



# "COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 24

MAGGIO 2012

## AGGIORNAMENTI: STATINE E SARTANI

### Uso appropriato delle statine alla luce delle recenti scadenze brevettuali e della nota AIFA 13.

All'interno:

pag.2  
La nuova nota  
AIFA 13

pag.5  
Rapporto ridu-  
zione LDL/costo  
delle statine

pag.7  
Criticità della  
nota 13

pag.8  
In sintesi quali  
evidenze?

pag.9  
ACE-inibitori e  
sartani, quali  
molecole preferire?

La precedente nota 13 (2004; revisione 2007) era stata determinata dalla necessità di razionalizzare le risorse assorbite dalla prescrizione delle statine, finalizzandole all'obiettivo di concentrare l'allocatione della spesa sui soggetti ad alto rischio. Da quando si sono liberate risorse legate alla commercializzazione di statine "equivalenti" o "generiche", (con il conseguente significativo abbassamento dei prezzi), l'AIFA ha deciso l'abbassamento della soglia del rischio ai fini della rimborsabilità delle statine a favore di un maggior numero di cittadini.

**È noto che i soggetti con rischio cardiovascolare più elevato traggono il maggior beneficio dagli interventi di prevenzione cardiovascolare individuale,** tuttavia la maggior parte degli eventi cardiovascolari si verificano nella più vasta fascia di popo-

lazione a rischio moderato (paradosso di Rose), per la quale finora, per ragioni di sostenibilità economica, veniva proposto solo l'intervento sullo stile di vita.



Dai dati dello studio CHECK, realizzato in collaborazione tra SEFAP e SIMG, nella popolazione di 40-79 anni rappresentativa della popolazione italiana, i soggetti che rientrano nella rimborsabilità passerebbero dal 22,1% con i criteri della vecchia nota 13 al 32,7% con la nuova nota. Secondo la nota il 22-23% della popolazione generale adulta da trattare con statine sarebbe a "rischio moderato".

L'estensione della rimborsabilità delle statine a basso costo a soggetti a rischio moderato potrebbe offrire un'opportunità di intervento sulla salute della popolazione e sulla prevenzione cardiovascolare. E' da ricordare che tale procedura interessa circa un terzo della popolazione, richiede un elevato NNT (number needed to treat = numero di soggetti che è necessario trattare, per anni, per evitare un evento cardiovascolare) e ha come fattore limitante la ridotta persistenza di una terapia cronica che si verificherebbe in molti soggetti asintomatici. E' per esempio dimostrato che, per evitare una morte per infarto o un infarto non mortale, è necessario trattare per 3 anni con atorvastatina alla dose di 10 mg/die ben 95 soggetti in prevenzione primaria a rischio intermedio (con un intervallo di confidenza che va da 60 a 216).

Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano-Isontina:

Chairman - Prof. Fulvio Camerini, dr. Anna Arbo, dr. Dorian Battigelli, dr. Alessandra Benettoni, dr. Riccardo Candi, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Paolo Da Col, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Paolo Faleschini, dr. Alberto Giammarini Barsanti, prof. Tullio Giraldo, dr. Stefano Palcic, dr. Rossella Papparazzo, dr. Aba Pettinelli, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra.

Direzioni Sanitarie: dr. Marco Bertoli, dr. Giampaolo Canciani, dr. Dino Faraguna, dr. Adele Maggiore



L'utilizzo di statine dovrebbe essere associato *sempre* a cambiamenti dello stile di vita (dieta, esercizio fisico) e a misure di riduzione degli altri fattori *modificabili* di rischio di eventi cardiovascolari (abolizione del fumo, controllo della pressione arteriosa e del diabete mellito).

