

Prevenzione secondaria e trattamento riabilitativo dopo sindrome coronarica acuta

Pierluigi Temporelli, Marco Ambrosetti

Negli ultimi anni si sono verificate significative modificazioni dell'epidemiologia clinica dell'infarto miocardico (IMA), che hanno interessato sia la fase acuta che quella post-acuta. Tuttavia, a fronte della progressiva riduzione della mortalità intraospedaliera, l'andamento della mortalità post-ospedaliera è risultato sorprendentemente stabile in diversi studi europei e nordamericani. Un'analisi di tutti i casi di primo IMA ricoverati in Danimarca dal 1995 al 2006 aveva documentato ad esempio una progressiva riduzione delle mortalità a trenta giorni e una sostanziale stabilità di quella tra il 31° giorno e il primo anno, fenomeno per cui le due curve di mortalità si sono incrociate proprio negli ultimi anni.¹ Uno studio nordamericano aveva documentato più analiticamente che nel periodo dal 1986 al 2007 la mortalità intraospedaliera si era ridotta costantemente, mentre quella dalla dimissione al primo mese e al primo anno era progressivamente aumentata.² Una conferma di questo andamento viene riportata dal più recente rilevamento dal registro SWEDEHEART che ha esaminato i dati relativi a 371.431 casi di IMA registrati tra il 1995 e il maggio 2018. Considerando la mortalità totale, si è registrato un calo dal 1995 al 2010 sia nei tassi ospedalieri (da circa il 13% al 5%) sia nei tassi a un anno (da circa il 25% al 15%). Negli ultimi otto anni dello studio, tuttavia, il rischio di mortalità non è cambiato.³ Elementi di ulteriore chiarimento su questi fenomeni epidemiologici possono essere portati da dati elaborati a partire dalle SDO italiane dall'ISS.⁴ Pur con i limiti della metodica, i dati italiani su un campione di più di un milione di pazienti con IMA confermano l'andamento epidemiologico desumibile dalla letteratura citata: dal 2001 al 2011 infatti la mortalità intraospedaliera dell'IMA si è progressivamente ridotta dall'11,3% al 9%, mentre le nuove ospedalizzazioni fatali dalla dimissione a 60 giorni aumentavano dello 0,13% e quelle dalla dimissione ad un anno dello 0,53%. Questo andamento era più evidente nei pazienti che presentavano scompenso cardiaco (SC) nel ricovero indice, nei quali la mortalità intraospedaliera si riduceva dal 26,5% al 23,2% ma le re-ospedalizzazioni fatali aumentavano dello 0,26% a 60 a giorni e dello 0,90% ad un anno, con una mortalità tra la dimissione ed il primo anno che nel 2011 era pari al 10%.

Anche l'incidenza di recidive ischemiche rimane elevata. Globalmente, l'incidenza di reinfarto a un anno è valutabile tra il 6 ed il 10% con la cautela derivante dalla scarsità e dall'eterogeneità metodologica degli studi pubblicati.⁵ Il reinfarto spontaneo è gravato da un rischio di morte maggiore del primo infarto e la mortalità a distanza nei sopravvissuti è significativamente più alta che nei pazienti senza recidive infartuali, con un hazard ratio

fino a 4,5. Poiché d'altra parte è ben nota l'esistenza di predittori clinici e angiografici di reinfarto, il rischio trombotico va valutato attentamente in ogni paziente dopo una SCA.^{6,7} In buona sostanza, l'impatto del ricorso pressoché sistematico alla rivascolarizzazione precoce e alle terapie antitrombotiche raccomandate è stato straordinario nel migliorare l'outcome intraospedaliero, tuttavia con risultati meno eclatanti in termini di eventi post-dimissione⁸ (Figura 6.1).

Il motivo di questo successo solo parziale è complesso. Una prima spiegazione può risiedere nel fatto che, salvando dalla morte nella fase acuta i pazienti più gravi (con severa disfunzione ventricolare sinistra e coronaropatia estesa), la loro prognosi a breve-medio termine rimane infausta e condiziona l'outcome dei dimessi vivi sia in termini di mortalità che di re-ospedalizzazioni, soprattutto per SC. Non vi è dubbio che, indipendentemente dal

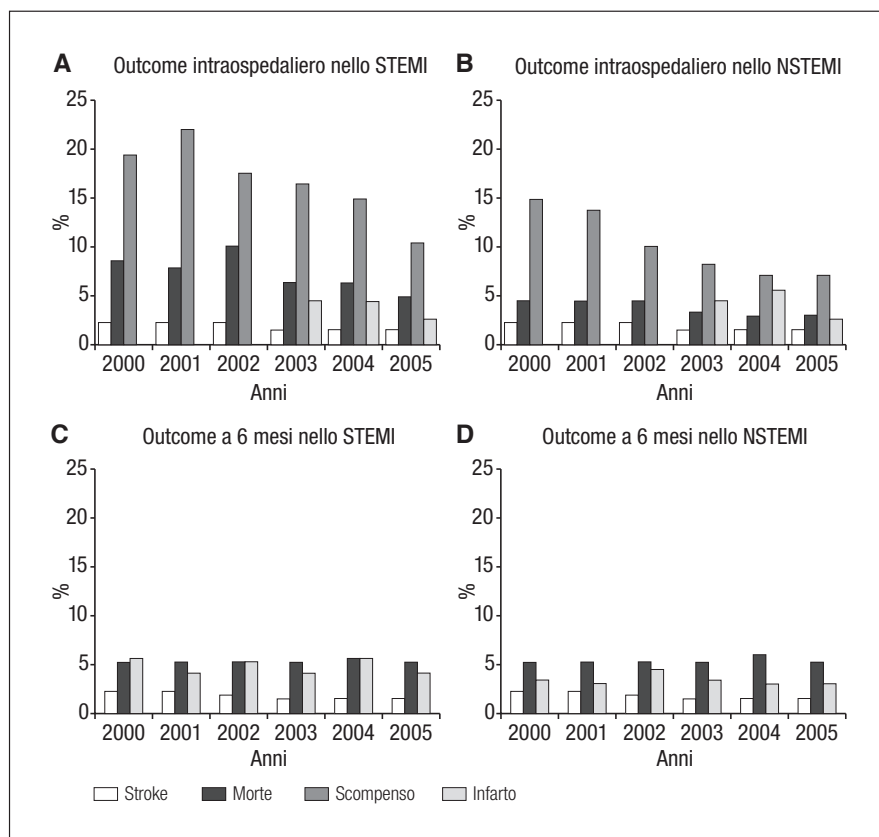


Figura 6.1 – Outcome intraospedaliero e a 6 mesi nei pazienti con sindromi coronariche acute arruolati nel registro GRACE2

suo trend temporale, la disfunzione ventricolare sinistra rappresenta il predittore più importante di mortalità dopo sindrome coronarica acuta.⁹ Una seconda spiegazione risiede nel potenziale danno iatrogeno: ad esempio, farmaci estremamente efficaci in senso antitrombotico possono richiedere un prezzo elevato in termini di eventi emorragici, questi ultimi con impatto prognostico negativo (vedi Capitolo 9).

Una terza spiegazione può essere la mancata aderenza alla terapia di prevenzione secondaria e alle norme comportamentali dopo l'evento acuto, aderenza che potrebbe e dovrebbe essere migliorata attraverso un più attento follow-up post-dimissione.

L'insieme di queste considerazioni sottolinea il grande potenziale della prevenzione secondaria dopo un evento coronarico acuto, che implica:

- l'applicazione di strategie mirate sui pazienti ad altissimo rischio, come ad esempio l'impianto di defibrillatore nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra;
- un follow-up dedicato dei pazienti a maggior rischio di scompenso e/o trombotico;
- una scelta mirata dei farmaci, al fine di ridurre il rischio iatrogeno nel singolo paziente;
- un maggior controllo sull'aderenza alla terapia farmacologica e ad un corretto stile di vita.

■ STRATEGIE DI PREVENZIONE SECONDARIA

Oltre che nel presente capitolo, aspetti particolari nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica vengono trattati nei capitoli della rivascolarizzazione percutanea (Capitolo 7) e chirurgica (Capitolo 8), e in quelli della terapia delle dislipidemie (Capitolo 45) e del diabete (Capitolo 46).

Le linee-guida (LG) europee^{10,11} per la gestione dell'infarto miocardico sottolineano diversi obiettivi da raggiungere nella fase post-acuta, allo scopo di ridurre gli eventi ricorrenti e consigliano un approccio multifattoriale basato sia sull'intervento farmacologico che sulla modifica degli stili di vita errati per un efficace controllo dei vari fattori di rischio. L'impatto delle strategie di prevenzione secondaria, farmacologica e non, mirate alla riduzione dei fattori di rischio coronarico modificabili, è descritto nel seguente paragrafo.

