

RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA NELLA MALATTIA MULTIVASALE

F. Fattirolli, A. Pratesi, R. Barucci, S. Venturini

**Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi di Firenze,
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze.**

Questa rassegna affronta il tema del trattamento farmacologico nella fase post-acuta e cronica delle Sindromi Coronariche Acute (SCA), con un particolare riferimento alle situazioni di maggiore complessità sulla base del profilo di rischio del paziente. Verranno quindi analizzati gli attuali trattamenti farmacologici che rappresentano i riferimenti abituali della terapia dell'Infarto Miocardico (IM) sia nella fase post-acuta che cronica, con particolare attenzione a quanto indicato nelle Linee Guida (LG) e ad alcune discordanze tra ciò che è contenuto in esse, a quello che indicano i trial più recenti e a quanto applicato nella pratica clinica corrente nel nostro Paese.

La prognosi dopo infarto

I pazienti reduci da una SCA rimangono a rischio di eventi: in una sotto analisi del registro GRACE la mortalità totale a 5 anni dopo SCA è stata di quasi il 20%, quella cardiovascolare del 13%, mentre l'incidenza di nuovi IM, ictus e interventi di rivascularizzazione rispettivamente del 9%, 8% e 17%¹. Per quanto riguarda l'angina stabile, si stima dai trial una mortalità annuale compresa tra 1 e 2.5%², e un tasso di eventi coronarici tra lo 0.6% e il 2.7%^{3,4}. I dati del mondo reale sono più pessimistici se riportati al lungo periodo: nel Primary Prevention Study, la sopravvivenza dei pazienti con pregresso IM o angina stabile è stata rispettivamente del 34 e del 53%⁵. La prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica varia comunque considerevolmente in base alle caratteristiche anatomiche, cliniche e funzionali basali ed agli interventi terapeutici ricevuti. Dopo SCA, si possono sinteticamente individuare due categorie di soggetti: il paziente ad elevato rischio di insufficienza cardiaca/scompenso, con una sfavorevole evoluzione già presente dalla fase immediatamente post-acuta o che si realizza nei mesi immediatamente successivi,

secondaria al rimodellamento sfavorevole; il paziente a rischio elevato di nuovi eventi trombotici, siano essi ischemici o recidive di necrosi. Esistono da tempo alcuni parametri angiografici associati ad un aumentato rischio di recidive ischemiche quali il numero dei vasi coronarici interessati da stenosi significative o la presenza di rivascularizzazione incompleta. Recentemente è stato messo a punto il SYNTAX score, che caratterizza l'anatomia coronarica sulla base di criteri che includono il numero, la localizzazione e la complessità delle lesioni coronariche, ottenendo un punteggio per ogni lesione e un punteggio totale per paziente. Questa modalità ha determinato un importante progresso nella definizione dello stato anatomico delle coronarie, con il limite di non considerare variabili cliniche di rilievo quali la frazione d'eiezione, l'insufficienza renale, la broncopneumopatia cronica ostruttiva o la vitalità di un territorio rifornito da un vaso occluso. La combinazione di più indicatori di rischio prognostico è stata verificata nello studio ARTS-II e nel trial ACUITY, portando alla conclusione che gli score che associano parametri clinici ed angiografici sono lo strumento più efficace per predire la prognosi, e che l'elevato rischio cardiovascolare residuo è rappresentato dalla presenza di diabete mellito, insufficienza renale, arteriopatía periferica, storia di angina o IM pregresso e presenza di malattia multivasale (specie se sottoposta a rivascularizzazione incompleta, o con mancata rivascularizzazione/riperfusiones).

