al torrente ematico di fattori protrombotici, quali il fattore tissutale e il collagene subendoteliale, provoca da un lato adesione e aggregazione piastrinica, dall'altro attivazione della cascata emocoagulativa con produzione di fibrina e stabilizzazione del trombo. Entrambi i meccanismi rappresentano, pertanto, importanti bersagli terapeutici, che possono essere efficacemente antagonizzati da una vasta gamma di farmaci oggi disponibili in commercio. Per tale motivo la terapia antitrombotica rappresenta una pietra miliare del trattamento di tutte le ACS, sebbene vada accuratamente individualizzata. Infatti la scelta dei farmaci e i relativi dosaggi sono guidati dalla modalità di presentazione del paziente (STEMI o NSTEMI-ACS) nonché dalla strategia ripercussiva adottata (PCI, fibrinolisi, trattamento conservativo).

Attualmente le tre principali classi di farmaci antitrombotici sono: l'acido acetilsalicilico, gli inibitori del recettore P2Y₁₂ dell'ADP e gli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa.

Acido acetilsalicilico

L'effetto antitrombotico dell'acido acetilsalicilico è dovuto all'inibizione della ciclossigenasi (COX)-1 piastrinica, che blocca la produzione di tromboxano (TX)_{A₂}, potente induttore di vasocostrizione e di aggregazione piastrinica. Al fine di accelerare il processo di inibizione della COX-1, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato il più presto possibile a ogni paziente con sospetta ACS, indipendentemente dalla strategia ripercussiva che verrà scelta e dalla somministrazione di altri farmaci antiplastrinici. La dose iniziale è compresa tra 150 e 300 mg per os (80-150 mg per via endovenosa in caso di impossibilità all'ingestione). Successivamente, l'acido acetilsalicilico dovrà essere somministrato indefinitamente alla dose di 75-100 mg/die a tutti i pazienti, a meno di reazioni da ipersensibilità che possono richiedere opportuna terapia desensibilizzante (2,3,21,22) (Tab. II).

Bloccanti del recettore P2Y₁₂ piastrinico

Clopidogrel e ticlopidina

Clopidogrel e ticlopidina appartengono alla famiglia delle tienopiridine, farmaci che bloccano l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP attraverso l'antagonismo selettivo e irreversibile dei recettori piastrinici P2Y₁₂. Il dosaggio di ticlopidina è di 250 mg due volte/die; tuttavia il suo impiego clinico è fortemente limitato da un potenziale grave effetto collaterale, l'agranulocitosi. Clopidogrel, apprezzabilmente privo di tale rischio, è attualmente la tienopiridina più utilizzata nella pratica clinica. Nei pazienti affetti da STEMI e NSTEMI-ACS da indirizzare a procedura invasiva o PCI è raccomandata

la somministrazione orale di clopidogrel in singola dose di carico di 300-600 mg, seguita dalla dose di mantenimento di 75 mg/die per 12 mesi. Nei pazienti sottoposti a fibrinolisi la dose di carico di clopidogrel raccomandata varia in funzione dell'età: 300 mg nei pazienti con meno di 75 anni e 75 mg in quelli più anziani (Tab. II).

Ticagrelor

È un bloccante reversibile non tienopiridinico del recettore piastrinico P2Y₁₂, che non necessita di attivazione metabolica. In virtù della sua potente e rapida azione antiaggregante si è dimostrato particolarmente adatto all'utilizzo in fase acuta in associazione all'acido acetilsalicilico in pazienti con ACS. Tuttavia ticagrelor può presentare, oltre a una maggiore percentuale di sanguinamento rispetto a clopidogrel, alcuni effetti collaterali come bradicardia asintomatica e dispnea transitoria, che comunque raramente richiedono l'interruzione del trattamento (Tab. II).

Prasugrel

Prasugrel, come clopidogrel, è un profarmaco tienopiridinico che, una volta metabolizzato in farmaco attivo, opera un blocco recettoriale irreversibile del recettore piastrinico per l'ADP. Rispetto al suo predecessore, prasugrel induce un'inibizione dell'aggregazione piastrinica più rapida, più potente e più prevedibile grazie a una minore dipendenza dai polimorfismi genetici del citocromo P450, enzima responsabile della sua biotrasformazione in metabolita attivo. Prasugrel si è rivelato superiore sia a clopidogrel che a ticagrelor nei pazienti con ACS da sottoporre a PCI, e dovrebbe attualmente essere scelto come farmaco di prima linea (23), fatti salvi i pazienti anziani, di peso inferiore a 60 kg e con anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari, in cui un sostanziale incremento del rischio di sanguinamento ne controindica l'utilizzo (Tab. II).

Cangrelor

Cangrelor è un inibitore selettivo e reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP. Viene utilizzato per via ev con effetto dose-dipendente. Cangrelor determina inibizione dell'aggregazione piastrinica praticamente immediata (dopo 5 minuti dalla somministrazione della dose di carico) e possibilità di reversione completa del suo effetto in 30 minuti dalla sospensione dell'infusione. Diversamente dalle altre tienopiridine (che sono profarmaci), cangrelor è una molecola già attiva che non richiede trasformazioni da parte del fegato. Dalle evidenze fin qui disponibili, cangrelor per via ev, nonostante un aumento dei sanguinamenti di grado lieve e moderato, riduce significativamente l'incidenza di complicanze trombotiche durante e dopo PCI rispetto a placebo o clopidogrel, sia nelle ACS che nella coronaropatia stabile, e si candida pertanto come il farmaco di riferimento in presenza di alto carico trombotico e in setting clinici e anatomici complessi, o quando, in mancanza di pretrattamento con farmaci orali, si richieda l'immediata inibizione piastrinica pre-procedurale (24,25) (Tab. II).

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

La GP IIb/IIIa è un recettore per il fibrinogeno costitutivamente espresso sulla superficie piastrinica. A seguito dell'attivazione piastrinica si assiste a un aumento del numero di tali recettori e a una variazione conformazionale che ne aumenta l'affinità di legame per il fibrinogeno, il fattore von Willebrand e altri ligandi. Una molecola di fibrinogeno funziona così da ponte tra due piastrine adiacenti, determinando l'aggregazione piastrinica. Gli antagonisti della GP IIb/IIIa occupano questo recettore, impedendone il legame con il fibrinogeno e di conseguenza l'aggregazione piastrinica. Gli inibitori glicoproteici di comune uso clinico sono:

- il derivato del frammento di anticorpo monoclonale 7E3, abciximab (non più disponibile in Italia),
- il peptide ciclico eptifibatide,
- l'inibitore a basso peso molecolare non peptidico tirofiban.

Tutti e tre gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa si sono rivelati efficaci nel ridurre gli eventi clinici trombotici in pazienti con ACS trattati con procedure interventistiche, pur determinando un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori. Per le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche abciximab è stato a lungo impiegato in via preferenziale, in sala di emodinamica, come strategia di emergenza (*bail-out*) per affrontare condizioni di elevato carico trombotico e ostruzione trombotica del microcircolo coronarico. Le modalità di somministrazione degli inibitori glicoproteici sono riportate nella Tabella II.

Terapia anticoagulante

I farmaci anticoagulanti indicati dalle attuali linee guida europee sono: eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux e bivalirudina (Tab. II).

Eparina non frazionata (unfractionated heparin, UFH)

L'effetto anticoagulante dell'UFH richiede la presenza dell'antitrombina (AT): quando l'eparina si lega all'AT, ne determina un cambiamento conformazionale che trasforma l'AT in un inibitore rapido e molto potente. Il complesso eparina-AT inattiva la trombina e i fattori della coagulazione IXa, Xa, XIa e XIIIa. L'inattivazione della trombina previene la formazione di fibrina e inibisce anche l'attivazione del fattore V e del fattore VIII. Le vie di somministrazione dell'UFH sono l'infusione ev continua (con eparina sodica), che determina un effetto anticoagulante immediato, e l'iniezione sottocutanea (con eparina sodica o calcica), che determina un effetto anticoagulante ritardato e prolungato. Una volta in circolo, l'UFH si lega a numerose proteine plasmatiche, alle cellule endoteliali e ai macrofagi, che ne riducono l'attività anticoagulante. Si rende pertanto indispensabile un monitoraggio di laboratorio periodico per correggere il dosaggio di farmaco da somministrare: i test comunemente usati sono il tempo di tromboplastina parziale attivata (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) oppure il tempo di coagulazione attivato

(*activated clotting time*, ACT), quest'ultimo preferibile con alti dosaggi di UFH.

L'obiettivo terapeutico è di mantenere l'aPTT (valore basale di circa 25-35 secondi) in un range tra 1,5 e 2 volte i valori di base (per l'uso al di fuori della PCI) o l'ACT in un range di 250-350 secondi (per la PCI). Una lieve trombocitopenia si verifica precocemente nel 10-20% dei pazienti in terapia con eparina, mentre una trombocitopenia grave e tardiva (5-15 giorni dopo l'inizio della terapia), su base immunologica, è complicanza più rara (1-2% dei casi) ma estremamente pericolosa, che richiede l'immediata sospensione della terapia eparinica. Il razionale dell'impiego di UHF durante fibrinolisi risiede nel controbilanciare l'effetto pro-coagulante degli agenti litici come alteplase e tenecteplase. In corso di fibrinolisi la dose standard di eparina consiste in un bolo di 60 U/kg (max 4000 U), seguito da infusione continua di 12 U/kg/ora (max 1000 U ora). La terapia con eparina ev viene mantenuta per 48 ore nei casi non complicati o a basso rischio di complicanze tromboemboliche. In caso di angiografia coronarica/PCI la somministrazione di eparina ev è limitata alla fase di esecuzione della procedura, al fine di ridurre il tasso di occlusione dell'arteria radiale dovuto all'incannulazione e contrastare l'effetto pro-trombotico dei materiali plastici e metallici introdotti nel circolo coronarico durante la PCI. Nella gestione di un sanguinamento, l'effetto anticoagulante dell'UFH viene efficacemente annullato dal solfato di protamina (1 mg di solfato di protamina neutralizza 5000 UI di eparina), un antidoto che neutralizza efficacemente l'attività antitrombinica (Tab. II).

Eparine a basso peso molecolare (low molecular weight heparins, LMWH)

Le LMWH sono frazioni della molecola di eparina con un peso molecolare medio di circa 5000 Dalton. Le LMWH determinano un'inibizione maggiore del fattore Xa rispetto alla trombina, con un rapporto di attività anti-Xa:anti-IIa che varia da 2:1 fino a 4:1. Il legame con l'antitrombina è essenziale affinché le LMWH abbiano attività anticoagulante, così come la presenza di una sequenza pentasaccaridica nella molecola. Un'emivita più lunga, una migliore biodisponibilità nella somministrazione sottocutanea e una maggiore prevedibilità della relazione dose-risposta rispetto all'UFH rendono le LMWH più maneggevoli dell'UFH, in particolare perché non richiedono il monitoraggio dell'aPTT. In presenza di un sanguinamento, a differenza dell'UFH, l'attività anti-fattore Xa delle LMWH non è significativamente antagonizzata dalla protamina solfato. Enoxaparina ha mostrato una maggiore efficacia rispetto all'UFH nel ridurre gli eventi vascolari maggiori in pazienti con STEMI trattati con trombolitici. Nei pazienti di età <75 anni le ultime linee guida raccomandano per il trattamento dello STEMI l'uso di enoxaparina in dosi standard [3000 U in bolo ev + infusione di 100 U (1 mg)/kg ogni 12 ore fino alla dimissione] associato a terapia trombolitica. Nei pazienti di età >75 anni, l'enoxaparina in infusione ev di 75 U/kg, senza necessità di bolo iniziale, può essere utilizzata in alternativa a UFH. In caso di NSTEMI-ACS enoxaparina è da preferire nei pazienti trattati conservativamente, mentre in quelli sottoposti a procedure invasive si raccomanda l'impiego di UFH (3) (Tab. II).