Terapia farmacologica

Numerosi farmaci hanno dimostrato di poter ridurre il rischio di recidive ischemiche dopo SCA e procedure di rivascolarizzazione. Tuttavia, l'indice costo/efficacia varia in relazione al rischio prospettico nel singolo paziente, e il rapporto rischio/beneficio varia in relazione a caratteristiche individuali che possono esporre agli effetti iatrogeni dei farmaci. Di conseguenza, è necessaria un'attenta valutazione individuale di quali farmaci e per quanto tempo prescrivere nel singolo paziente.¹² Nello stesso tempo, è fondamentale stimolare e favorire l'aderenza del paziente alla terapia raccomandata perché la "non aderenza" ai farmaci in particolare, e a un corretto stile di vita in generale, è largamente responsabile delle recidive di eventi dopo SCA. Numerose osservazioni cliniche dimostrano infatti un diffuso sottoutilizzo dei trattamenti farmacologici raccomandati dalle linee-guida internazionali nella gestione soprattutto cronica delle malattie cardiovascolari.^{13,14} Ciò comporta il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici e della riduzione di eventi attesa sulla base dei risultati degli studi randomizzati.

In generale, si deve ritenere che il paziente sia effettivamente aderente alle prescrizioni terapeutiche quando assume i farmaci correttamente, tanto in termini di quantità (posologia corretta), che di durata (persistenza nella terapia). Il paziente è considerato “aderente al trattamento” se assume più dell’80% del farmaco prescritto, “parzialmente aderente” se assume dal 20 al 70% e “non-aderente” se assume meno del 20%. Diversi tipi di intervento possono essere impiegati per migliorare l’aderenza dei pazienti a terapie farmacologiche. Si distinguono quattro possibili tipologie di intervento:

- intervento sulla prescrizione, con semplificazione e modifica di posologie e dosaggi dei farmaci;
- programmi formativi rivolti ai pazienti;
- interventi centrati sui comportamenti individuali dei pazienti;
- interventi “complessi e combinati”, articolati su più piani e con modalità integrate.

Nel complesso, la qualità della comunicazione tra operatori sanitari (medici ed infermieri) e pazienti rappresenta l’elemento di maggiore rilievo nel condizionare l’effettiva aderenza terapeutica.

Antiaggreganti

La terapia antiplastrinica è uno dei capisaldi della prevenzione secondaria, soprattutto dopo angioplastica coronarica. In assenza di specifiche controindicazioni tutti i pazienti reduci da una SCA dovrebbero essere trattati cronicamente con aspirina. In combinazione ad aspirina, gli antagonisti del recettore P2Y₁₂ si sono dimostrati più efficaci della sola aspirina nel prevenire le recidive ischemiche, per lo meno nei primi mesi dopo l’episodio acuto. L’acido acetilsalicilico (*Aspirina*) è il farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti dopo SCA. Nella metanalisi Antiplatelet Trialists’ Collaboration che ha preso in considerazione, fra gli altri, 11 studi condotti con Aspirina nel post-infarto, il trattamento attivo riduceva del 25% (2p < 0,00001) l’aggregato di reinfarto, ictus o morte vascolare. La persistenza di tali benefici è stata confermata ad almeno quattro anni dall’evento acuto.¹⁵ In questi studi erano tuttavia impiegati dosaggi relativamente elevati di acido acetilsalicilico (da 300 a 1500 mg/die), anche se metanalisi più recenti in prevenzione secondaria hanno dimostrato l’efficacia di soli 75-100 mg al giorno, suggerendo quindi che in cronico anche dosaggi modesti sono sufficienti.^{16,17} Le evidenze disponibili per l’Aspirina la rendono indicata in tutti i pazienti reduci da qualunque tipo di SCA in assenza di specifiche controindicazioni. Un’attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e l’associazione di inibitori della pompa protonica sono raccomandabili nei pazienti anziani con storia di ulcera peptica (vedi Capitolo 9).

Gli antagonisti del recettore piastrinico per l’ADP P2Y₁₂ associati all’Aspirina hanno avuto un ruolo fondamentale nel permettere l’impiego dell’angioplastica coronarica in corso di SCA limitandone le complicanze trombotiche a breve e medio termine, e soprattutto limitando il rischio di trombosi di stent. L’impiego di questa duplice terapia antiplastrinica è tuttora raccomandato per i primi 12 mesi dopo SCA^{10,11} ed è trattato estensivamente nei Capitoli 2, 3 e 7.

L’ipotesi di un prolungamento della duplice terapia antiplastrinica oltre i 12 mesi in prevenzione secondaria è stata testata nello studio PEGASUS-TIMI 54^{18,19} che ha incluso 21.162 pazienti con pregresso infarto miocardico da uno a tre anni prima dell’arruolamento

(mediana 1,7 anni), di cui il 54% con pregresso STEMI. Questi pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi di terapia in doppio cieco, oltre a terapia con Aspirina e i trattamenti standard raccomandati: placebo, ticagrelor 90 mg due volte al dì (la dose standard validata dallo studio PLATO) e ticagrelor 60 mg due volte al dì. I pazienti con storia di sanguinamento o ictus erano esclusi. Circa il 60% dei pazienti aveva coronaropatia multivasale e l'83% avevano ricevuto angioplastica. Entrambe le dosi di ticagrelor hanno ridotto, rispetto a placebo, l'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto e ictus con stima a tre anni di 7,85% nel gruppo che ha ricevuto 90 mg 2 volte al dì, 7,77% nel gruppo che ha ricevuto 60 mg, e 9,04% nel gruppo placebo (HR per 90 mg di ticagrelor vs. placebo, 0,85; IC 95% 0,75-0,96; $p=0,008$; HR per 60 mg di ticagrelor vs. placebo, 0,84; IC 95% 0,74-0,95; $p=0,004$). Né la mortalità cardiovascolare (peraltro molto bassa) né quella globale si sono significativamente ridotte con ticagrelor. Le incidenze di sanguinamento maggiore secondo la scala TIMI sono più che raddoppiate con ticagrelor (2,60% con 90 mg e 2,30% con 60 mg) rispetto a placebo (1,06%) ($p<0,001$ per entrambe le dosi vs. placebo); le incidenze di sanguinamento intracranico o fatale sono risultate simili nei tre gruppi (0,63%, 0,71%, e 0,60%, rispettivamente). L'incidenza di trasfusioni si è più che triplicata con entrambe le dosi di ticagrelor, e quella di sanguinamento di entità tale da portare a discontinuazione del farmaco più che quadruplicata rispetto a placebo (HR 5,79; IC 95% 4,60-7,29 con la dose di 90 mg; HR 4,40; IC 95% 3,48-5,57 con la dose di 60 mg). Gli Autori hanno stimato che, per ogni 10.000 pazienti trattati con ticagrelor per un anno, si potrebbero evitare circa 40 eventi cardiovascolari, al prezzo di 40 sanguinamenti maggiori con la dose di 90 mg e 30 sanguinamenti maggiori con la dose di 60 mg. L'analisi dei sottogruppi non permette di evidenziarne uno in cui il rapporto beneficio/rischio risulti favorevole.

Anticoagulanti orali

In trial effettuati prima che l'Aspirina divenisse la terapia antitrombotica di riferimento, gli anticoagulanti orali avevano dimostrato di ridurre mortalità, reinfarto e ictus nel post-infarto.²⁰ In considerazione dell'incidenza relativamente elevata di sanguinamenti, della necessità di stretto monitoraggio di laboratorio, ma soprattutto della straordinaria efficacia dell'Aspirina, l'indicazione all'impiego degli anticoagulanti orali è attualmente limitata ai pazienti con trombosi ventricolare sinistra (per almeno tre mesi) e a quelli con fibrillazione atriale, mentre in presenza di elevato rischio trombotico (infarti estesi, con acinesia coinvolgente l'apice ventricolare sinistro) la decisione andrà individualizzata. In epoca recente, lo studio COMPASS²¹ ha aperto la strada ad un nuovo scenario nella prevenzione secondaria dei pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile, inclusi quelli con infarto non recente, basato sulla combinazione di ASA e un anticoagulante diretto (rivaroxaban) a bassa dose (vedi Capitolo 1).

Per la terapia triplice antitrombotica (ASA + clopidogrel + anticoagulante) in pazienti con recente impianto di stent coronarico e fibrillazione atriale, vedi i Capitoli 7 e 28.

