

# Trattamento del paziente post IMA (infarto miocardico acuto) con statine: la continuità assistenziale tra ospedale e Medico di Medicina Generale

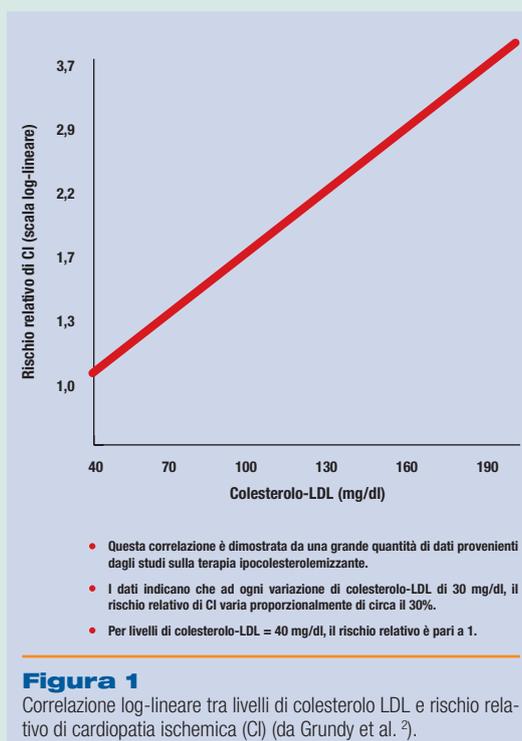
Furio Colivicchi

UOS "Qualità e Formazione", Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri", Roma

## Le evidenze scientifiche: colesterolo, malattie cardiovascolari e statine

Gli studi epidemiologici condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (*Seven Countries Study*, *Framingham Heart Study*, *Multiple Risk Factor Interventional Trial [MRFIT]*), hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolemia e l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare aterosclerotica. In particolare, le evidenze scientifiche indicano la presenza di un rapporto quasi lineare tra incidenza di patologia coronarica e valori di colesterolo. Il numero di eventi cardiovascolari avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Ad esempio, nello studio MRFIT, per valori superiori a 180 mg/dl, ad ogni incremento di 20 mg del valore di colesterolemia totale corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica ogni 1000 abitanti in un periodo di 6 anni di osservazione<sup>1</sup>.

I grandi trial di intervento con le statine, condotti negli ultimi 20 anni, confermano chiaramente le evidenze epidemiologiche sopra riportate. Le statine sono farmaci registrati per il trattamento delle dislipidemie. Questi farmaci producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e della sua frazione LDL (lipoproteine a bassa densità), che riveste un ruolo centrale nella genesi della placca aterosclerotica. Tale modificazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo, soprattutto a livello epatico. L'introduzione di questi agenti nella pratica medica quotidiana ha rivoluzionato l'approccio clinico al paziente con elevato rischio cardiovascolare, sia in prevenzione primaria, sia dopo un evento cardiovascolare acuto. In effetti, in tutti gli studi di intervento la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa a una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare. Tale fenomeno, inoltre, sembra avere un andamento sostanzialmente lineare. I grandi trial di prevenzione primaria (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [AFCAPS/TexCAPS]*, *West Of Scotland Coronary Prevention Study [WOSCOPS]*, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes*



*Trial - Lipid Lowering Arm [ASCOT-LLA]) e secondaria (Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S], Cholesterol And Recurrent Events [CARE], Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID], Heart Protection Study [HPS], Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [PROVE-IT], Triple Negative Trial [TNT], Aggrastat to Zocor [A-to-Z], Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL]) hanno infatti dimostrato che per ogni riduzione di circa 30 mg/dl del colesterolo LDL (C-LDL) si ottiene una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici pari a circa il 30%<sup>2</sup>. Nel complesso, quindi, emerge una forte coerenza tra le evidenze epidemiologiche e i dati relativi ai trial di intervento (Fig. 1).*

## Il post infarto

I pazienti colpiti da infarto miocardico si caratterizzano per un elevato rischio di ulteriori gravi eventi cardiovascolari,





soprattutto nel primo anno dopo la fase acuta. Nei diversi studi, infatti, la mortalità cardiovascolare nei primi 12 mesi dopo la dimissione dall'ospedale oscilla tra il 10 e il 25%<sup>3</sup>. La gestione clinica dei pazienti con recente infarto miocardico risulta, quindi, decisamente impegnativa e richiede particolare impegno professionale.

