



AUTONOME PROVINZ
BOZEN SÜDTIROL



PROVINCIA AUTONOMA
DI BOLZANO ALTO ADIGE

PROVINCIA AUTONOMA DE BULSAN SÜDTIROL

CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA GENERALE

ADERENZA TERAPEUTICA NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA.

IL PAZIENTE CARDIOPATICO ISCHEMICO IN ALTO ADIGE IN MEDICINA GENERALE.

THERAPEUTISCHE ADHÄRENZ IN DER SEKUNDÄREN PRÄVENTION DER ISCHÄMISCHEN KARDIOPATHIE.

DER ISCHÄMISCHE HERZPATIENT IN SÜDTIROL IN DER ALLGEMEINMEDIZIN.

TESINA FINALE

CANDIDATO: **DR. MICHELE FAMBRI**

TUTOR: **DR. GIULIANO PICCOLIORI**

TRIENNIO 2015 – 2018

BOLZANO, 13 SETTEMBRE 2018

INDICE

Abstract	ix
i INTRODUZIONE	1
1 SCENARIO	3
ii OBIETTIVI E MATERIALI E METODI	7
2 OBIETTIVI	9
2.1 Obiettivo principale	9
2.2 Obiettivi specifici	9
3 MATERIALI E METODI	11
3.1 La raccolta dei dati	11
3.1.1 La “query”	11
3.1.2 L’estrazione dei dati	12
3.2 L’elaborazione dei dati	13
iii RISULTATI	15
4 RISULTATI	17
4.1 La cardiopatia ischemica in Alto Adige: dati epidemiologici	17
4.1.1 Prevalenza della cardiopatia ischemica in Alto Adige	17
4.2 Il paziente cardiopatico ischemico in Alto Adige	19
4.2.1 Sesso ed età anagrafica e d’insorgenza della patologia coro- narica	19
4.2.2 Classi di farmaci piú utilizzate, media di farmaci assunti e comorbidità.	22
4.3 Dati di aderenza alla terapia di prevenzione secondaria	24
4.3.1 Dati di prescrizione alla diagnosi e di aderenza generali	24

4.3.2	Dati di aderenza farmaco specifica: il farmaco per la prevenzione secondaria piú prescritto e quello piú abbandonato	28
4.4	Motivazioni di una mancata prescrizione o di un'interruzione	30
iv	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	33
5	DISCUSSIONE	35
5.0.1	Prevalenza e carico di lavoro dato dalla patologia coronarica per un medico altoatesino	36
5.0.2	Il paziente cardiopatico ischemico in Alto Adige: classi di farmaci piú utilizzate e comorbiditá	36
5.0.3	Tassi di prescrizione della terapia di prevenzione secondaria alla diagnosi e categoria di farmaci piú abbandonata	37
5.0.4	Aderenza alla terapia	38
5.0.5	Le motivazioni di un abbandono o di una mancata prescrizione	39
6	CONCLUSIONI	41
6.1	La prevenzione secondaria in Alto Adige	41
6.2	L'importanza di una accurata documentazione	42
6.3	Ripresa della terapia	42
6.4	Il possibile ruolo del medico di Medicina Generale nel favorire l'aderenza	43
6.5	Possibili sviluppi	44
v	ALLEGATI	47
A	LE QUERY DELLA MILLENIUM	49
B	L'INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)	57
B.1	Definizione ed epidemiologia	57
B.1.1	Definizione e tipi	57
B.1.2	Epidemiologia	58
C	LA TERAPIA DI PREVENZIONE SECONDARIA PER LA CARDIOPATIA ISCHEMICA: QUAL'É IL RAZIONALE?	63

c.1	Le quattro classi di farmaci	63
c.1.1	ACE inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB)	63
c.1.2	Beta - bloccanti	65
c.1.3	Antiaggreganti, TAO, NAO	67
c.1.4	Statine	69

BIBLIOGRAFIA	71
--------------	----

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1	Prevalenza CI differenziata per età e sesso	18
Figura 2	Prevalenza CIC differenziata per sesso e residenza	19
Figura 3	Prevalenza CIC nella popolazione con età \geq 65anni differenziata per sesso e residenza	20
Figura 4	Grafico suddivisione per sesso	20
Figura 5	Terapia di prevenzione secondaria iniziale: n° farmaci prescritti alla diagnosi	26
Figura 6	Dati di aderenza generali	27
Figura 7	Distribuzione delle sindromi coronariche acute (SCA) per regione (2005).	61

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1	Pazienti totali e con CIC suddivisi per età e sesso	18
Tabella 2	Prevalenza della CIC in Alto Adige: suddivisione per età e sesso	18
Tabella 3	Suddivisione per sesso dei 358 pazienti altoatesini: confronto con la letteratura	21
Tabella 4	Età anagrafica generale e differenziata per sesso	21
Tabella 5	Età di insorgenza generale e differenziata per sesso	22
Tabella 6	Le 10 classi di farmaci piú utilizzate	23
Tabella 7	Media n° farmaci per paziente	23

Tabella 8	n° diagnosi per paziente	24
Tabella 9	Le 10 diagnosi piú frequenti nei pazienti con CIC	25
Tabella 10	Aderenza in base al n° di farmaci per la prevenzione secondaria prescritti alla diagnosi	26
Tabella 11	Correlazione tra dati generali, NON-aderenza generale e varie	28
Tabella 12	Farmaci di prevenzione secondaria, maggiormente prescritti e abbandonati	29
Tabella 13	Correlazione tra non-aderenza per classe di farmaco e varie .	30
Tabella 14	Motivazioni mancate prescrizioni e abbandoni di terapia . . .	32
Tabella 15	Aderenza farmaco specifica	39
Tabella 16	Incidenza degli eventi cardiovascolari (studio di Framingham)	60
Tabella 17	Principali dati epidemiologici delle sindromi coronariche acute in Italia.	62
Tabella 18	Linee guida dell'AHA/ACCF: ACE inibitori, ARBs e antagonisti dell'aldosterone	64
Tabella 19	Linee guida dell'AHA/ACCF: beta-bloccanti	65
Tabella 20	Linee guida dell'AHA/ACCF: antiaggreganti e anticoagulanti	68
Tabella 21	Confronto tra linee guida Europee e Americane: statine	69

ABSTRACT

RIASSUNTO

BACKGROUND Secondo lo studio di Framingham l'incidenza annuale dell'infarto miocardico acuto tra i 35 e i 65 anni è 12/1000 per gli uomini e 5/1000 per le donne e sale al di sopra dei 65 anni 27/1000 per gli uomini e 16/1000 per le donne. Questi pazienti avranno in seguito un rischio elevato di sviluppare eventi cardiovascolari successivi. I cambiamenti dello stile di vita come l'aumento della attività fisica, la modifica della dieta, la perdita di peso e la cessazione del fumo sono di comprovato vantaggio. Allo stesso tempo nella prevenzione secondaria della sindrome coronarica acuta è stata dimostrata l'efficacia in numerosi studi clinici randomizzati della terapia a base di antiaggreganti (AA), beta-bloccanti (BB), statine (ST) e ACE inibitori (ACEI) o i bloccanti del recettore (ARBs). È comprovato inoltre come la non aderenza alla terapia sia associata ad un significativo aumento degli eventi avversi a lungo termine, inclusa la mortalità. Tuttavia sia studi americani che europei hanno riscontrato che complessivamente i tassi di adesione alla terapia a un anno dalla dimissione variavano tra il 54 e l'86%.

OBIETTIVI L'obiettivo principale di questo studio era quello di sondare il carico di lavoro arrecato al medico di Medicina Generale in Alto Adige dalla presenza della cardiopatia ischemica (descrivendone il paziente affetto e l'epidemiologia nota) e valutare su un campione di pazienti l'aderenza alla terapia per la prevenzione secondaria cercando di descrivere il paziente non aderente. Obiettivi specifici sono stati poi identificare i farmaci per la prevenzione secondaria maggiormente prescritti alla diagnosi e successivamente più frequentemente interrotti; rilevare qualitativamente le possibili motivazioni che hanno portato alla mancata prescrizione o nel tempo alla loro interruzione. I risultati di questa rilevazione potranno contribuire a

definire meglio il possibile ruolo del medico di Medicina Generale per migliorare l'aderenza alla terapia.

MATERIALI E METODI Per analizzare la popolazione alto-atesina ci si è avvalsi dell'estrazione di dati dai programmi per la gestione degli studi di Medicina Generale (Millewin) di un campione di medici: 5 esercenti la loro attività in città (ospedale in loco, > 100.000 abitanti) e 5 in periferia (ospedale più vicino a 45 minuti, < 5.000 abitanti). Abbiamo così identificato e studiato la popolazione campione affetta da cardiopatia ischemica (definita come soggetti che siano andati incontro a ischemia miocardica intesa come: [tipo 1] ischemia dovuto a aterotrombosi coronarica o [tipo 2] ischemia dovuto a un disallineamento domanda-offerta che non è il risultato di aterotrombosi [malattia coronarica]). Per rispondere agli obiettivi abbiamo valutato le prescrizioni di farmaci effettuate ai pazienti dal proprio medico identificando così le terapie assunte attualmente e quelle prescritte alla diagnosi. Sono stati così individuati i farmaci inizialmente maggiormente prescritti e quelli successivamente più frequentemente interrotti. Sono stati selezionati inoltre i pazienti aderenti e non-aderenti alla terapia, cercando poi di descrivere le caratteristiche di questi ultimi ricercando nelle varie sezioni di Millewin (si è definita come "non aderenza" l'interruzione anche di una sola categoria di farmaci per la prevenzione secondaria). Allo stesso modo è stato possibile effettuare una indagine qualitativa per risalire alle motivazioni di una mancata prescrizione o della successiva interruzione, ove documentate.

RISULTATI Abbiamo documentato in tutto 358 pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica su di un totale di 17.111 pazienti in carico ai 10 medici con una prevalenza generale del 2,09% (che sale al 6,73% considerando la popolazione sopra i 65 anni) con un rapporto donne/uomini di 1 a 2. Un medico altoatesino con un massimale di 1500 pazienti ha quindi in carico in media 31 coronaropatici, con una prevalenza maggiore in città (37 pazienti in media, prev. 2,48%) che in periferia

(25, prev. 1,65%). Del totale dei pazienti affetti solo 221 (61%) hanno ricevuto alla diagnosi tutta la terapia come prevista dalle linee guida per la prevenzione secondaria. Di questi solo 145 (il 40% del totale) la stanno ancora assumendo completa. Per quanto riguarda l'aderenza, circa il 70% dei pazienti si è mostrato aderente alla terapia prescritta in origine, con le seguenti classifiche di farmaci più prescritti al momento della diagnosi (AA prescritti alla diagnosi al 99% dei pazienti; ST 92%; ACEI/ARBs 83%; BB 79%) e successivamente più abbandonati (ACEI/ARBs abbandonati nel 15% dei casi, BB 13%, ST 10% e AA 2%). Le caratteristiche riscontrate nel paziente non-aderente sono le seguenti: l'età avanzata, l'aumentare degli anni trascorsi dalla diagnosi, il sesso femminile, il maggior numero di farmaci in terapia continuativa o di comorbidità croniche e la presenza di diagnosi di depressione o ansia. Per quanto riguarda l'aderenza farmaco-specifica: età inferiore alla media per gli AA, superiore alla media per i BB e il sesso femminile per le ST. Per quanto concerne la ricerca delle motivazioni per una mancata prescrizione o un abbandono di terapia abbiamo avuto delle serie difficoltà a causa dell'assenza nella maggior parte dei casi di una documentazione specifica. Nel 30% dei casi la motivazione di abbandono è stata rappresentata dalla comparsa di effetti collaterali (p.es. ipotensione e bradicardia per i BB) o complicanze.

CONCLUSIONI Per quanto riguarda i dati di prevalenza della cardiopatia ischemica l'Alto Adige sembrerebbe essere al di sotto della media nazionale (2,09 Vs 3,5%). Per quanto riguarda la classifica per le classi di farmaci i tassi di prescrizione alla diagnosi (quanto viene prescritto alla diagnosi ciascun farmaco) coincidono con quelli descritti in letteratura così come le percentuali di abbandono [8, 9, 10]. Se andiamo a vedere l'abbandono delle singole classi, i pazienti altoatesini mantengono un'aderenza più elevata per AA e ST. Dall'analisi dei dati presenti nei database dei medici non è stato sempre possibile risalire ai motivi di una mancata prescrizione alla diagnosi e dell'abbandono a distanza la cui ricerca potrebbe essere oggetto di futuri lavori.

...

ABSTRACT

HINTERGRUND Die jährliche Inzidenz des akuten Myokardinfarkts zwischen 35 und 65 Jahren liegt 5/1000 bei den Männer und 12/1000 bei den Frauen gemäß der Framinghams Studie. Sie steigt über 65 Jahren bis 27/1000 bei Männer und 16/1000 bei Frauen. Anschließend haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung nachfolgender kardiovaskulärer Ereignisse. Änderungen des Lebensstils sowie eine erhöhte körperliche Aktivität, Ernährungsveränderungen, Gewichtsverlust und das Rauchabstinenz sind nachweislich vom Vorteil. Gleichzeitig haben viele randomisierte Studien nachgewiesen, dass eine Therapie mit ASS, Beta-Blockern, Statine und ACE Hemmern oder AT₁-Blocker für die sekundäre Prävention des akuten Koronarsyndroms sehr wirksam ist. Es wurde auch erwiesen, dass die fehlende Adhärenz der Therapie mit einer signifikanten Zunahme von unerwünschten Langzeitfolgen (einschließlich Mortalität) verbunden ist. Sowohl in amerikanischen als auch in europäischen Studien wurde jedoch festgestellt, dass die Therapieeintrittsraten ein Jahr nach der Entlassung insgesamt zwischen 54 und 86% lagen.