Betabloccanti

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo prognostico negativo di un'elevata frequenza cardiaca (FC) a riposo nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica stabile e dopo SCA. Nel periodo successivo all'IMA, l'utilizzo della terapia betabloccante in prevenzione secondaria

ha mostrato una riduzione di circa 30% nella mortalità per cause cardiovascolari e dell'incidenza del reinfarto. Tali risultati sono principalmente da ricondurre all'effetto di riduzione della FC di questi farmaci. Efficaci si sono dimostrati propranololo, atenololo, metoprololo, carvedilolo e bisoprololo. La riduzione di mortalità si attesta fra il 25% e il 35%, a seconda dei diversi studi e del profilo di rischio dei pazienti. Il beneficio maggiore è ottenibile nei pazienti con infarto più esteso e/o con iniziale disfunzione ventricolare sinistra.²² Per quanto riguarda il sottogruppo dei pazienti a basso rischio, il beneficio risulta meno evidente data la storia naturale già molto favorevole. In considerazione del favorevole rapporto beneficio/rischio di questi farmaci, vi è tuttavia accordo generale sull'opportunità di trattare con betabloccanti anche i pazienti a basso rischio per almeno due anni dopo l'evento acuto. Tale raccomandazione si estende anche ai pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, anche se i dati disponibili in questo sottogruppo di pazienti appaiono meno convincenti. Pertanto, l'utilizzo sistematico del betabloccante, a dosi adeguate, è un obiettivo terapeutico che deve essere tenuto presente nella gestione del paziente dopo SCA, perlomeno fino a tre anni dall'evento.²³

Calcioantagonisti

Al momento non vi è indicazione all'uso di calcioantagonisti in prevenzione secondaria nel post-infarto. L'unica possibile eccezione è rappresentata da pazienti senza segni/sintomi di disfunzione ventricolare sinistra che non tollerano i betabloccanti, nei quali possono essere utilizzate molecole ad azione bradicardizzante quali diltiazem o verapamil.

Ivabradina

Tramite il blocco selettivo dei canali *I_f* responsabili della depolarizzazione delle cellule del nodo seno-atriale, ivabradina è in grado di ridurre la FC senza interferire su contrattilità, conduzione atrio-ventricolare e pressione arteriosa. Numerosi studi hanno dimostrato la tollerabilità e l'efficacia anti-ischemica di ivabradina isolatamente o in associazione con betabloccanti.²⁴ Nello studio BEAUTIFUL (ivabradina vs. placebo) è stato valutato in modo prospettico il ruolo prognostico della FC in pazienti con cardiopatia ischemica, terapia medica ottimizzata, disfunzione ventricolare sinistra (FE <0,40) e FC >60/min.²⁵ Sebbene l'effetto sull'endpoint primario composito (mortalità CV, ospedalizzazioni per IMA, per aggravamento dello scompenso cardiaco o per SC di nuova insorgenza) sia risultato neutro nella popolazione totale, in un sottogruppo di pazienti con FC >70/min il trattamento con ivabradina ha determinato una riduzione statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per IMA fatale e non fatale e per rivascularizzazione coronarica. Tuttavia, l'ipotesi che una maggiore riduzione della frequenza cardiaca possa ridurre ulteriormente l'incidenza di eventi cardiovascolari non è stata convalidata dal successivo studio SIGNIFY, in cui 19.102 pazienti con cardiopatia ischemica stabile senza segni di disfunzione miocardica sono stati randomizzati a ivabradina fino alla dose di 10 mg due volte al dì o placebo, avendo come scopo la riduzione della FC a 55-60/min.²⁶ Oltre 70% di questi pazienti aveva precedente IMA per cui i dati si applicano bene alla prevenzione secondaria. Il follow-up medio è risultato di 28 mesi. L'endpoint principale dello studio (morte cardiovascolare e infarto non fatale) è risultato 2,82% per anno con placebo e non è stato modificato da ivabradina (HR 1,08; IC 95% 0,86-1,20), con effetto nullo su entrambi i componenti dell'endpoint composito. Nel numeroso sottogruppo

prespecificato con angina (n=12.049), l'incidenza dell'endpoint primario è risultata significativamente maggiore con ivabradina (HR 1,18; IC 95% 1,03-1,35).

Antiaritmici

La presenza di aritmie ipercinetiche ventricolari nel post-infarto è un ben definito indicatore prognostico negativo, con una mortalità a distanza che cresce con l'aumentare del numero e della complessità delle ectopie ventricolari. Le indicazioni alla terapia antiaritmica nel post-infarto vengono trattate nel Capitolo 30.

Nitrati

Le indicazioni attuali all'impiego dei nitroderivati nel post-infarto si limitano alla presenza di angina post-infartuale con la finalità di prevenire i sintomi. Al momento non sono disponibili evidenze a sostegno di un loro possibile effetto favorevole su mortalità e/o eventi cardiovascolari "hard" qualora impiegati sistematicamente in tutti i pazienti reduci da IMA.

ACE-inibitori

L'evidenza che l'utilizzo di ACE-inibitori determini effetti favorevoli dopo IMA deriva dai numerosi studi classici condotti su pazienti con infarto e disfunzione sistolica ventricolare sinistra o scompenso cardiaco. I farmaci utilizzati erano captopril nello studio SAVE,²⁷ ramipril nell'AIRE,²⁸ e trandolapril nel TRACE.²⁹ Considerando l'insieme di questi studi, gli ACE-inibitori conferivano una riduzione del 26% del rischio relativo di morte (OR 0,74; IC 95% 0,66-0,83) e del 27% del rischio di morte o ospedalizzazione per SC.³⁰ A queste evidenze si devono aggiungere gli studi SMILE^{31,32} che hanno dimostrato che zofenopril somministrato nella fase precoce dell'IMA era in grado di ridurre il rischio relativo di eventi cardiovascolari (-34%, p=0,018), inizialmente nei pazienti con IMA anteriore sottoposti a trombolisi e successivamente anche in altre sedi infartuali, rispetto a lisinopril. Infine, lisinopril, sulla base dei dati dello studio GISSI-3, è risultato efficace se somministrato precocemente (entro 24 ore) nei pazienti con IMA emodinamicamente stabili.³³ Complessivamente, dunque, i dati provenienti dai trial clinici su larga scala, unitamente alle evidenze sperimentali e cliniche disponibili relativamente agli effetti antiaterosclerotici e antirimodellamento, forniscono un valido supporto per un impiego estensivo degli ACE-inibitori nel post-infarto.

Bloccanti recettoriali della angiotensina II

Lo studio VALIANT ha definito il ruolo dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina almeno nel contesto del post-infarto a rischio elevato. Questo trial ha incluso oltre 14.000 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da scompenso cardiaco e/o disfunzione sistolica ventricolare sinistra, randomizzandoli a valsartan, captopril o ad una associazione dei due farmaci.³⁴ L'endpoint primario dello studio era la mortalità per tutte le cause: al termine di un follow-up mediano di oltre due anni, valsartan si è dimostrato altrettanto efficace di captopril, mentre l'associazione ha aumentato l'incidenza di eventi indesiderati senza alcun miglioramento della sopravvivenza. Questi dati confermavano peraltro quelli ottenuti con losartan (50 mg al dì) rispetto a captopril nello studio OPTIMAAL.³⁵

Antagonisti dell'aldosterone

L'aggiunta di un inibitore dell'aldosterone alla terapia medica massimale ha dimostrato una ulteriore riduzione della mortalità nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra. Nello studio EPHEBUS (che ha randomizzato un largo numero di pazienti post-STEMI con FE <40%), si è evidenziata una riduzione del 15% del rischio relativo di morte totale e un 13% di riduzione dell'end point combinato di morte e riospedalizzazione a un follow up di 16 mesi nel gruppo trattato con eplerenone rispetto a placebo.³⁶ Un'analisi successiva ha dimostrato che eplerenone (25 mg/die) riduceva significativamente la mortalità per tutte le cause a 30 giorni dopo la randomizzazione se la terapia era iniziata precocemente (media di 7,3 giorni dopo IMA) in pazienti con FE ≤40% e segni di SC.³⁷ Allo stato attuale non vi è evidenza che gli antialdosteronici siano efficaci nel post-IMA anche in pazienti senza scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra, come emerso peraltro dallo studio ALBATROSS.³⁸

Controllo della pressione arteriosa (vedi anche Capitolo 45)

Le recenti LG dell'European Society of Hypertension (ESH) e dell'European Society of Cardiology raccomandano un target pressorio <130/80 mmHg dopo SCA per tutti i pazienti ipertesi, mentre suggeriscono di evitare una riduzione ulteriore (<120/80 mmHg).³⁹ In una recente metanalisi, ogni riduzione di 10 mmHg di PA sistolica è risultata associata a riduzione del 17% del rischio di morte per cardiopatia ischemica.⁴⁰ In pazienti ipertesi con coronaropatia, betabloccanti e antagonisti del sistema renina-angiotensina possono migliorare la prognosi dopo IMA. In pazienti con angina residua, betabloccanti e calcioantagonisti sono la strategia da preferire.