Numerosi studi clinici hanno inequivocabilmente dimostrato che la terapia farmacologica con statine riduce il rischio di recidive ischemiche, ma, soprattutto, migliora la prognosi clinica nei pazienti con un recente infarto acuto del miocardio<sup>2,4</sup>. Tale favorevole effetto è stato verificato anche in tutti i possibili sottogruppi di pazienti, incluse le donne, i soggetti in età avanzata, i fumatori, i diabetici e i portatori di malattia renale cronica<sup>2,4</sup>. Pertanto, come chiaramente raccomandato nelle linee guida nazionali e internazionali<sup>2,5,6</sup>, tutti i pazienti con un recente infarto miocardico dovrebbero ricevere una statina quale misura fondamentale di prevenzione secondaria delle eventuali recidive.

## I grandi trial clinici randomizzati e controllati sulle statine nel post infarto

Gli studi clinici di maggiori dimensioni organizzati per dare una risposta circa l'utilità di un precoce inizio della terapia con statine dopo un infarto miocardico sono lo studio MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), lo studio A-to-Z e lo studio PROVE-IT TIMI 22<sup>7-9</sup>.

Lo studio MIRACL è stato il primo trial clinico randomizzato e controllato con statine a includere pazienti con infarto miocardico. I pazienti (3086 in totale) venivano assegnati a ricevere atorvastatina 80 mg/die o placebo entro le prime 24-96 ore dal ricovero per infarto. Nel confronto con il placebo, l'atorvastatina ha significativamente ridotto la ricorrenza di eventi ischemici in pazienti con infarto (riduzione del 16% del rischio relativo durante le 16 settimane di follow-up,  $p = 0,048$ ).

Lo studio A-to-Z era finalizzato a confrontare un trattamento precoce e intensivo con simvastatina con una terapia più tardiva e meno incisiva con la medesima molecola. In particolare, i pazienti nel braccio "precoce e intensivo" ricevevano 40 mg entro 5 giorni dall'esordio clinico e proseguivano per un mese, passando poi a 80 mg di simvastatina. I pazienti nel braccio "tardivo" ricevevano placebo fino al quarto mese e successivamente simvastatina, nella dose di 20 mg.

La terapia precoce con simvastatina ad alte dosi si è associata a una riduzione dell'11% nell'endpoint principale rispetto al trattamento tardivo a bassa dose. La differenza non è tuttavia risultata statisticamente significativa. Le curve di sopravvivenza per i due regimi non divergono fino a circa 4 mesi dall'inizio della terapia, suggerendo che l'inizio precoce della terapia intensiva con simvastatina non migliora la prognosi clinica dei pazienti con recente infarto miocardico.

Infine, lo studio PROVE-IT, anch'esso condotto in pazienti con infarto miocardico, ha confrontato l'efficacia dell'atorvastatina (80 mg) con la pravastatina (40 mg) nel ridurre l'incidenza di morte e di eventi coronarici maggiori. In questo trial la terapia con atorvastatina si è accompagnata a una riduzione significativa dell'endpoint primario a 2 anni (riduzione del 16% del rischio relativo,  $p = 0,005$ ).

L'utilità di un trattamento intensivo e precoce con statine in pazienti con cardiopatia ischemica è sostenuta anche da una recente metanalisi (oltre 27.000 pazienti arruolati nei trial PROVE-IT, A-to-Z, TNT e IDEAL). Questo particolare approccio statistico ha consentito di confermare che un intervento precoce e intensivo con statine determina una riduzione del 16% del rischio relativo di morte cardiovascolare o eventi maggiori (infarto, ictus, ospedalizzazione per angina, rivascolarizzazione) nei pazienti con cardiopatia ischemica, con un NNT (*Number Needed to Treat*) pari a 28<sup>10</sup>. Ciò significa che sarà sufficiente trattare 28 pazienti per un periodo di 24 mesi per salvarne almeno uno da un accidente cardiovascolare maggiore.

## La fase ospedaliera

La terapia con statine dovrebbe quindi avere inizio durante il ricovero ospedaliero, indipendentemente dai livelli basali del colesterolo, come ormai chiaramente raccomandato nelle linee guida di riferimento<sup>6</sup>. Un intervento precoce (entro 12-36 ore dall'esordio clinico) consente di sfruttare al meglio le potenzialità di questi agenti, che sono dotati di alcuni effetti particolarmente favorevoli sui vasi arteriosi. Alle statine vengono infatti riconosciute diverse potenziali attività sulla parete vasale, che risultano relativamente indipendenti dall'azione ipolipemizzante (effetti pleiotropici non lipidici):

1. azione antinfiammatoria;
2. azione di stabilizzazione della placca aterosclerotica;
3. azione di ripristino della funzione endoteliale.