Fondaparinux

Fondaparinux è un pentasaccaride di sintesi che si lega selettivamente all'antitrombina e inibisce rapidamente il fattore Xa. Attualmente le linee guida ne consigliano l'uso in pazienti affetti da STEMI trattati con fibrinolisi o non ripresi mediante PCI. In pazienti con NSTEMI-ACS trattati conservativamente, fondaparinux può essere considerato l'anticoagulante ideale. In caso di indicazione all'esame coronarografico si raccomanda la somministrazione aggiuntiva di dosi standard di UFH (85 U/kg), in quanto il blocco selettivo del fattore Xa non protegge dalla trombosi su catetere (Tab. II).

Bivalirudina

Bivalirudina, derivato sintetico dell'irudina, è un antagonista diretto e reversibile della trombina. Attualmente trova indicazione nei pazienti con ACS sottoposti a PCI elettivo o primario in alternativa all'associazione di UFH e anti-GP IIb/IIIa. Bivalirudina ha in questa situazione dimostrato una netta riduzione dei sanguinamenti e anche della mortalità a lungo termine (nello STEMI) rispetto a UFH + abciximab. Lo schema terapeutico validato prevede 0,75 mg/kg in bolo, seguito dall'infusione a una velocità di 1,75 mg/kg/h limitatamente alla fase della procedura. Il farmaco viene però oggi molto meno utilizzato in quanto dimostratosi meno efficace rispetto all'UFH in confronti diretti in assenza di inibitori della GP IIb/IIIa (Tab. II).

Terapia ipocolesterolemizzante

L'impiego di farmaci quali le *statine*, in grado di ridurre i livelli di colesterolemia attraverso l'inibizione della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima-A reduttasi, enzima coinvolto a monte nella sintesi epatica di colesterolo, migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia coronarica indipendentemente dai livelli di colesterolo sierico. Studi di confronto hanno documentato che la somministrazione di statine in pazienti con NSTEMI-ACS ne migliora la prognosi riducendo in maniera significativa l'incidenza combinata di morte, infarto o nuovi episodi di ischemia miocardica. Con tale terapia è anche possibile minimizzare a lungo termine la progressione delle lesioni aterosclerotiche nei distretti coronarici non direttamente responsabili dell'ischemia acuta. Per ottenere tali benefici è tuttavia necessario somministrare le statine in modo precoce e "aggressivo", ovvero con l'obiettivo terapeutico di ridurre il colesterolo LDL a livelli <55 mg/dl o <40 mg/dl nei pazienti con recidiva precoce di eventi cardiovascolari (26) (Tab. II).

Nei pazienti in cui l'obiettivo di colesterolo LDL non venga raggiunto o in cui si verifichi intolleranza [nella maggior parte dei casi un effetto nocebo (27)] o reazione avversa alle dosi più alte di statine, è possibile associare l'inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo *ezetimibe*, eventualmente riducendo la dose di statina (26).

Una nuova classe di farmaci, quella degli *anticorpi monoclonali* contro la subtilisina/kexina protein-convertasi (*protein convertase subtilysin/kexin 9*, PCSK9) sta recentemente emergendo nel panorama dei farmaci per il trattamento delle

dislipidemie per la grande efficacia nel ridurre i livelli di LDL colesterolo. PCSK9 infatti, legando il recettore per le LDL, ne facilita il degradamento lisosomiale aumentando i livelli circolanti di colesterolo LDL. Gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 aumentano l'espressione sulla membrana cellulare dei recettori per l'internalizzazione dell'LDL colesterolo, determinandone una significativa riduzione della concentrazione nel circolo ematico. A causa dell'elevato costo e della somministrazione sottocutanea, l'utilizzo di questa nuova e potente classe di farmaci è attualmente riservato ai pazienti refrattari alle terapie di prima e seconda linea (23).

Terapia preventiva per il rimodellamento cardiaco

ACE-inibitori e sartani

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) inibiscono la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, impedendo così l'attività vasocostrittrice e sodio-ritentiva dell'angiotensina II, e inibiscono la degradazione delle chinine, peptidi capaci di stimolare la sintesi di prostaglandine e la liberazione del potente vasodilatatore nitrossido (NO). Pertanto, gli ACE-inibitori riducono le resistenze arteriolari sistemiche e aumentano la distensibilità delle grosse arterie, riducendo così la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Inoltre sono in grado di interferire con i processi di crescita e di rimodellamento delle cellule muscolari lisce cardiache e vascolari stimolati dall'angiotensina II. Gli ACE-inibitori dovrebbero essere somministrati precocemente (entro 24 ore) in tutti i pazienti con STEMI in particolare quelli con necrosi in sede anteriore, segni di insufficienza cardiaca congestizia e riduzione della frazione di eiezione (<40%), indipendentemente dai valori pressori, a meno che non siano presenti instabilità emodinamica o intolleranza. Si raccomanda di iniziare il trattamento con basse dosi, soprattutto in caso di valori pressori ai limiti inferiori (ad es. ramipril 1,25-2,5 mg due volte/die, enalapril o lisinopril 2,5-5 mg due volte/die) e di aumentare il dosaggio facendo particolare attenzione all'andamento pressorio e ai valori di creatinemia e potassiemia (19) (Tab. II).

In caso di pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, l'alternativa è costituita dagli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (*angiotensin receptor blockers*, ARB), definiti comunemente sartani, quali valsartan e candesartan (28,29).

Altre misure di trattamento

Tra le misure generali, la somministrazione di ossigeno è raccomandata solo quando i livelli di saturazione arteriosa di O₂ scendono sotto il 90%, mentre l'utilizzo routinario è sconsigliato (30).

Nella gestione dei pazienti che si presentano con edema polmonare acuto, particolarmente efficaci possono rivelarsi l'infusione endovenosa di furosemide (sia a boli refrattari che in infusione continua), i nitroderivati e l'utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva a pressione continua (*continuous positive airway pressure*, CPAP) (20).

Un controllo accurato della glicemia nei pazienti con ACS trattati in Unità di Terapia Intensiva sembra determinare

un beneficio in termini di sopravvivenza. Tuttavia la terapia con insulina ev è gravata da un'incidenza non trascurabile di ipoglicemie, con valenza prognostica negativa simile all'iper-glicemia all'ingresso. Pertanto la terapia infusione con insulina andrebbe intrapresa solo se l'Unità di Terapia Intensiva Coronarica è in condizioni di poter assicurare un controllo glicemico frequente (31).

Conclusioni

Considerate l'elevata mortalità e morbilità associate alle ACS, la gestione clinica deve essere ottimizzata, sia nella fase acuta sia a lungo termine, tramite l'utilizzo appropriato di tutte le strategie disponibili (invasive, conservative e di prevenzione secondaria), che devono essere naturalmente adeguate alla storia clinica e alle caratteristiche del singolo paziente.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Editorial support was provided by Elena Sarugeri on behalf of Health Publishing & Services Srl and was funded by Sanofi.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. [CrossRef PubMed](#)
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. [CrossRef PubMed](#)
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. [CrossRef PubMed](#)
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407. [CrossRef PubMed](#)
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-1516. [CrossRef PubMed](#)
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. [CrossRef PubMed](#)
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-235. [CrossRef PubMed](#)
- Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al; PROSPECT ABSORB Investigators. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2289-2301. [CrossRef PubMed](#)
- Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-972. [CrossRef PubMed](#)
- Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-671. [CrossRef PubMed](#)
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabrò P, et al; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-2476. [CrossRef PubMed](#)
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1389-1398. [CrossRef PubMed](#)
- Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1587-1597. [CrossRef PubMed](#)
- Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs Culprit-Lesion-Only Revascularization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):881-888. [CrossRef PubMed](#)
- Mooney M, McKee G, Fealy G, O'Brien F, O'Donnell S, Moser D. A randomized controlled trial to reduce prehospital delay time in patients with acute coronary syndrome (ACS). *J Emerg Med*. 2014;46(4):495-506. [CrossRef PubMed](#)
- Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138(24):2741-2750. [CrossRef PubMed](#)
- Neumann, Franz-Josef, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P. Banning, Umberto Benedetto, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Fal, Stuart J. Head PJ., Adnan Kastrati, Akos Koller SDK., Josef Niebauer, Dimitrios J. Richter PMS., Dirk Sibbing, Giulio G. Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav MOZ. 2018 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for 2019;40:87-165. [CrossRef](#)
- Mahmari JJ, Moyé LA, Chinoy DA, et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction: results of a multicenter prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1998;97(20):2017-2024. [PubMed](#)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. [PubMed](#)
- Held PH, Yusuf S. Effects of β -blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14(suppl F):18-25. [CrossRef PubMed](#)
- 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(8607):349-360. [PubMed](#)
- GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-682. [CrossRef PubMed](#)



23. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. [CrossRef PubMed](#)
24. Stone GW, Généreux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on peri-procedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. *Eur Heart J*. 2018;39(46):4112-4121. [CrossRef PubMed](#)
25. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981-1992. [CrossRef PubMed](#)
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. [CrossRef PubMed](#)
27. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2182-2184. [CrossRef PubMed](#)
28. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-2626. [CrossRef PubMed](#)
29. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675. [PubMed](#)
30. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al; DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240-1249. [CrossRef PubMed](#)
31. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, Rydén L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):627-633. [CrossRef PubMed](#)

La gestione a lungo termine del paziente a rischio: territorio e ospedale, ruolo e sinergie

Giovanni Battista Zito

Presidente Nazionale A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), Roma - Italy

Long-term management of the patient at risk: outpatient clinic and hospital, role and synergies

Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the main cause of death worldwide. In particular, ischemic heart disease is associated with increased mortality risk and decreased quality of life. Population aging is going to increase the overall prevalence of cardiovascular diseases, which is strictly age-related, with a growing economic burden on health systems and society. Effective intervention strategies to control modifiable risk factors for cardiovascular diseases and thereby to reduce the incidence of new events are crucial to limit the huge impact of such diseases on health and quality of life. A strict collaboration between hospitals, where acute events are managed, and outpatient clinics, where patients are followed in the long-term, is the starting point to optimize treatment and secondary prevention, improving adherence to therapy and patient satisfaction.