Interventi sul profilo lipidico (vedi anche Capitolo 45)

Numerosi trial clinici randomizzati, confermati da successive metanalisi,⁴¹⁻⁴³ hanno dimostrato i benefici della terapia con alte dosi di statine dopo un evento coronarico acuto. Sulla base di queste evidenze, le LG internazionali sulla gestione delle SCA avevano consigliato il raggiungimento di precisi target di LDL-colesterolo (LDL-C).^{10,11,44} Le più recenti LG europee sulle dislipidemie⁴⁵ raccomandano un target LDL <55 mg/dl e comunque una riduzione ≥50% di LDL rispetto a basale in pazienti dopo SCA (IA). Addirittura, in pazienti con recidiva di evento vascolare anche in territorio diverso entro due anni il target raccomandato di LDL sarebbe <40 mg/dl (IIb). Le statine ad alta efficacia dovrebbero essere prescritte alla dose massima raccomandata, o comunque a quella tollerabile per raggiungere il target (IA). Se il target non è raggiunto va considerata l'associazione con ezetimibe (IB), alla luce dei risultati dello studio IMPROVE-IT.⁴⁶ In caso di mancato raggiungimento del target nonostante statina ad alta dose ed ezetimibe è raccomandata (IA) l'associazione con i bloccanti monoclonali della *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9* (PCSK9).^{47,48}

PUFA Omega 3

Il ruolo degli acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PUFA) per la prevenzione secondaria è stato recentemente dibattuto. Nel trial randomizzato condotto nel post-infarto (GISSI

prevenzione), 1 grammo di olio di pesce associato alla dieta mediterranea era in grado di ridurre la mortalità totale e cardiovascolare.⁴⁹ Lo stesso risultato non è emerso in seguito da studi randomizzati e metanalisi per cui, anche alla luce della più recente⁵⁰ l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto.

Interventi sugli stili di vita

Abolizione del fumo

La dipendenza da fumo è una malattia cronica e recidivante. La maggioranza dei fumatori continua a fumare per molti anni e, di solito, alterna periodi di remissione e di ricaduta. Per queste sue caratteristiche, così come avviene per l'ipertensione arteriosa o la broncopneumopatia cronica ostruttiva, la dipendenza da fumo richiede una cura continua, attraverso il counseling, il sostegno e la farmacoterapia.^{51,52} Smettere di fumare è un obiettivo prioritario per qualunque paziente dopo un infarto miocardico, dal momento che il rischio di reinfarto e ictus e la mortalità dopo un primo IMA sono raddoppiate dalla persistenza dell'abitudine al fumo.^{53,54} Molti degli effetti del fumo di sigaretta a livello cardiovascolare (aumento della aggregabilità piastrinica, vasospasmo, effetto proinfiammatorio) sono in grado di favorire un evento coronarico acuto. Legislazioni più restrittive sul fumo negli ambienti pubblici hanno avuto un impatto significativo sull'incidenza di IMA.⁵⁵

L'ambiente ospedaliero è quindi uno dei primi ambienti sanitari interessato da interventi specifici sul tabagismo. Gli interventi sono distinguibili in primo livello, offerti da personale sanitario, medico e non, e secondo livello offerti di preferenza in strutture specialistiche, per situazioni di particolare dipendenza o per recidiva. In generale, deve sempre essere invitato il paziente a modificare la situazione ambientale: il fumatore ha associato il fumare con infinite situazioni e comportamenti, e smettere di fumare significa imparare a vivere le stesse situazioni da ex fumatore. Quando torna a casa quindi è fondamentale che l'ambiente familiare e lavorativo siano il più possibile "liberi da fumo" e da richiami al fumo. Deve essere inoltre comunicato al paziente che la ricaduta è parte della storia naturale di tutte le dipendenze e non deve essere vissuta come un fallimento o come la dimostrazione di "poco carattere". La raccomandazione da dare a chi dovesse ricominciare a fumare, è quella di tornare tempestivamente dal cardiologo, o dal medico di famiglia, per essere aiutato.

Alimentazione

L'adozione di scelte alimentari appropriate appare ormai da tempo una componente centrale del progetto di cura per la prevenzione e riduzione di nuovi eventi cardiovascolari.^{56,57} L'attenzione agli aspetti nutrizionali e alla modificazione dello stile di vita è oltretutto essenziale per ridurre obesità, diabete, ipertensione e dislipidemia spesso coesistenti. In pazienti con patologia cardiovascolare è stato da tempo dimostrato l'effetto protettivo della "dieta mediterranea". Al momento della dimissione dopo SCA, un'informazione non strutturata e professionale, anche se ritenuta indispensabile, non possiede prove di efficacia nel poter indurre modifiche sui comportamenti alimentari. Tuttavia, fornire indicazioni semplici, fruibili dal paziente e basate su contenuti scientificamente corretti, rappresenta

una delle azioni irrinunciabili da parte del personale sanitario. Le raccomandazioni per una sana alimentazione possono essere riassunte nei seguenti punti ispirati a quanto proposto dalla Associazione Nazionale dei Dietisti:

- A ogni pasto principale inserire almeno una porzione di cereali e derivati (pane, pasta, riso, mais) privilegiando prodotti integrali e a ridotto contenuto in grassi.
- A tavola ricordarsi di non far mai mancare 2 o più porzioni tra verdura e frutta, per un totale di 4-5 porzioni al giorno.
- Limitare il consumo di prodotti di origine animale quali carne rossa, affettati e insaccati a 2-3 volte al mese. A pranzo e a cena, alternare la varietà dei secondi piatti privilegiando il pesce 2-3 volte a settimana, la carne bianca 3-4 volte, le uova 1 volta e i formaggi 2 volte.
- Introdurre i legumi secchi o freschi (ceci, fagioli, lenticchie, fave, piselli) nella alimentazione almeno due volte a settimana.
- Comporre 1-2 volte la settimana un piatto vegetariano che utilizzi insieme ai cereali, frutta oleosa come noci e mandorle e che, accompagnato da una porzione di verdura e frutta fresca, possa rappresentare un pasto completo.
- Preferire l'olio extravergine d'oliva sia per la cottura che come condimento a crudo.
- Ricordare di leggere gli ingredienti e le etichette nutrizionali dei prodotti confezionati (soprattutto precotti/surgelati e dolci industriali) che possono contenere grassi idrogenati e grassi saturi.
- Ridurre al minimo il consumo di bevande e cibi con zucchero aggiunto e preparare le pietanze con poco sale.
- Se si fa uso di alcool, farlo con moderazione. Ricordarsi che la quantità massima di vino al giorno per gli uomini è di un bicchiere a pasto e di ½ per le donne.
- Controllare le quantità cercando di non superare le porzioni consigliate.

Attività fisica

Numerosi studi hanno evidenziato come l'esercizio fisico regolare sottomassimale sia in grado di modificare favorevolmente il profilo di rischio dei cardiopatici, determinando un incremento della probabilità di sopravvivenza, riduzione della recidiva di eventi coronarici, incremento della capacità funzionale, riduzione dei sintomi e miglioramento della qualità di vita. I meccanismi fisiologici alla base di questi benefici risiedono fondamentalmente nella capacità dell'esercizio fisico di ridurre i valori di FC e pressione arteriosa di base e, durante sforzo, di migliorare la contrattilità miocardica e la vasodilatazione endotelio-dipendente incrementando la produzione ed il rilascio di ossido nitrico, favorendo il flusso coronarico e stimolando la formazione di vasi collaterali e la densità dei capillari miocardici. L'esercizio fisico è in grado inoltre di stimolare il sistema fibrinolitico e può essere considerato un potente antinfiammatorio riducendo i valori di PCR e di resistina e incrementando quelli di adiponectina.^{58,59} Altre azioni favorevoli vengono svolte in via indiretta migliorando il profilo di rischio dei pazienti, incidendo sui tradizionali fattori di rischio con una riduzione dei valori di colesterolo totale e di LDL, un incremento dell'HDL, una riduzione dei valori pressori, un aumento della sensibilità all'insulina. Va sottolineato come siano sufficienti aumenti anche lievi del proprio livello di fitness per determinare significativi incrementi della sopravvivenza.⁶⁰

Alla luce delle abbondanti evidenze a favore, le LG di tutte le società scientifiche europee ed americane hanno inserito l'attività fisica con evidenza IA tra i punti cardine della prevenzione secondaria, raccomandando ai cardiologi di incoraggiare i loro pazienti a svolgere tra 30 e 60 minuti di attività fisica aerobica preferibilmente tutti i giorni.^{57,61} Purtroppo, di fatto è ancora scarso il livello di aderenza a tale raccomandazione, spesso non esplicitata nelle lettere di dimissione, né tanto meno consigliata verbalmente. Probabilmente ciò è dovuto in parte alla scarsa conoscenza dei benefici dell'attività fisica e in parte all'errato convincimento che la prescrizione dell'attività fisica in un cardiopatico ischemico possa avvenire soltanto al termine di un ciclo di Riabilitazione Cardiologica (RC). Risulta pertanto evidente che vanno definite strategie che consentano di prescrivere a tutti i pazienti dopo SCA un'attività fisica adeguata al profilo di rischio individuale e differenziata in funzione della condizione precedente, sedentaria o meno, della terapia prescritta e in base all'età.⁶² Un'attività fisica moderata, con un consumo energetico compreso tra 4 e 6 METS, può essere consigliata a tutti i pazienti a basso rischio, per i quali non è necessario un test da sforzo preliminare. Nei soggetti a rischio più elevato si consiglia di far precedere la prescrizione dell'attività fisica a un test da sforzo. È tuttavia evidente che un ciclo di riabilitazione cardiologica possa essere la risposta più convincente per affrontare nel modo più appropriato i bisogni di questi pazienti che al termine riceveranno una prescrizione di attività fisica su misura. Vanno poi definiti protocolli che consentano di mantenere l'aderenza nel tempo alle raccomandazioni sullo svolgimento di regolare attività fisica. Il modello organizzativo che potrebbe garantire l'aderenza all'esercizio fisico nella fase cronica delle cardiopatie dovrebbe prevedere:

- una collaborazione tra cardiologia ospedaliera, cardiologia riabilitativa e medici di medicina generale finalizzata alla prescrizione di un programma personalizzato di esercizio;
- la creazione di un network di strutture sul territorio idonee ad accogliere i pazienti che devono praticare l'esercizio fisico prescritto;
- un programma di follow-up.