## LA NUOVA NOTA 13 (2011): DIFFERENZE RISPETTO ALLA PRECEDENTE

- **Viene eliminato il calcolo del rischio cardiovascolare (RCV) secondo il Progetto Cuore dell'ISS per la prescrivibilità in prevenzione primaria:** il set di fattori di rischio viene ampliato e la valutazione del rischio è semplicemente "sommatoria" (2 o più fattori di rischio) e non più probabilistica (rischio globale di eventi cardiovascolari fatali e non fatali > 20% a 10 anni determinato mediante l'algoritmo del Progetto Cuore o le relative tabelle). In particolare, non compare più il limite dei 70 anni tra i parametri di valutazione del RCV: dunque le statine sono ora utilizzabili in prevenzione primaria anche nei soggetti ultrasessantenni.
- Il target per la terapia ora è solo il colesterolo LDL (C-LDL).
- **Si introducono tre categorie di stratificazione/rimborsabilità per le forme di ipercolesterolemia poligeniche: la prima riguarda la prevenzione primaria, mentre le altre due la secondaria (incluso il diabete mellito, considerato situazione a rischio equivalente alla secondaria): rischio moderato, rischio alto, rischio molto elevato.**
- Per la **prevenzione primaria** nei soggetti affetti da ipercolesterolemia poligenica non ridotta da 3 mesi di dieta adeguata ed eseguita in modo corretto, si passa dalla percentuale di rischio determinata secondo l'algoritmo del Progetto Cuore dell'ISS alla semplice presenza di due o più fattori di rischio (sesso, ipertensione, fumo di sigaretta, HDL, età) ai quali si aggiunge la familiarità per infarto miocardico precoce in familiare di 1° grado (prima dei 55 nei maschi e dei 65 nelle femmine); non viene peraltro più distinto il rischio dei maschi da quello delle femmine a parità del rischio determinato dagli altri fattori.
- A differenza della nota precedente, sono esplicitati il target del C-LDL per il rischio moderato: **< 130 mg/dl in prevenzione primaria nei soggetti con ipercolesterolemia poligenica con almeno altri 2 fattori di rischio, < 100 mg/dl per i soggetti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche o con diabete mellito (definiti "ad alto rischio") e < 70 mg/dl per i soggetti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche definiti "a rischio molto elevato"** (per es. per la concomitanza di malattie aterosclerotiche con diabete e/o con fattori di rischio multipli, o con sindrome metabolica, o con fattori di rischio poco controllabili);
- I soggetti in **prevenzione secondaria** con rischio molto alto devono essere trattati fin dall'inizio con statine di secondo livello, più potenti (ed eventualmente con l'aggiunta di ezetimibe) con il preciso obiettivo di raggiungere valori di colesterolemia LDL inferiori a 70 mg/dl;
- Tra le condizioni per la stratificazione del rischio alto o molto alto (**prevenzione secondaria**) è stato inserito l'aneurisma dell'aorta addominale e l'aterosclerosi carotidea sintomatica (nel rischio alto), la sindrome metabolica e i fattori di rischio multipli o scarsamente controllati (nel rischio molto alto), anche se stranamente non vengono citati gli interventi di bypass aorto-coronarico (ma solo quelli di angioplastica coronarica transluminale percutanea o PTCA, alla quale sono probabilmente assimilati);
- Gli acidi grassi omega-3 sono prescrivibili a carico del SSN con la nota 13 per l'iperlipemia familiare combinata (associati alle statine), per le iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie (associati a fibrati) e per l'insufficienza renale cronica se i livelli di trigliceridi sono  $\geq 500$  mg/dl (eventualmente associati ad atorvastatina se ci sono anche elevati valori di colesterolo LDL o non-HDL), condizioni per le quali devono essere prescritte alla dose di 3 g/die. Invece, nell'indicazione "prevenzione secondaria nei soggetti con pregresso infarto miocardico", possono essere prescritti (ma alla dose di solo 1 g/die) con rimborso da parte del SSN al di fuori del campo di applicazione della nota, non richiedendo alcuna specificazione da parte del medico nella ricetta. L'AIFA precisa inoltre che gli omega 3 non sono rimborsati dal SSN nelle iperlipidemie da farmaci.

## Distinzione in statine di 1° livello e 2° livello: con la scadenza brevettuale dell'atorvastatina la nota 13 è ancora in revisione?

I farmaci ipolipemizzanti sono divisi in:

- **statine di 1° livello**, meno potenti (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 10 e il 35%): **simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina;**

- **statine di 2° livello**, più potenti: (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 38 e il 55%): **simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina.**

**In caso di mancato raggiungimento del target con una statina di I livello viene indicato il passaggio a una statina di 2° livello;**

- **in caso di non raggiungimento del target alla massima dose tollerata di statina (sia di 1° che di 2° livello) o la non possibilità di somministrare la dose ottimale di statina per la comparsa di intolleranza si può aggiungere l'ezetimibe** (che induce una ulteriore riduzione del C-LDL del 15-20%, qualunque sia la dose della statina associata);

- **omega-3 etilesteri** per le iperchilomicronemie e le ipertrigliceridemie;

- **fibrati** la cui rimborsabilità è invece limitata alle dislipidemie familiari con iperchilomicronemie

e gravi ipertrigliceridemie (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil);

Nelle dislipidemie familiari si consiglia di partire subito con una statina di 2° livello a dosaggio massimo, più eventuale omega-3, ezetimibe o fibrati; non è specificato l'obiettivo di colesterolo LDL da raggiungere.

