

TERAPIA

# PREDITTORI E BENEFICI DELL'INIZIO DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE DOPO UN EVENTO ATEROSCLEROTICO

## Predictors and benefits of initiating lipid-lowering therapy following an atherosclerotic event

ELENA OLMASTRONI<sup>1,2</sup>, MANUELA CASULA<sup>1,2</sup>, STEFANO SCOTTI<sup>1,2</sup>,  
SINING XIE<sup>1</sup>, FEDERICA GALIMBERTI<sup>2</sup>, ALBERICO L. CATAPANO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano; <sup>2</sup>IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano

### SUMMARY

**Background.** Current guidelines recommend the prompt initiation of lipid-lowering therapy (LLT) following an atherosclerotic event.

**Objectives.** To evaluate the rates of LLT initiation in patients hospitalized for an atherosclerotic event and to predict the benefit of therapy initiation on one-year mortality.

**Methods.** A retrospective cohort study was conducted using administrative data from the Lombardy Region. For subjects aged  $\geq 40$  years, hospitalized for an atherosclerotic event between January and September 2022, the rates of LLT initiation within 3 months of hospitalization were analyzed. Predictive factors for LLT prescription were assessed using multivariate logistic regression (odds ratios, OR, and 95% confidence intervals, CI95%).

**Results.** Among 16,025 patients, 41.14% did not receive any LLT after hospital discharge. Therapy initiation was more frequent in patients with cardiovascular events compared to cerebrovascular events (OR 2.22, CI95% 2.07–2.38), in patients aged 51–60 years (OR 1.30, CI95% 1.16–1.46), and in those with prior treatment for diabetes (OR 1.42, CI95% 1.25–1.62) or hypertension (OR 1.96, CI95% 1.80–2.13). Conversely, LLT initiation was less frequent in women (OR 0.73, CI95% 0.68–0.79), in patients aged  $\geq 80$  years (OR 0.47, CI95% 0.42–0.52), and in those on polypharmacy (OR 0.61, CI95% 0.52–0.72 for  $\geq 10$  medications). At one year, mortality was significantly lower in LLT-treated patients (3.07%) compared to untreated patients (11.66%;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** This study confirms that initiation of LLT after an atherosclerotic event remains suboptimal, despite clear evidence of its mortality-reducing benefits.

**Keywords:** Lipid-lowering therapy, atherosclerotic event, secondary prevention, guideline adherence, cardiovascular mortality.

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Olmastroni  
[elena.olmastroni@unimi.it](mailto:elena.olmastroni@unimi.it)

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello globale. Tra il 1990 e il 2022, il numero di decessi attribuibili alle patologie cardiovascolari è aumentato da 12,4 milioni a 19,8 milioni, con un impatto particolarmente elevato nei paesi occidentali (1). L'aterosclerosi è il principale meccanismo patogenetico alla base di eventi cardiovascolari acuti come infarto miocardico e ictus ischemico, e la gestione dei fattori di rischio è essenziale per ridurre la morbilità e la mortalità. L'iperlipidemia, in particolare l'elevata concentrazione di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*), è uno dei fattori di rischio modificabili più rilevanti per le malattie cardiovascolari (2). Le statine costituiscono il trattamento di prima linea per la gestione del colesterolo LDL. La loro efficacia nella riduzione dei livelli di LDL, così come nella diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici, sia in ambito di prevenzione primaria che secondaria (3). Dopo un evento cardiovascolare, l'uso delle statine può infatti ridurre il rischio di un nuovo episodio del 22% già durante il primo anno, con benefici ancora maggiori se la terapia viene iniziata precocemente (4). Per i pazienti che necessitano di una riduzione più marcata del colesterolo LDL, le linee guida raccomandano l'uso di terapie combinate (5), come l'associazione con ezetimibe (6) o con inibitori di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (7). Oltre alle strategie terapeutiche, le linee guida europee (8) sottolineano l'importanza di iniziare tempestivamente la terapia ipolipemizzante per ottenere il massimo beneficio in termini di prognosi.