■ LA CARDIOLOGIA RIABILITATIVA E PREVENTIVA DOPO SINDROME CORONARICA ACUTA

L'intervento strutturato di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (CRP) costituisce un elemento cardine per trattare le disabilità presenti e implementare un efficace intervento di prevenzione secondaria nel paziente dopo sindrome coronarica acuta (SCA), migliorandone così la prognosi nel medio e lungo periodo.

In virtù dei progressi della terapia medica, delle tecniche interventistiche percutanee e chirurgiche e della riduzione del "ritardo evitabile" all'angioplastica primaria, si è assistito nel tempo a una riduzione della mortalità intraospedaliera per SCA, attualmente attestata a circa il 4% nello STEMI e al 2% nello NSTEMI.⁶³ Tuttavia, la prevalenza dei fattori di rischio nei pazienti dopo evento coronarico acuto è ancora elevata e il loro controllo insoddisfacente, come evidenziato dalle plurime survey EUROASPIRE I-II-III-IV-V. La quinta riproposizione di tale survey europea, condotta su oltre 8000 soggetti in 131 centri di 27 Paesi europei nel 2018,⁶⁴ ha infatti confermato che a distanza di sei mesi da una SCA oltre la metà dei pazienti continua a fumare, il 38% sono obesi, il 66% non conduce attività fisica e il 42% e 71% rispettivamente non sono a target per quanto concerne i valori di pressione arteriosa e colesterolemia. Da queste evidenze discende il razionale per l'utilizzo della CRP

dopo SCA, come modello organizzativo unico in grado di garantire al paziente cardiopatico un programma integrato comprendente stabilizzazione clinica, valutazione funzionale, counselling, terapia medica, training fisico e assistenza psico-sociale. In tal senso, la CRP rappresenta indubbiamente la più efficace ed efficiente modalità di implementazione della prevenzione secondaria nel paziente post-acuto e cronico.

Definizione e aspetti operativi generali

L'OMS e le linee-guida nazionali⁶⁵ definiscono la CRP come un processo multifattoriale che, nel paziente con patologia cardiovascolare, si prefigge di favorire la stabilità clinica, ridurre la disabilità conseguente alla malattia e favorire la ripresa di un ruolo attivo nella società, ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari, migliorare la qualità della vita e, possibilmente, incidere sulla sopravvivenza. La CRP può essere erogata con differenti modalità organizzative (in regime di ricovero, in day-hospital, in regime ambulatoriale o domiciliare) e viene proposta prevalentemente a pazienti con malattia cardiovascolare affetti da cardiopatia ischemica, esiti di recenti procedure interventistiche cardiologiche o cardiocirurgiche, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica e valvulopatie.

Questo impianto complesso di intervento viene erogato da uno staff multidisciplinare, coordinato da un cardiologo e comprendente l'infermiere, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, il dietista e lo psicologo, in grado di declinare in modalità personalizzata al singolo paziente i seguenti *core components*:

- Stratificazione prognostica e stabilizzazione clinica.
- Counseling sull'attività fisica.
- Prescrizione di un programma di training fisico personalizzato.
- Counseling su dieta e nutrizione.
- Gestione del peso corporeo.
- Gestione della dislipidemia.
- Controllo e gestione della pressione arteriosa.
- Interruzione dell'abitudine al fumo.
- Intervento psicologico e sociale.

La CRP sviluppa e organizza le proprie attività in tre differenti fasi:

- La fase I identifica un intervento molto precoce, attuato nella fase più acuta di un evento clinico, in genere in un reparto di degenza per acuti, ed è comprensivo della mobilitazione precoce e della prevenzione delle complicanze relate all'immobilizzazione.
- La fase II identifica interventi attuati in pazienti ammessi in strutture di CRP (degenziali o extradegenziali) a seguito di un recente evento acuto con i seguenti obiettivi: stabilizzazione clinica, stratificazione del rischio/prognostica e promozione di interventi di prevenzione secondaria a lungo termine.
- La fase III identifica un intervento di CRP ambulatoriale a lungo termine, finalizzato a fornire un intervento di prevenzione e riabilitazione persistente nel tempo.

Nel 2011 il documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR "Criteri per la selezione dei pazienti da inviare ai centri di cardiologia riabilitativa" ha introdotto, accanto a quello di indicazione appropriata all'intervento di CRP, il concetto di "priorità" dell'accesso alle strutture di CRP.⁶⁶ Il documento ha definito con precisione quali sono le categorie di pazienti per le

quali l'intervento cardiologico riabilitativo non è solo utile ma irrinunciabile e prioritario, per il quale deve essere assicurato l'accesso alle strutture dedicate.

Per i pazienti dopo SCA il documento ha ritenuto prioritario l'invio a strutture riabilitative degenziali, dopo la fase acuta, in presenza delle seguenti condizioni di alto rischio clinico:

- infarto miocardico con scompenso o con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $<0,40$);
- infarto miocardico con ricoveri prolungati in fase acuta o con complicanze o con comorbilità;
- infarto miocardico in persone che svolgono vita estremamente sedentaria o anziani.

Un ciclo riabilitativo ambulatoriale è stato ritenuto preferibile per pazienti con alto rischio clinico cardiovascolare (rivascolarizzazione incompleta, coronaropatia diffusa o critica, multipli fattori di rischio, resistenza a mutare lo stile di vita, specie se in pazienti giovani); la modalità ambulatoriale è stata considerato prioritaria, specie se disponibile un consulente psicologo, nei pazienti con sindromi ansioso-depressive reattive. Il documento ha poi posto indicazione (seppure non prioritaria) a un trattamento riabilitativo nei pazienti con rischio clinico basso (circa il 70% degli infartuati) e nei soggetti con rischio cardiovascolare medio-basso in base alle carte del rischio, ai quali andrebbe garantita una corretta informazione/educazione sulla propria malattia e sulle abitudini di vita da seguire. Il successivo documento di consenso ANMCO/GISE/GICR-IACPR "L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche"⁶⁷ ha costituito un ulteriore riferimento, suggerendo nei pazienti post SCA un corretto approccio per formulare la diagnosi di scompenso cardiaco, o per identificare i pazienti che ne sono a rischio, utilizzando tutti gli indicatori. Il documento suggerisce l'uso nella cartella clinica della degenza per acuti dopo SCA di una check-list che comprenda: classe Killip massima, frazione di eiezione ecocardiografica, predittori di rimodellamento, uso di diuretici dell'ansa per dispnea o stasi polmonare di origine non secondaria e infine variazione dei livelli di peptide natriuretico atriale. I pazienti con scompenso cardiaco così identificati devono quindi essere avviati ad un percorso protetto di CRP degenziale dopo la dimissione. Dati epidemiologici nazionali confermano infatti che, oltre ad avere una prognosi a un anno particolarmente negativa con una mortalità $>10\%$, questa categoria di pazienti presenta un'elevata frequenza di nuovi ricoveri (64% di riospedalizzazione per tutte le cause a un anno, di cui il 20% per scompenso cardiaco) con prevedibile marcato incremento dei costi dell'assistenza.

Nel nostro scenario nazionale è opportuno che tali considerazioni sull'appropriatezza e la priorità della domanda di prestazioni di CRP vengano coniugate con la fotografia dell'offerta attuale. Come evidenziato da survey periodiche condotte proprio all'interno del network della CRP italiana⁶⁸ sono al momento attive circa 200 strutture di CRP (uno ogni 270.000 abitanti) con un trend di incremento (soprattutto nel Sud del Paese) e in gran parte allocate in strutture ospedaliere (circa 60% pubbliche e 40% private), con ampie differenze di distribuzione sul territorio nazionale. Di queste, circa il 65% offre prestazioni di CRP degenziale, con oltre 3500 posti letto, e circa la metà prestazioni ambulatoriali. Sono ancora molto limitate le esperienze relative a strutture che utilizzano la riabilitazione domiciliare. Viene stimata una potenzialità di trattamento della rete italiana di CRP di circa 70.000 pazienti/anno in degenza/day-hospital e di circa 30.000/anno in ambulatorio. Il totale dell'offerta non supera, come peraltro in tutte le altre realtà dei Paesi avanzati, il 30-35% dei pazienti che ne avrebbero indicazione.