Terapia dell'infarto con malattia multivasale nelle Linee Guida

Nelle LG della European Society of Cardiology (ESC) sull'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) 2015⁶ sono raccomandati, dopo la fase acuta, gli interventi che hanno mostrato avere un impatto a lungo termine sugli outcomes: modificazione dello stile di vita (alimentazione salutare, esercizio fisico regolare, cessazione del fumo) e la terapia medica ottimale. Con raccomandazione IA per statine ad alta efficacia/dosaggio, ACE-inibitore/sartano in diabete, disfunzione sistolica o ipertensione, beta-bloccanti con l'indicazione assoluta in pazienti con frazione d'eiezione <40%; questa terapia tuttavia non è stata valutata in Trial Clinici Randomizzati (RCT) dopo NSTEMI senza disfunzione sistolica.

Nelle LG NSTEMI dell'American Heart Association (AHA) 2014⁷ è ribadita l'esigenza del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. L'utilizzo dei beta-bloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca (metoprololo succinato, bisoprololo, carvedilolo) ha indicazione assoluta dopo NSTEMI con ridotta frazione d'eiezione dopo stabilizzazione clinica in assenza di controindicazioni in quanto diminuiscono ischemia miocardica, rischio di recidiva e di aritmie. L'utilizzo dei calcio-antagonisti non diidropiridinici è indicato in pazienti con ricorrenti episodi anginosi se presenti controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti in assenza di disfunzione ventricolare significativa. Il verapamil e il diltazem, infatti, diminuiscono le recidive di IM in pazienti senza disfunzione ventricolare in alcuni, ma non in tutti gli studi. L'ACE-inibitore e gli antiandosteronici mantengono le indicazioni abituali; come indicazione di livello IIB, gli ACE-inibitori sono indicati in tutti i pazienti con malattia aterosclerotica polidistrettuale; come antianginosi di seconda linea, per il controllo dei sintomi, sono indicati nitrati e ranolazina.

Le LG AHA dell'infarto miocardico con ST sopraslivellato (STEMI) 2013⁸ non si discostano dalle precedenti per quanto riguarda beta-bloccanti, ACE-inibitori, antialdosteronici e statina, mentre non sono citati i calcio-antagonisti. Viene ribadita con indicazione IA la somministrazione dell'ACE-inibitore per l'IM a sede anteriore, indicazione di livello IIB è l'estensione dell'ACE-inibitore a tutti i pazienti dopo STEMI in assenza di controindicazioni.

Aspetto trasversale alle diverse LG è l'indicazione, per i pazienti a più elevato profilo di rischio, di effettuare un programma di Riabilitazione Cardiologica per incrementare l'aderenza al trattamento impostato ed esercitare un adeguato controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Nelle LG sia AHA che ESC, non emergono quindi indicazioni specifiche sul trattamento del paziente con malattia multivaso.

Terapia farmacologica dell'infarto miocardico in fase post-acuta e cronica

Antiaggreganti e ipocolesterolemizzanti

Le maggiori evidenze sull'efficacia in termini prognostici dei trattamenti dopo IM, nel breve e nel lungo termine, appartengono alla duplice antiaggregazione ed alla terapia ipocolesterolemizzante. La scelta delle molecole, la durata dei trattamenti, quando sono indicate le diverse associazioni, i target da raggiungere per il colesterolo LDL, sono tra i temi di maggiore attualità che vengono ampiamente sviluppati in altre parti di questo volume ed ai quali si rimanda.

Beta-bloccanti

Una delle maggiori – e controverse – novità introdotte dalle LG ESC 2013 sulla cardiopatia ischemica cronica stabile², è stata sicuramente l'uscita di scena dei beta-bloccanti tra i farmaci con effetto sul miglioramento della prognosi. Nella precedente edizione del 2006 erano considerati farmaci di classe IA dopo IM e nello scompenso cardiaco “per la terapia farmacologica volta al miglioramento della prognosi in pazienti con angina stabile”. Per quanto i beta-bloccanti migliorino la capacità di esercizio e riducano il numero di episodi ischemici sia sintomatici che silenti, oggi vengono indicati, con classe di raccomandazione IIaC, solo per quei pazienti che abbiano documentazione di ischemia maggiore al 10%. In un recente aggiornamento delle LG AHA sulla cardiopatia ischemica cronica⁹ sono invece raccomandati in classe IB nel post IM per 3 anni dall'evento, passando a raccomandazione di classe IIB evidenza C, nel lungo termine, come confermato anche in un recente studio¹⁰. La perdita di evidenza nella cardiopatia ischemica cronica è successiva alla pubblicazione di metanalisi e analisi di registro che hanno dimostrato come i beta-bloccanti non avessero avuto effetto nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia ischemica nota senza disfunzione ventricolare sinistra. Nel REACH Registry¹¹, su 44.708 pazienti, divisi in 3 gruppi (solo fattori di rischio cardiovascolare, pregresso IM, coronaropatici senza storia di IM) in un follow-up medio di 44 mesi, chi assumeva beta-bloccanti non aveva una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale o stroke non fatali) in nessuno dei tre sottogruppi. Questo registro aveva però il limite estremamente rilevante di non for-

