



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 23

GIUGNO 2011

TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE: STATINE

Il miglior rapporto costo/beneficio delle statine è in prevenzione secondaria o nei soggetti ad alto rischio

All'interno:

pag.2
Linee guida europeepag.3
Terapia con statine: cardini fondamentalipag.4
Esiste una statina dal migliore rapporto costo/efficacia/sicurezza?pag.7
Ezetimibe più simvastatina: produce reali vantaggi?pag.8
In sintesi quali evidenze?pag.9
Nuovi farmaci: ranolazina e dronedarone

L'ipercolesterolemia, pur rappresentando uno dei principali fattori di rischio della malattia cardiovascolare, va considerata in un quadro d'insieme in cui rientrano altri fattori, sia modificabili (fumo di sigaretta, pressione arteriosa, diabete mellito) che non modificabili (età, sesso, familiarità, fattori genetici e ambientali).

La riduzione del rischio, quando applicata ai soggetti che partono con un rischio più elevato (cioè nei soggetti già affetti da malattie cardiovascolari aterosclerotiche, nei diabetici, nei soggetti con più fattori di rischio o con dislipidemie familiari, nei soggetti più anziani), produce una diminuzione maggiore del numero assoluto di eventi rispetto ai soggetti con

rischio assoluto globale più basso (cioè soggetti senza malattie cardiovascolari, diabete, con pochi fattori di rischio o più giovani).



Per quanto riguarda la colesterolemia, la riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con le statine corrisponde alla formula: - 39 mg/dl LDL-colesterolo » - 20% riduzione del rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori di partenza di colesterolo, età, sesso, prevenzione primaria o secondaria e indipendentemente dal tipo di statina usata (effetto di classe).

Per quanto riguarda, la mortalità cardiovascolare, per ogni 39 mg/dl di riduzione del colesterolo LDL, viene ridotta dell'1,4% in prevenzione secondaria e solo dello 0,4% in prevenzione primaria.

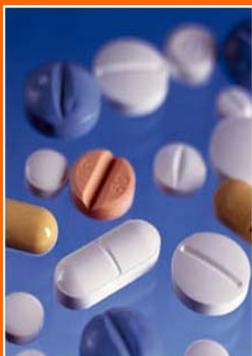
Di conseguenza, in prevenzione secondaria il numero di soggetti da trattare con statine (NNT o "number needed to treat" = 1/riduzione del rischio assoluto) utile ad evitare un evento cardiovascolare è minore che in prevenzione primaria: da ciò deriva il migliore rapporto costo-beneficio delle statine quando usate in prevenzione secondaria o nei soggetti ad alto rischio anziché in prevenzione primaria e nei soggetti a basso rischio.

Lo stesso atteggiamento viene proposto dalle linee-guida.

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

Prof. Fulvio Camerini (chairman), dr. Anna Arbo, dr. Dorian Battigelli, dr. Alessandra Benettoni, dr. Marco Bertoli, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dr. Giampaolo Canciani, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Da Col, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Paolo Faleschini, dr. Alberto Giammarini Barsanti, Prof. Tullio Giraldi, dr. Adele Maggiore, dr. Stefano Palcic, dr. Rossella Papparazzo, dr. Aba Pettinelli, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Patrizia Visconti, dr. Stefano Visintin.

Linee guida europee



Per i soggetti con rischio di eventi cardiovascolari del 20% o più a 10 anni il trattamento con le statine è favorevole dal punto di vista del rapporto costo/efficacia.

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).