ZIELE Hauptziel dieser Studie war erstens, die Arbeitsbelastung zu untersuchen, welche den Südtiroler Hausärzten vom Vorhandensein der koronarer Herzkrankheit verursacht wird (durch die Beschreibung der Patientenmerkmale und der Epidemiologie). Darüber hinaus war ein anderes Hauptziel, die Adhärenz der Probanden an pharmakologischen Therapie für die Sekundärprävention zu bewerten und anschließend den nicht-adhärenenten Patienten zu beschreiben. Spezifische Ziele waren dann: die Identifizierung der Medikamente für die Sekundärprävention, die am häufigsten zum Zeitpunkt der Diagnose verschrieben und an-

schließlich abgesetzt wurden; die möglichen Gründe, die zur Nicht-Verschreibung oder zu ihrem anschließenden Absetzen geführt haben, qualitativ zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Umfrage werden dazu beitragen, die mögliche Rolle des Arztes für Allgemeinmedizin zur Verbesserung der Therapieadhärenz besser zu definieren.

MATERIALIEN UND METHODEN Um die Südtiroler Bevölkerung zu analysieren, haben wir die Programme für die Führung der Hausarztpraxis (Millewin) von 10 Ärzten benutzt: fünf von denen sind in der Stadt tätig (= mehr als 100.000 Einwohner und Krankenhaus in weniger als 10 Minuten erreichbar) und fünf auf dem Land (= weniger als 5.000 Einwohner, und das Krankenhaus erreichbar in ungefähr 40 Minuten). So haben wir die an koronarer Herzkrankheit leidende Untersuchungsgruppe identifiziert. Um die Ziele zu erreichen, haben wir die vom Arzt verschriebenen Medikamente evaluiert, in dem wir die zurzeit angewandten und die zum Diagnosezeitpunkt verschriebenen Therapien identifiziert haben. So wurden die meisten verschriebenen und am häufigsten später abgesetzten Medikamente identifiziert. Dabei wurden auch die auf die Therapie adhärennten und nicht-adhärennten Patienten ausgewählt und es wurde versucht, die Merkmale der nicht-adhärennten Patienten zu beschreiben. Die fehlende Adhärenz wurde die Absetzung von auch nur einem einzigen Medikament für die Sekundärprävention definiert. Ebenso war es möglich, die Gründe einer zum Zeitpunkt der Diagnosefeststellung fehlenden Verschreibung oder einer späteren Absetzung qualitativ zu untersuchen, wenn es dokumentiert wurde.

ERGEBNISSE Wir haben insgesamt 358 Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit dokumentiert. Die Probanden gehörten einer Gruppe von 17.111 Patienten, welche von 10 Ärzten betreut waren, mit einer Gesamtprävalenz von 2,09% (die auf 6,73% steigte, bei der Altersgruppe 65 Jahre und älter) und einem Frauen/Männer Verhältnis 1:2. Ein Südtiroler Hausarzt mit einem Höchstanzahl

von 1.500 eingetragenen Patienten betreut im Durchschnitt 31 KHK-Patienten, mit einer höheren Prävalenz davon in der Stadt (37 Patienten im Vergleich zu 25 auf dem Land). Aus der Gesamtzahl der betroffenen Patienten haben nur 221 (61%) die vollständige Behandlung für die Sekundärprävention zum Zeitpunkt der Diagnose bekommen, von denen nur 145 (40% der Gesamtzahl) zurzeit diese Therapie immer noch einnehmen. In Bezug auf die Adhärenz haben 70% der Patienten keine zum Diagnosezeitpunkt verschriebenen Medikamente abgesetzt. Die am häufigsten zu Beginn verschriebenen Medikamente waren: ASS 99%; Statin 92%; ACE-H/ARBs 83%; BB 79%. Die am häufigsten später abgesetzten Medikamente waren: ACE-H/ARBs in 15% der Fälle verlassen, BB 13%, Statin 10% und 2% ASS. Bezüglich des nicht-adhärenenten Patienten das sind seine Merkmale: das fortgeschrittene Alter, die zunehmende Anzahl der seit der Diagnose vergangenen Jahren, das weibliche Geschlecht, die zunehmende Anzahl der dauernden Medikamente oder der chronischen Komorbiditäten und das Vorhandensein von Depression oder Angst. Hinsichtlich der medikamentenspezifischen Adhärenz haben die Patienten die folgenden Merkmale gehabt: Alter unter dem Durchschnitt für die Einnahme von ASS und über dem Durchschnitt von BB, und weibliches Geschlecht für Statin. Bezüglich der Suche nach Gründen für die Nicht-Verschreibung oder für die spätere Absetzung der Therapie haben wir auf große Schwierigkeiten gestoßen, da in den meisten Fällen eine spezifische Dokumentation fehlte. Bei 30% der Fälle war der Grund einer unterbrochenen Therapie das Auftreten von Nebenwirkungen oder Komplikationen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN Bezüglich der Prävalenzdaten der koronarer Herzkrankheit scheint Südtirol unter dem nationalen Durchschnitt zu liegen (2,09 Vs 3,5%). In Bezug auf die Ranglisten der Medikamentenklassen entsprechen die zum Zeitpunkt der Diagnose Verschreibungsraten (wieviel jedes Medikament verschrieben wird) den Daten der in der Literatur erwähnten Studien, ebenso für die Absetzungsraten [8, 9, 10]. Wenn wir die medikamentenspezifischen Absetzungsraten

betrachten, weisen die Südtiroler Patienten eine höhere Adhärenz auf ASS und Statin. Bei der Analyse der Datensätze von den Hausärzten ist es uns nicht immer gelungen, die Gründe für die Nicht-Verschreibung oder für die spätere Absetzung der Therapie zu finden. Zukünftige Studien könnten sich mit diesem Thema befassen.

...

Parte I

INTRODUZIONE

SCENARIO

Negli Stati Uniti, come anche in Europa, le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morbilità e mortalità. Le sindromi coronariche acute (SCA), compresa l'angina instabile e l'infarto miocardico acuto (IMA) con o senza elevazione del tratto ST, sono le principali tipologie di patologia coronarica acuta e colpiscono più di 1,1 milioni di adulti negli Stati Uniti nel 2010 (per un approfondimento riguardo definizione ed epidemiologia dell'IMA si veda l'Allegato B a pagina 57).

In Italia nel 2014 le malattie ischemiche del cuore sono in testa alla classifica delle cause di morte (ultimo dato di mortalità disponibile ISTAT) con 69.653 decessi¹. Nel 2015 i tassi di ospedalizzazione (numero di dimissioni ospedaliere per diagnosi principale su popolazione residente per 100.000 in regime di Ricovero Ordinario) negli uomini sono risultati essere, come negli anni precedenti, più del doppio di quelli delle donne e questo avviene sia per l'infarto acuto del miocardio (nel 2015 pari a 374,5 ricoveri per 100.000 uomini Vs 148,8 ricoveri per 100.000 donne) che per le altre forme acute e subacute di ischemia cardiaca [1]. I tassi di mortalità a 30 giorni dopo una sindrome coronarica acuta si assestano intorno al 4,2%, e a un anno al 9,4% [2], con le cause più frequenti di morte post-infarto rappresentate dallo shock cardiogeno, dal reinfarto e dalla rottura di cuore. I tassi di reospedalizzazione a 30 giorni si assestano tra il 17 e il 25%.

I pazienti che sopravvivono a una SCA sono a maggior rischio di sviluppare un'ampia gamma di complicanze, con una stima di recidiva di infarto a 12 mesi del 5,3%, sottolineando l'importanza degli sforzi di prevenzione secondaria [2].

¹ su di un totale di 598.670 decessi, le malattie ischeiche del cuore ne rappresentano quasi il 12%

Le linee guida dell'*American College of Cardiology / American Heart Association*, così come quelle del NICE² [3], raccomandano attualmente che tutti i pazienti che si stanno riprendendo da una SCA, a meno che non esista una controindicazione pertinente, ricevano la prescrizione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o bloccanti del recettore dell'angiotensina I (ARB), terapia antiaggregante, beta-bloccanti e statine per il trattamento a lungo termine. Numerosi studi clinici randomizzati su larga scala hanno dimostrato l'efficacia di questi trattamenti raccomandati dalle linee guida [4, 5, 6] È dimostrato come questo trattamento riduca *outcome* come la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione e le recidive di infarto miocardico [7, 8, 9], sebbene una recente *review* abbia messo in dubbio l'utilizzo della terapia a lungo termine con i beta-bloccanti nei pazienti con funzione sistolica normale [10]. La mortalità a 5 anni dopo l'introduzione della terapia di prevenzione secondaria è scesa dal 25,2 al 20,8% [11]. Chi volesse approfondire il razionale della terapia di prevenzione secondaria veda l'Allegato C a pagina 63.

L'evidenza attuale, tuttavia, ha mostrato un'adesione del paziente non ottimale alle terapie basate sull'evidenza; la non aderenza è associata ad un aumentato rischio di ospedalizzazioni e mortalità cardiovascolari, utilizzo di procedure di rivascolarizzazione coronarica e costi maggiori [12, 13]. Una pubblicazione sul "*Giornale Italiano di Cardiologia*" nel 2014 ha attribuito l'85% dei costi dell'assistenza nel periodo successivo alla dimissione da una SCA in Italia proprio alle nuove ospedalizzazioni [14].

Per questo motivo si sono sempre cercate di individuare le motivazioni che portano il paziente con cardiopatia ischemica a interrompere una terapia riconosciuta così importante, e a cercare di descrivere il paziente a rischio di "non aderenza", che in questo lavoro sarà definita come l'interruzione anche di solo un elemento della terapia di quattro farmaci [15].

² The National Institute for Health and Care Excellence

Ci occuperemo quindi di sondare nella nostra realtà altoatesina in che misura il paziente cardiopatico ischemico prosegua o sospenda col passare del tempo nell'assunzione di antiaggreganti e/o statine e/o ACE inibitori e/o sartani e/o beta-bloccanti; si cercherà un confronto con la Letteratura per quanto riguarda le motivazioni di una non aderenza e le caratteristiche del paziente "non aderente".

L'aderenza alla terapia di prevenzione secondaria per la cardiopatia ischemica è da sempre una sfida per la maggior parte degli operatori sanitari e in particolare dei medici di Medicina Generale che si trovano a dover gestire il paziente dopo la sua dimissione dall'ospedale. Una "review" americana indica come tre tipi di interventi abbiano mostrato miglioramenti nell'aderenza alla terapia e negli "outcome" rispetto al gruppo di controllo: un servizio automatico di brevi messaggi, l'uso di farmaci in combinazione a dose fissa e interventi degli operatori sanitari [16]. Questi ultimi sono consistiti in visite programmate in ospedale e a domicilio in cui gli operatori sanitari si servivano di discussioni non strutturate, metodi visivi e diari per educare i pazienti ad uno stile di vita sano, all'uso corretto dei farmaci e alle misure per migliorare l'aderenza [17]. Noi medici di Medicina Generale in quanto operatori sanitari a più stretto contatto con il paziente potremmo quindi influire in maniera decisamente positiva, potendo incidere sia sulla salute dei pazienti che sui costi, riducendo il più possibile le nuove ospedalizzazioni. Si cercherà di supporre possibili implicazioni per la nostra categoria.

Parte II

OBIETTIVI E MATERIALI E METODI

OBIETTIVI

2.1 OBIETTIVO PRINCIPALE

L'obiettivo principale di questo studio è studiare come vengono trattati i pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica in Alto Adige e in che misura viene abbandonata la terapia. Si cercherà inoltre di sondare le motivazioni di tale abbandono o di una eventuale mancata prescrizione.

2.2 OBIETTIVI SPECIFICI

Gli obiettivi specifici sono:

1. IL PAZIENTE CARDIOPATICO ISCHEMICO IN ALTO ADIGE: descrivere il paziente cardiopatico ischemico altoatesino per quanto riguarda: età, sesso, farmaci assunti, comorbidità; comparazione tra paziente "di città" e paziente "di periferia";
2. FARMACI DI PREVENZIONE SECONDARIA: descrivere i farmaci di prevenzione secondaria che in Alto Adige vengono maggiormente prescritti alla diagnosi e quelli che con il tempo vengono maggiormente abbandonati;
3. MOTIVAZIONI PER L'INTERRUZIONE DI FARMACI SPECIFICI: descrivere qualitativamente le motivazioni che hanno portato all'interruzione nell'assunzione di uno o più farmaci;

4. IL PAZIENTE NON-ADERENTE: cercare di descrivere le caratteristiche del paziente non-aderente, in modo da poterlo meglio individuare per eventuali interventi a favore dell'aderenza;
5. PROMOZIONE RIPRESA DI TERAPIA: nei casi in cui l'interruzione di parte della terapia non abbia riscontrato motivazioni adeguate;
6. IL POSSIBILE RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE: provare a immaginare le possibili implicazioni del medico di Medicina Generale per promuovere l'aderenza alla terapia.

MATERIALI E METODI

Per rispondere agli obiettivi sono stati interrogati i programmi per la gestione degli ambulatori di Medicina Generale di 10 medici altoatesini, 5 esercenti la loro professione in “città” e 5 in “periferia”, tutti utilizzatori della Cartella Clinica Informatizzata Millewin.

DEFINIZIONE DI “CITTÀ”: ospedale in loco raggiungibile con i mezzi in non più di 10 minuti, > 100.000 abitanti

DEFINIZIONE DI “PERIFERIA”: ospedale più vicino raggiungibile con i mezzi in non meno di 45 minuti, < 5.000 abitanti

3.1 LA RACCOLTA DEI DATI

I dati sono stati raccolti nel periodo tra giugno e luglio 2018 negli ambulatori di 10 medici di Medicina Generale: cinque esercenti la loro attività in città di Bolzano, quattro in val Gardena (Ortisei, S. Cristina e Selva Gardena) e uno nella bassa Atesina (Aldino, Trodena, S. Lugano).