nire informazioni sul tipo di molecola e dosaggio utilizzato né sulla funzione ventricolare dei soggetti arruolati. A tutt'oggi i dati restano molto discordanti: in oltre quattromila pazienti con cardiopatia ischemica, con un equivalente controllo dei fattori di rischio, ad un follow-up di 2 anni la mortalità per cause cardiovascolari era significativamente ridotta nei pazienti che assumevano beta-bloccanti¹², mentre una metanalisi che ha confrontato trials eseguiti prima e dopo l'avvento della riperfusione coronarica, ha concluso che, nell'era post-riperfusione, i beta-bloccanti riducono il rischio di reinfarto e l'angina post-infartuale, ma senza impatto sulla mortalità e con un maggior rischio di scompenso cardiaco e shock cardiogeno¹³. Sia nelle LG AHA che ESC, si concorda comunque sull'utilizzo dei beta-bloccanti già durante il ricovero ospedaliero, in quanto un loro impiego precoce ha dimostrato di ridurre ischemia, reinfarto e aritmie ventricolari complesse; le LG AHA indicano un inizio nelle prime 24 ore se non coesistono chiare controindicazioni; infatti, sulla base dei risultati del COMMIT/CCS-2¹⁴, i beta-bloccanti vanno introdotti più tardivamente nei pazienti che abbiano una disfunzione acuta o siano ipotesici o a rischio di sviluppare shock cardiogeno, nei quali è dimostrato un aumento della mortalità. A supporto indiretto della validità terapeutica dei beta-bloccanti, è dimostrato il valore prognostico favorevole di una bassa Frequenza Cardiaca (FC) a riposo: già nel 2005 era stato dimostrato, in un'ampia coorte di pazienti, che la mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause in un follow-up medio di 14.7 anni, cresceva al crescere della FC, e che avere una FC a riposo minore o uguale di 62 bpm riduceva in maniera indipendente la mortalità¹⁵. Allo stesso modo, estrapolando i dati da 21 trials clinici tramite una meta-regressione, è stato dimostrato che per ogni riduzione di 10 battiti della FC a riposo, si ottiene una riduzione del 20% del rischio relativo di mortalità per tutte le cause, del 30% di mortalità per cause cardiovascolari, del 39% di morte improvvisa e del 21% di infarto miocardico non fatale (tab. I)¹⁶.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti non diidropiridinici, quali verapamil e diltiazem, tramite il loro effetto sulla FC, sono risultati efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nel post-IM in pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra. Nelle LG viene sottolineato che è efficace anche la somministrazione - in monoterapia o in associazione ai beta-bloccanti - dei calcio-antagonisti diidropiridinici¹⁷: tra questi, le molecole più studiate sono amlodipina e nifedipina a rilascio prolungato, anche se felodipina, lacidipina e lercanidipina sono considerati equiparabili. Quando combinati ai beta-bloccanti, i calcio-antagonisti diidropiridinici hanno dimostrato un aumento della tolleranza allo sforzo e una tendenza ad una minore frequenza di eventi cardiovascolari¹⁸. Tuttavia, questi farmaci sono stati valutati in studi non recenti e in genere non sono stati confrontati con i beta-bloccanti, per cui il loro utilizzo nella pratica clinica è molto ridotto e limitato a pazienti con controindicazioni assolute ai beta-bloccanti, quali la broncopneumopatia cronica con broncocostrizione reversibile. Non vi sono neppure solide prove (le poche sono datate agli inizi degli anni 2000) che l'associazione dei calcio-antagonisti ai beta-bloccanti consenta di ottenere un significativo vantaggio in termini di controllo dei sintomi, rendendo di fatto debole l'indicazione delle stesse LG ESC 2013 sul trattamento della cardiopatia ischemica cronica sintomatica.