Viene concessa la rimborsabilità delle statine anche nelle seguenti condizioni, per le quali peraltro non viene specificato il livello di colesterolo LDL da raggiungere:

A) **nell'insufficienza renale cronica in stadio III e IV** (con clearance della creatinina 15- 60 ml/min) e nei soggetti con clearance > 60 ml/min, purché con proteinuria stabile), ma non nell'insufficienza renale cronica in stadio V, quando la clearance è < 15 ml/min; il target di C-LDL è fissato a < 100 mg/dl; **l'unica statina rimborsabile, in questo caso, è l'atorvastatina** (+ gli omega-3 in caso di trigliceridi > 500 mg/dl);

B) nelle iperlipemie indotte da farmaci (immunosoppressori compresi gli steroidi, anti-retrovirali e inibitori dell'aromatasi; il target di C-LDL in questo caso non è stato precisato; sono rimborsate le statine sia di 1° sia di 2° livello).

Livello di rischio	Moderato	Alto	Molto alto
	> 2 fattori di rischio a) > 50 anni M; > 60 anni F b) fumo c) pressione arteriosa > 135/85 o antipertensivi f) HDL < 40 M; < 50 F e) fam. coronarop.* (< 50 anni M; < 60 anni F)	Malattia coronarica* o rischio equivalente a) arteriopatia periferica b) aneurisma aorta add. c) disturbo cerebrovasc. compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica d) diabete mellito	Malattia coronarica più altri fattori a) fattori di rischio multipli b) fattori di rischio scarsamente controllati c) sindrome metabolica d) diabete mellito e) sindrome coronarica acuta
Target terapeutico	C-LDL ≤ 130 mg/dl	C-LDL ≤ 100 mg/dl	C-LDL ≤ 70 mg/dl
Rimborsabile SSN	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 130 Statine 2° livello <sup>¶</sup>	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 100 Statine 2° livello <sup>¶</sup> → se LDL ancora ≥ 100 + Ezetimibe	Statine 2° livello <sup>¶</sup> → se LDL ancora ≥ 70 + Ezetimibe

\* Malattia coronarica: infarto miocardico, angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), ischemia miocardica. <sup>§</sup> Statine 1° livello: pravastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina 10-20-40 mg. <sup>¶</sup> Statine 2° livello: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina 80 mg.

Patologia	Terapia rimborsata SSN
Ipercolesterolemia familiare	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
Disbetalipoproteinemia	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
Iperlipemia familiare combinata	Statine 2° livello associate a omega-3
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Omega-3 associati a fibrati
Insufficienza renale cronica	Omega-3 se livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl: Atorvastatina • se C-LDL ≥ 130 mg/dl • se C-LDL < 100 mg/dl, ma colesterolo "non-HDL" (colesterolo totale - HDL) ≥ 130 mg/dl e trigliceridi ≥ 200 mg/dl
Iperlipemie indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali, inibitori aromatasi)	Statine di 1° o 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci

## Assunti precedenti che rimangono ancora validi

**Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati conferma che le statine più prescritte che possiedono dati su end-point importanti (pravastatina, simvastatina e atorvastatina), risultano equivalenti nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolari oltre che la mortalità totale.**

**Omega 3: rimangono ancora dubbi sulla loro efficacia clinica che andrebbe documentata da ulteriori studi**

L'obiettivo del trattamento delle dislipidemie con farmaci è il colesterolo LDL.

La terapia con statine riduce in modo sicuro l'incidenza entro 5 anni di eventi coronarici maggiori (infarto miocardico mortale e non), interventi di rivascolarizzazione coronarica (bypass aortocoronarici e angioplastiche percutanee coronariche) e ictus cerebrale del 20% circa per ogni 39 mg/dl di riduzione del colesterolo LDL prodotta dalla terapia, in modo largamente indipendente dai valori iniziali di colesterolo o da altre caratteristiche (sesso maschile o femminile, età < 65 anni o > 65 anni, gruppi etnici, presenza o assenza di diabete mellito).

Essa riduce in modo non significativo la mortalità non legata a eventi coronarici e la mortalità non legata a malattie cardiovascolari.

Riduzioni più forti del colesterolo LDL producono riduzione proporzionalmente più elevate degli eventi cardiovascolari maggiori; una riduzione di 80 mg/dl del colesterolo LDL riduce

del 40% d'incidenza di eventi cardiovascolari a 5 anni.

Riduzioni ulteriori del colesterolo LDL producono senza gravi effetti collaterali ulteriori riduzioni nell'incidenza di infarto miocardico, interventi di rivascolarizzazione coronarica e ictus ischemico. Ogni ulteriore diminuzione di 40 mg/dl del colesterolo LDL infatti produce un'ulteriore calo di circa 25% degli eventi. Non c'è evidenza di un effetto soglia nell'ambito dei valori di colesterolo studiati.