Nelle sue declinazioni più moderne, la CRP è chiamata a gestire anche situazioni di particolare complessità, accogliendo pazienti definibili come “sopravvissuti ad eventi patologici catastrofici”. Si tratta ad esempio di pazienti che richiedono procedure di svezzamento prolungato da numerose dipendenze, prime fra tutte la ventilazione meccanica e la necessità di terapia con farmaci vasoattivi (amine, sodio nitroprussiato, diuretici, ecc.) in infusione continua o intermittente, tutte situazioni che possono essere presenti anche dopo SCA. L’ambito strutturale ideale per accogliere tali pazienti è costituito dalle cosiddette Unità di Terapia Intensiva e Sub-intensiva Riabilitativa Cardiologica (UTIRC), aventi come “mission” il recupero funzionale e la stabilizzazione clinica di pazienti critici e ad alta complessità mediante prestazioni di medicina cardiovascolare riabilitativa, interdisciplinare, comprendenti anche interventi intensivi ed attività diagnostiche. Tali Unità sono caratterizzate da tecnologia per il monitoraggio in continuo, anche invasivo, delle funzioni vitali; in esse opera uno staff multidisciplinare (infermiere, fisioterapista, dietista, psicologo) che, coordinato da un cardiologo, deve poter sviluppare un programma di stabilizzazione medica, di precoce fisioterapia e di nursing intensivo finalizzati ad uno stretto monitoraggio clinico, alla prevenzione delle infezioni, alla mobilitazione precoce, a un personalizzato intervento nutrizionale, alla rieducazione cognitiva e al recupero degli aspetti affettivo-relazionali di concerto con il caregiver, con l’obiettivo dello svezzamento dalle dipendenze prevenendo il decondizionamento e le complicanze relative all’immobilità.

Evidenze sull’efficacia della CRP dopo SCA

Le prove di efficacia della CRP dopo SCA sono state oggetto di numerose rassegne e review, talvolta con dati contrastanti tra loro che impongono una fine contestualizzazione dei risultati ottenuti (in base alle popolazioni studiate, all’evoluzione delle terapie mediche e interventistiche, alla metodologia di ottenimento delle informazioni e infine all’outcome posto in osservazione). La maggioranza dei trial di intervento ha reclutato pazienti reduci da STEMI, sebbene nella vita reale il rapporto tra infarti di tipo STEMI e NSTEMI sia ormai praticamente sovrapponibile.⁶³ In questi studi emergono evidenze sugli effetti favorevoli dei programmi di riabilitazione nel post-infarto sia sulla mortalità totale che cardiovascolare. Nella metanalisi di Oldridge⁶⁹ è stata dimostrata una riduzione della mortalità per tutte le cause del 24% e della mortalità per cause cardiovascolari del 25% ad un follow-up medio di 3 anni; l’analisi tuttavia raccoglieva studi effettuati in era pretrombolisi, con scarso utilizzo di statine e betabloccanti. La metanalisi di O’Connor⁷⁰ ha evidenziato una riduzione della mortalità per tutte le cause del 20% e della mortalità per cause cardiovascolari del 22% ed era anch’essa composta da dati provenienti da studi effettuati in era pretrombolisi. In epoca più moderna la metanalisi di Taylor⁷¹ ha raggruppato 8940 pazienti e ha dimostrato una riduzione della mortalità a distanza per tutte le cause del 20% (OR 0,80; IC 95% 0,68-0,93) e della mortalità per cause cardiovascolari del 26% (OR 0,74; IC 95% 0,61-0,96). Ancora, la metanalisi di Clark,⁷² comprendente 21.295 pazienti, evidenziava una riduzione della mortalità a 2 anni del 47% e, per la prima volta, una riduzione di infarto ricorrente del 17% al follow-up di 12 mesi. Nella metanalisi del Cochrane database⁷³ su 8840 pazienti, si osservava una riduzione della mortalità per tutte le cause del 27% per il solo training fisico e del 13% per la riabilitazione omnicomprensiva. Per quanto riguarda le cause della riduzione di mortalità, l’esame dei dati della metanalisi di Taylor ha permesso agli autori di dimostrare che circa la metà della riduzione di mortalità era dovuta alle modificazioni dei fattori di

rischio cardiovascolare indotte dal ciclo riabilitativo e che l'altra metà della riduzione era dovuta invece agli effetti favorevoli dell'esercizio fisico di per sé.⁷⁴

Nella maggior parte degli studi considerati nelle metanalisi il ciclo riabilitativo iniziava tuttavia ben oltre le prime quattro settimane dall'evento acuto, configurando un contesto assistenziale oggi anacronistico per il post-infarto. Inoltre, il livello di rischio dei pazienti era di fatto piuttosto basso, trattandosi di una popolazione giovane (età media <65 anni) e limitatamente portatrice di disfunzione ventricolare sinistra o comorbidità come diabete, insufficienza renale e anemia. Lo sforzo della successiva ricerca clinica è stato quello di produrre dati sull'efficacia della CRP nel contesto e in aggiunta alle più moderne strategie di cura, in popolazioni veramente assimilabili ai pazienti osservati nella vita reale. Nello studio italiano GOSPEL, ad esempio, 3241 pazienti dopo IMA sono stati riabilitati e seguiti per circa tre anni dopo essere stati randomizzati verso l'*usual care* o verso un programma d'intervento ambulatoriale intensivo costituito da visite di controllo e di rinforzo a cadenza mensile dapprima e in seguito trimestrale. Quest'ultimo tipo di intervento ha comportato, nella popolazione a basso e medio rischio arruolata, un miglior controllo dei fattori di rischio, una migliore aderenza terapeutica e un migliore stile di vita con significativa riduzione degli endpoint combinati di morte cardiaca, IMA non fatale (-36%) e stroke (-33%).⁷⁵ Lo studio RAMIT⁷⁶ ha successivamente generato dubbi sulla reale efficacia della CRP dopo SCA in considerazione dell'avanzato grado delle moderne terapie cardiologiche in termini di farmaci, strategie ripercussive e *device*. In questo trial non è stato dimostrato infatti un effetto positivo della CRP in termini di mortalità, morbilità, modificazione dei fattori di rischio, capacità funzionale e qualità della vita dopo SCA, generando negli anni successivi un susseguirsi di pro e contro a colpi di review e metanalisi, aventi come oggetto non solo aspetti tecnico-statistici dello studio. Il principale merito di questa controversia è stato quello di far emergere l'importanza della strutturazione del programma riabilitativo come aspetto determinante l'outcome del programma stesso: non tutto può essere passato sotto la dizione di CRP e interventi meno strutturati e a elevato tasso di drop-out (come nel caso del RAMIT) presentano un elevato rischio di fallimento, con conseguenze negative non solo per il singolo paziente ma anche per il sistema sanitario nel quale l'intervento è calato, il quale non vede un adeguato ritorno in termini di salute pubblica.

Più recentemente, l'efficacia della CRP dopo SCA è stata ulteriormente ribadita dalla metanalisi CROS,⁷⁷ effettuata su una "moderna" popolazione di pazienti e ponendo al vaglio un intervento riabilitativo realmente omnicomprensivo. In questa metanalisi sono stati contemplati trial controllati di intervento e studi osservazionali di coorte su pazienti con SCA con e senza rivascolarizzazione chirurgica, osservando una mortalità significativamente minore nei pazienti riabilitati (HR 0,37; IC 95% 0,20-0,69) con una riduzione di rischio di circa il 60%. In particolare, per quanto riguarda i pazienti rivascolarizzati, l'efficacia dell'intervento di CRP dopo bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica è stato ampiamente valutato anche dalla survey italiana ICAROS su 62 centri riabilitativi.⁷⁸ Lo studio ha evidenziato che:

- i pazienti dopo bypass aortocoronarico e angioplastica arrivano in CRP con una terapia cardioprotettiva subottimale;
- in ogni sottopopolazione afferente, il passaggio in CRP corregge questa insufficiente prescrizione, con risultati al termine dell'intervento riabilitativo e a distanza del tutto in linea con i migliori dati europei;

- nel medio-lungo periodo viene mantenuta un'eccellente aderenza, un buon controllo dei fattori di rischio e la stabilizzazione del raggiungimento dei target di prevenzione secondaria, pur confermando che la circonferenza vita nelle donne e il valore del colesterolo LDL nei diabetici rimangono fattori di rischio difficilmente controllabili, con un solo paziente su tre a target sia al termine del programma che ad un anno. Gli stili di vita adeguati persistono ad un anno dall'intervento riabilitativo e, nel caso dell'alimentazione e dell'attività fisica, migliorano ulteriormente (Figura 6.2).