Tabella I - I Beta-bloccanti nelle Linee Guida Internazionali.

	<i>STEMI</i>	<i>NSTEMI-UA</i>	<i>CAD stabile</i>
American Heart Association/American College of Cardiology	Intraprendere nelle prime 24 ore dall'IMA se non controindicati (vedi testo) <i>Classe I evidenza B</i>	Come per STEMI <i>Classe I evidenza A</i>	Dopo IMA proseguire per 3 anni se FE normale <i>Classe I evidenza B</i> Dopo IMA se FE normale in cronico <i>Classe IIb evidenza C</i> Se FE <40% in cronico <i>Classe I evidenza A</i> Come terapia sintomatica <i>Classe I evidenza A</i>
European Society of Cardiology	Intraprendere durante il ricovero per IMA se non controindicati (vedi testo) e proseguire <i>Classe IIA evidenza B</i> Se FE <40% intraprendere appena possibile e proseguire in cronico <i>Classe I evidenza A</i>	Intraprendere durante il ricovero per IMA e proseguire in cronico <i>Classe I evidenza B</i> Controindicati in angina vasospastica <i>Classe IIA evidenza B</i>	<i>Classe I evidenza A</i> Angina microvascolare <i>Classe I evidenza B</i> Come terapia sintomatica <i>Classe I evidenza A</i> Non compaiono in prevenzione secondaria

ACE/ARB

Gli ACE-inibitori hanno evidenza di efficacia nel post-IM, in termini di riduzione della mortalità e della prevenzione di eventi aggregati. Tale dato deriva dagli studi ormai storici condotti su pazienti con IM e disfunzione sistolica ventricolare sinistra o scompenso conclamato, che hanno validato l'utilizzo delle diverse molecole: captopril (SAVE), ramipril (AIRE), trandolapril (TRACE), zofenopril (SMILE) e dimostrato come l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sia efficace per la prevenzione del rimodellamento post-infartuale (SOLVD). Il PREAMI, che includeva pazienti anziani post-IM in terapia ottimizzata, aveva inoltre dimostrato che il rimodellamento ventricolare sinistro si sviluppa anche in pazienti con normale funzione ventricolare sinistra ed IM di piccola estensione, ma soprattutto che il trattamento con perindopril era in grado di prevenire la progressione del rimodellamento. L'evidenza che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II siano di efficacia non inferiore rispetto agli ACE-inibitori nel ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare dopo IMA deriva dallo studio VALIANT, condotto in pazienti con IM complicato da scompenso o disfunzione sistolica; non tutti i trial clinici hanno tuttavia dimostrato che gli ACE-inibitori riducono gli eventi fatali e non fatali anche nei pazienti con aterosclerosi e funzione ventricolare sinistra preservata.