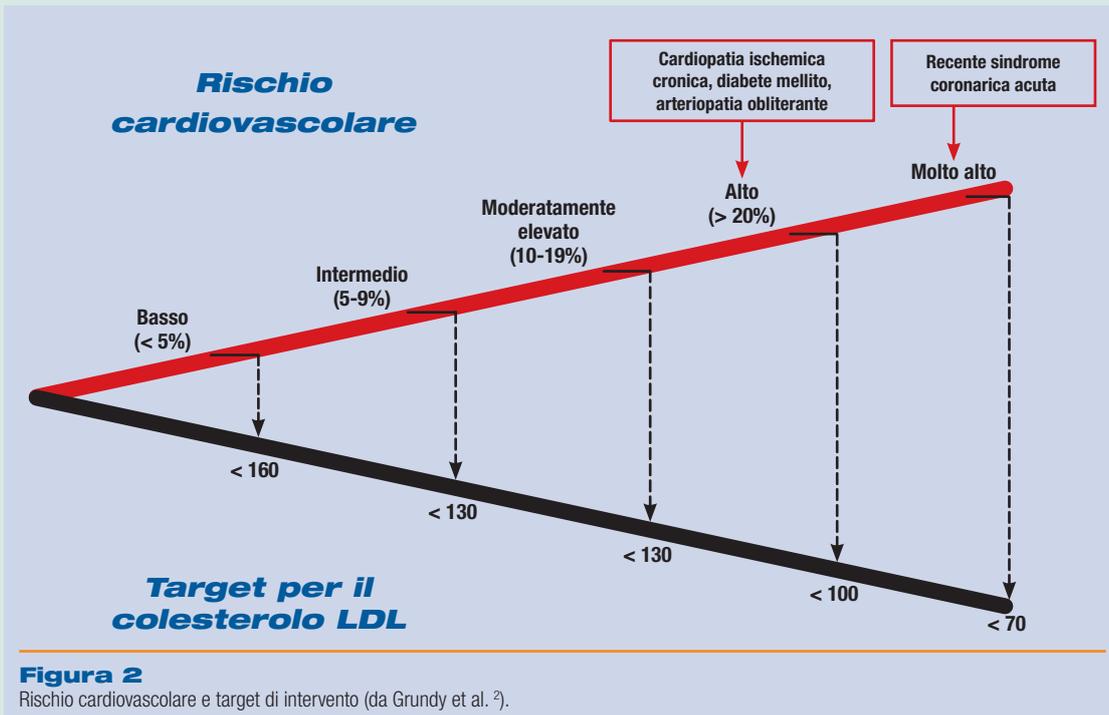
Questi effetti sono maggiormente riscontrabili in alcune delle statine disponibili sul mercato. In particolare, l'atorvastatina ha dimostrato una superiore azione antinfiammatoria nel contesto dell'infarto miocardico acuto, rispetto ad altri agenti della stessa classe<sup>11</sup>.

## Dopo la dimissione

Diversamente dalla fase ospedaliera, il trattamento con statine nella fase di convalescenza, come pure nel medio periodo dopo l'infarto, dovrà procedere in ragione dei valori di C-LDL. Tale parametro lipidico costituisce infatti il principale target dell'intervento preventivo.

In particolare, le linee guida<sup>5,6</sup> raccomandano che nell'immediato periodo post infartuale il medico che prende in carico il paziente proceda nel modo seguente:

1. verifica del profilo lipidico, con particolare attenzione ai valori di C-LDL;
2. conferma della terapia iniziata in ospedale, oppure, in caso di mancato inizio del trattamento, scelta di



una statina adeguata al profilo di rischio del paziente e ai valori di C-LDL riscontrati;

- titolazione della terapia, che consenta il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL indicati dalle linee guida. In particolare, le linee guida raccomandano di raggiungere, e mantenere in modo costante nel tempo valori di C-LDL non superiori a 100 mg/dl in tutti i pazienti (Fig. 2). Inoltre, in caso di pazienti a rischio più elevato (Tab. I), le linee guida consigliano di portare e mantenere il C-LDL al di sotto di 70 mg/dl.