<p>Malattia cardiovascolare Diabete mellito Criteri per dislipidemia familiare</p>	<p>Consigli dietetici ed esercizio fisico + correzione degli altri fattori di rischio Ridurre il colesterolo totale <175 mg/dl Ridurre il colesterolo LDL <100 mg/dl</p> <p>Statine nella maggior parte dei soggetti</p>	
<p>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare globale alto (Rischio di eventi cardiovascolari \geq 20% a 10 anni secondo le carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali \geq 5% secondo le carte di rischio della SCORE della Società Europea di Cardiologia)*</p>	<p>Consigli per lo stile di vita per 3 mesi, poi rivalutazione del rischio e dell'assetto lipidico a digiuno:</p>	
	<p>- rischio rimasto alto</p> <p>- rischio divenuto medio/basso</p>	<p>Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con malattia cardiovascolare nota, diabete mellito o dislipidemia familiare</p> <p>Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con rischio medio o basso Controllo e rivalutazione annuale del rischio</p>
<p>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare medio o basso (Rischio di eventi cardiovascolari \leq 20% secondo le carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali \leq 5% secondo le carte di rischio della SCORE della Società Europea di Cardiologia)*</p>	<p>Non sono necessarie terapie farmacologiche</p> <p>Consigli per lo stile di vita al fine di:</p> <p>ridurre il colesterolo totale <190 mg/dl ridurre il colesterolo LDL <115 mg/dl smettere di fumare fare esercizio fisico regolare</p> <p>Controllo e rivalutazione del rischio totale ogni 5 anni</p> <p><small>Società Europea di Cardiologia (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. G Ital Cardiol 2008; 9:11-59.</small></p>	

Nei soggetti a rischio basso o moderato non è necessario l'uso di statine (strategia di popolazione).

L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del Progetto Cuore: in esse si fa riferimento al rischio cardiovascolare globale stimato a 10 anni, sia per gli uomini sia per le donne per eventi fatali e non fatali riferi-

bili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro o possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione).

In tali carte l'identificazione del 20% di rischio corrisponde al 5% del rischio secondo la carta SCORE.

*Il medico può calcolare il rischio di eventi cardiovascolari nel sito del progetto CUORE ISS (carte di rischio cardiovascolare: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp> e punteggio di rischio cardiovascolare: http://www.cuore.iss.it/cuore_exe/cuore_exe.asp) e nel sito delle carte di rischio Europee SCORE (<http://www.escardio.org/Policy/prevention/initiatives/Documents/SCORE-Low.pdf>)

Terapia con statine: cardini fondamentali

I 7 cardini fondamentali della terapia con statine sono:

1. **Sostenibilità: uso nelle statine riservato ai soggetti a rischio cardiovascolare assoluto** elevato (prevenzione secondaria; prevenzione primaria nei soggetti con rischio > 5% secondo le carte SCORE o > 20% secondo il punteggio CUORE).
2. **Determinazione della riduzione di LDL-C da ottenere** in modo da raggiungere gli obiettivi lipidici fissati dalle linee-guida; in base ai valori medi di LDL-C dei soggetti ad alto rischio è quasi sempre necessario ridurre il cole-

sterolo LDL di almeno 60-70 mg/dl, spesso di 70-90 mg/dl; nei soggetti ipercolesterolemici ad alto rischio è necessario ridurre il colesterolo LDL di oltre 90 mg/dl.

3. **Scelta della statina in base a efficacia ed efficienza**
4. **Verifica del raggiungimento dei risultati**
5. **Continuazione a vita del trattamento:** la terapia va proseguita a tempo indeterminato, senza interruzioni/riduzioni che non siano motivate da effetti indesiderati, gravidanza o gravi malattie intercorrenti.
6. **Controllo della persistenza del trattamento e del mantenimento dell'obiettivo lipidico**

7. **Associazione della terapia con la dieta e la riduzione degli altri fattori di rischio modificabili: la corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica, alla sospensione del fumo, e al controllo della pressione arteriosa, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare, soprattutto in prevenzione primaria.** Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto e dopo aver escluso le dislipidemie familiari o secondarie ad altre patologie si può valutare il rischio cardiovascolare globale assoluto e se superiore al 20% a 10 anni iniziare una terapia ipolipemizzante.

L'appropriatezza di comportamento dei medici prescrittori va valutata sulla base della conoscenza di questi 7 parametri, nell'ambito di un processo di governo clinico che includa una sintesi tra l'eccellenza della cura, la verificabilità dell'attività professionale e la coerenza con il finanziamento del SSN.