Nitrati

Le varie formulazioni di nitrati risultano largamente utilizzate nella pratica clinica dopo IM anche in assenza di sintomi: le citate LG ESC sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica affermano tuttavia che l'utilizzo routinario dei nitrati a lunga durata d'azione debba essere rivalutato criticamente in ogni paziente. Oltre al noto fenomeno della tolleranza, che rende necessario un intervallo "nitrate-free" per il mantenimento dell'efficacia terapeutica, sempre maggiori evidenze sono emerse riguardo alla relazione tra utilizzo dei nitrati a lunga durata d'azione e disfunzione endoteliale. Circa quindici anni fa era stato osservato un aumento del rischio di peggiore prognosi dopo SCA in pazienti che assumevano cronicamente i nitrati a lunga durata d'azione¹⁸. Negli anni seguenti sono stati pubblicati numerosi studi contenenti evidenze sulla capacità dell'Isosorbide-5-MonoNitrate (I5MN) di causare disfunzione endoteliale tramite un meccanismo mediato dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS)¹⁹; recentemente è stato dimostrato che in ratti trattati per 7 giorni con I5MN si produce disfunzione endoteliale e importante stress ossidativo, attraverso un aumento dell'espressione di Endotelina-1 sull'endotelio che, a sua volta, attiva Adenin Dinucleotidofosfato (NADPH) ossidasi vascolare e fagocitaria a produrre ROS²⁰.

Alla luce di questi studi, i nitrati a lunga durata d'azione hanno perso di evidenza nella profilassi del sintomo (IIB), mentre rimangono di prima scelta i nitrati a breve durata d'azione (raccomandazione IB). A fronte di questa assenza di evidenze e nonostante quanto esposto sia nelle LG NICE 2012 che nelle LG ESC 2013, in cui viene esplicitamente affermata l'"assenza di evidenze" per l'uso cronico dei nitrati long acting, le consuetudini prescrittive dei medici italiani rimangono tuttora costanti: rispetto ai dati europei, dove si evidenzia un uso dei nuovi antianginosi (ivabradina e ranolazina) in oltre il 44% delle prescrizioni, in Italia circa il 70% dei medici curanti prescrive come prima scelta i nitrati long acting, con un'alta percentuale di rinnovi prescrittivi anche da parte degli specialisti (cardiologi, geriatri, internisti).

Ivabradina

L'ivabradina è un inibitore specifico dei canali If nel nodo seno-atriale. È utilizzata nei pazienti in ritmo sinusale e riduce la FC in modo dose-dipendente; è efficace nel ridurre l'ischemia miocardica, primariamente riducendo la FC, senza alcun effetto su pressione sistemica, inotropismo, contrattilità miocardica, conduzione intracardiaca o ripolarizzazione ventricolare. Diversi trial clinici hanno valutato il ruolo dell'ivabradina in monoterapia ed in aggiunta alla terapia abituale, ed hanno dimostrato la sua efficacia nel controllo della sintomatologia anginosa, con un miglioramento della tolleranza all'esercizio. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica, ivabradina ha dimostrato una significativa riduzione nel rischio di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Nel 2014 è stato pubblicato il trial SIGNIFY²¹, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia del farmaco nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile (dopo 3 mesi da IM) ma senza evidenza di scompenso cardiaco (endpoint primario: morte da cause cardiovascolari ed infarto miocardico non fatale). La maggior parte dei pazienti aveva angina di grado moderato-severo espresso da CCS >II (63%) ed una precedente

rivascolarizzazione (68%). Il dosaggio dell'ivabradina massimo era di 10 mg due volte al giorno titolato fino a raggiungere una FC target di 55-60 bpm. Malgrado una riduzione della FC di 10 bpm nel gruppo di trattamento, non vi è stata una riduzione significativa nell'incidenza dell'endpoint primario. Nei pazienti con CCS >II si è anzi evidenziato un incremento di morte cardiovascolare ed IM non fatale nel gruppo in trattamento con ivabradina, con aumento di bradicardia sintomatica e fibrillazione atriale. Le ipotesi sulle ragioni di questo risultato "negativo" sono molteplici:

- che non fosse giustificato un dosaggio di farmaco così elevato, per cui si sono amplificati solo gli effetti sfavorevoli;
- che nei pazienti con funzione sistolica conservata, in cui non si ha l'attivazione neuroormonale che determina rimodellamento ventricolare con conseguente outcome negativo, la riduzione della FC non correli con una riduzione degli eventi;
- che, in parte, sia stato conseguente all'uso combinato, con risultati sfavorevoli, di ivabradina con calcio-antagonisti non diidropiridinici, in primis verapamil²².