Nonostante sia ben nota l'importanza dell'avvio precoce del trattamento e il suo mantenimento nel tempo, gli studi osservazionali dimostrano che l'uso delle terapie ipolipemizzanti nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari è ancora insufficiente (9). Questo

studio ha voluto fornire dati aggiornati sulla prescrizione delle terapie ipolipemizzanti (LLT, *lipid-lowering therapy*) in un'ampia coorte di pazienti residenti in Lombardia (Italia) dimessi dall'ospedale dopo un evento cardiovascolare aterosclerotico (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*). Sono stati valutati i fattori demografici e clinici associati a una maggiore probabilità di ricevere una LLT, oltre al beneficio in termini di riduzione della mortalità per qualsiasi causa dall'inizio della terapia entro un anno dalla prima ospedalizzazione.

## Materiali e Metodi

### *Disegno dello studio e popolazione arruolata*

Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto utilizzando i database sanitari amministrativi di Regione Lombardia. Questi database raccolgono informazioni dettagliate sulle prescrizioni farmacologiche, i ricoveri ospedalieri e le caratteristiche demografiche della popolazione assistita dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti, di entrambi i sessi, di età pari o superiore a 40 anni ricoverati per un evento ASCVD tra il 1° gennaio e il 30 settembre 2022. L'evento indice è stato definito come il primo ricovero ospedaliero con diagnosi di ASCVD, comprendente infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta e ictus ischemico di origine non emorragica. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con una storia di ASCVD nei due anni precedenti l'evento indice, nonché coloro che erano già in terapia ipolipemizzante prima del ricovero. Questo ha permesso di selezionare esclusivamente pazienti *naïve* al trattamento per valutare l'inizio della LLT dopo la dimissione.

Ogni paziente selezionato è stato seguito per 3 mesi dall'evento indice. Nelle analisi di sensibilità, il periodo di osservazione è stato esteso a 6 e 12 mesi. I soggetti che hanno avuto un secondo evento entro la finestra temporale valutata o che sono deceduti durante tale intervallo sono stati esclusi dalla selezione.

### *Dati raccolti e variabili analizzate*

Per ciascun paziente sono state raccolte le seguenti informazioni:

- *caratteristiche demografiche*: sesso, età al momento dell'evento;
- *tipo di evento ASCVD*: evento cardiovascolare o cerebrovascolare;
- *trattamenti farmacologici pregressi*: esposizione a farmaci antipertensivi, antidiabetici, antitrombotici e antidepressivi nei sei mesi precedenti l'evento;
- *politerapia*: numero totale di farmaci differenti assunti nei sei mesi precedenti l'evento, categorizzato in nessuna politerapia (0-4 farmaci), politerapia moderata (5-9 farmaci) e politerapia elevata ( $\geq 10$  farmaci);
- *indice di comorbidità*: il *Multisource Comorbidity Score* (MCS) è stato calcolato per quantificare il numero di condizioni patologiche presenti prima dell'evento (10).

L'outcome primario era l'inizio della LLT entro 3 mesi dalla dimissione ospedaliera. Come outcome secondario è stata valutata la mortalità per tutte le cause ad un anno dall'evento indice.

### *Analisi statistica*

Le variabili categoriche sono state analizzate utilizzando il test del chi-quadrato o il test di Fisher, mentre le variabili continue sono state confrontate mediante test t di Student o test di Mann-Whitney, a seconda della distribuzione. In un'analisi di sensibilità, i tassi di inizio della terapia ipolipemizzante sono stati confrontati con quelli di coorti analoghe di soggetti arruolati negli stessi mesi negli anni 2019, 2020 e 2021. L'analisi principale è stata stratificata per sesso, classi di età (40-50, 51-60, 61-70, 71-80, >80 anni) e tipo di evento, al fine di valutare eventuali variazioni nei pattern di utilizzo tra i diversi sottogruppi. Per identificare i fattori associati all'inizio della LLT è stata condotta un'analisi di regressione logistica multivariata, riportando i risultati come *odds ratio* (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC95%). L'analisi

della mortalità a un anno è stata effettuata confrontando il gruppo trattato con LLT con quello non trattato.