Componenti fondamentali dell'intervento di CRP

I cardini valutativi per il riferimento dei pazienti in CRP sono rappresentati dall'analisi combinata dell'evento indice, della disabilità, del rischio clinico e della complessità clinico-assistenziale. La SCA rappresenta un evidente evento indice cardiovascolare acuto (independente dalla strategia terapeutica adottata) e richiede un'adeguata continuità assistenziale, con limitata tempistica di presa in carico da parte della struttura riabilitativa (spesso normata da regole di sistema) e una preferenza per modalità di riferimento diretto dalla struttura per acuti.

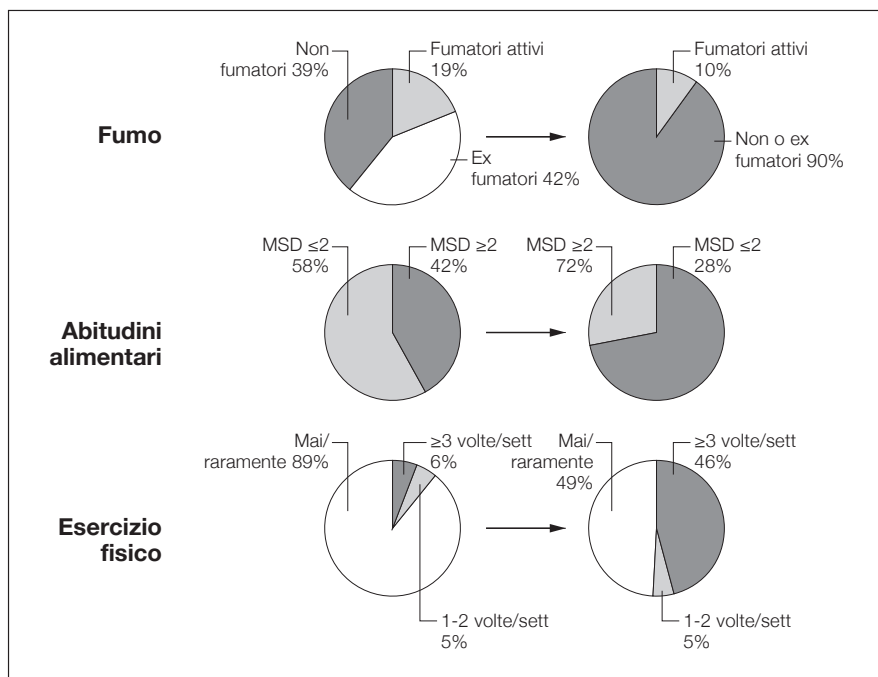


Figura 6.2 – Benefici della Cardiologia Riabilitativa e Preventiva nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, in termini di modifica dello stile di vita (MSD) a distanza di un anno, nello studio ICAROS⁷⁸

Nel paziente con esiti recenti di patologia cardiovascolare, il concetto di disabilità utilizzato nel paziente fisiatrico viene più propriamente sostituito con quello di limitazione della capacità funzionale, agevolmente quantificato con il test del cammino dei 6 minuti (oltre che con le consuete scale utilizzate in ambito fisiatrico, quali ad esempio il Barthel Index). Il test del cammino rappresenta una metodica semplice, poco costosa, riproducibile e ricca di informazioni. Per convenzione si identifica come grave disabilità una distanza percorsa al test del cammino inferiore al 70% del predetto, mentre una disabilità di grado moderato è presente in soggetti con distanze pari al 70-85% del predetto. La valutazione più specifica della capacità funzionale del paziente cardiopatico durante il programma CRP dovrebbe avvenire tuttavia mediante utilizzo di test da sforzo incrementali, di cui il gold standard è rappresentato dal test cardiopolmonare con la relativa possibilità di calcolare il consumo di ossigeno all'apice dello sforzo (VO_2 di picco) e il raggiungimento della soglia anaerobica. Il rischio clinico del paziente determina la modalità di erogazione dell'intervento (ambulatoriale, in day-Hospital o degenziale) e l'appropriatezza del programma riabilitativo. Mentre in prevenzione primaria le carte del rischio EuroSCORE e Progetto Cuore consentono agevolmente la definizione del rischio nel singolo paziente, in prevenzione secondaria non vi sono carte del rischio universalmente riconosciute. In questi casi pertanto, si ricorre all'analisi dei fattori di rischio e degli indicatori prognostici cardiologici routinariamente utilizzati (frazione di eiezione, classe NYHA, estensione della coronaropatia, sede dell'infarto, ischemia residua, diabete, funzione renale, arteriopatia associata ecc.).

La complessità clinico-assistenziale viene considerata come una condizione generale che tiene conto delle patologie extracardiache associate e dei bisogni assistenziali/sociali/psicologici. Un buon indice di complessità clinica del paziente potenzialmente candidabile alla CRP è costituito dalla valutazione delle comorbilità. In questi casi può essere utilizzata la Cumulative Illness Rating Scale, disponibile anche in versione adattata per le attività di CRP⁷⁹ e utile a identificare soprattutto comorbilità per le quali è ampiamente dimostrato il ruolo nel condizionamento della prognosi e dell'outcome riabilitativo come insufficienza renale, diabete e deficit cognitivi e psicologici.

I "mattoni" dell'intervento di CRP sono costituiti dai cosiddetti *core components*, oggetto di periodiche revisioni da parte delle società scientifiche di settore in base all'evoluzione delle linee-guida e delle raccomandazioni, soprattutto in tema di target di prevenzione secondaria.⁸⁰ L'implementazione delle diverse componenti riveste un carattere dinamico e variabile a seconda della tipologia di paziente, degli obiettivi riabilitativi individuali e del contesto delle cure.

I *core components* dell'intervento di CRP specifici per il post-infarto sono riassunti in Tabella 6.1. Nell'ambito dei contenuti dei diversi interventi viene ulteriormente valorizzata la specificità di ogni componente professionale, che declina le principali azioni con un elevato grado di autonomia decisionale ma anche di integrazione con il team interdisciplinare e con il cardiologo responsabile del Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) del paziente (Tabella 6.2). *Core components* e interventi sono inoltre ulteriormente modulati e intensificati nelle situazioni di elevata intensità di cure riabilitative. Il Piano di indirizzo 2010 del Ministero della Salute sulla Riabilitazione ha previsto infatti strutture di Riabilitazione Cardiologica intensiva ad alta specializzazione, denominate anche "Unità per Gravi Patologie Cardiologiche Disabilitanti", in grado di erogare attività di particolare impegno e di qualificazione, con mezzi, attrezzature e personale propri dei presidi di alta specialità (DM 29.1.92 e successiva integrazione del 1998).

Tabella 6.1 – Core components dell'intervento di CRP dopo sindrome coronarica acuta e angioplastica primaria. Modificata da Piepoli et al. 2010⁶²

Componente	Intervento	Classe di raccomandazione (livello di evidenza)
Valutazione del paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi coronarica • Esame obiettivo (comprensivo di ispezione della sede di puntura arteriosa per PCI e dei polsi periferici) • Valutazione capacità funzionale e soglia ischemica: stress test submassimale al cicloergometro o treadmill (test cardiopolmonare dove disponibile) entro 4 settimane dall'evento acuto, con test massimale a 4-7 settimane 	I (A) IIa (C)
Counselling per attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione: se capacità funzionale >5 MET in assenza di sintomi, ripresa delle attività usuali; se ≤5 MET riprendere al 50% della massima capacità funzionale e incrementare gradualmente • Modalità esercizio: attività aerobica a moderata intensità (cammino, scale, bicicletta) integrata da aumento delle normali attività (es. giardinaggio, faccende domestiche) 	I (B)
Training fisico	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisionato, prescrizione medica, attività aerobica • Pz. a basso rischio: almeno 3 sessioni di 30-60 min/settimana al 55-70% del massimo carico (in MET) o del valore di frequenza cardiaca all'esordio dei sintomi; consumo di almeno 1500 kcal/settimana • Pz. a moderato e alto rischio: come per il gruppo a basso rischio ma partendo con <50% del carico massimo teorico • Esercizi di forza: almeno 1 h/settimana con 10-15 ripetute fino alla fatica moderata 	I (B)
Dieta/counselling nutrizionale	Introito calorico bilanciato da consumo energetico per evitare perdita di peso	I (C)
Controllo del peso		I (B)
Controllo lipidico	Dieta mediterranea con bassi livelli di colesterolo e grassi saturi. Cibi ricchi in omega-3. Terapia statinica per tutti i pazienti (target LDL in base a linee-guida di settore)	I (B)
Controllo della pressione arteriosa	Target valori di PA in base alle linee guida di settore.	I (B)
Abolizione del fumo		I (B)
Supporto psicosociale		I (B)

Tabella 6.2 – Contenuti degli interventi multiprofessionali in CRP. Modificata da Pedretti et al. 2018⁸⁰