È ragionevole, quindi, un aggiustamento del dosaggio del beta-bloccante prima di intraprendere ivabradina nei pazienti senza disfunzione ventricolare; in ogni caso, resta un validissimo (e talora irrinunciabile) presidio terapeutico dopo IM con disfunzione sistolica o scompenso e nel trattamento sintomatico di specifiche condizioni della cardiopatia ischemica cronica²³.

Ranolazina

La ranolazina ha mostrato di essere in grado di ridurre i sintomi di angina in soggetti con ischemia miocardica cronica grazie alla capacità di bloccare la corrente lenta in entrata del sodio (INa), attraverso un meccanismo che, riducendo il sovraccarico di sodio e di calcio intracellulare, determina una riduzione del consumo di ATP e del fabbisogno di ossigeno riducendo la disfunzione elettrica e meccanica legata all'ischemia. Negli studi di registrazione era stata dimostrata l'efficacia nel controllo dei sintomi e nell'innalzamento della soglia ischemica da sforzo; nel MERLIN-TIMI 36²⁴, condotto in pazienti con SCA/NSTEMI, ranolazina aveva significativamente ridotto gli episodi di ischemia ricorrente rispetto al placebo ma non la mortalità, mentre nel sottogruppo di pazienti con precedente diagnosi di angina l'endpoint primario (morte cardiovascolare, IMA o ischemia ricorrente) era ridotto in maniera significativa nel gruppo trattato. Altri studi ne hanno dimostrato l'efficacia particolarmente in sottogruppi di pazienti anginosi con diabete mellito e nelle donne. Pertanto, ranolazina trova indicazione in pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile in combinazione con i farmaci tradizionali per il trattamento dei sintomi quando questi ultimi da soli siano insufficienti come farmaco di seconda linea, o anche come prima scelta quando beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti siano controindicati o determinino effetti collaterali.

Il trial RIVER-PCI²⁵, nel quale, in pazienti con terapia medica ottimale, dopo rivascolarizzazione incompleta, veniva valutata l'efficacia di ranolazina verso placebo in doppio cieco, perseguiva un obiettivo estremamente ambizioso, volendo valutare l'effetto della molecola sulla "prognosi" (prevenzione di eventi), laddove tutti i provvedimenti farmacologici, ad eccezione di statine ed aspirina, non hanno avuto evidenze di efficacia. La mancanza di risultati otte-

nuti da questo trial ha fatto emergere interrogativi sulla validità del farmaco stesso e ha condotto ad estendere impropriamente un'ipotesi di inefficacia del farmaco anche per l'ambito nel quale svolge l'azione terapeutica, ovvero la cardiopatia ischemica sintomatica. Le considerazioni critiche sul disegno del trial e sulle conclusioni che ne derivano (in parte espresse dagli stessi Autori) possono essere così sintetizzate:

- molte delle lesioni non trattate (placca con stenosi angiografica valutata dall'operatore >50%) avevano impatto clinico marginale;
- la relazione tra grado di stenosi angiografica ed ischemia è notoriamente modesta;
- l'incidenza di ischemia nei soggetti trattati non era nota;
- la definizione di "rivascolarizzazione incompleta" basata sulla presenza di una stenosi del vaso del 50%, per quanto utilizzata, è un indicatore meramente anatomico che non tiene conto della presenza a livello della stenosi di una placca stabile o vulnerabile, né della sua capacità di indurre ischemia;
- il farmaco ha come razionale non la prevenzione dello sviluppo, ma la riduzione della gravità di ischemia;
- la rivascolarizzazione incompleta è comune dopo intervento coronarico percutaneo, ma non è ancora noto se un grado "ragionevole" di rivascolarizzazione incompleta sia associato o meno ad una prognosi nel lungo termine diversa rispetto ad una rivascolarizzazione completa;
- gli eventi erano determinati: nell'8% dei casi da nuova lesione/progressione di malattia, sulle quali non ci si poteva attendere che il farmaco modificasse la progressione della placca; in circa il 45% da restenosi/trombosi intrastent, su cui il farmaco non poteva avere effetti; in un altro 45% per lesioni di vasi non trattati, tributari di territori di cui non era nota la presenza o meno di ischemia;
- dalla successiva sotto-analisi su sintomi e Qualità della Vita ²⁶ risulta che la popolazione in studio era asintomatica o paucisintomatica, come testimonia l'uso in circa il 70% dei casi di nessuno o un solo farmaco antianginoso;
- come sia problematico desumere risultati da un trial che ha registrato nel 35-40% dei casi l'interruzione della terapia (farmaco o placebo) durante il follow-up.