Tutte le analisi sono state condotte con il software SAS versione 9.4, e un valore di *p-value* <0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

## **Risultati**

### *Caratteristiche della popolazione di studio*

La coorte analizzata comprendeva 16.025 pazienti dimessi dopo un evento ASCVD (*Tabella 1*). La distribuzione per sesso evidenziava una maggiore prevalenza di pazienti di sesso maschile (63,85%); l'età media dei pazienti era di 70,82 anni (deviazione standard 12,80), con una maggiore rappresentanza delle fasce di età 61-70 anni (22,99%) e 71-80 anni (26,45%). Complessivamente, il 64,46% dei pazienti aveva sviluppato un evento cardiovascolare, mentre il 35,54% aveva avuto un evento cerebrovascolare. La prevalenza della politerapia era rilevante: il 24,62% dei pazienti assumeva tra 5 e 9 farmaci diversi prima dell'evento, e il 7,68% ne assumeva 10 o più.

### *Tasso di inizio della terapia ipolipemizzante*

Entro tre mesi dalla dimissione ospedaliera, solo il 58,86% dei pazienti aveva iniziato una terapia ipolipemizzante.

L'analisi del trend temporale (*Figura 1*) mostra che, sebbene il numero di eventi incidenti sia stato inferiore nel 2020 (18.771 nel 2019, 14.589 nel 2020, 15.782 nel 2021 e 16.025 nel 2022), la percentuale di soggetti trattati con una LLT sembra mostrare un trend in crescita nel tempo (*p-value* per il trend <0,0001).

L'analisi di sensibilità a 6 e 12 mesi ha confermato il risultato principale, evidenziando solo un lieve aumento della percentuale di pazienti che hanno iniziato una LLT dopo un evento ASCVD: 61,91% su 15.053 ospedalizzazioni a 6 mesi e 65,01% su 13.912 ospedalizzazioni a 12 mesi.

**Tabella 1** - Caratteristiche della coorte selezionata.

Covariate	Totale	Terapia ipolipemizzante entro 3 mesi dall'evento ASCVD		p-value
		No	Sì	
N	16,025	6,592	9,433	
Sesso femminile, %	36.15	44.36	30.41	<0.0001
Età, media (deviazione standard)	70.82 (12.80)	74.10 (13.10)	68.52 (12.06)	<0.0001
<b>Classi di età, %</b>				
40-50 anni	6.61	5.58	7.34	<0.0001
51-60 anni	17.32	11.85	21.14	
61-70 anni	22.99	18.45	26.16	
71-80 anni	26.45	26.67	26.29	
>80 anni	26.03	37.45	19.07	
Evento cardiovascolare, %	64.46	52.37	72.90	<0.0001
Farmaci antidiabetici*, %	8.50	7.99	8.85	0.06
Farmaci antipertensivi*, %	47.58	46.71	48.18	0.07
Farmaci antitrombotici*, %	20.62	26.96	16.19	<0.0001
Farmaci per la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei*, %	3.21	3.49	3.02	0.10
Farmaci antidepressivi*, %	7.11	8.68	6.01	<0.0001
<b>Multisource Comorbidity Score*, %</b>				
0-4 patologie	84.51	78.35	88.82	<0.0001
5-9 patologie	11.76	15.94	8.83	
10-14 patologie	2.70	4.19	1.66	
≥15 patologie	1.03	1.52	0.69	
<b>Politerapia*, %</b>				
Nessuna politerapia (0-4 farmaci)	67.69	62.36	71.42	<0.0001
Politerapia moderata (5-9 farmaci)	24.62	26.61	23.24	
Politerapia elevata (≥10 farmaci)	7.68	11.03	5.34	