#### TABELLA I Pazienti ad alto rischio dopo infarto miocardico acuto.

- Pazienti diabetici
- Pazienti con ridotta funzionalità renale
- Pazienti non sottoposti a terapia di riperfusione durante la fase acuta ospedaliera
- Pazienti sottoposti a procedure multiple di rivascularizzazione chirurgica (by-pass aorto-coronarico) o percutanea (angioplastica coronarica)
- Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra
- Pazienti con malattia coronarica diffusa e severa non suscettibile di rivascularizzazione

Il trattamento con statine dovrà poi proseguire dopo la dimissione ospedaliera in modo continuativo, senza alcuna interruzione. Diversi studi hanno infatti dimostrato che l'interruzione della terapia con statine <sup>12</sup>, ovvero un trattamento irregolare e discontinuo <sup>13</sup>, sono causa di un significativo incremento nella mortalità post infartuale. In

particolare, i pazienti che sospendono il trattamento con statine presentano un rischio molto elevato di andare incontro a complicanze cardiovascolari maggiori, con una probabilità di morte tre volte superiore ai soggetti che proseguono la terapia <sup>14</sup>. Inoltre, anche il passaggio da una molecola di maggiore efficacia, come l'atorvastatina, a un farmaco meno efficace, come la simvastatina, comporta un rapido peggioramento del profilo lipidico (incremento del C-LDL) e un conseguente incremento del rischio di complicanze ischemiche maggiori <sup>15</sup>.

Rappresenta, quindi, una precisa responsabilità del medico curante verificare l'effettiva aderenza del paziente al trattamento prescritto, che non deve essere interrotto a meno di gravi effetti collaterali, che risultino clinicamente significativi. Inoltre, eventuali sostituzioni terapeutiche, che prevedano il passaggio a statine meno efficaci, dovranno essere accuratamente evitate per non incorrere nel rischio di complicanze ischemiche maggiori.

### I principi generali della terapia con statine

In caso si renda necessario iniziare ex novo una terapia con statine dopo un infarto miocardico, ovvero proseguire un trattamento già avviato, il medico è chiamato al rispetto di alcuni principi clinici generali.

Inizialmente si dovrà somministrare la dose di statina che consenta di ottenere una riduzione dei valori di C-LDL al di sotto dell'obiettivo previsto in rapporto al profilo di rischio del paziente: in generale C-LDL < 100 mg/dl in tutti i casi e nei casi ad alto rischio C-LDL < 70 mg/dl.

Si deve sottolineare che la risposta clinica alla terapia con statine è relativamente prevedibile in rapporto ai valori



**TABELLA II**  
Efficacia comparata delle diverse statine.

Atorvastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina	Riduzione C-LDL
	10 mg	20 mg	40 mg		20-31%
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	5 mg	32-36%
20 mg	40 mg			10 mg	37-42%
40 mg				20 mg	43-50%
80 mg				40 mg	51-60%

**Riduzione percentuale di colesterolo LDL necessaria a raggiungere il target**

		Valore iniziale di colesterolo LDL (mg/dl)			
		100	130	160	190
Valore target da raggiungere	100	-	23%	38%	47%
	70	30%	46%	56%	63%

I diversi colori si riferiscono ai dosaggi delle diverse molecole; ad esempio il rosso significa che per raggiungere il valore previsto è necessario ricorrere ad atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg (vedi tabella precedente sull'efficacia comparata delle diverse statine).

iniziali del C-LDL (Tab. II). Il medico è quindi in grado di scegliere la molecola più adatta al paziente, procedendo a una valutazione preliminare dell'assetto lipidico.

Prima di iniziare la terapia si dovranno verificare i valori basali di aspartato transaminasi (GOT), alanina transaminasi (GPT) e creatina chinasi (CK) totale. I valori di C-LDL dovranno essere poi controllati dopo 2-4 settimane di terapia e si dovrà successivamente procedere ad aggiustare il dosaggio, tenendo conto della cosiddetta "regola del 6%". Infatti, a ogni raddoppio del dosaggio di una qualsiasi statina corrisponde un'ulteriore riduzione del 6% circa del valore di C-LDL. Appare quindi evidente che in caso di valori iniziali particolarmente elevati di C-LDL è del tutto inutile iniziare il trattamento con agenti a ridotta efficacia ipolipemizzante (Tab. II).