Una riduzione di 80-120 mg/dl di colesterolo LDL riduce l'incidenza prevista di eventi del 40-50%, senza aumentare la comparsa di effetti collaterali, con l'eccezione della simvastatina, la quale, alla dose massima di 80 mg/die (prevista anche dalla recente nuova nota AIFA 13), aumenta di 45 volte il rischio di danno muscolare e andrebbe dunque evitata in favore di statine più potenti usabili a dosaggio minore (per esempio atorvastatina 20 mg/die) non gravate da tale effetto indesiderato.

**Acidi grassi omega 3: in prevenzione primaria l'efficacia degli omega-3 su esiti clinicamente rilevanti non è dimostrata; la sola riduzione dei trigliceridi plasmatici non permette di stabilire il ruolo degli omega-3 nella prevenzione cardiovascolare.**

**In prevenzione secondaria le migliori evidenze disponibili derivano dallo studio GISSI-prevenzione** (che evidenziano una riduzione della mortalità nel post-infarto dovuta soltanto a riduzione della morte improvvisa, mentre la mortalità cardiaca non legata a morte improvvisa o gli eventi cardiovascolari non fatali non erano diminuiti).

In particolare, una rassegna sistematica pubblicata nel 2006 sul British Medical Journal comprendente 48 studi randomizzati controllati coinvolgenti 36913 partecipanti e 41 studi di coorte, **non ha evidenziato alcuna prova di riduzione della mortalità totale o degli eventi cardiovascolari combinati nei soggetti adulti** (con o senza fattori di rischio cardiovascolari) **che avevano assunto acidi grassi omega-3 per 6 mesi o più.** Tale conclusione persiste anche se si considerano soltanto gli studi a minore rischio di errori sistematici e più consistenti, nonché gli studi in cui venivano somministrati omega-3 a catena lunga.

Gli effetti complessivi degli acidi grassi omega 3 nei pazienti con coronaropatia senza infarto miocardico non sono stati chiaramente stabiliti.

**Le proprietà anti-infiammatorie, anti-aterosclerotiche e anti-immunomodulatorie degli omega 3 in laboratorio non si sono finora tradotte in benefici clinici documentati.**

# Rapporto riduzione LDL/costo delle statine

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorva- statina	↓LDL-C mg/ dl (-% LDL- C)  Costo/anno	49-67 mg/ dl (-31%)  € 38	62-76 mg/ dl (-37%)  € 76	73-87 mg/ dl (-43%)  € 137	81-100 mg/ dl (-49%)  € 171	89-114 mg/ dl (-55%)  € 171
Fluva- statina	↓LDL-C mg/ dl  Costo/anno	Dosaggio non dispo- nibile	Dosaggio non dispo- nibile	Dosaggio non dispo- nibile	46-54 mg/ dl (-27%)  € 301	54-68 mg/ dl (-33%)  € 152
Lova- statina	↓LDL-C mg/ dl  Costo/anno	Dosaggio non dispo- nibile	Dosaggio non dispo- nibile	47-61 mg/ dl (-29%)  € 198	62-74 mg/ dl (-37%)  € 198	71-94 mg/ dl (-45%)  € 396
Prava- statina	↓LDL-C mg/ dl  Costo/anno	Dosaggio non dispo- nibile	Dosaggio non dispo- nibile	42-47 mg/ dl (-24%)  € 51	50-56 mg/ dl (-29%)  € 192	Dosaggio non appro- vato
Rosuva- statina	↓LDL-C mg/ dl  Costo/anno	67-75 mg/ dl (-38%)  € 293	76-84 mg/ dl (-43%)  € 357	84-94 mg/ dl (-48%)  € 539	93-104 mg/ dl (-53%)  € 562	Dosaggio non appro- vato
Simva- statina	↓LDL-C mg/ dl  Costo/anno	36-47 mg/ dl (-23%)  € 33	47-54 mg/ dl (-27%)  € 44	56-63 mg/ dl (-32%)  € 74	64-73 mg/ dl (-37%)  € 115	70-84 mg/ dl (-42%)  € 230

## Ezetimibe più simvastatina: produce reali vantaggi?

L'associazione ezetimibe (10 mg) più simvastatina (40 mg) ha dimostrato di ridurre il colesterolo LDL analogamente alla rosuvastatina 40 mg o all'atorvastatina 80 mg, a costi però decisamente superiori. (614 € a paziente/anno in più rispetto ad un trattamento con atorvastatina 80 mg).

L'atorvastatina possiede prove d'efficacia su endpoints clinici e dimostrazione di sicurezza a questi dosaggi elevati ed era stata già precedentemente indicata farmaco di scelta, ancor prima della scadenza brevettuale dal gruppo PTAV.