Per questi motivi si può riaffermare che per ranolazina resta del tutto inmodificata l'indicazione terapeutica principale nella cardiopatia ischemica cronica sintomatica.

Terapia non farmacologica

Vi sono alcune considerazioni indispensabili che riguardano altri aspetti del trattamento dopo IM. Tra i molteplici fattori che possono incidere sfavorevolmente sull'evoluzione dopo la dimissione, ve ne sono alcuni, non legati ai farmaci, connessi con aspetti del programma di cura che possiamo definire di tipo "organizzativo": includono sia la non pianificazione di un follow-up adeguato e personalizzato sulla base delle caratteristiche del soggetto e dell'evento malattia, che la mancata messa a punto di un programma di prevenzione secondaria strutturato, in particolare per i soggetti con maggiore concentrazione di fattori di rischio. Unitamente a questi elementi - ed a loro strettamente connessa - vi è anche la carenza di informazioni alla dimissione, che può incide-

re in maniera determinante sull'aderenza alla terapia e sull'adozione efficace delle norme comportamentali per un percorso virtuoso di prevenzione. Che un intervento informativo-educativo adeguato, erogato già prima della dimissione, possa essere determinante anche per la prognosi a breve termine, lo si deduce da quanto può risultare decisiva l'adesione ad uno stile di vita "salutare" dopo un evento coronarico. La popolazione del registro OASIS 5, rappresentata da oltre 18.000 pazienti dopo SCA, in terapia farmacologica ottimizzata, ha mostrato già dopo 6 mesi dalla dimissione un rischio pari a 3.8 volte superiore di morte, re-infarto o ictus, in coloro che avevano ripreso a fumare e non seguivano le indicazioni su dieta ed attività fisica rispetto ai pazienti aderenti alle indicazioni/prescrizioni fornite alla dimissione²⁷. Questo dimostra drammaticamente come la prognosi a breve scadenza possa essere influenzata dallo stile di vita e da un atteggiamento individuale orientato alla prevenzione e come, di conseguenza, per modificare il rischio di peggiore prognosi, sia decisiva una modalità strutturata di cura. Coerentemente con quanto descritto in questo registro, la partecipazione alla riabilitazione può essere un aspetto determinante nella riduzione di morbilità e mortalità dopo un evento acuto. Come indicato dalla Consensus delle Società Cardiologiche nazionali²⁸, i pazienti con elevato profilo di rischio (vedi ad esempio la malattia multivasale) dovrebbero essere inviati a programmi di riabilitazione e/o prevenzione secondaria strutturata, che includono il completamento del programma di cura, l'ottimizzazione e la verifica dell'aderenza alla terapia e l'impostazione della prevenzione a lungo termine: nella realtà i pazienti con STEMI e NSTEMI che vengono indirizzati alla riabilitazione in Italia sono tuttora una minima parte (meno del 17% nel registro Blitz 4 Qualità ANMCO).