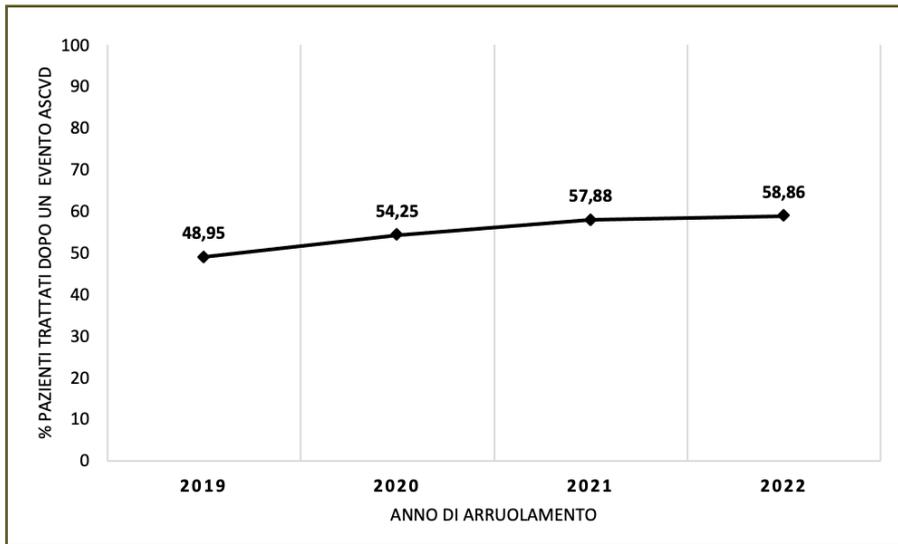
\*Valutato prima dell'evento indice.

Tra coloro che nel 2022 hanno iniziato il trattamento entro tre mesi dall'evento, la monoterapia più prescritta è stata l'atorvastatina, che ha rappresentato il 68,75% dei trattamenti totali. Anche altre statine, come rosuvastatina e simvastatina, sono state utilizzate, ma con frequenze significativamente inferiori: rosuvastatina nel 10,70% dei pazienti e simvastatina nel 2,81%. Le terapie di combinazione tra statine ed ezetimibe sono state prescritte nel 14,32% dei casi. Gli inibitori di PCSK9 (evolocumab e ali-

rocumab) sono stati utilizzati meno frequentemente, rappresentando solo lo 0,27% delle prescrizioni.