L'associazione preconstituita e la rosuvastatina necessitano di ulteriori studi clinici controllati (comparativi e vs placebo) a queste dosi.

In casi particolari è possibile associare l'ezetimibe ad una statina: l'associazione più vantaggiosa è quella con l'atorvastatina.

**A causa del notevole costo aggiuntivo, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina solo nei soggetti a rischio molto elevato che non raggiungono l'obiettivo lipidico, in particolare nei casi che non rispondono o non tollerano dosi elevate di altre statine (es. atorvastatina 80 mg). Se è necessario utilizzare un'associazione quella ad oggi più vantaggiosa è costituita dall'ezetimibe più l'atorvastatina.**



Nella scelta di una statina va considerato il rapporto costo/efficacia, ponderando bene la scelta soprattutto in prevenzione primaria dove i risultati sono meno evidenti rispetto alla prevenzione secondaria.

Per i pazienti domiciliari, già in terapia, è raccomandabile continuare la terapia iniziata presumibilmente nella fase di ricovero o post visita specialistica: tale esigenza può essere efficacemente soddisfatta dalla simvastatina e dall'atorvastatina.

### Costo comparativo delle statine "di 1° livello" a parità di riduzione del colesterolo LDL prodotta:

Riduzione del colesterolo LDL del 10-35%:

- **Simvastatina 20 mg:** € 74 pro capite/anno
- Fluvastatina 80 mg R.P.: € 152 pro capite/anno
- Pravastatina 40 mg: € 192 pro capite/anno
- Lovastatina 20 e 40 mg: € 198 pro capite/anno

*N.B.: atorvastatina: se fosse usata come farmaco di primo livello costerebbe 38 € pro capite/anno*

### Costo comparativo delle statine "di 2° livello" a parità di riduzione del colesterolo LDL:

Riduzione del colesterolo LDL del 37-38%:

- **Atorvastatina 10 mg:** 76 € pro capite/anno
- Simvastatina 40 mg: 115 € pro capite/anno
- Rosuvastatina 5 mg: 293 € pro capite/anno

Riduzione del colesterolo LDL del 42-46%:

- **Atorvastatina 20 mg:** 137 € pro capite/anno
- Simvastatina 80 mg: 230 € pro capite/anno
- Rosuvastatina 10 mg: 357 € pro capite/anno
- Simvastatina 10 mg + ezetimibe 10 mg: 730 € pro capite/anno

Riduzione del colesterolo LDL del 48-51%:

- **Atorvastatina 40 mg:** 171 € pro capite/anno
- Rosuvastatina 20 mg: 539 € pro capite/anno
- Simvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg: 761 € pro capite/anno

Riduzione del colesterolo LDL del 53-56%:

- **Atorvastatina 80 mg:** 171 € pro capite/anno
- Rosuvastatina 40 mg: 562 € pro capite/anno
- Simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg: 785 € pro capite/anno

### Cerchiato in verde il farmaco raccomandato

**Aderenza e persistenza in terapia** del paziente: è poco condizionata dalla prevalenza di effetti collaterali conseguenti all'uso di statine, la quale è molto bassa a tutte le dosi e con tutti i principi attivi, ma è condizionata dal fatto che i soggetti devono prendere quotidianamente per anni un farmaco, non migliorante alcun sintomo, a puro scopo preventivo. Dai dati del rapporto Osmed 2010, risulta che la proporzione di pazienti aderenti a 1 anno si attesta al 42,6% in presenza di dislipidemia familiare, al 44,3% in presenza di diabete mellito, mentre raggiunge il 55,4% in presenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Dai dati elaborati dall'ex Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia (F. Tosolini et al) risulta come livelli ottimali di aderenza alla terapia con statine sono presenti solo nel 30% circa degli utilizzatori in un periodo di 5 anni di osservazione.

Un ulteriore studio condotto sulla popolazione dell'ASS1 ha evidenziato che solo la metà (53%) dei pazienti trattati con statine nel 2004 ha mantenuto la prescrizione nel 2006. (S. Palcic et al).