Keywords: Acute coronary syndrome, Cardiovascular diseases, Outpatient clinics, Risk factors, Secondary prevention, Synergy

Introduzione

Malgrado la progressiva riduzione della mortalità cardio-cerebrovascolare osservata nei Paesi industrializzati, le malattie conseguenti all'aterosclerosi della parete arteriosa e alla trombosi (specificamente la cardiopatia ischemica, l'ictus ischemico e l'arteriopatia periferica) rimangono ancora patologie molto frequenti e fra le maggiori cause di morte prematura e di invalidità permanente nella popolazione europea (1). Vale la pena ricordare che le malattie cardio-cerebrovascolari rappresentano, a livello globale, la prima causa di morte e sono responsabili ogni anno di circa 18 milioni di decessi.

Come per tutte le altre malattie croniche non trasmissibili, anche per quelle cardio-cerebrovascolari la prevalenza e la mortalità sono strettamente correlate all'età. Si calcola che a 80 anni 1 individuo su 5 abbia una malattia coronarica sintomatica e che più di una persona su 8 oltre i 75 anni soffra di una valvulopatia cardiaca moderata o severa. La cardiopatia ischemica, oltre a ridurre l'aspettativa di vita, ne altera anche la qualità e ciò pone un serio problema di gestione che va affrontato coinvolgendo tutti gli attori deputati a un controllo

ottimale. Ovviamente lo scenario di invecchiamento della popolazione porterà a un aumento della prevalenza di tutte le malattie cardio-cerebrovascolari, inclusa la fibrillazione atriale e le malattie cardiache strutturali tra le più correlate all'età. Secondo i Dati dell'Osservatorio Ictus Italia, la prevalenza di fibrillazione atriale (pari al 2% nella popolazione generale), che comporta un aumento del rischio di ictus fino a cinque volte rispetto alla popolazione generale, aumenta con l'avanzare dell'età passando dal 4,5% nella fascia d'età 66-75 anni al 10,7% nei soggetti over 85. Se si considera che nel 2050 l'evoluzione del contesto demografico porterà il nostro Paese ad avere una quota di persone di età >65 anni pari al 34,1% della popolazione totale (oggi la quota è del 23%), l'impatto di tutte le patologie cardio-cerebrovascolari è destinato ad aumentare in maniera significativa. Queste patologie sono caratterizzate da un'etiologia multifattoriale, con alcuni fattori di rischio non modificabili tra cui l'età, il sesso e l'ereditarietà genetica, e altri modificabili tra cui il fumo, le cattive abitudini alimentari, la sedentarietà, la pressione arteriosa, la colesterolemia e la glicemia. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio cardio-cerebrovascolare è reversibile e che la riduzione dei livelli dei fattori di rischio porta a una riduzione degli eventi e della loro gravità. L'impatto di questi fattori di rischio varia anche in base al sesso del paziente: per esempio è il fumo a impattare maggiormente negli uomini, mentre nelle donne è l'elevata pressione arteriosa. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), agendo sui fattori di rischio, soprattutto quelli modificabili, oltre tre quarti delle morti cardio-cerebrovascolari potrebbero essere evitate.

Le recenti linee guida europee 2019 sulle dislipidemie ribadiscono che ridurre il colesterolo-LDL è uno degli interventi determinanti per diminuire il rischio di eventi

Received: March 1, 2022

Accepted: March 23, 2022

Published online: May 24, 2022

Corresponding author:

Giovanni Battista Zito

A.R.C.A.

Viale Bruno Buozzi 56

00197 Roma - Italy

giovannizito2013@gmail.com



cardio-cerebrovascolari e, come è noto, l'incremento dei valori di colesterolo totale e colesterolo-LDL può essere modificato con variazioni dello stile di vita e/o con la terapia farmacologica. Purtroppo le sole modifiche dello stile di vita non si sono rivelate in grado di ridurre significativamente tali livelli e quindi è necessario ricorrere anche alla terapia farmacologica, che oggi, grazie alle statine ad alta intensità, in monoterapia o associate a ezetimibe, e agli inibitori di PCSK9, vive una stagione di eccellente efficacia (2).

Nel Rapporto OsMed 2019 sono stati introdotti degli indicatori di aderenza e persistenza alle terapie al fine di valutare l'appropriatezza d'uso dei medicinali. Un'analisi completa dell'uso dei farmaci non può prescindere quindi da una valutazione approfondita dell'appropriatezza d'uso. Uno dei più grandi ostacoli è rappresentato dalla bassa *aderenza* al trattamento, che è definita come copertura terapeutica <40% del periodo di osservazione, mentre con alta aderenza si intende una copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione. La creazione di una solida alleanza medico-paziente è la base per implementare l'aderenza alle terapie, che dovrebbero essere sempre concordate con il paziente nell'ambito di una dinamica relazionale bidirezionale in cui le proposte del medico, in quanto tali, devono trovare la condivisione del destinatario finale dell'intervento terapeutico soprattutto per quanto concerne la sua reale possibilità di attenersi al trattamento proposto. Seguendo questo percorso di condivisione, forse, più che di aderenza alla terapia sarebbe opportuno parlare di *adesione*, che esprime accettazione, accoglimento, consenso dato a qualche cosa e non mera "ubbidienza" a un'indicazione del medico. Anche la *persistenza* gioca un ruolo importantissimo e fa riferimento al "tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto". Nel Rapporto OsMed 2019, tra le categorie terapeutiche con percentuali più elevate di soggetti non aderenti vi è anche, purtroppo, la terapia con statine (41,6%) (3).

Importanza della sinergia tra ospedale e territorio

Alla luce di quanto riportato finora, un ruolo determinante è svolto da una concreta sinergia tra ospedale e territorio per migliorare la gestione ottimale del paziente, l'aderenza al trattamento e la persistenza. Da tempo viene proposta alla comunità cardiologica la necessità di un'integrazione fra ospedale e territorio per la gestione delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Fino a oggi purtroppo non c'è evidenza che l'integrazione sia stata concretizzata, al contrario, si ha la percezione di situazioni quasi contrapposte. In realtà, se una "contrapposizione" deve essere superata non è quella tra ospedale e territorio o tra ospedale e ambulatorio cardiologico: la concreta fattiva sinergia di intenti deve crearsi fra regime di ricovero (unità di terapia intensiva cardiologica, corsia di degenza) e ambulatori dove vengono gestite le cardiopatie nel tempo. È opportuno chiarire che la Cardiologia ambulatoriale oggi non è rappresentata solo dagli ambulatori ubicati fisicamente all'esterno dell'ospedale, ma anche dalle strutture ambulatoriali ubicate all'interno dell'ospedale. È questa la visione più attuale di Cardiologia ambulatoriale, perché entrambe le realtà operano con gli stessi strumenti e

con le stesse finalità sia in ospedale che sul territorio. L'ambulatorio cardiologico è innanzitutto uno spazio culturale non uno spazio fisico, ed è lì che si effettua la prevenzione primaria e secondaria; è lì che si gestisce la fase post-acuta delle cardiopatie e si realizza il follow-up a lungo termine delle malattie cardiovascolari. È questa l'integrazione vera da realizzare in tema di cardiopatia ischemica e non solo: un'integrazione fra la gestione di un momento molto limitato della malattia (fase di acuzie) e la gestione della sua complessiva storia naturale, molto più lunga e articolata, in cui il cardiologo ambulatoriale ha compiti di primaria responsabilità (4).

La gestione delle malattie croniche non trasmissibili necessita di un sistema di assistenza continuativa, multidimensionale, multidisciplinare e multilivello, in grado di realizzare progetti di cura personalizzati e centrati sui bisogni globali dei pazienti, atti a migliorare la qualità di vita degli individui, prevenire le disabilità e la non autosufficienza e razionalizzare l'uso delle risorse del sistema nel suo complesso. Il percorso di presa in carico ospedale-territorio deve partire da una corretta diagnosi della patologia il più possibile tempestiva, che permette di definire la terapia e il percorso più appropriato per il singolo paziente ed è determinante ai fini degli outcome di salute in quanto, come già riportato, non prevenibili in modo ottimale semplicemente adottando stili di vita corretti.

Già il Piano Nazionale delle Cronicità 2016 raccomandava la creazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) centrati sui pazienti, in grado di garantire un'effettiva presa in carico dei bisogni "globali" e la costruzione di una relazione tra i team assistenziali e la persona con cronicità e i suoi caregiver. Il Piano auspicava anche l'implementazione dei servizi di telemedicina e un incremento di modelli di assistenza capaci di coniugare soluzioni tecnologiche con i bisogni di salute del paziente-persona. Infine, si proponeva di garantire il diritto all'accesso appropriato alle tecnologie diagnostiche e terapeutiche, favorendo l'impiego di strumenti di qualità tecnologica adeguata e di procedure idonee a ottenere risultati sicuri, riducendo i potenziali rischi e monitorando nel tempo l'adeguatezza e la qualità.

Il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni il 6 agosto 2020, anche alla luce della drammatica esperienza Covid-19 pone nuovi obiettivi organizzativi del sistema, in cui viene esplicitata la necessità di programmare e progettare in modo sempre più integrato e in termini di rete le strutture e le attività presenti sul territorio e negli ospedali. Nel Piano viene sottolineata anche la necessità di rafforzare le Aziende sanitarie nello sviluppo delle attività di prevenzione, di medicina di base e delle attività specialistiche distrettuali, legandole alle esigenze del territorio e garantendo una maggiore integrazione tra area sociale e socio-sanitaria. Si riafferma inoltre la centralità della persona e l'importanza di migliorare l'*health literacy* degli individui e di accrescere l'empowerment e l'engagement con il sistema sanitario.

Conclusioni

Se diamo per assodata la moderna definizione di Cardiologia ambulatoriale con tutte le conseguenze

culturali e organizzative che comporta, il paziente, superata la fase di instabilità o di acuzie, non si troverà più in una condizione di solitudine alla dimissione dall'ospedale, ma potrà godere di un'assistenza completa e stabile.

Una stretta collaborazione tra ospedale e territorio è il punto di partenza per ottimizzare il trattamento e la prevenzione secondaria, migliorando l'aderenza alla terapia e la soddisfazione del paziente.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was provided by Elena Sarugeri on behalf of Health Publishing & Services Srl and was funded by Sanofi.

Bibliografia

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. European Society of Cardiology; European Heart Network; British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. [Online](#) (accessed March 2022).
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, [CrossRef](#)
3. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed 2019. [Online](#) (Accessed March 2022)
4. Zito GB. ARCA e l'evoluzione della Cardiologia Ambulatoriale. *Cardiologia Ambulatoriale*. 2015;3:151-152.

Opportunità cliniche e impatto sul sistema sanitario di un trattamento ottimale del paziente post-sindrome coronarica acuta

Giuseppe Gargiulo, Giovanni Esposito

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli - Italy

Clinical opportunities and healthcare impact of optimal treatment in the post-ACS patient

Despite the improvement of revascularization procedures, patients with acute coronary syndrome often develop recurrent ischemic events, suggesting a high residual cardiovascular risk in these patients, which requires a strict clinical monitoring as well as an optimal control of modifiable risk factors.

To this aim, an optimal management of index event and appropriate preventive measures are equally important. Hospital care by cardiologists should be followed by outpatient management by general practitioners, as established by specific diagnostic and therapeutic pathways, which should warrant an optimal support to the patient. A strict collaboration between hospital and primary care is crucial to monitor and adapt drug therapy after the acute event and improve adherence of the patients to prescribed treatments and implementation of life-style modifications, with benefits also in term of cost-effectiveness. In this context, individualized rehabilitation programs should also be offered to patients with acute coronary syndromes, in order to improve survival and quality of life.