I valori di GOT, GPT e CK totale devono essere ricontrollati dopo 4-8 settimane di terapia, mentre successivi controlli possono avere cadenza semestrale o annuale. In caso di

mialgie si dovranno tuttavia verificare immediatamente i valori di CK totale. Si ricorda, comunque, che le sole mialgie, in assenza di una significativa elevazione della CK totale, non sono indicazione all'interruzione della terapia con statine. Inoltre, l'eventuale danno muscolare è da ritenersi significativo solo in caso di incremento superiore a 10 volte i valori normali. Lievi incrementi della CK totale (1-3 volte i valori normali), in assenza di sintomi, non sono un'indicazione alla sospensione delle statine, ma richiedono solo controlli nel tempo.

In caso di elevazione dei valori di GOT e GPT, si ricorda che tale alterazione del profilo epatico è da considerare rilevante solo nel caso che i valori siano almeno 3 volte superiori alla norma. Quando si rilevi una qualsiasi anomalia, prima di pensare a un'interruzione del trattamento con statine si dovrà comunque procedere almeno a una seconda rilevazione di conferma.

Nell'insieme la terapia con statine è sicura e priva di

**TABELLA III**  
Incidenza di reazioni avverse nei grandi studi di confronto tra terapia intensiva e terapia convenzionale con statine.

	PROVE-IT	A-to-Z	TNT	IDEAL
Incidenza rabdomiolisi terapia standard	0%	0%	0,06%	0,07%
Incidenza rabdomiolisi terapia intensiva	0%	0,13%	0,04%	0,05%
Incidenza danno epatico* terapia standard	1,1%	0,36%	0,18%	0,16%
Incidenza danno epatico* terapia intensiva	3,3%	0,84%	1,2%	1,3%

\* Elevazione delle transaminasi di almeno 3 volte i valori normali.

effetti collaterali maggiori, anche quando condotta con dosaggi relativamente superiori, come gli 80 mg di atorvastatina (Tab. III), che sono raccomandati dopo una sindrome coronarica acuta <sup>10</sup>.

## Statine e funzionalità renale

I pazienti con malattia coronarica e funzionalità renale ridotta presentano una prognosi particolarmente sfavorevole. Le linee guida <sup>6</sup> raccomandano quindi la stima del filtrato glomerulare in tutti i pazienti con recente infarto miocardico. Tale valutazione può essere realizzata molto agevolmente a partire dai valori della creatininemia plasmatica, ricorrendo all'algoritmo dello studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, www.kidney.org), ovvero alla formula di Cockcroft-Gault (Fig. 3). In caso di riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (quadro di insufficienza renale cronica), la terapia con statine dovrà essere condotta con agenti che presentino un ridotta escrezione attraverso l'emuntorio renale. In particolare, l'atorvastatina si elimina attraverso l'emuntorio renale in proporzione del 2%, rispetto al 13% di eliminazione renale della simvastatina e al 28% della rosuvastatina. Pertanto, l'atorvastatina è l'unica statina che non necessita di aggiustamenti posologici nei pazienti con funzionalità renale ridotta ed è raccomandata in caso di danno renale, anche lieve <sup>16</sup>. Tale aspetto risulta particolarmente importante per i pazienti diabetici con compromissione renale e per i pazienti anziani, in cui si verifica un declino progressivo della funzione renale.