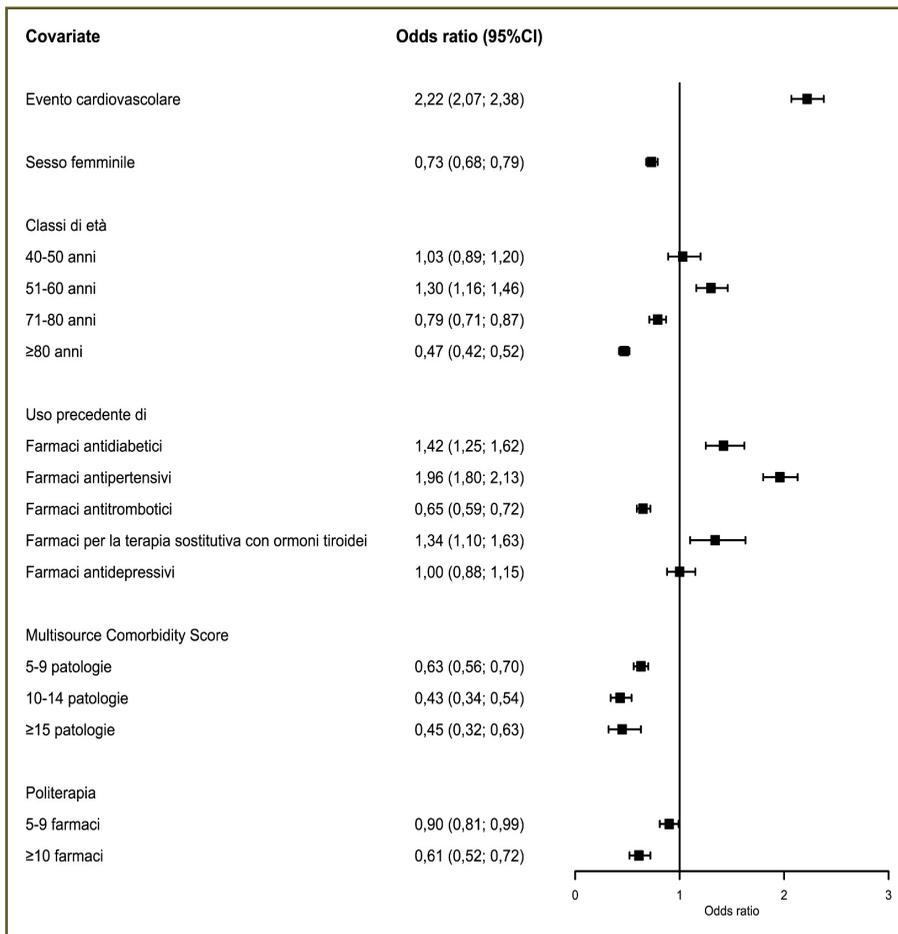
#### *Fattori predittivi*

La *Figura 2* mostra i risultati del modello implementato per valutare l'effetto di diversi fattori sulla probabilità di avviare una LLT. La probabilità era maggiore nei soggetti che avevano sperimentato un evento cardiovascolare (OR 2,22; IC95% 2,07-2,38) rispetto a quelli che



**Figura 1**

Analisi del trend temporale della percentuale di pazienti che iniziano una terapia ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico.



**Figura 2**

Valori di *Odds Ratio* aggiustati e intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per la probabilità di iniziare il trattamento ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico.

avevano avuto un evento cerebrovascolare, nei pazienti di età compresa tra 51 e 60 anni (OR 1,30; IC95% 1,16-1,46), e in coloro precedentemente trattati con farmaci antidiabetici (OR 1,42; IC95% 1,25-1,62), antipertensivi (OR 1,96; IC95% 1,80-2,13) e ormoni tiroidei (OR 1,34; IC95% 1,10-1,63). Al contrario, l'età compresa tra 71 e 80 anni (OR 0,79; IC95% 0,71-0,87), l'età superiore agli 80 anni (OR 0,47; IC95% 0,42-0,52), il sesso femminile (OR 0,73; IC95% 0,68-0,79), l'esposizione precedente a farmaci anti-trombotici (OR 0,65; IC95% 0,59-0,72) e la politerapia (OR 0,90; IC95% 0,81-0,99 per 5-9 farmaci; OR 0,61; IC95% 0,52-0,72 per  $\geq 10$  farmaci) erano associati a una minore probabilità di avviare il trattamento dopo l'evento. Inoltre, uno stato di salute più compromesso, identificato attraverso il punteggio MCS, determinava una minore probabilità di avviare il trattamento, in modo dose-dipendente.

### Mortalità a un anno

Nel gruppo di soggetti che hanno iniziato una LLT dopo l'evento indice, 316 individui (3,07%) sono deceduti entro un anno, rispetto a 667 individui (11,66%) nel gruppo senza trattamento ( $p$ -value  $< 0,0001$ ), con un numero necessario da trattare (NNT, 1/ Riduzione del Rischio Assoluto) per prevenire un decesso pari a 12.

### Discussione

Questo studio presenta dati aggiornati del mondo reale riguardanti l'inizio della terapia ipolipemizzante in una vasta coorte di pazienti del Nord Italia dimessi dall'ospedale dopo un evento ASCVD. Le più recenti linee guida della *European Society of Cardiology* e della *European Atherosclerosis Society* raccomandano fortemente l'inizio di una LLT nei pazienti con ASCVD (2,8). Tuttavia, nonostante queste raccomandazioni, la nostra analisi conferma che solo circa il 60% dei soggetti, dopo la dimissio-

ne a seguito di un evento ASCVD, ha avviato una LLT. Sebbene l'analisi temporale mostri una tendenza all'aumento, questa percentuale rimane largamente subottimale.