Keywords: Acute coronary syndrome, Adherence, Anti-thrombotic therapy, Cardiological rehabilitation, Diagnostic-therapeutic assistance paths, Myocardial infarction, Revascularization

Introduzione

Negli ultimi decenni le procedure di rivascolarizzazione miocardica hanno offerto sempre maggiore efficacia e sicurezza ai pazienti con manifestazione acuta o cronica di malattia aterosclerotica coronarica (CAD). I progressi tecnologici e delle terapie farmacologiche aggiuntive hanno comportato un miglioramento della sopravvivenza, della prevenzione dell'infarto miocardico acuto (IMA), la riduzione dei sintomi e una migliore qualità di vita. Tuttavia, eventi ischemici ricorrenti sono frequenti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) sia a causa di trombosi o restenosi dello stent che coinvolgono quindi lesioni già trattate, sia per la progressione ed evoluzione della malattia aterosclerotica nativa. Si stima che circa 1 su 5 pazienti svilupperà un nuovo evento cardiovascolare (CV) maggiore nel primo anno dopo un IMA, indicando

un notevole rischio residuo e quindi la necessità di un controllo clinico attento oltre che di una gestione ottimale dei fattori di rischio CV.

Nell'ambito dello studio REACH, un ampio registro di 45.227 pazienti con CAD, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica (PAD) o multipli fattori di rischio seguiti per circa 4 anni, gli eventi ricorrenti interessavano una percentuale di coloro che presentavano al basale un evento ischemico pari a circa 6% a 12 mesi e 17% a 48 mesi (1).

In un'analisi retrospettiva del Registro nazionale svedese su circa 98.000 pazienti con IMA nel periodo 2006-2011 e viventi a 1 settimana dalla dimissione, l'incidenza di IMA/ictus/morte CV è risultata di circa il 18% a 1 anno, un dato che variava con l'età raggiungendo il 30% nei pazienti >80 anni (2). Inoltre, i pazienti definibili ad alto rischio [diabete, insufficienza renale cronica (IRC), vasculopatia periferica, CABG, ictus, scompenso cardiaco] mostravano un'incidenza oltre 3 volte superiore, soprattutto se anziani. Anche i pazienti che non andavano incontro a IMA/ictus/morte CV nel primo anno correvano un rischio del 20% di sviluppare un simile evento nei successivi 36 mesi (2).

In uno studio osservazionale americano su una popolazione di oltre 26.000 pazienti anziani (>66 anni) con IMA si osservava una recidiva di IMA pari a 7,2% a 1 anno e >14% a 6 anni, una mortalità pari al 32% a 1 anno e al 69% a 6 anni e una frequenza dell'endpoint composito di IMA/ictus/angina instabile/nuova rivascolarizzazione pari al 16,9% e 27,5% rispettivamente a 1 e 6 anni. Inoltre la presenza di diabete mellito era un predittore indipendente sia di recidiva di IMA sia di necessità di rivascolarizzazione coronarica (3).

Received: March 1, 2022

Accepted: March 23, 2022

Published online: May 24, 2022

Corresponding author:

Giovanni Esposito

Divisione di Cardiologia,

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

Università degli Studi di Napoli Federico II

Via S. Pansini 5

80131 Napoli - Italy

espogiov@unina.it



Questi dati suggeriscono un controllo subottimale dei fattori di rischio modificabili: in particolare l'uso dei farmaci raccomandati dalle linee guida per la prevenzione secondaria decresce nel tempo dopo la rivascolarizzazione coronarica, contribuendo a peggiorare la prognosi a lungo termine (4,5). È dunque fondamentale che i pazienti siano opportunamente monitorati dopo la dimissione e che vengano loro prescritte adeguate terapie di supporto e riabilitazione. Infatti, tra le cause più importanti di alte recidive dopo SCA c'è sicuramente la scarsa aderenza alla terapia farmacologica, un'insufficiente modifica dello stile di vita e una deficitaria presa in carico dei pazienti.

Uno studio dei dati della regione Lombardia su oltre 125.000 pazienti con diagnosi di SCA sopravvissuti all'evento indice tra il 2009 e il 2015, ha rilevato che un'adeguata aderenza alla terapia farmacologica riduceva il rischio di esiti CV a lungo termine dal 3% al 13% circa a seconda del trattamento utilizzato (6). Nonostante fosse raccomandato di effettuare almeno una visita cardiologica di controllo entro il primo anno, il 32% dei pazienti non aveva seguito tale indicazione. Analogamente, il 23% dei pazienti non aveva eseguito un ECG nel primo anno post-SCA. Infine, solo circa il 20% dei pazienti aveva iniziato un percorso riabilitativo in regime ospedaliero entro 2 mesi dalla dimissione indice, percorso che si era associato a una diminuzione del rischio di esiti CV nel follow-up di circa il 30% rispetto ai soggetti che non lo avevano effettuato. Ne consegue che i pazienti sottoposti a un più attento monitoraggio dopo il ricovero e maggiormente aderenti alle terapie prescritte hanno un rischio ridotto di sperimentare eventi CV a lungo termine.

Nel registro BLITZ-4 sono stati coinvolti 163 Centri italiani e arruolati >11.000 pazienti con IMA nel 2009-2010 (7). Dopo 6 mesi, nonostante un'elevata aderenza alle terapie (circa 90%), il raggiungimento dei target pressori, glicemici e di colesterolo e le modifiche dello stile di vita (attività fisica regolare, alimentazione adeguata e interruzione del fumo) erano ottimali in una bassa percentuale di pazienti. L'esecuzione di una visita cardiologica dopo la dimissione e la partecipazione a programmi di riabilitazione cardiologica erano importanti predittori di maggiore successo al fine di ottenere le modifiche dello stile di vita, sottolineando la rilevanza di programmi dedicati per la prevenzione secondaria.

Pertanto, nei pazienti con SCA, soggetti a rischio CV molto elevato, è importante un trattamento completo e ottimale dell'evento indice (8-11), ma è altrettanto fondamentale instaurare adeguate strategie di prevenzione secondaria (9-11).

Percorsi assistenziali post-SCA

Negli ultimi decenni si sono verificati significativi miglioramenti nella gestione dei pazienti con IMA, che hanno comportato un'importante e progressiva riduzione della mortalità intraospedaliera. Tuttavia, l'andamento della mortalità post-ospedaliera nel primo mese e primo anno è risultato sorprendentemente stabile o addirittura in aumento secondo diversi studi europei e nordamericani. Ne deriva che la prevenzione secondaria assume un ruolo di notevole importanza per ottimizzare la prognosi dei pazienti post-SCA. Un'adeguata

applicazione delle strategie di prevenzione secondaria in pazienti con cardiopatia ischemica riesce a ritardare la progressione della malattia aterosclerotica, ridurre la mortalità e l'incidenza di nuovi eventi clinici e controllarne i sintomi migliorando la qualità di vita (9,11,12). Conseguentemente, è necessario fare ogni sforzo possibile per organizzare percorsi finalizzati a centrare questo obiettivo nel contesto delle risorse disponibili. A tal fine, gli specialisti dei Centri ospedalieri, insieme a quelli del territorio e ai medici di medicina generale (MMG) devono agire in sinergia e collaborazione continua per coordinare l'adeguata presa in carico del paziente post-SCA, garantendo così un appropriato follow-up ambulatoriale. In quest'ottica, i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) hanno un ruolo fondamentale, permettendo infatti di:

- a) migliorare l'efficienza delle organizzazioni in termini di riduzione e razionalizzazione dei costi e/o del consumo di risorse, insieme a un aumento della qualità delle cure e della soddisfazione del paziente e a una riduzione del rischio clinico associato agli interventi,
- b) facilitare la comunicazione e il coordinamento delle diverse professionalità coinvolte nel percorso di cura e/o assistenza,
- c) monitorare e valutare le attività svolte e i risultati ottenuti in un'ottica di miglioramento continuo.

Gli specifici obiettivi di un PDTA per i pazienti post-SCA includono:

- migliorare l'adesione alle modifiche dello stile di vita e alle terapie consigliate;
- identificare (e trattare) precocemente i fattori prognostici negativi ed eventuali complicanze (ad es. disfunzione ventricolare sinistra, diabete mellito, disfunzione renale, arteriopatia periferica, malattia multivasale con rivascolarizzazione incompleta) oltre ai fattori di rischio trombotico per nuove recidive ischemiche;
- favorire il raggiungimento dei target terapeutici previsti dalle linee guida;
- assicurare la continuità assistenziale dal momento della dimissione ospedaliera alla presa in carico nel territorio;
- escludere i pazienti affetti da recente SCA dalle liste di attesa ordinarie, prevedendo percorsi preferenziali;
- ridurre il ricorso al Pronto soccorso ed eventualmente a ricoveri ripetuti;
- disporre di dati relativi alla popolazione trattata per SCA nella specifica area territoriale di competenza, inerenti la fase post-acuta;
- valutare l'impatto di tale modello assistenziale sulla morbilità e mortalità CV.

Dunque, l'obiettivo è creare una vera e propria rete che abbia nel MMG un supporto fondamentale. A seconda delle risorse disponibili in loco, l'organizzazione della rete potrà variare strutturalmente, ma dovrà mirare a uno standard funzionale uniforme per raggiungere gli obiettivi diagnostico-terapeutici e di prevenzione indispensabili. La realizzazione dei dipartimenti cardiologici ospedale-territorio

permetterebbe un'ottimale erogazione dei servizi per acuti e post-acuti utilizzando al meglio le risorse disponibili (12).

Lettera di dimissione

Nei pazienti con SCA, il momento della dimissione ospedaliera rappresenta un passaggio fondamentale per le scelte gestionali successive. La lettera di dimissione deve contenere tutti gli elementi essenziali che descrivono la diagnosi specifica, il decorso ospedaliero, i fattori di rischio e le comorbidità dello specifico paziente così come i principali target e suggerimenti clinici per permettere un'adeguata stratificazione del rischio, e definire il percorso appropriato, il tipo e le tempistiche dei successivi controlli.

Ottimizzazione della terapia ipolipemizzante in pazienti con SCA

I pazienti con SCA sono ad alto rischio di eventi ricorrenti poiché la reazione infiammatoria sistemica può determinare la crescita delle placche aterosclerotiche e la destabilizzazione di lesioni non-culprit che sono più spesso placche vulnerabili rispetto ai pazienti cronici (13). Pertanto in questi pazienti la prevenzione secondaria è fondamentale per migliorare la prognosi a breve e lungo termine.

Le lipoproteine aterogene, in particolare le lipoproteine a bassa densità che trasportano colesterolo (LDL-C), hanno un ruolo cruciale nel determinismo della malattia aterosclerotica CV (14,15). Un importante e ampio studio presentato nel contesto di un Documento di Consenso europeo ha analizzato numerosi studi genetici e farmacologici che dimostravano inequivocabilmente che le LDL-C hanno un ruolo causale nella CAD e che la loro significativa riduzione abbassa il rischio CV globale (15).