# Criticità della nuova nota 13

- E' sorprendente l'abbandono dell'uso della carta/algorithmo del rischio cardiovascolare globale del progetto CUORE a favore di un sistema basato sul numero dei fattori di rischio maggiori. Non risultano pubblicazioni che abbiano dimostrato la scarsa accuratezza (per la popolazione italiana) dell'algorithmo Cuore e/o la migliore predittività del sistema basato sul numero di fattori di rischio. **Il totale abbandono dell'algorithmo CUORE non appare avere chiare giustificazioni scientifiche**, rischiando tra l'altro di creare confusione e disorientamento tra medici e pazienti.
- La scelta del limite 135/85 mmHg come pressione che determina la presenza di un fattore di rischio equivalente all'ipertensione arteriosa non appare in linea con le indicazioni operative delle linee guida sull'ipertensione arteriosa.
- E' stata abbandonata la scelta iniziale del farmaco in base alla probabilità di raggiungere il target terapeutico raccomandato e sostituzione con scelta iniziale del farmaco in base al livello di rischio del paziente. La precedente Nota 13 aveva affermato che, conoscendo i valori iniziali di colesterolo LDL e quelli che si desiderava raggiungere, la prima scelta doveva essere tale da consentire la riduzione di colesterolo LDL teoricamente necessaria. Questo approccio è consigliato anche dalle recentissime linee guida europee (ESC/EAS). **L'attuale nota indica invece una prima scelta in base al livello di rischio del paziente.** Questa scelta implica che in alcuni casi si debba scegliere un farmaco con effetto probabilmente insufficiente (un paziente ad alto rischio con colesterolo LDL 160 mg/dL non raggiungerà verosimilmente l'obiettivo con simvastatina 40 mg), mentre in altri si usino farmaci eccessivamente potenti (paziente ad altissimo rischio ma con colesterolo LDL 80 mg/dL dovrà usare atorva o rosuvastatina).
- La prescrizione di un farmaco non sempre adeguato alle necessità del paziente è francamente difficile da comprendere. Non si tratta infatti più di scegliere il farmaco meno costoso a parità di efficacia (cosa doverosa), ma di scegliere un farmaco probabilmente meno efficace solo perché meno costoso.
- E' criticabile l'inserimento del dosaggio 80 mg/die per la simvastatina in alternativa alle equipotenti atorvastatina (20 mg/die) e rosuvastatina (10 mg/die) nei soggetti a rischio alto o molto alto. Tale dosaggio non è attualmente disponibile come singola somministrazione (occorrono due compresse), con ovvie ripercussioni per il paziente (continuità/aderenza terapeutica). Il rapporto rischio beneficio, documentato da recenti studi, appare non ottimale: la dose di 80 mg/die aumenta di 45 volte il rischio di miopia rispetto alla dose di 20 mg.
- Prescrivibilità della sola atorvastatina nei pazienti con insufficienza renale cronica e dislipidemia.
- Tutti i soggetti, a rischio intermedio, alto o molto alto dovrebbero essere trattati con farmaci "solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo avere escluso le forme di dislipidemia familiare o dovuta ad altre patologie": ma in pazienti ad alto ed altissimo rischio non è proponibile, devono essere trattati subito, mentre è valido in quelli a rischio moderato
- Si suggerisce di aumentare progressivamente il dosaggio in pazienti a rischio moderato, il che implica più visite e un maggior numero di analisi; l'approccio precedentemente proposto di valutare l'entità del colesterolo da ridurre e scegliere la statina in grado di farlo e meno costosa bypassava questo problema.
- **L'atorvastatina è oggi la statina più economica**, sia nei soggetti a rischio moderato, sia nei soggetti a rischio alto o molto alto; tuttavia nella vasta popolazione dei soggetti a rischio moderato – nei quali il numero di soggetti da trattare per evitare un evento cardiovascolare è molto alto – secondo la nota 13 si possono usare come prima scelta solo le statine di primo livello (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina).

## In sintesi quali evidenze?

### STATINE DI SCELTA

**Simvastatina: è un farmaco di scelta.** Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di grandi dimensioni e di lunga durata. **Possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza** ed è disponibile come equivalente. Il suo utilizzo è uno degli indicatori di programmazione e controllo del DL 78/2010 che ne raccomanda l'uso preferenziale.

**Atorvastatina: è un farmaco di scelta.** Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. **Possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza** ed è disponibile come equivalente. Il suo utilizzo è uno degli indicatori di programmazione e controllo del DL 78/2010 che ne raccomanda l'uso preferenziale. E' l'unica statina, di cui è consentito, secondo scheda tecnica, l'uso in età pediatrica.

### Altre statine

**Pravastatina: è un'alternativa.** Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. È meno efficace della simvastatina e dell'atorvastatina. E' disponibile come equivalente.

**Fluvastatina: è un'altra alternativa.** È meno efficace della simvastatina e dell'atorvastatina nella riduzione del colesterolo LDL. E' disponibile come equivalente.

**Lovastatina: è un'altra alternativa.** I risultati sono comparabili a quelli della pravastatina. E' ancora sotto tutela brevettuale.