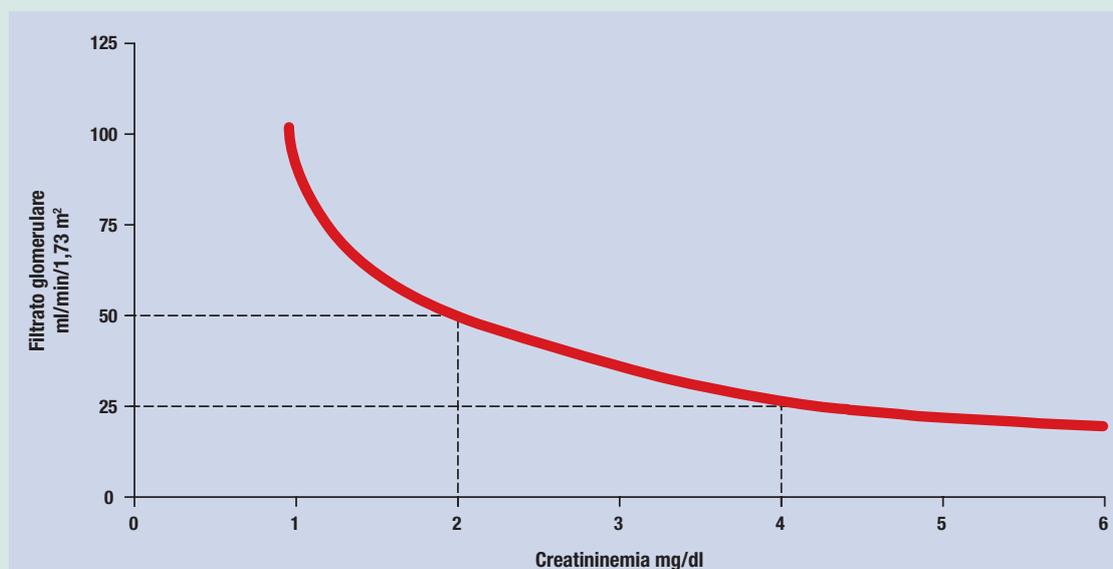
## Considerazioni conclusive

In conclusione, esiste unanime consenso circa l'indicazione all'uso delle statine dopo un evento corona-

rico acuto, con solide evidenze scientifiche in favore dell'uso dell'atorvastatina in dosi piene (80 mg/die). L'inizio del trattamento in fase ospedaliera offre vantaggi certi, a fronte di nessun reale rischio aggiuntivo. Il trattamento intensivo e precoce ha un forte razionale ed è supportato da una serie di dati che dimostrano un effetto favorevole, anche a breve termine. Inoltre, l'incidenza di effetti collaterali e reazioni avverse è assolutamente minima. Il trattamento deve successivamente proseguire dopo la dimissione ospedaliera e non subire interruzioni, che risultano sempre potenzialmente dannose. Risulta anche potenzialmente pericolosa la sostituzione terapeutica con agenti meno efficaci. Il Medico di Medicina Generale è quindi chiamato a garantire la continuità della cura, che può incidere in modo determinante sulla prognosi clinica del singolo paziente. In caso di seri effetti collaterali o reazioni avverse di rilievo è sempre consigliabile un rapido confronto con lo specialista cardiologo di riferimento, prima di ipotizzare una variazione o un'interruzione del trattamento. Una tale decisione è infatti potenzialmente foriera di gravi sfavorevoli recidive ischemiche.

## Bibliografia

- 1 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- 2 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.



**Figura 3**

Rapporti tra creatininemia e filtrato glomerulare.



- 3 Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. *Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994*. N Engl J Med 1998;339:861-7.
- 4 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 2005;366:1267-78.
- 5 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. Circulation 2002;106:3143-421.
- 6 Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2007;28:1598-660.
- 7 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:1711-8.
- 8 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. *Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes (phase Z of the A to Z trial)*. JAMA 2004;292:1307-6.
- 9 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. *Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- 10 Cannon CP, Steiweg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. *Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive vs. moderate statin therapy*. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
- 11 Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, Blazing M, Murphy SA, McCabe CH, et al. *A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22*. Circulation 2006;113:1406-14.
- 12 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. *A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality*. BMJ 2006;333:15-21.
- 13 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long term mortality after acute myocardial infarction*. JAMA 2007;297:177-86.
- 14 Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. *Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction*. Arch Intern Med 2006;166:1842-7.
- 15 Butler R, Wainright J. *Cholesterol lowering in patients with CHD and metabolic syndrome*. Lancet 2007;369:27.
- 16 National Kidney Foundation. *KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease*. Am J Kid Dis 2007;49(Suppl.2):1-180.

## Le statine nel post infarto: il ruolo del Medico di Medicina Generale ovvero come utilizzare al meglio uno strumento terapeutico fondamentale

**Alessandro Filippi**

Responsabile nazionale SIMG, Area Cardiovascolare

Come già illustrato nel precedente articolo del dott. Colivicchi, vi sono due "filosofie" di utilizzo delle statine nel paziente infartuato: quella della fase acuta e quella della fase cronica (che dura, solitamente, tutta la vita). Il Medico di Medicina Generale (MMG) riveste un ruolo fondamentale in quest'ultima, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere i livelli lipidici raccomandati in prevenzione secondaria. Schematicamente, è possibile distinguere due momenti diversi anche se strettamente legati tra loro: 1) il passaggio dall'ospedale al MMG; 2) la gestione della "cronicità".

### Il passaggio dall'ospedale al territorio

Si tratta di un momento fondamentale perché il paziente possa affrontare e gestire al meglio gli interventi preventivi che caratterizzeranno la sua vita dopo l'infarto miocardico. È altresì un passaggio cruciale per realizzare al meglio "l'alleanza terapeutica" tra malato, specialista e MMG, elemento essenziale per ottenere quella continuità e qualità delle cure da tutti auspicata. Le modalità con cui il paziente viene "riaffidato" (termine discutibile, ma