La riduzione intensiva dei livelli di LDL-C ha dimostrato di prevenire la progressione dell'aterosclerosi e migliorare la prognosi dei pazienti, con un beneficio clinico proporzionale all'entità della riduzione (16). Un beneficio precoce è stato dimostrato quando il trattamento intensivo con statine veniva iniziato dopo l'episodio di SCA (17,18). Non c'è quindi dubbio che le statine abbiano un ruolo benefico e sono numerose le evidenze, anche da studi di *imaging*, che dimostrano che le statine potenti ad alto dosaggio, come rosuvastatina e atorvastatina, possano determinare effetti non solo sui livelli di LDL-C ma anche sulle placche stesse, riducendone il volume e il core lipidico, aumentando lo spessore del cappuccio fibroso e riducendo l'infiammazione, tutti effetti che oggi definiamo di stabilizzazione delle placche aterosclerotiche (13). Inoltre, un'implementazione della terapia farmacologica con ipolipemizzanti diversi dalle statine e in aggiunta a queste ultime ha chiaramente dimostrato un ulteriore beneficio clinico in pazienti post-SCA, come riscontrato nello studio IMPROVE-IT dall'aggiunta di ezetimibe (19). Negli ultimi anni l'armamentario dei farmaci ipolipemizzanti si è ulteriormente ampliato grazie all'introduzione di farmaci inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) (20). La glicoproteina PCSK9 si lega al recettore delle LDL (LDLR) sulla superficie degli epatociti o di altre cellule come i macrofagi, determinandone la degradazione a livello lisosomiale, bloccando

quindi la sua interazione con le LDL-C e la successiva internalizzazione ed endocitosi clatrina-dipendente. Gli attuali anticorpi monoclonali umani inibitori della PCSK9 pertanto impediscono l'interazione della glicoproteina con il LDLR, determinando un accumulo di LDLR sulla superficie cellulare con conseguente aumentata clearance di LDL-C e riduzione dei suoi livelli circolanti.

Lo studio FOURIER ha arruolato 27.564 pazienti con malattia aterosclerotica (storia di IMA, ictus o PAD sintomatica) e livelli di LDL-C di almeno 1,8 mmol/L (70 mg/dL) in trattamento con statine, che sono stati randomizzati a ricevere evolocumab 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg 1 volta al mese o placebo per un periodo di follow-up medio di 2,2 anni (21). Il gruppo evolocumab ha raggiunto un livello mediano di LDL-C di circa 30 mg/dL rispetto a 92 mg/dL del gruppo placebo dopo 48 settimane di trattamento, ma soprattutto ha presentato una significativa riduzione dell'endpoint primario (9,8% vs 11,3%, hazard ratio 0,85, intervallo di confidenza 95% 0,79-0,92; $p < 0,001$), rappresentato da un composito di morte CV, IMA, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, o rivascolarizzazione coronarica. Inoltre è stata osservata una riduzione del 20% del rischio relativo di morte CV, IMA e ictus (endpoint secondario principale). Negli endpoint individuali, evolocumab ha ridotto il rischio di IMA del 27%, di ictus del 21% e di rivascolarizzazione coronarica del 22%, ma non si è riscontrata alcuna differenza significativa della mortalità CV o per tutte le cause (21).

Nel contesto specifico dei pazienti post-SCA, lo studio ODYSSEY OUTCOMES ha arruolato 18.924 pazienti con recente SCA (nei precedenti 1-12 mesi) in terapia con alte dosi di statine da almeno 2 settimane e con livelli di LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL), colesterolo non-HDL $\geq 2,6$ mmol/L (100 mg/dL) o apolipoproteina B $\geq 0,0016$ mmol/L (80 mg/dL), che sono stati randomizzati ad alirocumab o placebo somministrati ogni 2 settimane (22). Alirocumab ha ridotto del 15% il rischio relativo dell'endpoint composito di morte CV, IMA non fatale, ictus ischemico o ospedalizzazione per angina instabile (hazard ratio 0,85, intervallo di confidenza 95% 0,78-0,93; $p = 0,0003$) a un follow-up medio di 3,3 anni, ma più importante è che lo studio ha dimostrato anche che alirocumab si associava a una riduzione della mortalità per tutte le cause (22).

Nonostante l'ampia letteratura scientifica a supporto di un trattamento precoce e intensivo, nella pratica clinica si osservano ancora un utilizzo subottimale delle terapie ipolipemizzanti e un'alta percentuale di pazienti che non raggiungono i target ottimali (23,24). L'ampio studio europeo EUROASPIRE V, condotto su oltre 7.800 pazienti con SCA in 130 Centri di 27 Paesi, ha mostrato come una vasta percentuale di pazienti a 6 mesi dopo l'evento non sia a target (complessivamente 71% e in Italia 63%), pur applicando i precedenti livelli target di LDL-C (< 70 mg/dL) (23).

Uno studio più ampio, l'ICLPS, che ha coinvolto 452 Centri in 18 Paesi non solo europei e più di 9.000 pazienti, ha evidenziato che circa il 68% dei pazienti a rischio CV molto alto non era a target di LDL-C (24).

Analogamente, nel più recente studio DA VINCI si è osservato che in circa 2.000 pazienti in prevenzione secondaria il 61% non era a target secondo le linee guida 2016 della

European Society of Cardiology (ESC), percentuale che saliva all'82% considerando le ultime linee guida 2019 (25). Inoltre si è osservato che il raggiungimento del target era fortemente influenzato dalla terapia, che nella maggior parte dei casi richiedeva alti dosaggi di statina in combinazione con ezetimibe e PCSK9 inibitore (25).

Come stabilito dalle ultime linee guida ESC, i pazienti post-SCA rientrano nella categoria di pazienti a rischio CV molto alto e richiedono particolare attenzione, mirando a target di LDL-C <55 mg/dL (raccomandazione I, A) o addirittura <40 mg/dL in caso di secondo evento CV entro 2 anni dal primo (raccomandazione IIb, B) (26). Tali ambiziosi obiettivi richiedono inevitabilmente terapie farmacologiche spesso più aggressive, come sottolineato anche in un recente documento della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) (20), e soprattutto un attento follow-up.

Ottimizzazione della terapia antitrombotica in pazienti con SCA

L'attivazione e l'aggregazione piastrinica rappresentano l'elemento fisiopatologico cardine della trombosi coronarica e dunque della SCA. La doppia terapia antiaggregante (*dual anti-platelet therapy*, DAPT) con acido acetilsalicilico (ASA) e un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ e/o angioplastica coronarica (PCI) è il trattamento di base dei pazienti con SCA (27,28). L'obiettivo della DAPT è prevenire gli eventi ischemici limitando i rischi di sanguinamento, pertanto la durata di tale terapia deve essere guidata dal bilanciamento tra la prevenzione delle complicanze ischemiche e il rischio di sanguinamento (27,28). Le linee guida ESC raccomandano di considerare una durata di 6 mesi per i pazienti stabili e di 12 mesi per quelli con SCA (9-11,27). Tuttavia, non esiste una strategia applicabile a tutti i pazienti, quindi la decisione va personalizzata sulla base del rischio nel singolo soggetto. Ad esempio, i pazienti definiti ad alto rischio di sanguinamento (*high bleeding risk*, HBR) dovrebbero ricevere terapie più brevi, anche solo 1 mese di DAPT (9-11,27-29). Al contrario, per pazienti a basso rischio emorragico e ad alto rischio ischemico è possibile considerare strategie più aggressive (uso dei più potenti ticagrelor o prasugrel rispetto a clopidogrel) e prolungate (>12 mesi) (9-11,27,28). Negli ultimi anni, inoltre, si è riscontrato un grande interesse nella gestione della durata e composizione della DAPT, così come di possibili alternative a questa strategia, come la monoterapia antiplastrinica con inibitore P2Y₁₂ (sospensione precoce dell'ASA) o l'aggiunta ad ASA di un anticoagulante a basse dosi (doppio pathway di inibizione, DPI).

In quest'ottica, diventa fondamentale un adeguato follow-up dei pazienti post-SCA per valutare con attenzione l'evoluzione della modifica dei fattori di rischio e l'eventuale insorgenza di nuove complicanze, così da poter rivalutare criticamente la decisione presa al momento della dimissione. Un'utile strategia, raccomandata dalle linee guida, è il calcolare uno *score* di sanguinamento noto come PRECISE-DAPT (*score* semplice con 5 variabili: età, storia di sanguinamento, livello di emoglobina, clearance della creatinina e conta leucocitaria), somministrando una terapia di durata standard a tutti coloro che presentano un basso rischio

(*score* <25) e una DAPT di durata breve per quelli ad alto rischio (*score* ≥25) (27).

Sebbene diversi dati suggeriscano la possibilità di abbreviare la DAPT, i risultati di importanti studi hanno evidenziato che una DAPT a lungo termine, benché associata a un lieve aumento del rischio di sanguinamento, può ridurre significativamente il rischio di eventi ischemici. Nel DAPT trial, ad esempio, in cui i pazienti sottoposti a PCI e DAPT per 1 anno e senza eventi ischemici o emorragici proseguivano la terapia (ASA + clopidogrel o prasugrel) fino a circa 33 mesi (30,31), tramite uno *score* di rischio denominato DAPT *score*, che incorpora i fattori di rischio di sanguinamento e di eventi ischemici, sono stati identificati (DAPT *score* ≥2) i pazienti che maggiormente beneficiano di un prolungamento a lungo termine della DAPT (31,32).

Inoltre, ci sono diverse categorie di pazienti in cui un alto rischio ischemico può comportare la decisione di intensificare la terapia antitrombotica. In particolare i pazienti post-SCA, e ancor più specificamente quelli con storia di IMA, rappresentano un esempio importante, anche perché spesso hanno molteplici fattori di rischio addizionali, quali età avanzata, familiarità, ipertensione arteriosa, diabete, stile di vita sedentario, abitudine o dipendenza da fumo di tabacco e alimentazione ricca di grassi e carboidrati. Un importante studio (PEGASUS-TIMI 54) ha ulteriormente corroborato l'evidenza in favore di una terapia più aggressiva in questi pazienti (33). In oltre 21.000 pazienti con pregresso IMA (da 1 a 3 anni prima dell'arruolamento) e in assenza di rilevante rischio di sanguinamento, l'aggiunta di ticagrelor 60 mg oppure 90 mg 2 volte/die (bid) alla monoterapia con ASA a lungo termine ha ridotto gli eventi ischemici, aumentando però i sanguinamenti non-fatali (33). La strategia di 60 mg bid appariva avere il profilo rischio/beneficio migliore ed è quella poi approvata per questa categoria di pazienti. Un'analisi di sottogruppo ha rilevato che il vantaggio maggiore di ticagrelor 60 mg bid (migliore rapporto rischio/beneficio ottenuto da una maggiore riduzione di eventi ischemici) veniva riscontrato in pazienti a più alto rischio ischemico, come quelli con diabete, PAD o coronaropatia multivasale (33). Attualmente, in Europa e in Italia (con rimborso del Sistema Sanitario Nazionale) l'indicazione di ticagrelor è per pazienti adulti con storia di IMA e alto rischio di sviluppare un nuovo evento aterotrombotico, entro 2 anni dall'infarto ed entro 1 anno dalla sospensione del precedente trattamento con un inibitore del recettore per l'ADP (incluso ticagrelor 90 mg). Un sotto-studio del PEGASUS, ristretto alla popolazione con questa indicazione, ha dimostrato che ticagrelor 60 mg bid riduceva il rischio di morte CV, IM e ictus, mortalità coronarica, mortalità CV e mortalità per tutte le cause; in particolare la mortalità CV era ridotta del 29% (34).