Come riportato in altri studi (11-13), i risultati della presente analisi indicano lo sviluppo di un evento cardiovascolare come il principale determinante nell'aumentare la probabilità di ricevere una LLT dopo la dimissione. Al contrario, i pazienti dimessi dopo un ictus non emorragico o un attacco ischemico transitorio avevano meno probabilità di avviare una LLT. Questa evidenza è però in contrasto con le linee guida dell'*American Heart Association/American Stroke Association* (14), che sottolineano il beneficio delle statine nel prevenire l'ictus ricorrente, nonché con una recente revisione sistematica e metanalisi (15), che ha mostrato che la terapia con statine riduce significativamente il rischio di ictus ischemico nei sopravvissuti all'evento.

In linea con studi precedenti (16,17), si conferma inoltre il ruolo del sesso e dell'età come fattori influenzanti. Le donne presentavano una probabilità inferiore di circa il 27% rispetto agli uomini di ricevere una prescrizione di LLT. Ciò può essere spiegato sia dalla tendenza dei medici, ben documentata in letteratura, a prescrivere meno frequentemente la LLT alle pazienti di sesso femminile (18), sia dalla minore propensione delle donne a iniziare ed essere aderenti alla terapia (19). In entrambi i casi, due sono le motivazioni costantemente riportate negli studi pubblicati: la convinzione che le donne abbiano un rischio cardiovascolare inferiore rispetto agli uomini (20), e l'incidenza maggiore di effetti avversi della LLT (specialmente delle statine) nella popolazione femminile (21).

Rispetto ai pazienti di età compresa tra 61 e 70 anni, i soggetti di età compresa tra 71 e 80 anni e quelli di età superiore agli 80 anni avevano meno probabilità di ricevere una LLT, a differenza di quanto osservato nei pazienti più giovani. Analogamente, uno studio di coorte

(22) ha mostrato che i pazienti di età  $\geq 70$  anni erano meno propensi a ricevere un trattamento con statine. Sebbene la prescrizione di LLT nei pazienti molto anziani rimanga controversa nella prevenzione primaria (23), i vantaggi della terapia con statine negli anziani con ASCVD sono ben riconosciuti. Infatti, la terapia con statine è generalmente raccomandata per questo gruppo di età, eccetto per gli individui che presentano gravi compromissioni di salute, estrema fragilità, politerapia o con una aspettativa di vita limitata (24).

In effetti, le nostre osservazioni suggeriscono inoltre che gli individui con comorbidità multiple o in trattamento concomitante hanno una minore probabilità di iniziare il trattamento. In generale, il basso tasso di trattamento nei soggetti anziani osservato nel nostro e in altri studi suggerisce come i medici siano riluttanti a trattare questi pazienti, e come siano necessarie attività educative per promuovere un approccio appropriato alla prevenzione cardiovascolare anche in età avanzata. D'altra parte, si è osservato che gli individui già in trattamento cronico o affetti da condizioni che richiedono uno stretto monitoraggio da parte di specialisti (come diabete o ipotiroidismo) erano più propensi all'avvio della terapia. Ciò suggerisce che, in tali casi, sia il medico che il paziente potrebbero essere più inclini ad accettare l'introduzione un altro trattamento cronico oltre a quelli già in corso (25).

L'importanza di promuovere un approccio appropriato alla prescrizione della LLT dopo un evento ASCVD è ben dimostrata dalle evidenze di riduzioni successive della morbilità e mortalità (26,27). Nella coorte analizzata, il trattamento tempestivo ha portato a una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, sottolineando il ruolo critico dell'intervento precoce nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti ad alto rischio.