Infermieri	Fisioterapisti	Dietisti	Psicologi
<ul style="list-style-type: none"> • Intervento educativo e verifica delle conoscenze sui fattori di rischio e delle modifiche da apportare allo stile di vita • Apprendimento e verifica dell'adeguata capacità di gestione della terapia farmacologica • Apprendimento e verifica di competenze di automonitoraggio e autocura • Apprendimento e verifica di strategie ambientali rispetto alle risorse cognitive residue • Intervento educativo su paziente e caregiver e sua verifica 	<ul style="list-style-type: none"> • Allenamento aerobico a carico incrementale • Esercizi di incremento della forza e della resistenza • Verifica di acquisizione della capacità di autogestione dell'attività fisica da eseguire a domicilio • Intervento educativo su paziente e sua verifica • Prescrizione dell'attività da eseguire rispetto all'impegno fisico per il reinserimento lavoro 	<ul style="list-style-type: none"> • Apprendimento e verifica delle corrette abitudini alimentari • Gestione e valutazione del diario alimentare e recall degli obiettivi concordati • Intervento educativo e verifica • Addestramento all'automonitoraggio alimentare • Sostegno e indicazioni pratiche al caregiver 	<ul style="list-style-type: none"> • Verifica della condizione emotiva con paziente/caregiver • Verifica dell'acquisizione di adeguata consapevolezza di malattia • Verifica dell'astinenza da fumo e alcool e rinforzo motivazionale per adeguato controllo dei fattori di rischio • Training di rilassamento e indicazioni per una corretta gestione dello stress • Attivazione della continuità assistenziale con invio ai Servizi Territoriali per approfondimento diagnostico e/o presa in carico anche per criticità socioeconomiche

La specificità dell'intervento di CRP nel paziente anziano

Per effetto dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore sopravvivenza dopo evento cardiaco acuto, l'intervento di CRP verrà necessariamente rivolto sempre di più a soggetti anziani e potenzialmente portatori di caratteristiche di fragilità. Con il termine "anziano" (soggetto di età ≥ 75 anni) tuttavia si fa riferimento a una popolazione molto eterogenea: da soggetti funzionalmente integri a pazienti con fattori di rischio cardiovascolare/patologie croniche di organo o comorbidità severe e multiple ma senza disautonomie, fino all'anziano "complesso" caratterizzato da disabilità preesistenti o secondarie all'evento morboso, alterazioni delle capacità cognitive, disturbi affettivi, deficit nutrizionali e condizioni sociali/familiari/economiche svantaggiate. La CRP deve necessariamente adattare i propri programmi a questa popolazione di pazienti, soprattutto per quanto concerne gli ambiti valutativi e di trattamento di condizioni come la fragilità, la

sarcopenia, il decondizionamento fisico e aspetti cognitivi e psicosociali. Nella Tabella 6.3 sono descritti alcuni esempi di interventi sul cardiopatico anziano potenzialmente attuabili nei contesti di CRP.

Tabella 6.3 – Interventi specifici sul cardiopatico anziano attuabili in contesti di CRP. Modificata da Pedretti et al. 2018⁸⁰

Capacità funzionale	<ul style="list-style-type: none"> • Distanza percorsa al test del cammino di 6 min • Punteggio alla Short Physical Performance Battery con analisi della velocità del cammino (gait speed), dell'equilibrio e della forza degli arti inferiori (chair standing) • Lavoro sostenuto al cicloergometro o al treadmill • VO2 di picco al test cardiopolmonare • Forza segmentaria degli arti inferiori con dinamometro
Tolleranza soggettiva allo sforzo	<ul style="list-style-type: none"> • Percezione di fatica con punteggio scala di Borg (RPE 6-20) • Intensità della dispnea con punteggio scala di Borg (CR10)
Qualità di vita	Score relativo allo strumento utilizzato, "generico" o "specifico"
Funzione cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Screening, mediante Mini Cog Test (ripetizione di tre parole ed esecuzione del disegno di un orologio con lancette su un orario indicato) • Mini Mental State Examination (MMSE) • Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
Ambito psico-affettivo	<ul style="list-style-type: none"> • Screening della presenza di sintomatologia depressiva (es. Geriatric Depression Scale) • Colloquio psicologico strutturato (per casi selezionati)
Ambito nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> • Storia dietetica e nutrizionale • Test standardizzati specifici per stato nutrizionale e generici di conoscenza alimentare
Ambito fisioterapico	Fisioterapia motoria generale e della condizione muscolo-articolare, dell'equilibrio, della coordinazione, della capacità di esecuzione degli schemi di esercizio e dell'utilizzo degli attrezzi per il programma aerobico
Gestione e autogestione	<ul style="list-style-type: none"> • Aderenza alla terapia farmacologica (mediante test standardizzato) • Capacità di autogestione dei farmaci (mediante questionari qualitativi) • Capacità di automonitoraggio del peso e bilancio dei liquidi • Autocontrollo e gestione di ipertensione e diabete • Riconoscimento sintomi (mediante questionario)

■ BIBLIOGRAFIA

1. Schmidt M, Bonde Jacobsen J, Lash, TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.
2. Kostis WJ, Deng J, Pantazopoulos JS, et al.; for the Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:581-9.

3. <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/>
4. Greco C, Rosato S, D'Errigo P, et al. Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011. *Int J Cardiol* 2015;184:115-21.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
6. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 22:2755-64.
7. Damman P, Wallentin L, Fox K, et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. A collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials. *Circulation* 2012;125:568-76.
8. Fox KAA, Steg G, Eagle K, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndrome, 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-900.
9. Savonitto S, Morici N, Nozza A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type-two diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Research* 2018;15: 14-23.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
12. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, et al. Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circulation* 2010;121:43-51.
13. Doll JA, Hellkamp AS, Goyal A, et al. Treatment, outcomes, and adherence to medication regimens among dual Medicare-Medicaid-eligible adults with myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:787-94.
14. Mathews R, Wang W, Kaltenbach LA, et al. Hospital variation in adherence rates to secondary prevention medications and the implications on quality. *Circulation* 2018;137:2128-38.
15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy for Prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
17. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-909.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
19. Keaney JF Jr. Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. *N Engl J Med* 2015;372:1854-6.
20. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.

21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
22. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
23. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.
24. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al.; for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
25. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
26. Fox K, Ford I, Steg PG, et al; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
27. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
28. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
29. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999;354:9-12.
30. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
31. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study investigators: the effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
32. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE II). *Am Heart J* 2003;145:80-7.
33. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996;17:1646-56.
34. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
35. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
36. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
37. Pitt B, White H, Nicolau J, et al.; EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425-31.

38. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction. The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1917-27.
39. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
40. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
41. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
42. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
44. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020, epub sept 29; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
45. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
46. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
47. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
48. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
49. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354:447-55.
50. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225-34.
51. Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 20;8.
52. PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. public health service clinical practice guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.
53. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-8.
54. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500.
55. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373-9.

56. US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017;318:167-74.
57. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
58. Indolfi C, Torella D, Coppola C, et al. Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 2002;91:1190-7.
59. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999;99:963-72.
60. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC Jr, et al. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction: The Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 2000;102:2204-9.
61. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al.; 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140: e563-e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677.
62. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.
63. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità' campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:143-52.
64. Kotseva K, De Backer G1, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824-35.
65. Griffo R, Urbinati S, Giannuzzi P, et al. Italian guidelines on cardiac rehabilitation and secondary prevention of cardiovascular disease: executive summary. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008;9:286-97.
66. Greco C, Cacciatore G, Gulizia M, et al.; Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri; Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology; Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa. Selection criteria for referral to cardiac rehabilitation centers. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:1-12.
67. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acute delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.
68. Griffo R, Tramarin R, Volterrani M, et al. Italian Survey on Cardiac Rehabilitation (ISYDE.13-Directory): report su strutture, organizzazione e programmi di cardiologia riabilitativa in Italia. *G Ital Cardiol* 2016;17:217-24.
69. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
70. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
71. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.

72. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Metaanalysis: secondary prevention programs for patient with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-72.
73. Exercise based rehabilitation for coronary heart disease (review). 2009 The Cochrane collaboration. Published by AHRQ Technology Assessment Archive. Randomized trials of secondary prevention programs in coronary artery disease: a systematic review. Agency for Healthcare Research and Quality, 2005.
74. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:369-74.
75. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al.; for the GOSPEL investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-204.
76. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:637-44.
77. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914-39.
78. Griffo R, Ambrosetti M, Tramarin R, et al.; ICAROS investigators. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. *Int J Cardiol* 2013;167:1390-5.
79. Miller MD, Towers A. A manual of guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh, 1991.
80. Pedretti RFE, Fattirolli F, Griffo R, et al. Cardiac Prevention and Rehabilitation “3.0”: From acute to chronic phase. Position Paper of the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (GICR-IACPR). *Monaldi Arch Chest Dis* 2018;88:1004. doi: 10.4081/monaldi.2018.1004.