A complicare ulteriormente lo scenario delle strategie antitrombotiche possibili, vi sono anche strategie alternative alla DAPT seguita da monoterapia con ASA, riportate di seguito.

A) Monoterapia con inibitori del P2Y₁₂ in pazienti sottoposti a PCI

L'ASA a basse dosi è il caposaldo della terapia antitrombotica da molti decenni (35). Nel corso degli anni le nuove

strategie antitrombotiche sono state testate in combinazione all'ASA, ma quest'ultima si associa a un certo rischio di sanguinamento, soprattutto gastrointestinale, e le strategie di combinazione aumentano ulteriormente tale rischio. In presenza dei nuovi inibitori del P2Y12, si è ipotizzato di poter sospendere l'ASA basandosi sul presupposto che questo inibitore da solo possa essere sufficiente a prevenire le complicanze ischemiche e al tempo stesso ridurre i rischi di sanguinamento (35). Questa ipotesi è stata testata in circa 16.000 pazienti sottoposti a PCI nell'ambito del GLOBAL-LEADERS, uno studio di superiorità, randomizzato e *open-label*, in cui tutti i pazienti (acuti o elettivi) ricevevano 1 mese di DAPT e poi proseguivano fino a 2 anni con monoterapia di ticagrelor rispetto alla terapia standard (DAPT con ticagrelor o clopidogrel per 6-12 mesi seguita da monoterapia con ASA) (36). Lo studio ha fallito nel dimostrare la superiorità di questa strategia terapeutica ai fini di ridurre l'endpoint composto di morte e nuovo IM non-fatale a 2 anni, ma sono stati osservati alcuni importanti segnali positivi in altri endpoint e in specifici sottogruppi di pazienti (36,37). In seguito, lo studio TWILIGHT ha arruolato circa 9.000 pazienti ad alto rischio e sottoposti a PCI che ricevevano DAPT (ASA + ticagrelor) per 3 mesi e poi proseguivano con DAPT o monoterapia di ticagrelor per 1 anno (totale 15 mesi). Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dei sanguinamenti clinicamente rilevanti senza aumento del rischio di morte, IM o ictus (38-40). Ulteriori dati a favore di una riduzione degli eventi emorragici sono emersi anche nel recente studio TICO, in cui la monoterapia con ticagrelor dopo 3 mesi di DAPT è stata confrontata con DAPT standard di 12 mesi in pazienti con SCA (41). Anche altri studi con clopidogrel, come i trial clinici randomizzati SMART-CHOICE (77% con clopidogrel e 23% con ticagrelor o prasugrel) e STOPDAPT-2, hanno descritto risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia (42,43). Complessivamente, i dati analizzati in una recente meta-analisi supportano la sicurezza ed efficacia di una breve DAPT seguita da una monoterapia con inibitore P2Y12 (44). Inoltre, un altro recente studio coreano (HOST-EXAM) ha mostrato come dopo PCI la monoterapia con clopidogrel dopo sospensione della DAPT potrebbe essere preferibile all'ASA per ridurre eventi ischemici e di sanguinamento (45). Tuttavia, ulteriori evidenze e specifiche raccomandazioni delle future linee guida aiuteranno a capire come selezionare le varie strategie nella pratica clinica.

B) Fibrillazione atriale: duplice o triplice terapia antitrombotica

I pazienti con fibrillazione atriale (FA) che richiedono PCI rivestono un particolare interesse per l'alto rischio di sanguinamento legato alla necessità di associare la terapia anticoagulante alla DAPT. In questi pazienti, anche dopo SCA, è raccomandata la DAPT con ASA + clopidogrel (27); tuttavia le recenti evidenze mostrano che sia preferibile l'uso di anticoagulanti orali diretti e la sospensione precoce dell'ASA dimettendo il paziente con una terapia duplice (NOAC + clopidogrel), anziché triplice, al fine di limitare le complicanze emorragiche. Sebbene complessivamente tale strategia si associ a una riduzione dei sanguinamenti, si è anche

osservato un preoccupante aumento significativo del rischio di trombosi dello stent e un aumento numerico degli eventi di IMA. Questo dato suggerisce pertanto la necessità di individualizzare la terapia sulla base del rischio individuale e riservare ancora una certa durata (probabilmente almeno 1 mese) ai pazienti che, in assenza di un eccessivo rischio di sanguinamento, presentano noti fattori di rischio ischemico (46,47).

C) De-escalation a DAPT con clopidogrel post-SCA

Sebbene le linee guida raccomandino una DAPT preferenziale con ticagrelor o prasugrel post-SCA, negli ultimi anni alcuni studi hanno testato la possibilità di sostituire questi farmaci con clopidogrel precocemente ed eventualmente in modo guidato (sulla base di test di funzionalità piastrinica o genetici per escludere una non responsività a clopidogrel) (48). Questo approccio è soprattutto basato sull'ipotesi che i più potenti inibitori di P2Y12 servano prevalentemente nella prima fase post-SCA per proteggere dagli eventi ischemici, mentre lo *switch* a clopidogrel ridurrebbe i sanguinamenti che sono più frequenti con questi farmaci e che si presentano soprattutto nel follow-up. Nel mondo reale questa pratica accade frequentemente per vari motivi tra cui i costi, la riduzione del rischio emorragico o il verificarsi di emorragie o di effetti collaterali come la dispnea correlata a ticagrelor (49).

D) Doppia via di inibizione (antiaggregante + anticoagulante)

L'associazione di un antiplastrinico e un anticoagulante mira a bloccare due vie che portano alla formazione del trombo per ottenere un effetto sinergico (50). Questa strategia è stata studiata nell'ambito dei pazienti con FA sottoposti a PCI – come sopra descritto – ma anche nell'ambito delle SCA, SCC o malattia aterosclerotica vascolare (50). Sebbene i dati sui pazienti con SCA siano ancora limitati e insufficienti a modificare l'attuale pratica clinica, ci sono importanti evidenze per i pazienti con malattia aterosclerotica stabile. Specificamente, lo studio COMPASS ha arruolato oltre 27.000 pazienti con storia di malattia aterosclerotica stabile (CAD e/o PAD), testando a lungo termine in prevenzione secondaria 2 strategie (rivaroxaban 5 mg bid in monoterapia e rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA) rispetto allo standard con ASA 100 mg in monoterapia (51-53). Lo studio è stato interrotto per superiorità del beneficio del gruppo rivaroxaban + ASA rispetto ad ASA in monoterapia, consistente in una significativa riduzione del 24% dell'endpoint primario (composito di morte CV, ictus o IMA) dopo un follow-up medio di 23 mesi. Si osservava un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori (3,1% vs 1,9%) prevalentemente gastrointestinali che richiedevano ospedalizzazione, ma non vi era un significativo incremento delle emorragie intracraniche o fatali. In un sotto-studio si evidenziava che il maggiore beneficio era riscontrabile in pazienti con almeno 2 letti vascolari malati, diabetici, con scompenso cardiaco o con insufficienza renale (54). Inoltre, il beneficio era consistente in entrambi i gruppi dei pazienti CAD e PAD (52,53). Ciò ha portato, nel 2018, all'approvazione di questa nuova strategia terapeutica da parte dell'Autorità

europea (EMA) e americana (FDA) nonché alla raccomandazione da parte delle linee guida ESC (9).

In conclusione, la terapia antitrombotica post-SCA richiede un'accurata valutazione dei fattori di rischio ischemico ed emorragico e una valutazione/rivalutazione dinamica, che possono essere assicurate solo da un adeguato follow-up contestualizzato in un ben definito percorso assistenziale post-dimissione.

Riabilitazione cardiovascolare in pazienti con SCA

La Cardiologia Preventiva e Riabilitativa rappresenta la specialità della cardiologia clinica dedicata alla cura del paziente cardiopatico post-acuto e cronico con l'obiettivo di migliorarne la qualità di vita e la prognosi mediante la prosecuzione della stratificazione prognostica, la stabilizzazione clinica, l'ottimizzazione della terapia farmacologica e non farmacologica, la gestione delle comorbidità, il trattamento delle disabilità, la prosecuzione e il rinforzo degli interventi di prevenzione secondaria e il mantenimento dell'aderenza terapeutica (55).

I centri di Cardiologia Riabilitativa (CR) hanno un ruolo fondamentale nella gestione della prevenzione secondaria potendo erogare un intervento strutturato rivolto specialmente alla fase post-acuta della malattia, ma che prevede anche percorsi specifici per la prevenzione secondaria a lungo termine. Ovviamente, pur in assenza di CR a livello territoriale è importante organizzare reti territoriali e percorsi assistenziali capaci di assicurare un'adeguata gestione della fase post-SCA.

È importante sottolineare che il ruolo della CR non è semplicemente quello di prescrivere e attuare programmi di training fisico, ma piuttosto di programmare un'azione multidisciplinare diretta da un cardiologo, alla cui realizzazione collaborano altri operatori sanitari quali l'infermiere, il fisioterapista, lo psicologo e il dietista, a cui eventualmente possono aggiungersi altre professionalità, quali l'assistente sociale e i diversi medici specialisti per la gestione ottimale delle comorbidità (55). L'efficacia e la rilevanza della CR sono confermate da dati scientifici e dalle raccomandazioni delle linee guida, secondo le quali lo svolgimento di un programma di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa costituisce una raccomandazione di classe I (10,11,56). Ad esempio, due studi italiani recenti, uno condotto su pazienti con cardiopatia ischemica in un contesto clinico riabilitativo ambulatoriale (57) e l'altro basato sull'analisi di dati amministrativi e condotto in un contesto clinico riabilitativo ospedaliero su pazienti con scompenso cardiaco (58), dimostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza e una riduzione delle ospedalizzazioni. Anche il recentissimo studio clinico multicentrico randomizzato REHAB-HF, che ha arruolato 349 pazienti anziani ospedalizzati per scompenso cardiaco, ha evidenziato che un programma personalizzato di attività fisica comprendente 4 domini (forza, equilibrio, mobilità e resistenza), iniziato precocemente e continuato per 3 mesi, determina un significativo miglioramento dell'endpoint primario punteggio della *Short Physical Performance Battery* (SPPB) (59).

Ciononostante, persiste ancora oggi una notevole criticità per la CR rappresentata dal basso *referral rate* dei pazienti

cardiopatici ai programmi di CR, che nella realtà italiana non supera il 30% (60).