3.1.1 La “query”

Ho utilizzato una stringa di estrazione dati o *query* (vedi Allegato [A a pagina 49](#)) forniti dai programmatori della Millenium (azienda creatrice del Millewin, programma per la gestione ambulatoriale dei pazienti nell’ambulatorio di Medicina Genera-

le) che inserita nel programma Mille Utilità nella sezione “Statistiche\Impostazione Estrazioni SQL Personali” ci ha permesso di volta in volta di estrarre i dati dei pazienti con diagnosi codificata. Come criteri di identificazioni dei pazienti con cardiopatia ischemica abbiamo selezionato le seguenti codifiche di diagnosi ICD9: malattie ischemiche del cuore (410%-414%), bypass aortocoronarico (V45.81%) e angioplastica coronarica (V45.82%).

La query generava una tabella Excel contenente le seguenti colonne: cognome, nome, sesso, età, aceinibitori_sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti_piastrinici_tao_nao, statine, altre_terapie_continuative, problemi (intesi come diagnosi “attive”).

3.1.2 *L'estrazione dei dati*

3.1.2.1 *Problemi*

SCARSA E SCADENTE DOCUMENTAZIONE E LE MODIFICHE ALLA QUERY Inizialmente abbiamo riscontrato dei problemi riguardo l'estrazione dei dati con la query a causa principalmente del non sempre corretto utilizzo del programma da parte dei medici riguardo a diagnosi e a farmaci continuativi. La maggior parte delle diagnosi non erano infatti state contrassegnate come “non più attive” o altre non erano correttamente codificate, o i farmaci continuativi non erano stati contrassegnati come tali. Ciò ha portato alla modificazione della *query* in più occasioni per quanto riguarda la parte riguardante l'estrazione dei farmaci, non più le terapie continuative ma tutti i farmaci prescritti negli ultimi 8 mesi, e aumentando il numero delle colonne della tabella Excel per poter comprendere tutte le diagnosi di specifico interesse. Quest'ultima cosa perché un campo unico non era in grado di contenere abbastanza caratteri per comprenderle tutte.

Talvolta l'incompletezza dei dati registrati da alcuni medici ha reso necessaria una ricerca in parte manuale all'interno dei database dei medici usando per esempio come indice guida l'assunzione continuativa di acido acetilsalicilico per

ricercare tutti i pazienti potenzialmente coronaropatici.

PAZIENTI DECEDUTI O NON PIÚ IN CARICO Qualche volta sono stati estratti dei pazienti che secondo la cartella elettronica del medico risultavano non avere più contatti con il medico da anni: deceduti? cambio di medico? Oppure diagnosi "dubbe" o "sospette" di cardiopatia ischemica.

3.1.2.2 *Pulizia dei dati*

Si capisce quindi come si sia reso necessario effettuare un successivo lungo ed accurato lavoro di "pulizia dei dati".

3.1.2.3 *Criteri di inclusione ed esclusione*

Sono stati utilizzati per l'elaborazione successiva solo i dati di quei pazienti che risultavano inequivocabilmente in vita e affetti da cardiopatia ischemica.

3.2 L'ELABORAZIONE DEI DATI

Per l'elaborazione dei dati si è utilizzato Microsoft Excel, programma dedicato alla produzione ed alla gestione di fogli di calcolo elettronici e si è realizzata un'analisi statistica descrittiva.

Parte III

RISULTATI

RISULTATI

4.1 LA CARDIOPATIA ISCHEMICA IN ALTO ADIGE: DATI EPIDEMIOLOGICI

Nella raccolta dei dati (si veda la Tabella [1 nella pagina successiva](#)) abbiamo scandagliato 17.111 pazienti. Tra questi, 8.213 uomini e 8.898 donne, abbiamo identificato 358 individui (243 di sesso maschile e 115 di sesso femminile) con diagnosi di Cardiopatia Ischemica Cronica (CIC).

4.1.1 *Prevalenza della cardiopatia ischemica in Alto Adige*

É stato possibile quindi calcolare la prevalenza generale della Cardiopatia Ischemica (CI) in Alto Adige differenziata per sesso ed età e confrontare quella in città rispetto a quella in periferia, con il risultato di una prevalenza nettamente spostata sopra i 65 anni e verso il sesso maschile (si veda la Tabella [2 nella pagina seguente](#) e la Figura [1 nella pagina successiva](#)) e prevalenza maggiore nelle zone di città (2,48%) rispetto alla periferia (1,65%), si veda la Figura [2](#). Da notare nella popolazione con età superiore ai 65 anni (si veda la Figura [3 a pagina 20](#)) come in città sia maggiore la prevalenza degli uomini con CIC rispetto alla loro prevalenza in periferia, mentre il contrario per le donne.

	n°	< 65 anni	≥ 65 anni
Paz TOT	17.111	12460 (73%)	4651 (27%)
M	8.213 (48%)	6096	2117
F	8.898 (52%)	6364	2534
Paz con CIC	358	45	313
M	243	36	207
F	115	9	106

Tabella 1: Pazienti totali e con CIC suddivisi per età e sesso

PREVALENZA	Tutti	< 65 anni	≥ 65 anni
Generale	2,09	0,36	6,73
M	2,96	0,59	9,78
F	1,29	0,14	4,18

Tabella 2: Prevalenza della CIC in Alto Adige: suddivisione per età e sesso

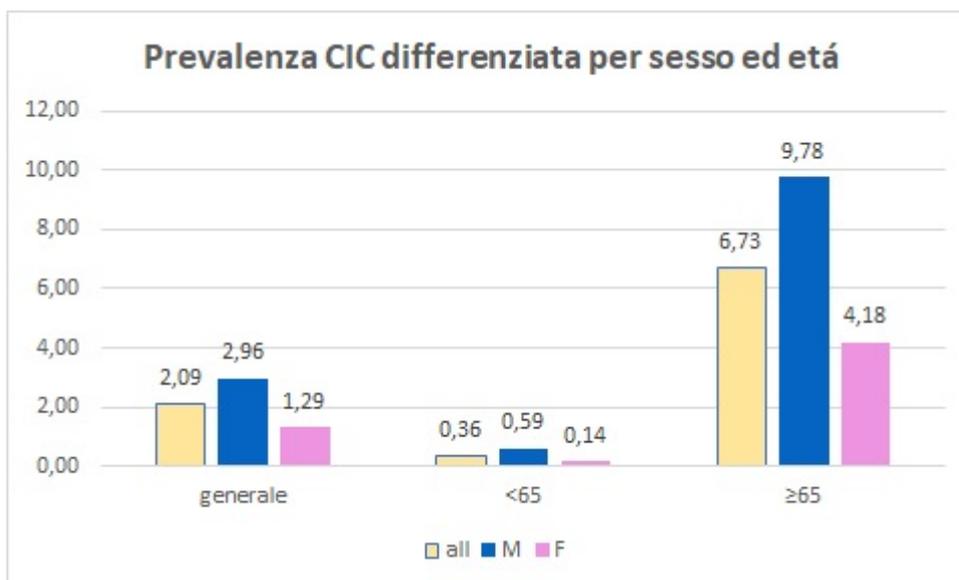


Figura 1: Prevalenza CI differenziata per età e sesso

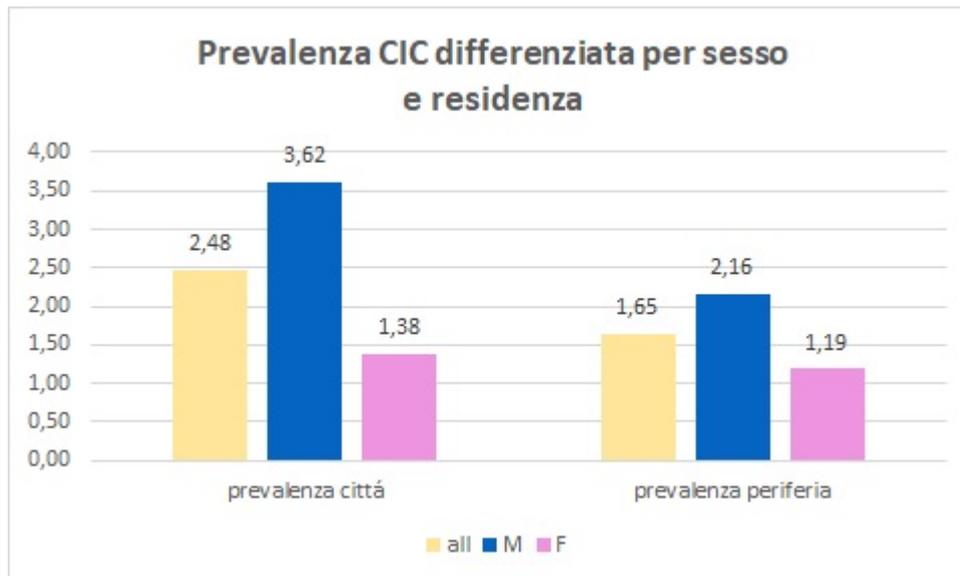


Figura 2: Prevalenza CIC differenziata per sesso e residenza

4.2 IL PAZIENTE CARDIOPATICO ISCHEMICO IN ALTO ADIGE

4.2.1 Sesso ed età anagrafica e d'insorgenza della patologia coronarica

Su 358 pazienti cardiopatici ischemici totali, 243 sono di sesso maschile e 115 di sesso femminile (si veda la Figura 4 nella pagina successiva), con un rapporto maschio/femmina (si veda la Tabella 3 a pagina 21) un po' più spostato verso gli uomini rispetto al dato fornitoci dalla letteratura 64M:36F [2].

L'ETÀ ANAGRAFICA media generale dei pazienti selezionati é di circa 76 anni con l'87% che ha più di 65 anni (si veda la Tabella 4 a pagina 21). Andando ad analizza-

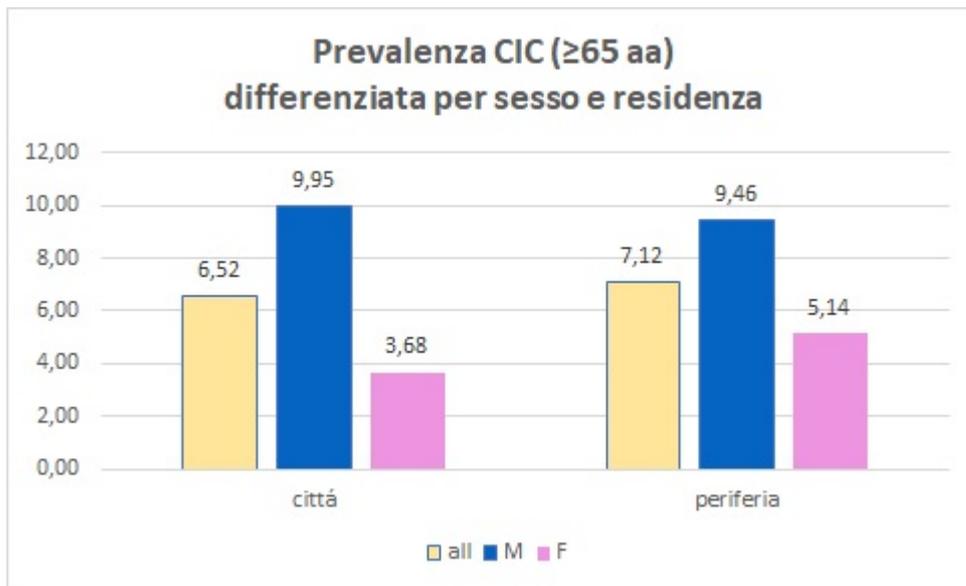


Figura 3: Prevalenza CIC nella popolazione con età \geq 65anni differenziata per sesso e residenza

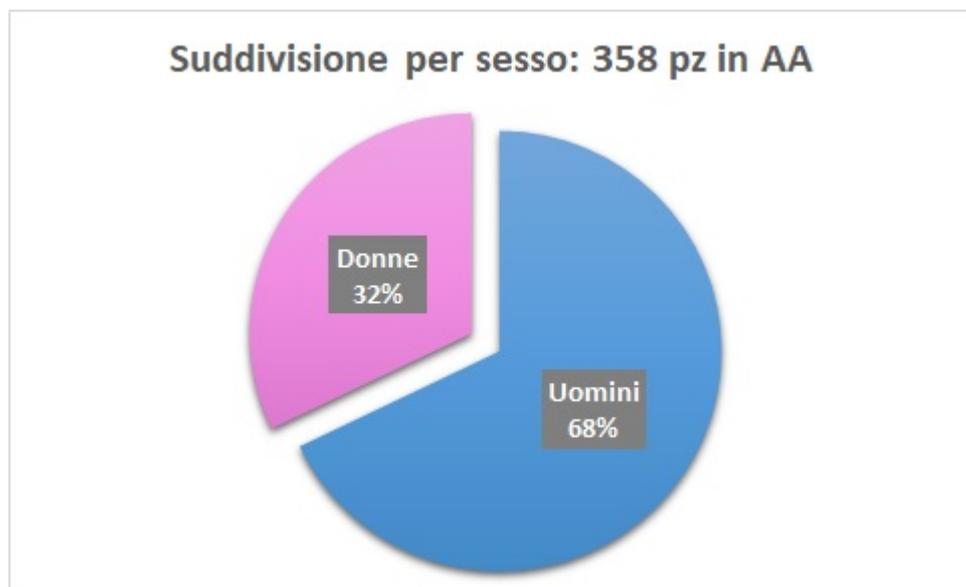


Figura 4: Grafico suddivisione per sesso

SESSO	Tutti	M	F
n°	358	243	115
% / TOT	—	68	31
% dati di letteratura		64	36

Tabella 3: Suddivisione per sesso dei 358 pazienti altoatesini: confronto con la letteratura

ETÁ ANAGR.	media	mediana	max	min	< 65 anni	≥ 65 anni
Generale	75,96	77	96	47	44 (13%)	313 (87%)
M	74,21	75	94	49	36 (15%)	207 (85%)
F	79,65	80	96	47	9 (8%)	106 (92%)

Tabella 4: Etá anagrafica generale e differenziata per sesso

re i dati differenziati per sesso si nota un'etá media di circa 74 anni per gli uomini contro i quasi 80 delle donne.