Questo studio è tra i pochi a evidenziare i fattori che influenzano la tendenza ad avviare

la LLT nei pazienti dopo ospedalizzazione per eventi ASCVD senza precedente trattamento. Tuttavia, alcune limitazioni devono essere considerate, principalmente legate al tipo di fonti di dati. In primo luogo, le banche dati amministrative non consentono di raccogliere informazioni cliniche dettagliate sui pazienti. Ciò non ha permesso di valutare il rischio cardiovascolare specifico per ciascun paziente (anche se, in generale, è noto essere complessivamente più alto dopo un evento ASCVD) o di comprendere eventuali ragioni specifiche per la mancanza di prescrizione della LLT. Secondariamente, i database amministrativi non permettono di discriminare se l'assenza di trattamento fosse una scelta del clinico o una negligenza attribuibile al paziente nel ritiro del farmaco prescritto in farmacia. Tuttavia, le banche dati amministrative stesse rappresentano un punto di forza, poiché raccolgono tutti i farmaci rimborsati dispensati a tutti i cittadini coperti dal SSN. Inoltre, la raccolta dei dati amministrativi, gestita a livello regionale, è nazionalmente standardizzata, estremamente accurata e utilizzata regolarmente per la ricerca sull'uso dei farmaci e la farmacoepidemiologia.

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che la prescrizione di LLT rimane subottimale nei pazienti dimessi dopo un evento ASCVD, sottolineando la presenza di bisogni non soddisfatti nella pratica clinica attuale. Una comprensione più approfondita delle ragioni alla base del fallimento dell'avvio del trattamento o della sospensione terapeutica è cruciale per identificare le reali barriere che dovrebbero essere affrontate, portando infine a cambiamenti nella pratica clinica che potrebbero tradursi in un miglioramento dell'aderenza alle linee guida. Ulteriori interventi educativi mirati, così come strategie di monitoraggio a livello di paziente e ospedale, potrebbero essere implementati per aumentare i tassi di avvio di LLT dopo la dimissione per un evento ASCVD.

**RIASSUNTO**

**Premesse.** Le attuali linee guida raccomandano l'inizio tempestivo di una terapia ipolipemizzante (LLT) dopo un evento aterosclerotico.

**Obiettivi.** Valutare i tassi di inizio della LLT in pazienti ospedalizzati per evento aterosclerotico e predire il beneficio dell'avvio della terapia sulla mortalità ad un anno.

**Metodi.** È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo basato sui dati amministrativi di Regione Lombardia. Per soggetti  $\geq 40$  anni, ricoverati per evento aterosclerotico tra gennaio e settembre 2022, sono stati analizzati i tassi di inizio della LLT entro 3 mesi dal ricovero e i fattori predittivi della prescrizione mediante regressione logistica multivariata (*odds ratio*, OR, e intervalli di confidenza al 95%, IC95%).

**Risultati.** Su 16.025 pazienti, il 41,14% non ha ricevuto alcuna LLT dopo la dimissione ospedaliera. L'inizio della terapia era più frequente nei pazienti con eventi cardiovascolari rispetto agli eventi cerebrovascolari (OR 2,22, IC95% 2,07-2,38), nei pazienti di età compresa tra 51-60 anni (OR 1,30, IC95% 1,16-1,46) e in quelli con precedenti trattamenti per diabete (OR 1,42, IC95% 1,25-1,62) o ipertensione (OR 1,96, IC95% 1,80-2,13). L'inizio della terapia era invece meno frequente nelle donne (OR 0,73, IC95% 0,68-0,79), nei pazienti  $\geq 80$  anni (OR 0,47, IC95% 0,42-0,52) e in quelli in politerapia (OR 0,61, IC95% 0,52-0,72 per  $\geq 10$  farmaci). A un anno dall'evento, la mortalità era significativamente più bassa nei pazienti trattati con LLT (3,07%) rispetto ai non trattati (11,66%;  $p < 0,001$ ).