Aderenza alla terapia farmacologica e strategie di prevenzione secondaria non farmacologica

È fondamentale stabilire attori e modelli organizzativi della rete mirata alla gestione della fase post-SCA, così da garantire interventi di riabilitazione cardiologica, counseling/informazione sanitaria su obesità, diabete mellito, attività fisica regolare, alimentazione e anche percorsi strutturati e dedicati al tabagismo e valutazioni di follow-up con complessità crescente a seconda del livello di rischio post-SCA, nonché interventi per ottimizzare la terapia e relativa aderenza.

La prevenzione secondaria, farmacologica e non, e l'aderenza a queste strategie ricoprono un ruolo importante nella riduzione del rischio di recidive ischemiche e di mortalità post-SCA. Le modifiche dello stile di vita sono un elemento cruciale della fase post-SCA (Tab. I) e includono programmi e raccomandazioni su cessazione del fumo, corretta alimentazione, controllo del peso corporeo, assunzione di alcol, attività fisica regolare, supporto psicosociale, attività sessuale e vaccinazioni (ad esempio influenza, Covid-19) (10,11,56).

L'aderenza a queste strategie resta tuttavia difficile e rappresenta una sfida importante da affrontare. In una revisione di studi epidemiologici si è osservato che molti pazienti non aderiscono alle terapie farmacologiche CV e che il 9% degli eventi CV è attribuibile a scarsa aderenza (61). Un supporto a lungo termine (intensivo nei primi 6 mesi e poi ogni 6 mesi per 3 anni) è risultato efficace nello studio GOSPEL, determinando un significativo miglioramento dei fattori di rischio e una riduzione della mortalità e di vari *outcomes* clinici (62). Pertanto, programmi assistenziali e di CR sono ideali per ottimizzare il percorso post-SCA.

Da un punto di vista pratico, l'aderenza alle prescrizioni ha un notevole impatto economico, derivante in parte dal suddetto impatto prognostico e in parte dai costi della terapia. Solitamente si parla di "aderenza per difetto" quando un'insufficiente aderenza determinerebbe un minore beneficio (per non dire nullo) nel paziente in terapia. Esiste tuttavia anche una "non aderenza per eccesso", cioè un "uso inappropriato" della terapia, quando la terapia viene prescritta secondo indicazione, ma "al paziente sbagliato": ciò implica un beneficio nullo o insufficiente sul piano dell'appropriatezza, cioè del rapporto rischio-beneficio. L'aderenza incide anche sui costi complessivi del sistema sanitario: l'uso eccessivo o l'inappropriatezza determinano infatti un eccesso di spesa rispetto a quanto previsto, dunque uno spreco di risorse. In caso di un difetto di aderenza, la spesa potrebbe anche risultare inferiore, ma ciò alla fine determina comunque uno spreco secondo il principio di costo-efficacia (63). Quest'ultimo, infatti, non tiene solo conto della sicurezza ed efficacia della terapia, ma anche se debba rientrare tra le azioni di tutela pubblica della salute. Pertanto, una mancata aderenza implica un ridotto raggiungimento degli *outcomes* attesi e dunque uno spreco in termini di risorse economiche. Ciò suggerisce l'importanza di una responsabilizzazione del medico nelle prescrizioni, così come di un'adeguata istruzione e responsabilizzazione del paziente. Tutto ciò appare

TABELLA I - Raccomandazioni per le modifiche dello stile di vita post-SCA

Fumo	Utilizzare strategie farmacologiche e comportamentali per aiutare il paziente a smettere di fumare Evitare il fumo passivo
Dieta	Dieta ricca di frutta, verdura, cereali integrali Consumo di frutta e verdura >200 g/die Assunzione di 35-45 g di fibre al giorno, preferenzialmente da cereali integrali Moderato consumo di noccioline (30 g, senza sale) Assunzione di 1-2 pasti di pesce a settimana (di cui 1 di pesce grasso) Limitata quantità di carne magra, latticini a basso contenuto di grassi e oli vegetali liquidi Limitare i grassi saturi a <10% del totale, sostituiti con acidi grassi poli-insaturi Evitare grassi trans insaturi, preferibilmente non da cibi trattati, e mantenerli <1% dei grassi totali Limitare l'assunzione di sale a <5-6 g/die Limitare l'assunzione di alcol a <100 g/settimana o 15 g/die Evitare cibi ad alto contenuto calorico come le bevande zuccherate
Attività fisica	Attività fisica moderata, regolare, per circa 30-60 minuti al giorno per la maggior parte dei giorni. Anche l'attività irregolare è benefica
Peso corporeo	Ottenere e mantenere un peso corporeo adeguato (BMI 18,5-25 kg/m ²) o perdere peso mediante una limitata assunzione di calorie e incrementata attività fisica
Altri	Assumere i farmaci come prescritto L'attività sessuale è a basso rischio per pazienti stabili e asintomatici durante uno sforzo lieve-moderato Limitare l'inquinamento acustico e ambientale Supporto psico-sociale (counseling, interventi farmacologici e comportamentali) in caso di stress, depressione e ansia La vaccinazione anti-influenzale annuale è raccomandata nei pazienti cardiopatici

estremamente rilevante se si pensa che le decisioni in termini di prescrivibilità e rimborsabilità in Italia sono basate in gran parte su analisi di costo-efficacia, che tengono conto non solo dei costi ma anche dei benefici attesi sulla base dei risultati di studi clinici randomizzati. In tal senso, ad esempio, i più recenti farmaci ipolipemizzanti potrebbero essere considerati molto costosi; tuttavia, rapportandoli al notevole beneficio che ne deriva in specifici pazienti ad alto rischio come quelli post-SCA, si percepisce meglio l'importanza di un investimento anche consistente in questo ambito. Infatti una recente analisi dello studio ODYSSEY OUTCOMES ha dimostrato che, in pazienti con SCA trattati con statine, la terapia con alirocumab è in grado di migliorare gli *outcomes* clinici a costi intermedi, e il maggiore beneficio in termini di costo-efficacia si osserva nei pazienti con LDL-C basale ≥ 100 mg/dL (64).

Conclusioni

I pazienti con SCA sono a rischio vascolare molto elevato ed eventi ischemici ricorrenti post-SCA restano ancora oggi frequenti. Strategie di prevenzione secondaria farmacologica (terapia ipolipemizzante, antiaggregante, anti-ischemica e dello scompenso cardiaco ecc.) e non (modifiche dello stile di vita) e l'aderenza nel tempo a queste strategie rappresentano il cardine per la gestione e l'ottimizzazione della prognosi nei pazienti post-SCA. Dunque, è necessario implementare gli sforzi per creare appropriate ed efficienti reti organizzative territoriali con adeguati programmi di riabilitazione cardiologica e percorsi assistenziali dedicati, mirati alla gestione

post-dimissione dei pazienti con SCA, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was provided by Elena Sarugeri on behalf of Health Publishing & Services Srl and was funded by Sanofi.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-1357. [CrossRef PubMed](#)
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-1170. [CrossRef PubMed](#)
- Li S, Peng Y, Wang X, et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):391-399. [CrossRef PubMed](#)
- Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1994-2006. [CrossRef PubMed](#)



5. Newman JD, Alexander KP, Gu X, et al. Baseline Predictors of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Systolic Blood Pressure Goal Attainment After 1 Year in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006002. [CrossRef PubMed](#)
6. Ronco R, Corrao G. [Acute coronary syndrome: real-world data from the Lombardy Region]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019;20(10) (suppl 2):e8-e12. [PubMed](#)
7. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al; BLITZ-4 Investigators. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(12):1548-1556. [CrossRef PubMed](#)
8. Iardi F, Ferrone M, Avvedimento M, Servillo G, Gargiulo G. Complete Revascularization in Acute and Chronic Coronary Syndrome. *Cardiol Clin*. 2020;38(4):491-505. [CrossRef PubMed](#)
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. [CrossRef PubMed](#)
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. [CrossRef PubMed](#)
11. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. [CrossRef PubMed](#)
12. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15:35-275.
13. Koskinas KC, Mach F, Räber L. Lipid-lowering therapy and percutaneous coronary interventions. *EuroIntervention*. 2021; 16(17):1389-1403. [CrossRef PubMed](#)
14. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. [CrossRef PubMed](#)
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. [CrossRef PubMed](#)
16. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1172-1180. [CrossRef PubMed](#)
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-1504. [CrossRef PubMed](#)
18. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-1410. [CrossRef PubMed](#)
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. [CrossRef PubMed](#)
20. Masiero G, Franzone A, Silvestri T, et al. [PCSK9 inhibitor use in high cardiovascular risk patients: an interventionalist's overview on efficacy, current recommendations and factual prescription]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(4):264-270. [PubMed](#)
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. [CrossRef PubMed](#)
22. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. [CrossRef PubMed](#)
23. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. [CrossRef PubMed](#)
24. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, et al; ICLPS Investigators. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1087-1094. [CrossRef PubMed](#)
25. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-1289. [CrossRef PubMed](#)
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. [CrossRef PubMed](#)
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. [CrossRef PubMed](#)
28. Gargiulo G, Valgimigli M, Capodanno D, Bittl JA. State of the art: duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and coronary stent implantation - past, present and future perspectives. *EuroIntervention*. 2017;13(6): 717-733. [CrossRef PubMed](#)
29. Gargiulo G, Esposito G. Consolidating the value of the standardised ARC-HBR definition. *EuroIntervention*. 2021;16(14): 1126-1128. [CrossRef PubMed](#)
30. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-2166. [CrossRef PubMed](#)
31. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al; DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-1749. [CrossRef PubMed](#)



32. Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, et al. Use of the Dual-Antiplatelet Therapy Score to Guide Treatment Duration After Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Intern Med.* 2017; 167(1):17-25. [CrossRef PubMed](#)
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-1800. [CrossRef PubMed](#)
34. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(4):200-206. [CrossRef PubMed](#)
35. Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, Gibson CM, Mehran R, Valgimigli M. A Critical Appraisal of Aspirin in Secondary Prevention: Is Less More? *Circulation.* 2016;134(23):1881-1906. [CrossRef PubMed](#)
36. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018;392(10151):940-949. [CrossRef PubMed](#)
37. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, et al; GLASSY Investigators. Ticagrelor Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy From 1 Month After Drug-Eluting Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(18):2223-2234. [CrossRef PubMed](#)
38. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2032-2042. [CrossRef PubMed](#)
39. Dangas G, Baber U, Sharma S, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(19):2414-2424. [CrossRef PubMed](#)
40. Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(19):2403-2413. [CrossRef PubMed](#)
41. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al; TICO Investigators. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-2416. [CrossRef PubMed](#)
42. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2428-2437. [CrossRef PubMed](#)
43. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2414-2427. [CrossRef PubMed](#)
44. Giaccoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2021;42(4):308-319. [CrossRef PubMed](#)
45. Koo BK, Kang J, Park KW, et al; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2021;397(10293):2487-2496. [CrossRef PubMed](#)
46. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3757-3767. [CrossRef PubMed](#)
47. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, et al. Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(F1):f50-f60. [CrossRef PubMed](#)
48. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2021;397(10283):1470-1483. [CrossRef PubMed](#)
49. Angiolillo DJ, Patti G, Chan KT, et al. De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):1-10. [CrossRef PubMed](#)
50. Capodanno D, Bhatt DL, Eikelboom JW, et al. Dual-pathway inhibition for secondary and tertiary antithrombotic prevention in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):242-257. [CrossRef PubMed](#)
51. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330. [CrossRef PubMed](#)
52. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205-218. [CrossRef PubMed](#)
53. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-229. [CrossRef PubMed](#)
54. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al; COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3271-3280. [CrossRef PubMed](#)
55. Pedretti RFE. [The rehabilitation phase]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2019;20(10)(suppl 2):e17-e20. [PubMed](#)
56. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. [CrossRef PubMed](#)
57. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2019;40(8):678-685. [CrossRef PubMed](#)
58. Scavini S, Grossetti F, Paganoni AM, La Rovere MT, Pedretti RF, Frigerio M. Impact of in-hospital cardiac rehabilitation on mortality and readmissions in heart failure: A population study in Lombardy, Italy, from 2005 to 2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):808-817. [CrossRef PubMed](#)



59. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;385(3):203-216. [CrossRef PubMed](#)
60. Griffo R, Tramarin R, Volterrani M, et al; Società Italiana Cardiologia Ospedalita Accreditata. [The Italian Survey on Cardiac Rehabilitation – 2013 (ISYDE.13-Directory): national availability and organization of cardiac rehabilitation facilities]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016;17(3):217-224. [PubMed](#)
61. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940-2948. [CrossRef PubMed](#)
62. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2194-2204. [CrossRef PubMed](#)
63. Spandonaro F. Aspetti farmaco-economici. (Progetto Consensus – La gestione ottimale del paziente con sindrome coronarica acuta). [Online](#) (Accessed February 2022).
64. Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2297-2308. [CrossRef PubMed](#)

Dieci priorità nel trattamento del paziente con sindrome coronarica acuta

Giovanni Esposito¹, Fabrizio Ricci², Giovanni Battista Zito³

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli - Italy

²Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara - Italy

³Presidente Nazionale A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), Roma - Italy

Ten priorities in the treatment of the ACS patient

From the topics addressed in the articles of this Special Issue, dedicated to acute coronary syndromes (ACS), some priorities have emerged summarizing the complexity of the management of these patients, which must take into account not only clinical and pharmacological factors but also logistical and organizational aspects, as well as elements of health policy. Only the synergy between these different aspects can bring out the solution for the optimization of ACS management, in terms of prevention, diagnosis, treatment and improvement of the patient's quality of life.

Keywords: Acute coronary syndrome, Management, Priorities, Treatment

Dall'insieme delle tematiche affrontate negli articoli di questo Special Issue, dedicato alle sindromi coronariche acute (SCA), sono emerse alcune priorità che riassumono la complessità della gestione di questi pazienti, che deve tenere conto non solo di fattori clinici e farmacologici ma anche di aspetti logistici e organizzativi, nonché di elementi di politica sanitaria. Solo dalla sinergia tra questi diversi aspetti può scaturire la chiave per l'ottimizzazione della gestione di tale condizione, in termini di prevenzione, diagnosi, trattamento e miglioramento della qualità di vita del paziente.

1 – Rapido e corretto inquadramento diagnostico e prognostico del paziente con SCA: la stratificazione immediata del rischio ischemico e iatrogeno del singolo paziente consente un'appropriata disposizione del livello di intensità delle cure e la corretta valutazione del timing dello studio angiografico coronarico invasivo.

2 – Organizzazione dell'operatività delle reti territoriali per il trattamento dell'infarto miocardico acuto, attraverso

la definizione di un percorso clinico assistenziale del paziente con infarto acuto, che comprenda:

- fase pre-ospedaliera: dall'inizio dei sintomi all'arrivo al primo ospedale;
- fase ospedaliera: dall'arrivo al primo ospedale e presa in carico del paziente per la riperfusione coronarica, alla gestione delle eventuali complicanze, del trattamento raccomandato e della successiva degenza;
- fase post-ospedaliera: dalla dimissione, alla fase riabilitativa, al follow-up ambulatoriale.

La rete per la gestione dell'emergenza si è strutturata al fine di garantire ai pazienti con infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) l'accesso più precoce possibile alle cure necessarie. L'integrazione tra le competenze ospedaliere e la capillarità dei servizi territoriali, anche grazie alle nuove tecnologie, ai sistemi di connessione e comunicazione e alle intelligenze artificiali, saranno la chiave per migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti nel prossimo futuro.

3 – Stretta sinergia tra terapia farmacologica e rivascularizzazione miocardica nella fase iniziale di trattamento delle SCA: le proposte terapeutiche inerenti intensità e durata della terapia antitrombotica, le possibili strategie conservative o di rivascularizzazione mediante angioplastica o by-pass coronarico, la prevenzione secondaria devono tener conto del delicato equilibrio fra rischio ischemico ed emorragico, della severità e della complessità del quadro coronarico ed emodinamico, delle comorbilità e del grado di fragilità del singolo paziente. Il successo terapeutico è condizionato dalla

Received: March 1, 2022

Accepted: March 23, 2022

Published online: May 24, 2022

Corresponding author:

Giovanni Esposito

Divisione di Cardiologia,

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

Università degli Studi di Napoli Federico II

Via S. Pansini 5

80131 Napoli - Italy

espogiov@unina.it



capacità del cardiologo di instaurare un'alleanza terapeutica con il paziente e i suoi familiari e dalla capacità di informarli e condurli attraverso le diverse fasi di cura e assistenza.

4 – Importanza e benefici della cardiologia preventiva e riabilitativa, comprendente:

- valutazione multidimensionale del paziente,
- counselling per attività fisica e nutrizione,
- controllo del peso e riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari,
- supporto psicosociale ed elaborazione cognitiva,
- ottimizzazione terapeutica e prevenzione secondaria.

5 – Realizzazione di una solida alleanza medico-paziente:

è la base per garantire alla dimissione dal ricovero l'aderenza alle terapie, che dovrebbero essere sempre concordate con il paziente nell'ambito di una relazione bidirezionale, in cui le proposte del medico devono trovare la condivisione del destinatario finale dell'intervento terapeutico, soprattutto per ciò che riguarda la sua reale possibilità di attenersi al trattamento proposto. Seguendo questo percorso di condivisione, forse più che di *aderenza alla terapia* è opportuno parlare di *adesione*, che esprime accettazione, accoglimento, consenso dato a qualche cosa e non mera "ubbidienza" a una indicazione del medico. Ciò risulta fondamentale per garantire l'efficacia delle terapie, che ancora troppo spesso non vengono assunte adeguatamente o vengono interrotte prematuramente, con un impatto negativo sulla prognosi del paziente.

6 – Creazione di una concreta e fattiva sinergia di intenti tra regime di ricovero (unità di terapia intensiva cardiologica, corsia di degenza) e regime ambulatoriale (ambulatori intra ed extra-ospedalieri): è fondamentale realizzare un'integrazione fra la gestione della fase acuta della malattia e quella della sua complessiva storia naturale, molto più lunga e articolata, in cui il cardiologo ambulatoriale ha compiti di primaria responsabilità. Il percorso di presa in carico ospedale/territorio deve partire da una corretta diagnosi della patologia, che permette di definire la terapia e il percorso più appropriato per il singolo paziente. Come nel caso di altre malattie croniche, la gestione a lungo termine dei pazienti con SCA necessita di un sistema di assistenza continuativa, multidimensionale, multidisciplinare e multi-livello, in grado di realizzare progetti di cura personalizzati finalizzati a migliorare la qualità di vita, prevenire le disabilità e razionalizzare l'uso delle risorse. Il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 sottolinea la necessità di programmare in modo sempre più integrato le attività presenti sul territorio e negli ospedali e di rafforzare le aziende sanitarie nello sviluppo delle attività di prevenzione, garantendo una maggiore integrazione tra area sociale e socio-sanitaria.

7 – Implementazione di misure di prevenzione secondaria, per limitare il rischio residuo dei pazienti con SCA

dopo un primo evento: la corretta applicazione delle strategie di prevenzione secondaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica è in grado di ritardare la progressione della malattia aterosclerotica, di ridurre la mortalità e l'incidenza di nuovi eventi clinici e di controllare i sintomi migliorando la qualità di vita. A tal fine, i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) hanno un ruolo fondamentale, garantendo la creazione di una rete territoriale coordinata dal medico di medicina generale, che permette di:

- ottimizzare l'utilizzo delle risorse aumentando la qualità delle cure e della soddisfazione del paziente,
- facilitare la comunicazione e il coordinamento delle diverse professionalità coinvolte,
- monitorare e valutare le attività svolte e i risultati ottenuti in un'ottica di miglioramento continuo.

8 – Ottimizzazione della terapia ipolipemizzante nei pazienti con SCA: la riduzione intensiva dei livelli di LDL-C è fondamentale per prevenire la progressione dell'aterosclerosi e migliorare la prognosi dei pazienti, soprattutto in presenza di un rischio cardiovascolare molto alto, come nei pazienti con SCA, nei quali la terapia ipolipemizzante deve mirare a livelli target di LDL-C <55 mg/dL (o addirittura <40 mg/dL in caso di secondo evento cardiovascolare entro 2 anni dal primo). Tali obiettivi ambiziosi richiedono l'utilizzo di terapie farmacologiche aggressive, comprendenti farmaci diversi dalle statine (ezetimibe e PCSK9 inibitori) e un attento follow-up del paziente.

9 – Ottimizzazione della terapia antitrombotica nei pazienti con SCA: la durata della doppia terapia antiaggregante (*dual anti-platelet therapy*, DAPT) con acido acetilsalicilico (ASA) e un inibitore del recettore piastriatico P2Y₁₂, il cui obiettivo primario è quello di prevenire gli eventi ischemici, deve essere guidata dal bilanciamento tra rischio ischemico e rischio emorragico, da valutare attentamente nel singolo paziente, prendendo in considerazione l'evoluzione nel tempo dei fattori di rischio e l'eventuale insorgenza di nuove complicanze. A questo scopo può essere utile l'utilizzo dello *score* PRECISE-DAPT (basato su 5 variabili: età, storia di sanguinamento, livello di emoglobina, clearance della creatinina e conta leucocitaria), che consente di definire il rischio di sanguinamento (<25 = basso; >25 = alto) e modulare di conseguenza la durata della DAPT.

10 – Implementazione di strategie volte a garantire l'aderenza alla terapia farmacologica e alle misure di prevenzione secondaria non farmacologica: la prevenzione secondaria, farmacologica e non, riveste un ruolo importante nel ridurre il rischio di recidive ischemiche e di mortalità post-SCA. È fondamentale prevedere quindi non solo interventi per ottimizzare l'aderenza alla terapia farmacologica, ma anche programmi e raccomandazioni su cessazione del fumo, corretta alimentazione, controllo del peso

corporeo, assunzione di alcol, attività fisica regolare, attività sessuale e vaccinazioni. L'aderenza nel tempo a queste strategie richiede la realizzazione di reti organizzative territoriali che garantiscano l'implementazione di percorsi assistenziali mirati alla gestione post-dimissione dei pazienti con SCA, con il fine ultimo di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was provided by Elena Sarugeri on behalf of Health Publishing & Services Srl and was funded by Sanofi.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.





Global & Regional Health Technology Assessment

www.aboutscience.eu

ISSN 2283-5733

ABOUTSCIENCE