Per quanto riguarda l'ETÁ DI INSORGENZA della patologia coronarica (si veda la Tabella 5 nella pagina seguente) si nota una preponderanza degli eventi al di sopra dei 55 anni (con l'85% dei casi) con un verificarsi dell'evento piú precoce nei soggetti di sesso maschile con un etá di insorgenza media di circa 65 anni contro i quasi 71 del sesso femminile. Si noti come solo il 7% delle donne siano colpite da cardiopatia ischemica sotto i 55 anni, contro il 18% degli uomini tra i quali si riscontra un episodio a soli 29 anni¹.

¹ uomo attualmente di 56 anni con diagnosi di alterata glicemia a digiuno, ipertensione arteriosa, ipertrofia prostatica benigna e attacchi di panico.

ETÁ D'INSORG.*	media	mediana	max	min	< 55 anni	≥ 55 anni
Generale	66,80	68	93	29	52 (15%)	300 (85%)
M	65,04	66	89	29	44 (18%)	197 (82%)
F	70,60	71	93	42	8 (7%)	103 (93%)

Tabella 5: Etá di insorgenza generale e differenziata per sesso

**il totale dei pazienti in questo caso è 352, in quanto in 6 casi non è stato possibile risalire all'età in cui è stata posta la diagnosi di CI.*

4.2.2 Classi di farmaci piú utilizzate, media di farmaci assunti e comorbiditá.

Nella Tabella 6 nella pagina successiva si possono vedere le 10 CATEGORIE DI FARMACI PIÚ PRESCRITTE nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica comprendenti piú dell'80% dei farmaci sul totale, con in testa ovviamente i quattro farmaci per la prevenzione secondaria che da soli coprono piú del 50% del totale dei farmaci prescritti. Le categorie lasciate fuori (in quanto minoranza) comprendevano le formulazioni di calcio e vitamina D, i farmaci per la BPCO², le insuline, ecc. ...

Per quanto riguarda il numero di FARMACI IN TERAPIA CONTINUATIVA assunti in media da ogni paziente (si veda la Tabella 7 a fronte) questi sono 6 con una certa variabilitá se si confrontano i due sessi, con circa 6 farmaci in media per gli uomini e 7 per le donne.

Per quanto riguarda le COMORBIDITÁ CRONICHE abbiamo riscontrato in media circa 6 diagnosi per paziente, con lieve vantaggio nel sesso femminile con circa 7 diagnosi.

² Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva

	Farmaci totali prescritti	2.347	
Class.	Categoria	n°	%/TOT f. prescr.
1°	Antiaggreganti, TAO, NAO	395	16,83
2°	Statine e ipocolesterolemizzanti	330	14,06
3°	Ace-inibitori e Sartani	253	10,78
4°	Beta-Bloccanti	248	10,57
	Farmaci di prevenzione secondaria	1.226	52,24
5°	Diuretici tiazidici/risp. di K ⁺ /dell'ansa	175	7,46
6°	PPI e antiacidi	170	7,24
7°	Antidepressivi, benzodiaz. e neurolettici	126	5,37
8°	Ca-antagonisti	93	3,96
9°	Anti-diabetici orali	90	3,83
10°	Prostatici	67	2,85
	TOT prime 10 categorie di farmaci	1.888	82,96

Tabella 6: Le 10 classi di farmaci piú utilizzate

n° FARMACI	media	mediana	max	min
Generale	6,56	6	17	2
M	6,31	6	17	2
F	7,07	7	12	2

Tabella 7: Media n° farmaci per paziente

n° DIAGNOSI	media	mediana	max	min
Generale	5,87	5	18	1
M	5,40	5	18	1
F	6,72	6	16	1

Tabella 8: n° diagnosi per paziente

Come si può vedere dalla Tabella 9 nella pagina successiva, le tre patologie più frequenti sono anche quelle maggiormente coinvolte nella stratificazione del rischio cardiovascolare, con in testa l'ipertensione arteriosa come patologia più rappresentata (con quasi 1 su 3 pazienti affetti), seguita dall'ipercolesterolemia e il Diabete Mellito di tipo 2/IGT/IFG; seguono l'artrosi, l'ansia e l'insonnia, la depressione, ecc. ...

4.3 DATI DI ADERENZA ALLA TERAPIA DI PREVENZIONE SECONDARIA

4.3.1 *Dati di prescrizione alla diagnosi e di aderenza generali*

Come si può vedere dalla Figura 5 a pagina 26 analizzando i dati dei 358 pazienti arruolati in questo lavoro si evince come soltanto al 62% circa dei pazienti (221 / 358) sia stata prescritta la gamma completa dei farmaci per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica (e di questi 221 individui, solo 145 hanno mantenuto la terapia fino alla fine); il 32% dei pazienti ha ricevuto 3 dei 4 farmaci e il 6% due o un solo farmaco.

	Diagnosi totali	1.106		
Class.	Diagnosi	n°	%/TOT Dg	% pz affetti
1°	Iperensione arteriosa	116	10,49	32,40
2°	Ipercolesterolemia	97	8,77	27,09
3°	DM di tipo 2 / IGT* / IFG**	91	8,23	25,42
4°	Artrosi	82	7,41	22,90
5°	Ansia/insonnia	72	6,51	20,11
6°	Depressione	54	4,88	15,08
7°	BPCO/asma	50	4,52	14,00
8°	IPB ³	43	4,00	12,00
9°	Fibrillazione atriale	42	3,80	11,73
10°	Glaucoma	41	3,71	11,45
	TOT prime 10 diagnosi	688	62,21	

Tabella 9: Le 10 diagnosi piú frequenti nei pazienti con CIC

*IGT: *Impaired Glucose Tolerance***IFG: *Impaired Fasting Glucose*

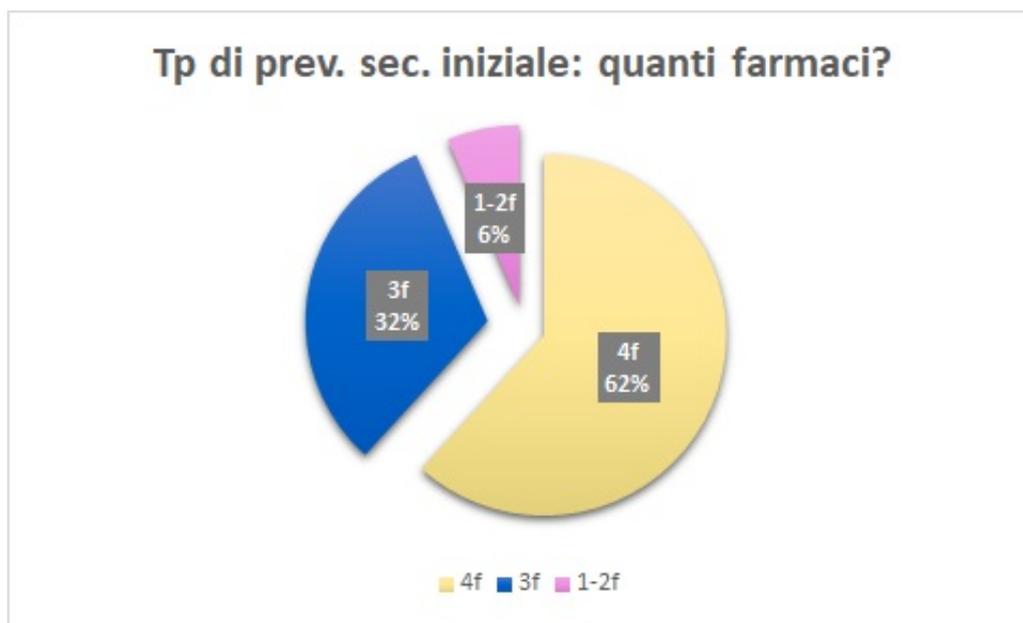


Figura 5: Terapia di prevenzione secondaria iniziale: n° farmaci prescritti alla diagnosi

TP di PREV. SEC. n° FARMACI	n° iniziale	n° finale	% abbandono
4F	221	145	34,39
< 4F	137	106	22,63

Tabella 10: Aderenza in base al n° di farmaci per la prevenzione secondaria prescritti alla diagnosi

Si é notato che l'aderenza alla terapia dipendeva dal n° di farmaci specifici per la prevenzione secondaria prescritti alla diagnosi (si veda la Tabella 10), in quanto i pazienti che hanno ricevuto tutti e quattro i farmaci hanno avuto un tasso di abbandono (di uno o piú farmaci) del 34,39% contro il 22,63% di quelli a cui erano stati prescritti da 1 a 3 farmaci.

Come si puó vedere dalla Figura 6 a fronte riguardo i dati di aderenza generali, 252 pazienti su 358 (il 70% circa) si é dimostrato aderente alla terapia prescritta inizialmente, non interrompendo nessun farmaco. Il 25% ha interrotto uno dei

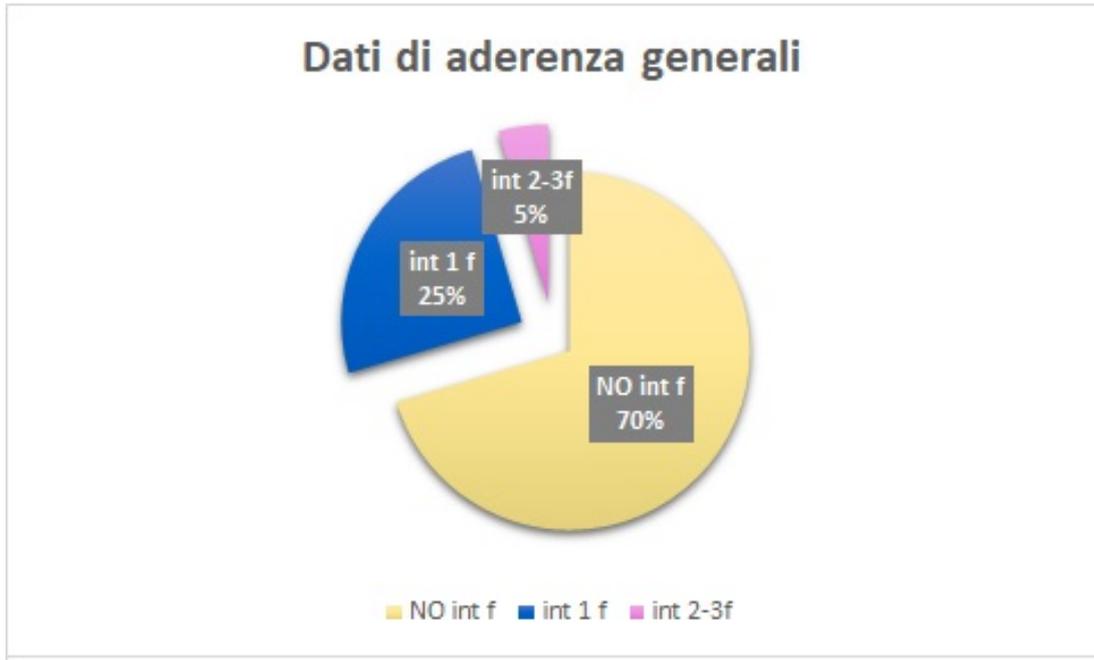


Figura 6: Dati di aderenza generali

farmaci a lui prescritti e il 5% ne ha interrotti 2 o 3. Nessuno ha interrotto tutte e quattro le classi di farmaci. L'unico paziente che ne ha interrotti 3 ha mantenuto l'antiaggregante.

Abbiamo inoltre provato verificare una possibile correlazione tra la non-aderenza e alcuni fattori tra cui: l'età anagrafica media, la media degli anni trascorsi dalla data della diagnosi, la media di tutti i farmaci assunti dai pazienti (quindi anche quelli al di fuori della prevenzione secondaria per la cardiopatia ischemica), il n° di comorbidità, il sesso e la presenza di depressione o ansia, pazienti "di città" e "di periferia" (si veda la Tabella 11 nella pagina successiva). Dai dati sembrerebbe quindi che la NON-aderenza sia correlata all'età più avanzata, al sesso femminile all'aumentare degli anni trascorsi dalla diagnosi, al maggior numero di farmaci in terapia continuativa o di comorbidità croniche e alla presenza di diagnosi di depressione o ansia

	Dati gen.	Pz aderenti	Pz NON ad.
Etá anagr. media	76,00	75,64	76,51
Media anni trasc. dalla Dg	9,12	8,68	10,25
Media n° f assunti	6,56	6,44	7,00
Media n° Dg pat. croniche	5,87	5,73	6,20
Presenza di depr./ansia %	23,74	21,83	29,25
M %	—	69,84	30,16
F %	—	63,21	36,79
Cittá %	—	70,93	29,07
Periferia %	—	70,00	30,00

Tabella 11: Correlazione tra dati generali, NON-aderenza generale e varie

4.3.2 *Dati di aderenza farmaco specifica: il farmaco per la prevenzione secondaria piú prescritto e quello piú abbandonato*

Secondo i dati raccolti (si veda la Tabella 12 a fronte), al momento della diagnosi il farmaco che risulta prescritto alla maggior parte dei pazienti con il 99,16% delle prescrizioni é rappresentato dagli antiaggreganti, prescritti a 355 pazienti su 358 al momento della diagnosi, seguiti dalle statine; mentre quelli meno prescritti sono i beta-bloccanti con il 79,61%.

Analizzando quanti pazienti sono partiti con un certo farmaco e quanti lo stanno attualmente assumendo si otterrá una stima degli “abbandoni” che mostra gli ACE inibitori come la classe di farmaci piú interrotta (15,38% dei casi) e gli antiaggreganti come quella meno interrotta (2,25%). É singolare come questi ultimi rappresentino sia la categoria inizialmente piú prescritta che quella nel tempo meno interrotta.