Non è questa la sede in cui è possibile affrontare in modo esauriente anche il problema dell'aderenza alla terapia: un'ampia letteratura in questi ultimi anni ha affrontato il tema dell'interruzione dei trattamenti farmacologici dopo la dimissione dall'ospedale. Nei trial, come è noto, coerentemente con il disegno sperimentale, l'aderenza terapeutica a distanza è estremamente elevata, mentre nel mondo reale sono descritte interruzioni spontanee fino al 50% nel primo anno dopo la prescrizione. Nello specifico delle SCA, l'analisi dei registri CRUSADE-ACTION ha dimostrato che l'interruzione dei farmaci evidence-based era significativamente più alta in coloro che non avevano ricevuto spiegazioni sulla terapia, che non avevano un programma di follow-up pianificato o non avevano partecipato ad un programma di riabilitazione, con una relazione diretta tra interruzione e scarsa conoscenza su funzione ed effetti dei farmaci assunti. Le informazioni sulla terapia farmacologica sono frequentemente delegate all'interpretazione del paziente di quanto riferito a voce da un medico o dall'infermiere e riportato nella lettera di dimissione. Ne deriva che facilmente il nuovo schema terapeutico non sia compreso e, al rientro a domicilio, venga abbandonato o modificato o intersecato arbitrariamente con terapie già assunte in passato. Questo è uno dei temi, denominato "medication reconciliation", su cui viene posta particolare attenzione da parte della "Agency for Healthcare Research and Quality" degli Stati Uniti: molti pazienti che vengono ricoverati, per qualsiasi causa, hanno già un trattamento farmacologico cronico: al rientro a domicilio sono frequentissime le embricazioni tra cura abituale e nuova prescrizione, con rischio di inefficacia, di effetti collaterali o anche di gravi complicanze²⁹.

Esistono strategie operative di provata efficacia per contrastare questo aspetto sfavorevole del “trattamento” così sottovalutato: la consegna di schemi su tempi e modi di assunzione dei farmaci, le informazioni erogate in modo da far prendere confidenza con la gestione dei farmaci, il calendario della loro assunzione con indicazione degli orari e del rapporto con i pasti, l’illustrazione dettagliata della nuova terapia confrontandola con la precedente ed infine il coinvolgimento del familiare/caregiver, e la descrizione di strumenti per facilitarne la distribuzione giornaliera/settimanale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31:2755-64
- 2) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003
- 3) Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-70
- 4) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007; 356:1503-16
- 5) Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Göteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998 Dec; 244(6):495-505
- 6) Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borge MAr, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart Journal* 2015 Aug 29 doi: 10.1093/eurheartj/ehu320
- 7) Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130:e344-426
- 8) O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:e362-425
- 9) *Smith SC, Jr, Emelia J et al*. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124:00-00
 - 10) *Cucherat M*. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28:3012-9
 - 11) *Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, Investigators REACH Registry*. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340-49
 - 12) *Bauters C, Lemesle G, Meurice T, et al*. Prognostic impact of β -blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2014; 100:1757-61
 - 13) *Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al*. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127:939-53
 - 14) *Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al*. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group early intravenous then oral metoprolol in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1622-32
 - 15) *Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al*. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967-974
 - 16) *Cucherat M*. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28:3012-9
 - 17) *Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force*. *Circulation* 2012 Dec 18; 126(25):e354-471
 - 18) *Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C*. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale post infarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; 138:577-85
 - 19) *Thomas GR, Di Fabio JM, Gori T, Parker JD*. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1289-95
 - 20) *Oelze M, Knorr M, Kroller-Schon S et al*. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. *Eur Heart J* 2013; 34:3206-16
 - 21) *Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R*. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1091-99
 - 22) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC50017759.pdf, 2014. EMA, «European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine)»
 - 23) *Ohman EM, Alexander KP*. The Challenges with Chronic Angina. *N Engl J Med* 2014; 371:1152-53

- 24) *Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR et al.* Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009; 119:2032-9
- 25) *Weisz G, Généreux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators.* Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387:136-145
- 26) *Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM.* Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization: Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016; 133:39-47
- 27) *Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S.* Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010 Feb 16; 121(6):750-8
- 28) *Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al.* Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014; 15(1 Suppl 1):3S-27S
- 29) *Fattirolli F, Angelino E.* L'informazione essenziale e irrinunciabile alla dimissione dal reparto per acuti dopo sindrome coronarica. Parte 2: progetto per migliorare la qualità delle cure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012 Sep; 78(3):138-47