**Conclusioni.** Questo studio conferma che l'inizio della LLT dopo un evento aterosclerotico è ancora subottimale, nonostante le evidenze del beneficio in termini di riduzione della mortalità.

**Parole chiave:** *Terapia ipolipemizzante, evento aterosclerotico, prevenzione secondaria, aderenza alle linee guida, mortalità cardiovascolare.*

**Bibliografia**

- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular D, Risks C. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(25): 2350-473.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-88.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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(9493): 1267-78.
- Tecson KM, Kluger AY, Cassidy-Bushrow AE, et al. Usefulness of Statins as Secondary Prevention Against Recurrent and Terminal Major Adverse Cardiovascular Events. *Am J Cardiol* 2022; 176: 37-42.
- Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res* 2023; 190: 106738.
- Olmastroni E, Scotti S, Galimberti F, Xie S, Casula M. Ezetimibe: Integrating Established Use with New Evidence - A Comprehensive Review. *Curr Atheroscler Rep* 2024; 27(1): 10.
- Board C, Kelly MS, Shapiro MD, Dixon DL. PCSK9 Inhibitors in Secondary Prevention-An Opportunity for Personalized Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 75(5): 410-20.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38): 3720-826.
- Banach M, Penson PE. Statins and LDL-C in Secondary Prevention-So Much Progress, So Far to Go. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2025675.
- Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017; 7(12): e019503.
- Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(3): 251-64.
- Yao X, Shah ND, Gersh BJ, Lopez-Jimenez F, Noseworthy PA. Assessment of Trends in Statin Therapy for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2025505.
- Citarella A, Cammarota S, Bernardi FF, et al. Exploring Contemporary Data on Lipid-Lowering Therapy Prescribing in Patients Following Discharge for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the South of Italy. *J Clin Med* 2022; 11(15).
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364-e467.
- Yin Y, Zhang L, Marshall I, Wolfe C, Wang Y. Statin Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Patients

- with Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Cohort Studies. *Neuroepidemiology* 2022; 56(4): 240-9.
16. Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, Johnell K, Jernberg T, Carrero JJ. Lipid-lowering treatment intensity, persistence, adherence and goal attainment in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2022; 251: 78-90.
  17. Rodriguez F, Olufade TO, Ramey DR, et al. Gender Disparities in Lipid-Lowering Therapy in Cardiovascular Disease: Insights from a Managed Care Population. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25(7): 697-706.
  18. Lopez Ferreruela I, Obon Azuara B, Malo Fumanal S, Rabanaque Hernandez MJ, Aguilar-Palacio I. Gender inequalities in secondary prevention of cardiovascular disease: a scoping review. *Int J Equity Health* 2024; 23(1): 146.
  19. Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, et al. Sex-differences in factors and outcomes associated with adherence to statin therapy in primary care: Need for customisation strategies. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104514.
  20. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2): 123-32.
  21. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med* 2021; 290(1): 116-28.
  22. Thalmann I, Preiss D, Schlackow I, Gray A, Mihaylova B. Population-wide cohort study of statin use for the secondary cardiovascular disease prevention in Scotland in 2009-2017. *Heart* 2023 ; 109(5): 388-95.
  23. Cobos-Palacios L, Sanz-Canovas J, Munoz-Ubeda M, et al. Statin Therapy in Very Old Patients: Lights and Shadows. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 779044.
  24. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393(10170): 407-15.
  25. Pogran E, Burger AL, Zweiker D, et al. Lipid-Lowering Therapy after Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2024; 13(7).
  26. Han X, Fox S, Chu M, McCombs J. Secondary Prevention Using Cholesterol-Lowering Medications in Patients with Prior Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events: A Retrospective Cohort Analysis. *J Health Econ Outcomes Res* 2022; 9(1): 11-9.
  27. Klungel OH, Heckbert SR, de Boer A, et al. Lipid-lowering drug use and cardiovascular events after myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2002; 36(5): 751-7.