	[Antiaggr/tao/nao]		[Statine e ipocol.]	
	n°	% prescr./abband.	n°	% prescr./abband.
prescriz. non ricevuta	3	0,84	26	7,26
prescriz. alla Dg	355	99,16	332	92,74
assunti attualmente	347	96,93	300	83,80
abbandoni	8	2,25	32	9,64

	[ACE – inibitori]		[Beta–bloccanti]	
	n°	% prescr./abband.	n°	% prescr./abband.
prescriz. non ricevuta	59	16,48	73	20,39
prescriz. alla Dg	299	83,51	285	79,61
assunti attualmente	253	70,67	248	69,27
abbandoni	46	15,38	37	12,98

Tabella 12: Farmaci di prevenzione secondaria, maggiormente prescritti e abbandonati

	Dati gen.	AA/TAO	Stat.	ACEI/Sart	B-bl.
Etá anagr. media	76,00	76,00	77,91	74,87	78,32
Etá anagr. mediana	77,00	72,00	78,00	75,00	80,00
Sesso M %	68,17 (M/tot)	62,50	56,25	63,04	64,86
Sesso F %	31,83 (F/tot)	37,50	43,75	36,96	35,14
Rapporto M/F	2,14	1,66	1,28	1,71	1,85
Cittá % di abb.	—	1,33	9,52	16,04	13,56
Periferia % di abb.	—	3,85	9,84	14,29	12,04

Tabella 13: Correlazione tra non-aderenza per classe di farmaco e varie

Anche in questo caso abbiamo provato a sondare le possibili correlazione tra la classe di farmaci per la prevenzione secondaria interrotta e alcune variabili: sesso, etá media e mediana e provenienza (si veda la Tabella 13). Si veda come la non-aderenza agli anti-aggreganti sembrerebbe dovuta a un etá inferiore della media, contrariamente ai beta bloccanti che risentono dell'etá piú avanzata (dai dati in nostro possesso probabilmente a causa dell'ipotesione e della bradicardia). Se correlato con il numero di maschi e femmine arruolati in questo studio, il sesso femminile sembrerebbe interrompere piú frequentemente degli uomini tutte le categorie di farmaci ma in particolare le statine. Non si sono riscontrate variazioni di aderenza se non minime delle zone di periferia rispetto alla cittá.

4.4 MOTIVAZIONI DI UNA MANCATA PRESCRIZIONE O DI UN'INTERRUZIONE

Per quanto riguarda le motivazioni di un mancata prescrizione al momento della diagnosi o di una successiva interruzione, nella stragrande maggioranza dei casi non si é trovata documentazione adeguata all'interno dei *database* dei medici (si

veda la Tabella 14 nella pagina seguente):

- si veda come nel circa 35% dei casi documentati la MOTIVAZIONE DI ABBANDONO sia rappresentata dalla comparsa di effetti collaterali o complicanze (BB e ACEI: ipotensione, peggioramento della funzione renale, bradicardia, BAV⁴; AA: sanguinamento, ulcera; ST: dolore muscolare e innalzamento transaminasi e CK). In 5 casi é stata documentata l'interruzione di terapia dovuta ad una decisione autonoma del paziente (un caso per ACEI; due per BB, uno dei quali per comparsa di disfunzione erettile; e due casi per le ST) e in un altro caso é stata interrotta motivazioni incongrue (ST, LDL bassissime);
- nel circa 15% dei casi documentati di MANCATA PRESCRIZIONE alla diagnosi la motivazione é coincisa con la presenza di controindicazioni assolute o relative (BB e ACEI: ipotensione, IR⁵, bradicardia, BPCO o asma, epatopatia; ST: epatopatia attiva, abuso di alcool). In un caso non é stata accettata dal paziente (BB, pz con disfunzione erettile) e in 6 casi non é stata prescritta per motivazioni incongrue (ST, LDL bassissime).

4 Blocco Atrio Ventricolare

5 Insufficienza Renale

	Dati gen.	AA/TAO	Stat.	ACEI/Sart	B-bl.
n° ABBANDONI	136	8	32	59	37
% manca dococum.	53,68	50,00	68,65	57,73	35,14
% Eff. coll / complic.	35,29	50,00	18,75	35,60	59,46
% decisione pz/intoller./altro	11,03	—	12,50	6,77	5,40
n° NON PRESCR.	161	3	26	59	73
% manca dococum.	80,12	100	69,22	89,93	75,34
% controindicazioni	15,53	—	7,70	10,07	24,66
% altro	4,35	—	23,08	—	—

Tabella 14: Motivazioni mancate prescrizioni e abbandoni di terapia

Parte IV

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

DISCUSSIONE

PREMESSA Abbiamo riscontrato molti problemi inerenti alla carente / mancante documentazione da parte di alcuni medici riguardo i dati dei loro pazienti, cosa che se dobbiamo dirlo é abbastanza tipica in Italia dove non é ancora entrata in essere una politica di riconoscimento (anche economico) al medico per la qualità della documentazione, cosa che é in vigore da tempo fuori dall'Italia (come nel Regno Unito dove con il sistema QOF¹ viene valutata la qualità dell'attività ma anche della documentazione da parte dei medici sulla base di indicatori di performance e in base a ciò vengono erogati degli incentivi).

Ciò ha portato sicuramente ad una **SOTTOSTIMA DELLA PREVALENZA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA** in Alto Adige (in quanto nonostante pensiamo di aver intercettato la gran parte dei pazienti coronaropatici noti al medico, qualcuno sicuramente ci è sfuggito), come anche ad una **SOTTOSTIMA DELLE COMORBIDITÀ CRONICHE**, oltre che rappresentare ovviamente un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi, e principalmente quello di sondare le motivazioni riguardo i singoli casi di interruzione di un farmaco o della mancata prescrizione alla diagnosi.

ALTRI POSSIBILI BIAS Un altro possibile *bias* é derivato dall'**ESTRAZIONE DEI PAZIENTI IN BASE ALL'ASSUNZIONE DI ASA** ove non fosse stata codificata la diagnosi di cardiopatia ischemica. Non ho escluso tali dati dall'elaborazione successiva in quanto eseguendo una "subanalisi" riguardo l'assunzione/abbandono dei farmaci tra i medici che dimostravano una buona documentazione (subanalisi: 145 pazienti affetti da cardiopatia ischemica su un totale di 8.097) non ho riscontrato grandi

¹ Quality and Outcomes Framework

differenze.

5.0.1 *Prevalenza e carico di lavoro dato dalla patologia coronarica per un medico altoatesino*

La prevalenza generale che abbiamo trovato per l'Alto Adige é di 2,09%, dato inferiore alla media nazionale secondo i dati ricavati dal Mille GPG² (3,5%) e da Health Search³ (4,1%, [18]). Possiamo dire che il carico di lavoro medio riguardante la cardiopatia ischemica per un medico di Medicina Generale altoatesino varia dal luogo dove esercita la professione, differenziandosi tra la periferia e la città: un medico in periferia con un massimale di 1500 pazienti dovrà prendersi cura di circa 25 pazienti affetti (di cui circa 15 maschi e 10 femmine, rapporto 3M:2F), mentre un medico di città di 37 (26 M e 11 F, con un rapporto di circa 3,3M:1,3F).

Questi numeri fanno emergere una curiosità in quanto in città sembrerebbe esserci un rapporto M/F di pazienti affetti da patologia coronarica più elevato rispetto alla periferia, dove le donne si avvicinano più agli uomini come prevalenza: le donne sono più a rischio in periferia rispetto che in città? Oppure più verosimilmente in periferia muoiono più uomini per la cardiopatia ischemica rispetto che in città?

5.0.2 *Il paziente cardiopatico ischemico in Alto Adige: classi di farmaci più utilizzate e comorbidità*

Le classi di farmaci più utilizzate in questa categoria di pazienti, che assumono in media 6 farmaci, sono ovviamente quelle indicate dalle linee guida per la pre-

² l'insieme dei MMG che utilizzano MilleGPG, un *add-on* di Millewin per analizzare la qualità ed aderenza alle linee guida della propria attività clinica e confrontarla con la media di tutti gli altri utilizzatori

³ database della Medicina Generale italiana creato dall'omonima società scientifica a cui partecipano circa 700 MMG

venzione secondaria della cardiopatia ischemica e parallelamente le diagnosi più descritte, in media 5 comorbidità a paziente, sono quelle che vanno a influire sulla stratificazione del rischio cardiovascolare con in testa l'ipertensione arteriosa, seguita dall'ipercolesterolemia e dal diabete.

5.0.3 *Tassi di prescrizione della terapia di prevenzione secondaria alla diagnosi e categoria di farmaci più abbandonata*

Importante sottolineare come alla diagnosi sia stato possibile prescrivere la terapia completa solo al 62% circa dei pazienti (221 su 358) e di questi ultimi 145 (145 su 221, il 65%) hanno poi mantenuto la terapia fino alla fine. Questo significa che sappiamo già in partenza che solo il 40% circa dei pazienti (145 su 358) beneficerà a lungo termine della terapia completa di prevenzione secondaria.

Secondo il nostro lavoro, concorde con la letteratura [19, 20, 21], i farmaci più prescritti in fase di diagnosi di cardiopatia ischemica sono di gran lunga gli antiaggreganti, seguiti dalle statine, dagli ACE inibitori/sartani e per ultimi i beta-bloccanti.

Singolare come dai dati emerge come i farmaci più prescritti inizialmente si rivelino anche quelli meno abbandonati, con gli antiaggreganti che vedono sempre la testa della classifica, seguiti sempre dalle statine e gli ACE inibitori/sartani che scendono all'ultimo posto come quelli più abbandonati.

Questo forse per la più immediata associazione delle prime due categorie a un fattore preventivo, rispetto ad ACE inibitori/sartani e beta-bloccanti che potrebbero nell'immaginario collettivo rappresentare dei semplici farmaci sintomatici. Questo ci dovrebbe far riflettere riguardo le modalità di trasmissione ai pazienti (e ai medici) delle informazioni riguardanti la salute dato che probabilmente ciò documenta sia dalla parte dei pazienti che della classe medica una non sufficiente consapevolezza.

5.0.4 *Aderenza alla terapia*

Anche noi abbiamo riscontrato una non ottimale aderenza a lungo termine in quanto i pazienti che non hanno interrotto nessun farmaco a loro prescritto sono stati il 70% (media di 9 anni dalla diagnosi), contro il 54-82% (a 30 mesi) descritto dalla letteratura [15]. Per quanto riguarda l'ADERENZA GENERALE e non specifica per classe di farmaci della terapia di prevenzione secondaria abbiamo riscontrato alcune variabili inerenti il paziente non-aderente come l'età avanzata, l'aumentare degli anni trascorsi dalla diagnosi, il sesso femminile, il maggior numero di farmaci in terapia continuativa o di comorbidità croniche e la presenza di diagnosi di depressione o ansia.

Per quanto riguarda l'ADERENZA FARMACO SPECIFICA attualmente, dopo un periodo di malattia medio trascorso dalla diagnosi di circa 9 anni, il 97% di tutti i pazienti arruolati dei pazienti sta assumendo gli antiaggreganti o la terapia anticoagulante orale, il 93% le statine, il 71% gli ACE inibitori e il 69% i beta-bloccanti. Si veda un confronto con la letteratura e con i dati nazionali di Health Search e Mille GPG nella Tabella 15 nella pagina successiva.

Abbiamo riscontrato un rischio di non-aderenza agli anti-aggreganti dovuto a un'età inferiore della media del campione, contrariamente ai beta bloccanti che risentono dell'età più avanzata (dai dati in nostro possesso probabilmente a causa dell'ipotensione e della bradicardia). Il sesso femminile sembrerebbe interrompere più frequentemente degli uomini tutte le categorie di farmaci ma in particolare le statine. Non si sono riscontrate variazioni di aderenza se non minime delle zone di periferia rispetto alla città.

	AA./TAO	Stat.	ACE in./Sart	B-bl.
I nostri dati, media 9 anni da Dg	97%	93%	71%	69%
Health Search	77%	—	66,7%	56,8%
Mille GPG	74%	—	60,7%	57,9%
Lett. 1, f-up a 12 mesi [15]	67-86%	57-81%	54-74%	64-74%
f-up a 30 mesi	82%	64-77%	77%	68%
Lett. 2, f-up a 6-18 mesi [20]	90%	82%	78%	82%

Tabella 15: Aderenza farmaco specifica

5.0.5 *Le motivazioni di un abbandono o di una mancata prescrizione*

Come accennavo all'inizio per piú della metà dei casi non si é trovata documentazione per l'interruzione e in piú del 80% dei casi non si é trovata per la mancata prescrizione. Nel circa 35% dei casi documentati la motivazione di abbandono é rappresentata dalla comparsa di effetti collaterali o complicanze, mentre nel circa 15% dei casi della mancata prescrizione alla diagnosi si é trattato della presenza di controindicazioni assolute o relative.

Non si potrà lavorare sulle motivazioni a meno che non cambi qualcosa nella compilazione dei programmi degli studi di medicina generale e non si troverá una modalitá per giungere alle motivazioni aggirando questo problema. Per esempio si potrebbe implementare i software con specifiche caselle/campi dove poter inserire le motivazioni per la sospensione di una terapia continuativa, o creare un sistema elettronico di supporto decisionale integrato con il gestionale che effettui periodicamente una revisione delle terapie in base ovviamente alle diagnosi inserite dal medico.

CONCLUSIONI

6.1 LA PREVENZIONE SECONDARIA IN ALTO ADIGE

Per quanto riguarda i dati di prevalenza della cardiopatia ischemica, l'Alto Adige sembrerebbe essere al di sotto della media nazionale (2,09 Vs 3,5%) risentendo di differenze territoriali (periferia 1,65% < città 2,48%).

Alla diagnosi sarà possibile prescrivere la terapia completa solo al 62% circa dei pazienti, dei quali solo 2/3 la manterrà fino alla fine. Sappiamo quindi già in partenza che solo il 40% circa dei pazienti beneficerà a lungo termine della terapia completa di prevenzione secondaria.

Per quanto riguarda l'aderenza generale il 70% circa dei pazienti non ha interrotto farmaci prescritti alla diagnosi (media di 9 anni dalla diagnosi); dato concorde con la letteratura che la descrive attorno al 54-82% (a 30 mesi).

Abbiamo riscontrato alcune variabili inerenti il paziente non-aderente delle quali sarebbe interessante calcolare la significatività statistica (l'età avanzata, l'aumentare degli anni trascorsi dalla diagnosi, il sesso femminile, il maggior numero di farmaci in terapia continuativa o di comorbidità croniche e la presenza di diagnosi di depressione o ansia).