**Rosuvastatina: il farmaco può rappresentare un'alternativa in pazienti che non tollerano simvastatina o atorvastatina.**

Non ci sono studi in prevenzione secondaria CV su esiti clinicamente rilevanti. I recenti studi su pazienti con scompenso cardiaco hanno fornito risultati sostanzialmente negativi, pur confermandone un buon profilo di sicurezza. Dallo studio JUPITER emergono risultati significativi in prevenzione primaria. La rosuvastatina è ancora coperta da brevetto e il costo annuale è superiore all'atorvastatina e alla simvastatina.

**Simvastatina più ezetimibe:** tenuto conto del notevole costo aggiuntivo e della necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina solamente nei soggetti a rischio molto elevato, come nelle forme familiari, che non raggiungono i livelli target di LDL-C e/o non tollerano dosi elevate di altre statine (es. atorvastatina 80 mg). E' ancora sotto tutela brevettuale. Nel caso sia necessario aggiungere l'ezetimibe, l'associazione ad oggi più vantaggiosa è quella con l'atorvastatina.

**Negli indicatori di programmazione e controllo AIFA del DL 78/2010 viene raccomandato un utilizzo preferenziale di molecole a brevetto scaduto sul totale della classe delle statine.**

Simvastatina e atorvastatina possiedono un ottimale rapporto efficacia/sicurezza unitamente ad un costo più contenuto.

Simvastatina più ezetimibe: tenuto conto del notevole costo aggiuntivo e della necessità di ulteriori studi, è riservata solamente nei soggetti a rischio molto elevato, che non raggiungono i livelli target di LDL-C, in particolare nei casi che non rispondono o non tollerano dosi elevate di altre statine.



# ACE-INIBITORI E SARTANI, QUALI MOLECOLE PREFERIRE?

L'inibizione del Sistema renina-angiotensina può rivelarsi efficace nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie cardio-vascolari e renali.

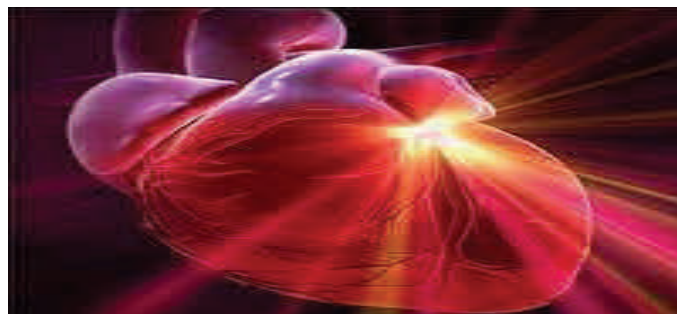
Fra le diverse classi di farmaci disponibili vi sono gli ACE-inibitori, i sartani e gli inibitori della renina.

Gli ACE-inibitori sono la classe maggiormente supportata da ampie prove di efficacia.

Tali classi sono state esaminate dal Gruppo per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano-Isontina (PTAV). Le valutazioni sono state già esplicitate nei precedenti numeri del Cosi e se vi pare.

**In tutti gli scenari clinici (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e nella prevenzione cardio e cerebrovascolare) è preferibile iniziare un trattamento con un ACE - inibitore.**

Tale utilizzo preferenziale degli Ace-inibitori costituisce uno degli indicatori di programmazione e controllo AIFA definiti dal DL 78/2010, che tende a favorire, sulla base di evidenze scientifiche, la prescrizione di molecole a brevetto scaduto come farmaco di prima scelta.



Negli scenari clinici in cui è indicata una inibizione del sistema renina-angiotensina, non vi sono dati che dimostrino la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I.

Nei pochi studi RCT dove sono stati condotti confronti diretti i sartani hanno dimostrato la non inferiorità rispetto ai più studiati ACE-inibitori.

L'uso delle associazioni fra ACE-I e sartani è da riservare agli specialisti e da limitare a situazioni cliniche particolari, con un attento bilancio fra benefici e rischi, prestando attenzione al monitoraggio degli eventi avversi.

## ACE-INIBITORI e SARTANI NELLO SCOMPENSO

**La terapia farmacologica è basata in prima linea sull'impiego di diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti e in seconda linea su sartani, antagonisti dell'aldosterone, digitale e nitrati.**

**Gli ACE inibitori vanno considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dello scompenso in associazione ai beta-bloccanti.**

Sono stati inseriti nel Prontuario di Area vasta giuliano-isontina:

- Ramipril,
- Enalapril
- Captopril

**I sartani vanno considerati farmaci di seconda linea rispetto agli ACE-inibitori nel trattamento dello scompenso.** Sono stati inseriti nel Prontuario di Area vasta giuliano-isontina le seguenti molecole, tutte a brevetto scaduto:

- Valsartan
- Losartan
- Candesartan

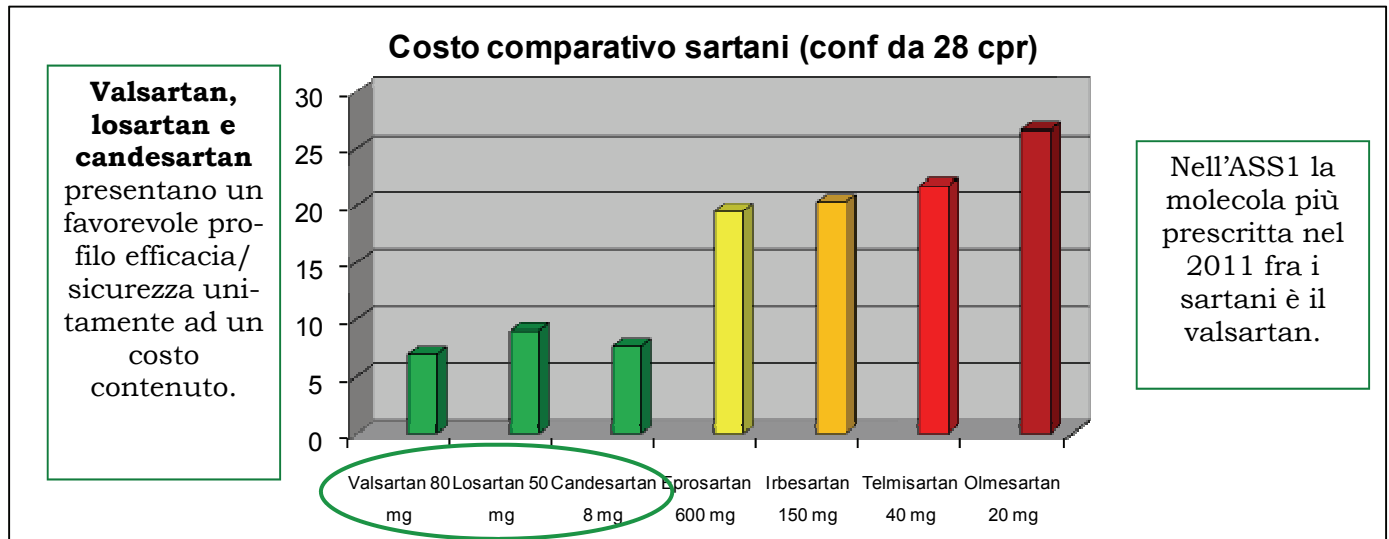
Si segnala che gli altri sartani non possiedono l'indicazione in scheda tecnica all'utilizzo nello scompenso (es. telmisartan, irbesartan, olmesartan, eprosartan).

# ACE-INIBITORI e SARTANI NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

I benefici dovuti alla terapia con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina sono sostanzialmente sovrapponibili, pertanto le due classi di farmaci possono essere considerate egualmente efficaci, ma gli ACE inibitori sono supportati da ampie prove di efficacia.

Sono stati inseriti nel Prontuario di Area vasta giuliano-isontina per il trattamento dell'ipertensione:

- **Ramipril, Enalapril, Captopril, Lisinopril**



Fra i sartani inseriti nel PTAV si segnalano importanti scadenze brevettuali di molecole largamente utilizzate in terapia, quali il **valsartan** che per l'ottimale rapporto efficacia/sicurezza, unitamente ad un costo più contenuto, si candidano ad un utilizzo di prima scelta, accanto alle terapie già in precedenza raccomandate come il **losartan**. A queste molecole si aggiunge come alternativa il **candesartan**, che ha recentemente perso la copertura brevettuale.

Nel 2012 è prevista, fra i sartani inseriti nel PTAV, la scadenza brevettuale anche dell'irbesartan. Rimangono sotto tutela brevettuale e quindi a prezzo più elevato il telmisartan e l'olmesartan.

Il presente numero è stato redatto dal gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di area vasta giuliano-isontina (PTAV).

**Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti. L'inclusione o l'esclusione nella lista positiva costituente il PTAV non preclude la prescrizione motivata di altro principio attivo da parte dello specialista.**



Referente per il "Così è se vi pare":  
*dr. Stefano Palcic*  
S.C. Assistenza Farmaceutica - S.S. Servizio Farmaceutico  
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:  
Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: [stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it](mailto:stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it)

Il "Così è se vi pare" è scaricabile, citando la fonte, dal sito ASS1: [www.ass1.sanita.fvg.it](http://www.ass1.sanita.fvg.it)

Il "Così è se vi pare" è stato presentato al XIX Seminario Nazionale anno 2010 "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'.  
L'abstract della presentazione è pubblicato in ISTISAN Congressi, disponibile sul sito [www.iss.it](http://www.iss.it).

-Bibliografia disponibile a richiesta-