Abbiamo visto quindi come ci sia da una parte un problema riguardo la possibilità di prescrivere la terapia completa in fase di diagnosi, e dall'altra come 1/3 dei pazienti la ricevono non la mantengano poi a lungo termine. Ci saranno quindi delle variabili legate certamente alla prescrivibilità farmaco specifica (controindi-

cazioni?) e altre legate all'aderenza (dimenticanza del paziente? Abbandono al minimo effetto collaterale? mancanza di consapevolezza?)

6.2 L'IMPORTANZA DI UNA ACCURATA DOCUMENTAZIONE

Dato molto importante che emerge dalla stesura di questo lavoro è l'importanza cruciale di una buona e accurata documentazione nello studio del medico di Medicina Generale, senza la quale non si può innanzi tutto pensare di offrire un buon servizio per la salute dei pazienti, e tanto meno si potrà sperare di poter utilizzare i dati raccolti per studi di ricerca a favore della salute pubblica. Sondare le motivazioni che porterebbero ad un non corretto utilizzo del gestionale di ambulatorio, in questo caso del Millewin, potrebbe essere tema di un futuro lavoro di ricerca (frenesia delle visite? mancanza di tempo? metodo di codifica troppo specifico?).

6.3 RIPRESA DELLA TERAPIA

Ero molto attratto dal lavorare su questo argomento in quanto intuivo la possibilità di poter incidere concretamente sulla salute dei pazienti, dal momento che pensavo: "Se troviamo qualche paziente che non sta prendendo le medicine per una motivazione futile, potremmo provare a promuoverne la ripresa". Ebbene tre pazienti hanno ricominciato ad assumere l'ASA o gli ACE inibitori grazie al controllo crociato insieme al medico responsabile (cosa che non è sempre stata possibile, altrimenti ne avrebbe beneficiato probabilmente un numero maggiore di pazienti).

6.4 IL POSSIBILE RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE NEL FAVORIRE L'ADERENZA

Una "review" americana indica come tre tipi di interventi abbiano mostrato miglioramenti nell'aderenza alla terapia e negli "outcome" rispetto al gruppo di controllo: un servizio automatico di brevi messaggi, l'uso di farmaci in combinazione a dose fissa e interventi degli operatori sanitari [16]. Queti ultimi sono consistiti in visite programmate in ospedale e a domicilio in cui gli operatori sanitari si servivano di discussioni non strutturate, metodi visivi e diari per educare i pazienti ad uno stile di vita sano e a riguardo dei farmaci e delle misure per migliorare l'aderenza [17]. Noi medici di Medicina Generale in quanto operatori sanitari a più stretto contatto con il paziente potremmo quindi incidere in maniera decisamente positiva. Ci potremmo chiedere a questo punto che interventi potremmo mettere in essere a tal scopo (oltre a cominciare a documentare in maniera più accurata):

- attivare processi di *audit*¹?
- verificare che il paziente cardiopatico ischemico abbia capito l'importanza della terapia di prevenzione secondaria?
- programmare delle visite di controllo regolari per seguire questi pazienti in modo più ravvicinato, affinché si possano da una parte evitare le interruzioni dovute a effetti collaterali aggiustando in tempo la terapia e dall'altra promuovere una maggior consapevolezza nel paziente? Eventualmente con un infermiere che gestisca la programmazione delle visite? (L'utilità di uno stretto follow up nella riduzione degli *outcome* e dei costi è stata dimostrata da una pubblicazione nel 2017 su "Acta Cardiologica Sinica" da parte della società di cardiologia di Taiwan [22])

¹ Processo di verifica interna (selfaudit) o esterna della propria attività per individuare le criticità e migliorarsi.

- implementare i *software* gestionali con degli Alert che avvisino il medico qualora il paziente non venisse a prendere le ricette delle sue terapie continuative e in particolare di quelle per la prevenzione secondaria?

Come dimostrato dal nostro lavoro, dove con il controllo incrociato a fianco del medico responsabile si é potuto intervenire su alcuni pazienti non aderenti, forse il metodo più efficace potrebbe essere l'“*audit*” abbinato al “*pay for performance*” all'inglese. Da tempo nel Regno Unito con il sistema QOF² viene valutata la qualità dell'attività ma anche della documentazione da parte dei medici sulla base di indicatori di *performance* e in base a ciò vengono erogati degli incentivi. Potrebbero per esempio essere premiati quei medici che raggiungono certe soglie prestabilite di aderenza con i loro pazienti coronaropatici.

6.5 POSSIBILI SVILUPPI

6.5.0.1 *Motivazione di una mancata prescrizione o di un abbandono di terapia*

Sarebbe veramente interessante andare a ricercare più approfonditamente le motivazioni di una mancata prescrizione o di un precoce abbandono della terapia, cercando di immaginare come poter aggirare il problema della scarsa documentazione negli studi di Medicina Generale, in quanto abbiamo visto da una parte quanto la terapia di prevenzione secondaria sia importante e dall'altra come però nel tempo sia beneficiabile solo dal 40% della popolazione affetta da cardiopatia ischemica.

6.5.0.2 *La qualità della documentazione negli studi di Medicina Generale*

Potrebbe essere inoltre un ulteriore tema di ricerca per lavori futuri indagare la qualità della documentazione negli studi di Medicina Generale, fermo restando che il MilleGPG avrebbe già al suo interno un indice di qualità della documenta-

² Quality and Outcomes Framework

zione (ITOT) che ogni medico potrebbe utilizzare. Il problema sarà come spingere i medici a migliorarla e probabilmente l'incentivo sarà l'unica strada.

Potrebbe forse essere di aiuto programmare il gestionale in modo che in presenza di certi dati clinici (p.es. i valori degli esami del sangue) del paziente suggerisca certe diagnosi ed aiuti quindi il medico ad avere una documentazione sempre completa dei suoi pazienti oltre a sospettare diagnosi o problemi non ancora codificati.

Parte V

ALLEGATI

LE QUERY DELLA MILLENIUM

QUERY ORIGINALE

[COMMENTO]

[SQL]

Select

p.cognome,

p.nome,

p.sesso,

(today()-p.datanasc)/365 as eta,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc ilike 'C09%')as aceinibitori_sartani,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc ilike 'C07%') as betabloccanti ,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and (t.atc ilike 'B01AA%' OR t.atc ilike 'B01AC%' OR t.atc ilike 'B01AE%' OR t.atc ilike 'B01AF%')) as antiaggreganti_piastrinici_TAO_NAO,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and (t.atc ilike 'C10AA%' OR t.atc ilike 'C10BA02%')) as statine,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc not like 'C10AA%' and t.atc not like 'C10BA02%' AND t.atc not like 'B01AA%' AND t.atc not like 'B01AC%' AND t.atc not like 'B01AE%' AND t.atc not like 'B01AF%' and t.atc not like 'C07%' and t.atc not like 'C09%') as Altre_Terapie_continuative,

(SELECT list(px1.problema) FROM v_problemi_attivi px1 where px1.codice =p.codice and problema not like 'Varie' and problema not like 'Procedure di prevenzione') as **Problemi**

```
FROM
v_pazienti p inner join v_problemi_attivi px on p.codice =px.codice
WHERE
(px.icd9 ilike '410%' OR px.icd9 ilike '411%' OR px.icd9 ilike '412%' OR
px.icd9 ilike '413%' OR px.icd9 ilike '414%' OR px.icd9 ilike 'V45.81%' OR
px.icd9 ilike 'V45.82%')
GROUP BY
p.cognome,
p.nome,
p.sesso,
p.codfiscale,
p.datanasc,
p.codice
ORDER BY
1,2
```

QUERY MODIF. 03

[COMMENTO]

[SQL]

Select

p.cognome,

p.nome,

p.sesso,

(today()-p.datanasc)/365 as eta,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc ilike 'C09%')as aceinibitori_sartani,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc ilike 'C07%') as betabloccanti ,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and (t.atc ilike 'B01AA%' OR t.atc ilike 'B01AC%' OR t.atc ilike 'B01AE%' OR t.atc ilike 'B01AF%')) as antiaggreganti_piastrinici_TAO_NAO,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and (t.atc ilike 'C10AA%' OR t.atc ilike 'C10BA02%')) as statine,

(SELECT list(t.atc_descr) FROM v_terapie t where t.codice =p.codice and **t.continuativo**='S' and t.datavisita > (today()-182) and t.atc not like 'C10AA%' and t.atc not like 'C10BA02%' AND t.atc not like 'B01AA%' AND t.atc not like 'B01AC%' AND t.atc not like 'B01AE%' AND t.atc not like 'B01AF%' and t.atc not like 'C07%' and t.atc not like 'C09%') as Altre_Terapie_continuative,

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl pyl on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(pyl.data_open) < '2000' and pyl.pb_status ='A') as **Problemi_prima_2000,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '1999' and year(py1.data_open) <'2002' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2000_2001,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2001' and year(py1.data_open) <'2003' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2002,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2002' and year(py1.data_open) <'2004' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2003,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2003' and year(py1.data_open) <'2006' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2004_2005,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2005' and year(py1.data_open) <'2008' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2006_2007,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2007' and year(py1.data_open) <'2010' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2008_2009,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2009' and year(py1.data_open) <'2013' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2010_2012,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2012' and year(py1.data_open) <'2014' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2013,**

(SELECT list(px1.pr_descr) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl py1 on px1.codice =py1.codice and px1.pb_code=py1.pb_code where px1.codice =p.codice and year(py1.data_open) > '2013' and year(py1.data_open) <'2015' and py1.pb_status ='A') as **Problemi_2014,**

```
(SELECT list(px1.pr_descr ) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl pyl
on px1.codice =pyl.codice and px1.pb_code=pyl.pb_code where px1.codice
=p.codice and year(pyl.data_open) > '2014' and year(pyl.data_open) <'2017'
and pyl.pb_status ='A') as Problemi_2015_2016,
```

```
(SELECT list(px1.pr_descr ) FROM cart_problemi px1 inner join cart_pazpbl pyl
on px1.codice =pyl.codice and px1.pb_code=pyl.pb_code where px1.codice
=p.codice and year(pyl.data_open) > '2016' and pyl.pb_status ='A') as
Problemi_dopo_2017
```

FROM

```
v_pazienti p inner join v_problemi_attivi px on p.codice =px.codice
```

WHERE

```
(px.icd9 ilike '410%' OR px.icd9 ilike '411%' OR px.icd9 ilike '412%' OR
px.icd9 ilike '413%' OR px.icd9 ilike '414%' OR px.icd9 ilike 'V45.81%' OR
px.icd9 ilike 'V45.82%')
```

GROUP BY

```
p.cognome,
```

```
p.nome,
```

```
p.sesso,
```

```
p.codfiscale,
```

```
p.datanasc,
```

```
p.codice
```

ORDER BY

```
1,2
```


L'INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)

B.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'infarto miocardico acuto con o senza sopraslivellamento ST (STEMI o non-STEMI) rappresenta una comune emergenza cardiologica ad alto impatto per quanto riguarda morbidità e mortalità. La gestione dell'infarto miocardico acuto è migliorata notevolmente negli ultimi tre decenni e continua a evolversi. [23]

B.1.1 *Definizione e tipi*

L'infarto miocardico acuto (IMA) è un evento di necrosi miocardica dovuto a una insulto ischemico; è classificato sulla base della presenza/assenza del sopraslivellamento del tratto ST all'ECG e poi ulteriormente classificato in 6 tipi: infarto dovuto ad aterotrombosi delle coronarie (tipo 1), infarto secondario ad un'eccessiva richiesta o ad una ridotta disponibilità di ossigeno a livello del tessuto miocardico (per esempio l'anemia, le aritmie, l'ipertensione o l'ipotensione) che non sia il risultato di aterotrombosi coronarica (tipo 2). infarto che provoca morte improvvisa senza la possibilità di effettuare l'analisi dei biomarker o della conferma ECG (tipo 3), infarto dovuto a interventi di rivascolarizzazione percutanea (tipo 4a), infarto dovuto a trombosi intra-stent coronarico (tipo 4b) e per ultimo infarto correlato a innesto di bypass aorto coronarico (tipo 5). [23]

B.1.2 *Epidemiologia*

Approssimativamente ogni 40 secondi in negli Stati Uniti un americano andrà incontro a infarto miocardico [24]. Le caratteristiche epidemiologiche dell'infarto miocardico acuto sono cambiate drasticamente negli ultimi tre o quattro decenni. Dal 1987 il tasso di incidenza aggiustato di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o malattia coronarica fatale negli Stati Uniti è diminuito del 4-5% ogni anno. Tuttavia si verificano ogni anno circa 580.000 primi episodi e 210.000 recidive di infarto miocardico acuto. Il peso globale di malattie cardiovascolari e infarto miocardico acuto si è spostato nei paesi a basso e medio reddito, dove si verificano oltre l'80% delle morti per malattie cardiovascolari in tutto il mondo. Tra 156.424 persone in 17 paesi seguiti per una media di 4,1 anni il peso del fattore rischio era direttamente correlato al reddito, con il più alto carico di fattori di rischio nei paesi ad alto reddito e carico più basso nei paesi a basso reddito. Tuttavia è stata osservata una relazione inversa tra il reddito e i tassi di incidenza dell'infarto miocardico acuto (1,92, 2,21 e 4,13 casi per 1000 persone/anno nei paesi ad alto, medio e basso reddito, rispettivamente). La mitigazione dell'elevato carico di fattori di rischio nei paesi a più alto reddito è stata attribuita a un maggiore uso di misure preventive e procedure di rivascolarizzazione [25].

B.1.2.1 *Prevalenza*

L'aggiornamento 2017 "*Heart Disease and Stroke Statistics*" dell'American Heart Association [26] ha riportato che 16,5 milioni di persone di età ≥ 20 anni negli Stati Uniti soffrono di una malattia coronarica (CHD), con una leggera prevalenza maschile (55%). La prevalenza segnalata aumenta con l'età sia per le donne che per gli uomini. Lo studio *Global Burden of Disease* del 2013 ha stimato che 17,3 milioni di decessi nel mondo nel 2013 riguardavano malattie cardiovascolari (CVD), un aumento del 41% dal 1990.

In un rapporto del 2009 che utilizzava i dati NHANES¹, la prevalenza di infarto miocardico è stata confrontata per sesso in individui di mezza età (da 35 a 54 anni) durante il periodo 1988-1994 e dal 1999 al 2004 [27]. Sebbene la prevalenza di infarto miocardico fosse significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne in entrambi i periodi di tempo (rispettivamente 2,5 rispetto a 0,7 e 2,2 rispetto a 1,0), vi erano tendenze verso una diminuzione negli uomini e un aumento delle donne.

I dati di NHANES (e di altri database) che si basano su infarto miocardico e angina segnalati da interviste sanitarie probabilmente sottostimano la reale prevalenza della CHD avanzata. Questo è probabile perché la malattia coronarica occlusiva avanzata spesso esiste con pochi sintomi o manifestazioni cliniche evidenti. L'ischemia silente, che si ritiene rappresenti il 75% di tutti gli episodi ischemici, può essere riportata alla luce mediante modifiche elettrocardiografiche (depressione del segmento ST) su un test da sforzo, registrazione elettrocardiografica 24 ore su 24 o elettrocardiogramma di routine (ECG).

B.1.2.2 *Incidenza*

I dati di 44 anni di follow-up nella coorte originale dello studio di Framingham hanno permesso di accertare l'incidenza di eventi coronarici iniziali tra cui infarto miocardico riconosciuto e clinicamente non riconosciuto, angina pectoris, angina instabile e morte improvvisa e non. Sono emerse le seguenti osservazioni [26]:

- Per le persone di 40 anni, il rischio per tutta la vita di sviluppare CHD è del 49% negli uomini e del 32% nelle donne. Per coloro che raggiungono i 70 anni di età, il rischio per la vita è del 35% negli uomini e del 24% nelle donne.
- Per gli eventi coronarici totali, l'incidenza aumenta rapidamente con l'età, con le donne in ritardo rispetto agli uomini di 10 anni. Per le manifestazioni più gravi della malattia coronarica, come l'infarto miocardico e la morte improv-

¹ National Health and Nutrition Examination Survey

Incidence of atherosclerotic cardiovascular events in the Framingham study*

Age	Cardiovascular disease, all types		Coronary disease	
	Men	Women	Men	Women
35 to 64	17	9	12	5
65 to 94	44	50	27	16

* Age-adjusted average annual incidence per 1000 persons free of the specified disease.

Tabella 16: Incidenza degli eventi cardiovascolari (studio di Framingham)

visa, le donne rimangono indietro rispetto agli uomini nell'incidenza di 20 anni, ma il rapporto tra i sessi per l'incidenza si restringe progressivamente con l'avanzare dell'età. L'incidenza tra 65 e 94 anni rispetto ai 35-64 anni è più che doppia negli uomini e tripla nelle donne.

- Nelle donne in premenopausa, manifestazioni gravi di malattia coronarica, come infarto miocardico e morte improvvisa, sono relativamente rare. Oltre la menopausa, l'incidenza e la gravità della malattia coronarica aumenta bruscamente, con tassi tre volte superiori a quelli delle donne della stessa età che rimangono in premenopausa.
- Sotto i 65 anni di età, l'incidenza annuale di tutti gli eventi coronarici negli uomini (12 su 1000) è maggiore di quella di tutti gli altri eventi cardiovascolari aterosclerotici combinati (7 su 1000); nelle donne, è uguale al tasso degli altri eventi (5 su 1000). Oltre i 65 anni sale a 27/1000 per gli uomini e 16/1000 per le donne.

B.1.2.3 *Dati per Italia*

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbidità nei paesi occidentali; è ormai noto come la loro incidenza aumenta con l'età e l'Italia è sicuramente un paese di longevi. Dati ISTAT relativi al 2001 indicano che più di 10 milioni di persone hanno più di 65 anni; la stima per il 2020 è che il 22.3% della popolazione avrà più di 65 anni con un 6% della popolazione con più

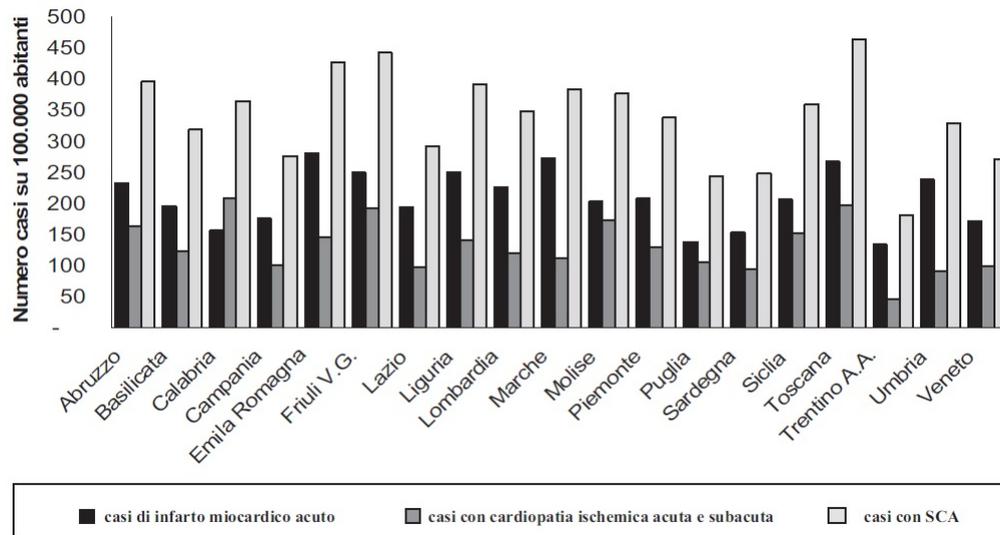


Figura 7: Distribuzione delle sindromi coronariche acute (SCA) per regione (2005).

di 80 anni. Quindi sicuramente la popolazione colpita da eventi cardiovascolari sarà sempre più ampia e una fetta consistente di pazienti sarà ultrasettantenne. La Tabella 17 nella pagina seguente riporta le principali caratteristiche epidemiologiche delle SCA in Italia. Si stima che in 1 anno oltre 135 000 individui siano colpiti da un evento coronarico e che di questi 45 000 siano eventi fatali. Secondo i dati provenienti dalle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) relative al periodo 2001-2005 i ricoveri in Italia per infarto miocardico nell'anno 2004 sono stati 125 000, di cui 102 867 sono stati eventi "infarto". In tale valutazione sono stati esclusi i falsi infarti (pazienti dimessi a domicilio entro 2 giorni dalla data di ammissione) e gli eventi "infarto" ripetuti nell'arco di 30 giorni dal ricovero indice. Tenendo conto che la mortalità preospedaliera per infarto è attorno al 30%, si può stimare che circa 44 000 pazienti con infarto siano deceduti prima dell'arrivo in ospedale. Il totale di infarti nel 2004 è stato quindi attorno a 147 000. La Figura 7 in questa pagina mostra la diversa distribuzione per regione delle SCA. [2]

	Dati amministrativi	Dati IN-ACS Outcome
N. ricoveri in 1 anno (2005)	158.381	-
Incidenza (2000)	227.3x100 000 uomini (età 25-84 anni) 97.9x100 000 donne (età 25-84 anni) 1.5% negli uomini, 0.4% nelle donne	-
Prevalenza infarto miocardico		-
Età media (anni)	-	67 ± 13
Sesso (M/F) (%)	64/36	70/30
Diagnosi di SCA NSTEMI/STEMI (%)	61.1/38.9 (2005)	60/40 (2005-2008)
Ricoveri in cardiologia (%)	85 (SCA NSTEMI), 81 (SCA STEMI)	97.5
Durata della degenza (giorni)	7.3 (valore medio)	6 (valore mediano)
Mortalità ospedaliera (%)		
SCA totali	-	2.9
STEMI	15	4.6
SCA NSTEMI	3-4	1.8
Mortalità a 30 giorni (%)		
SCA totali	-	4.2
STEMI	-	5.9
SCA NSTEMI	-	3
Mortalità a 6 mesi (%)		-
SCA totali	-	
SCA STEMI	17	
SCA NSTEMI	7	
Mortalità a 1 anno (%)		
SCA totali	-	9.4
SCA STEMI	-	10.8
SCA NSTEMI	-	8.4
Reinfarto a 12 mesi (%)		
SCA totali	-	5.3
SCA STEMI	-	5.4
SCA NSTEMI	-	5.3

NSTEMI = senza sopraslivellamento del tratto ST; SCA = sindrome coronarica acuta; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Tabella 17: Principali dati epidemiologici delle sindromi coronariche acute in Italia.

LA TERAPIA DI PREVENZIONE SECONDARIA PER LA CARDIOPATIA ISCHEMICA: QUAL'É IL RAZIONALE?

C.1 LE QUATTRO CLASSI DI FARMACI

C.1.1 ACE inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB)

Secondo le linee guida dell'AHA/ACCF¹ riguardo la prevenzione secondaria e riduzione del rischio in pazienti con patologia coronarica o altri tipi di patologia aterosclerotica (ultimo update 2011) bisognerebbe somministrare una terapia a base di ACE inibitori (si veda Tabella 18 nella pagina seguente) a tutti i pazienti con ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$) e a quelli con ipertensione, diabete o malattia renale cronica, salvo controindicazioni (Livello di Evidenza: A); con un livello di evidenza inferiore indicano la ragionevolezza di utilizzarli anche in tutti gli altri pazienti (Livello di Evidenza: B).

C.1.1.1 Meccanismo d'azione

RIDUZIONE DEGLI EPISODI RICORRENTI DI INFARTO MIOCARDICO E ISCHEMIA Oltre agli effetti già molto noti come il contrasto del rimodellamento cardiaco, gli ACE inibitori sembrerebbero ridurre l'incidenza di infarto miocardico ricorrente. Ad esempio, lo studio *Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)* di 2231 pazienti ha rilevato che il captopril fosse associato a una riduzione significativa del infarto miocardico ricorrente del 25%. Questo beneficio era stato osservato in tutti

¹ American Heart Association/American College of Cardiology Foundation

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers

ACE inhibitors	<p>Class I</p> <p>1. ACE inhibitors should be started and continued indefinitely in all patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and in those with hypertension, diabetes, or chronic kidney disease, unless contraindicated.^{124,125} (Level of Evidence: A)</p> <p>Class IIa</p> <p>1. It is reasonable to use ACE inhibitors in all other patients.¹²⁶ (Level of Evidence: B)</p>
ARBs	<p>Class I</p> <p>1. The use of ARBs is recommended in patients who have heart failure or who have had a myocardial infarction with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and who are ACE-inhibitor intolerant.¹³⁰⁻¹³² (Level of Evidence: A)</p> <p>Class IIa</p> <p>1. It is reasonable to use ARBs in other patients who are ACE-inhibitor intolerant.¹³³ (Level of Evidence: B)</p> <p>Class IIb</p> <p>1. The use of ARBs in combination with an ACE inhibitor is not well established in those with systolic heart failure.^{132,134} (Level of Evidence: A)</p>
Aldosterone blockade	<p>Class I</p> <p>1. Use of aldosterone blockade in post-myocardial infarction patients without significant renal dysfunction# or hyperkalemia** is recommended in patients who are already receiving therapeutic doses of an ACE inhibitor and β-blocker, who have a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$, and who have either diabetes or heart failure.^{136,137} (Level of Evidence: A)</p>

Tabella 18: Linee guida dell'AHA/ACCF: ACE inibitori, ARBs e antagonisti dell'aldosterone

i gruppi di pazienti, compresi quelli che hanno ricevuto altre terapie aggiuntive come la fibrinolisi, l'aspirina e / o i beta-bloccanti [28].

La riduzione del infarto miocardico ricorrente suggerisce che la terapia con ACE-inibitori abbia benefici al di fuori della riduzione del postcarico. Come ciò possa accadere non è noto.

C.1.1.2 Durata della terapia

I benefici della terapia a lungo termine con un ACE-inibitore o ARB sono stati dimostrati per i pazienti con un'indicazione specifica per tale terapia, come insufficienza cardiaca, diabete, malattia vascolare, ipertensione o malattia renale cronica.

Si consiglia il trattamento "life-long" a tutti i pazienti ad alto rischio dopo un infarto miocardico. Questo approccio è coerente con quello fornito dalle linee guida dell'American College of Cardiology / American Heart Association. In quei pazienti a basso rischio (una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra, fattori di rischio cardiovascolare ben controllati) i benefici della terapia a lungo termine devono essere valutati rispetto ai potenziali oneri.

β-Blockers	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-Blocker therapy should be used in all patients with left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction $\leq 40\%$) with heart failure or prior myocardial infarction, unless contraindicated. (Use should be limited to carvedilol, metoprolol succinate, or bisoprolol, which have been shown to reduce mortality.)^{138,140,141} (Level of Evidence: A) 2. β-Blocker therapy should be started and continued for 3 years in all patients with normal left ventricular function who have had myocardial infarction or ACS.^{139,142,143} (Level of Evidence: B) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. It is reasonable to continue β-blockers beyond 3 years as chronic therapy in all patients with normal left ventricular function who have had myocardial infarction or ACS.^{139,142,143} (Level of Evidence: B) 2. It is reasonable to give β-blocker therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction $\leq 40\%$) without heart failure or prior myocardial infarction. (Level of Evidence: C) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-Blockers may be considered as chronic therapy for all other patients with coronary or other vascular disease. (Level of Evidence: C)
------------------------------------	---

Tabella 19: Linee guida dell'AHA/ACCF: beta-bloccanti

c.1.2 Beta - bloccanti

Oltre al controllo dell'angina pectoris i beta-bloccanti influiscono positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico [29]. Mentre é noto che tutti questi pazienti devono ricevere una terapia beta-bloccante a lungo termine, la durata, la dose e l'agente ottimali non sono noti. Viene raccomandato l'uso di un beta-bloccante a lunga durata d'azione, una volta al giorno, per migliorare l'aderenza al trattamento.

Secondo le linee guida dell'AHA/ACCF (si veda Tabella 19) una terapia a base di beta-bloccanti dovrebbe essere somministrata a tutti quei pazienti con ridotta frazione di eiezione con insufficienza cardiaca o con precedente infarto miocardico (Livello di Evidenza: A). Per quanto riguarda la durata del trattamento per i pazienti infartuati con normale frazione di eiezione ventricolare sinistra viene consigliato di continuare per 3 anni dall'evento acuto (Livello di Evidenza: B), contro i 12 mesi consigliati dalle linee guida del NICE [3]).

c.1.2.1 Meccanismo di azione

Molteplici sono i benefici portati dai beta-bloccanti nei pazienti cardiopatici ischemici, tra i quali la diminuzione della domanda di ossigeno del miocardio attraverso l'abbassamento della frequenza cardiaca, del post-carico e della contrattilità, la diminuzione del rischio di fibrillazione ventricolare, diminuzione del rimodellamen-

to, aumento del tempo di diastole con il conseguente aumento della perfusione coronarica, ecc. Per ulteriori approfondimenti si veda l'articolo "*Acute myocardial infarction: Role of beta blocker therapy*", *uptodate*, ultimo aggiornamento luglio 2017.

C.1.2.2 *Durata della terapia*

La durata ottimale della terapia con beta-bloccanti dopo infarto miocardico non è nota. Si ritiene che l'evidenza supporti l'uso di beta-bloccanti nei pazienti con infarto miocardico per un periodo di tre anni. Le prove a sostegno di una durata più lunga o di una terapia tempo indefinito sono limitate. Sugeriamo di farlo in pazienti con caratteristiche ad alto rischio alla presentazione come shock cardiogeno, insufficienza cardiaca o malattia renale cronica. Per i pazienti senza queste caratteristiche ad alto rischio, si suggerisce agli operatori di discutere i potenziali benefici e i rischi della terapia a lungo termine con i pazienti e farli partecipare al processo decisionale. Gli Outcome includevano mortalità per tutte le cause e cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale.

C.1.2.3 *Agente specifico*

Per la somministrazione a lungo termine, si ritiene che il beneficio dei beta-bloccanti sia un effetto di classe e che gli agenti da preferire siano quelli senza attività simpaticomimetica intrinseca.

C.1.2.4 *Una recente review mette in discussione l'utilità della terapia beta-bloccante a lungo termine nell'era post-riperfusionemiocardica nei pazienti senza disfunzione sistolica*

(author?) 2018 [10] insieme al collega Barry AR in una recente review metterebbero in discussione l'effettiva utilità nella prevenzione secondaria per la cardiopatia ischemica di una terapia a lungo termine con i beta-bloccanti. La review aveva come obiettivo di valutare l'evidenza di una terapia beta-bloccante a lungo termine

(≥ 1 anno) in pazienti post-infarto senza disfunzione ventricolare sinistra nell'era di ri-perfusione.

c.1.3 *Antiaggreganti, TAO, NAO*

Le linee guida dell'AHA/ACCF (si veda Tabella [20 nella pagina seguente](#)) indicano che una dose giornaliera di Aspirina 75–162 mg é raccomandata in tutti i pazienti con patologia coronarica, salvo controindicazioni (Livello di evidenza: A) e che sia da preferire alla terapia anticoagulante nel trattamento dei pazienti con aterosclerosi. (Livello di evidenza: A). In caso di indicazioni concomitanti, come fibrillazione atriale, protesi valvolare cardiaca, presenza di trombo nelle auricole o patologia tromboembolica venosa, la terapia anticoagulante va somministrata in aggiunta all'aspirina a basse dosi (75–81 mg / die) (Livello di evidenza: A).

c.1.3.1 *Meccanismo d'azione*

Sebbene siano stati proposti altri meccanismi (ad esempio, un effetto anti-infiammatorio), l'effetto antiaggregante sembra sufficiente a spiegare i benefici statisticamente significativi e clinicamente rilevanti dell'aspirina nella patologia cardiovascolare.

c.1.3.2 *Alternative all'aspirina*

Diversi studi randomizzati di prevenzione secondaria hanno confrontato l'aspirina con clopidogrel o con ticlopidina. Alcuni studi dimostrerebbero una qualche superiorità del clopidogrel rispetto all'aspirina per quanto riguarda la prevenzione di ictus, infarto miocardico e malattia vascolare in 19.185 pazienti con ictus recente, infarto miocardico o malattia delle arterie periferiche (tasso di eventi annuali 5,3 contro 5,8%), dimostrando inoltre incidenza minore di emorragie gastrointestinali. Si veda per approfondimenti l'articolo "*Aspirin for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease*", *uptodate*, ultimo aggiornamento febbraio 2017.

Antiplatelet agents/anticoagulants	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirin 75–162 mg daily is recommended in all patients with coronary artery disease unless contraindicated.^{64,81,82,116} (Level of Evidence: A) <ul style="list-style-type: none"> ● Clopidogrel 75 mg daily is recommended as an alternative for patients who are intolerant of or allergic to aspirin.¹¹⁷ (Level of Evidence: B) 2. A P2Y₁₂ receptor antagonist in combination with aspirin is indicated in patients after ACS or PCI with stent placement.^{83–85} (Level of Evidence: A) <ul style="list-style-type: none"> ● For patients receiving a bare-metal stent or drug-eluting stent during PCI for ACS, clopidogrel 75 mg daily, prasugrel 10 mg daily, or ticagrelor 90 mg twice daily should be given for at least 12 months.^{84,86,113,114} (Level of Evidence: A) 3. For patients undergoing coronary artery bypass grafting, aspirin should be started within 6 hours after surgery to reduce saphenous vein graft closure. Dosing regimens ranging from 100 to 325 mg daily for 1 year appear to be efficacious.^{87–90} (Level of Evidence: A) 4. In patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who have had ischemic stroke or TIA, treatment with aspirin alone (75–325 mg daily), clopidogrel alone (75 mg daily), or the combination of aspirin plus extended-release dipyridamole (25 mg and 200 mg twice daily, respectively) should be started and continued.^{91,104,116} (Level of Evidence: A) 5. For patients with symptomatic atherosclerotic peripheral artery disease of the lower extremity, antiplatelet therapy with aspirin (75–325 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily) should be started and continued.^{92,107,116,117} (Level of Evidence: A) 6. Antiplatelet therapy is recommended in preference to anticoagulant therapy with warfarin or other vitamin K antagonists to treat patients with atherosclerosis.^{93,94,105,110} (Level of Evidence: A) <ul style="list-style-type: none"> ● If there is a compelling indication for anticoagulant therapy, such as atrial fibrillation, prosthetic heart valve, left ventricular thrombus, or concomitant venous thromboembolic disease, warfarin should be administered.^{95,99–102} (Level of Evidence: A) (NOTE: Patients receiving low dose aspirin for atherosclerosis should continue to receive it.) ● For patients requiring warfarin, therapy should be administered to achieve the recommended INR for the specific condition.^{81,96} (Level of Evidence: B) ● Use of warfarin in conjunction with aspirin and/or clopidogrel is associated with increased risk of bleeding and should be monitored closely.^{97,98,110} (Level of Evidence: A) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. If the risk of morbidity from bleeding outweighs the anticipated benefit afforded by thienopyridine therapy after stent implantation, earlier discontinuation (eg, <12 months) is reasonable. (Level of Evidence: C) (Note: the risk for serious cardiovascular events because of early discontinuation of thienopyridines is greater for patients with drug-eluting stents than those with bare-metal stents.) 2. After PCI, it is reasonable to use 81 mg of aspirin per day in preference to higher maintenance doses.^{84,85,118–122} (Level of Evidence: B) 3. For patients undergoing coronary artery bypass grafting, clopidogrel (75 mg daily) is a reasonable alternative in patients who are intolerant of or allergic to aspirin. (Level of Evidence: C) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The benefits of aspirin in patients with asymptomatic peripheral artery disease of the lower extremities are not well established.^{108,109} (Level of Evidence: B) 2. Combination therapy with both aspirin 75 to 162 mg daily and clopidogrel 75 mg daily may be considered in patients with stable coronary artery disease.¹¹² (Level of Evidence: B)
---	--

Tabella 20: Linee guida dell'AHA/ACCF: antiaggreganti e anticoagulanti

Tabella: Somiglianze e differenze nella terapia farmacologica tra il documento 2011 ESC-EAS Management of Dyslipidaemias Guidelines e quello 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk

	EAS/ESC	AHA/ACC
Prevenzione secondaria	Target c-LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L) o almeno una riduzione del 50%. Se il target non può essere raggiunto con la statina, può essere considerata una combinazione di farmaci.	Terapia intensiva con statine. Se non si raggiunge una riduzione del 50%, può essere considerata una combinazione di farmaci.
Intolleranza alle statine in prevenzione secondaria	Ridurre la dose di statina, considerare la terapia di combinazione.	Statina a dose bassa o moderata, considerare la terapia di combinazione.

Tabella 21: Confronto tra linee guida Europee e Americane: statine

C.1.3.3 Anticoagulanti orali

Riguardo l'uso della terapia anticoagulante in pazienti con patologia coronarica che ne venissero a ricevere l'indicazione (trattasi nella maggior parte dei casi di pazienti con fibrillazione atriale e che hanno ricevuto o meno uno *stent*, per i quali si dovrà scegliere tra doppia/tripla terapia antitrombotica) si dovrà valutare di volta in volta in base al rischio di andare incontro a successiva evento trombotico o al quello di emorragia. Per approfondimenti di veda l'articolo "*Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy*", *uptodate*, ultimo aggiornamento maggio 2018.

C.1.4 Statine

Le linee guida dell'AHA/ACCF con l'ultimo aggiornamento 2013 riguardante il trattamento ipocolesterolemizzante per ridurre il rischio cardiovascolare raccomandano che a tutti gli adulti con precedenti eventi occlusivi vengano prescritte dosi di una statina ad elevata potenza, indipendentemente dal dal livello LDL (si veda Tabella 21).

C.1.4.1 *Meccanismo d'azione*

I meccanismi con cui la terapia ipolipemizzante (in particolare con le statine) sia benefica non sono spiegati unicamente dalla diminuzione della concentrazione sierica di lipoproteine a bassa densità (LDL) dopo il trattamento. Giocano un ruolo infatti anche la regressione dell'aterosclerosi, la stabilizzazione della placca, la riduzione dell'infiammazione e altri fattori che chi volesse potrebbe approfondire riferendosi all'articolo "*Mechanisms of benefit of lipid-lowering drugs in patients with coronary heart disease*", *uptodate*, ultimo aggiornamento 2018.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Allenaza italiana per le malattie cardio-cerebro vascolari. Documento di strategia. *Ministero della Salute*, maggio 2017.
- [2] Perugini E., Maggioni A. P., Boccanelli A. e Di Pasquale G. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 10(11):718–29, ottobre 2010.
- [3] Jones K, Saxon L, Cunningham W, Adams P; Guideline Development Group. Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of updated nice guidance. *The British Medical Journal*, 347, novembre 2013.
- [4] Fox KA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 110(10):1202–8, settembre 2004.
- [5] Stenestrand U e Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *Journal of the American Medical Association*, 4(285):430–6, gennaio 2001.
- [6] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*, 324(7329):71–86, gennaio 2002.
- [7] Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R et al. 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. *Archives of Internal Medicine*, 135(16):2194–204, novembre 2008.
- [8] Lindahl B, Baron T, Erlinge D et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*, 168(20):1481–9, aprile 2017.
- [9] Du L, Cheng Z, Zhang Y et al. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(9):962–970, giugno 2017.
- [10] Hong J e Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy*, 38(5):546–554, maggio 2018.
- [11] Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Canadian Journal of Cardiology*, 22(5):399–40, aprile 2006.
- [12] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 155(4):772–9, aprile 2008.
- [13] Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *The American Journal of Medicine*, 126(4):357.e7–357.e27, aprile 2013.
- [14] Greco C, Bovenzi FM, Berti S et al. Documento anmco/gicr-iacpr/gise. la organizzazione della assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 15(1 Suppl. 1):3S–27S, 2014.

- [15] Chen HJ, Saczynski JS, Lapane KL et al. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Heart Lung*, 44(4):299–308, agosto 2015.
- [16] Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T et al. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*, 104(15):1238–43, agosto 2018.
- [17] Xavier D, Gupta R, Kamath D et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes Endocrinology*, 4(3):244–253, marzo 2016.
- [18] X report. *Health Search*, 2017.
- [19] Dalal J, Low LP, Van Phuoc D et al. The use of medications in the secondary prevention of coronary artery disease in the Asian region. *Current Medical Research and Opinion*, 31(3):423–33, marzo 2015.
- [20] Jankowski P, Czarnecka D, Wolfshaut-Wolak R et al. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiology Journal*, 22(2):219–26, 2015.
- [21] Meurice T, Tricot O, Lemesle G et al. Prevalence and correlates of non-optimal secondary medical prevention in patients with stable coronary artery disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(6-7):340–6, giugno-luglio 2015.
- [22] Jia JJ, Dong PS, Du LJ et al. Impact of physician-coordinated intensive follow-up on long-term medical costs in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiologica Sinica*, 33(2):173–181, 2017.
- [23] Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 376(21):2053–206, maggio 2017.

- [24] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update. *Circulation*, 135(10):e146–e603, marzo 2017.
- [25] Yusuf S, Rangarajan S, Teo K et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *The New England Journal of Medicine*, 371(9):818–27, agosto 2014.
- [26] Wilson WFP e Douglas PS. Epidemiology of coronary heart disease. *UpToDate*, last update aprile 2017.
- [27] Towfighi A, Zheng L e Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Archives of Internal Medicine*, 169(19):1762–6, ottobre 2009.
- [28] Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(2):229, febbraio 1997.
- [29] Freemantle N, Cleland J, Young P et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *The British Medical Journal*, 318(7200):1730–7, giugno 1999.