Il processo è a maggior ragione inderogabile proprio considerando che la popolazione a rischio risulta oggi in buon parte non trattata, quella trattata in alcuni casi lo è in modo insufficiente o incostante, raramente raggiungendo/mantenendo gli obiettivi lipidici e viceversa potrebbero essere trattati non pochi soggetti a basso rischio, con cattivo rapporto costo-beneficio e spreco di risorse.

Esiste un **effetto di classe** per tutte le statine, le quali, a dosaggi equivalenti, riducono la colesterolemia totale, la frazione LDL, l'apolipoproteina B e i trigliceridi e, in misura non rilevante, aumentano la frazione HDL. Se le statine vengono assunte a dosi approssimativamente equivalenti, producono una riduzione percentuale del colesterolo LDL assai simile, fino ad un effetto massimo di plateau diverso per ogni statina.

In generale, anche raddoppiando la dose delle statine, la riduzione del colesterolo LDL non è proporzionale, diminuendo questo solo del 4-7%. Ciò significa che la diminuzione dei valori assoluti di colesterolo LDL diventa via via minore raddoppiando le dosi di statine e di conseguenza diventa minore la riduzione ulteriore del rischio relativo e peggiore il rapporto costo/beneficio della terapia.

Le statine però presentano tra loro una differente efficacia dose-correlata nel diminuire il colesterolo LDL e differiscono nella farmacocinetica. Esse **differiscono anche per quantità e qualità di studi clinici sulla mortalità e morbilità nei quali sono state sperimentate in prevenzione primaria e secondaria, per il numero dei soggetti arruolati negli studi, nonché per il rapporto costo/beneficio.**

Non sono ancora disponibili dati per concludere che la differente potenza delle statine di aumentare il colesterolo HDL o nel ridurre i trigliceridi abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati conferma che fra 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.

L'intervento farmacologico con statine deve comunque aggiungersi e non sostituirsi all'impegno prioritario di modificare lo stile di vita, che ha un grande effetto potenziale sul rischio CCV

ESISTE UNA STATINA DAL MIGLIORE RAPPORTO COSTO/EFFICACIA/SIGUREZZA?

Caratteristiche	Atorva	Fluva	Lova	Prava	Rosuva	Simva
DDD (Defined Daily Dose) mg	20 mg	60 mg	45 mg	30 mg	10 mg	30 mg
Dose iniziale/die	10 mg	20-40 mg	20 mg	40 mg	10 mg	20-40 mg
Dose iniziali negli anziani	10 mg	20-40 mg	Non stabilita	40 mg	5 mg	20 mg
Tempo di assunzione	Qualsiasi momento	Prima di coricarsi	Cena	Qualsiasi momento	Qualsiasi momento	Sera
Dose massima/die	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Riduzione colesterolo LDL % (min-max)	39-60%	25-36%	24-40%	34-37%	52-63%	38-47%
Aumento HDL-C (min-max) (%)	5-13%	3-11%	2-10%	2-12%	8-14%	8-16%
Riduzione dei trigliceridi (%)	25-45%	16-27%	16-34%	16-25%	33-46%	19-36%
Metabolismo	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare
Escrezione renale della dose assorbita	< 2%	< 6%	10%	20%	28%	13%
Dose in insuff. renale	Invariata	Invariata	20 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Dose con ciclosporina	Ridotta?	Invariata	10 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Effetto sulla digossinemia	Aumento 20%	Piccolo aumento	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto	Piccolo aumento
Tipo di metabolismo epatico	P-450 3A4	P-450 2C9	P-450 3A4	Non P-450 sulfurazione ossidazione isomerizzazione	P450 2C9	P-450 3A4

La tabella indica le caratteristiche fondamentali delle statine in commercio

Il beneficio delle statine nella riduzione del rischio cardiovascolare è fondamentalmente un effetto di classe, ed è mediato dalla riduzione del colesterolo LDL.

Non appare giustificabile sostenere un costo elevato per trattamenti terapeutici condotti con statine di costo superiore alla simvastatina solo per la presenza di alcuni risultati ottenuti in condizioni cliniche particolari con altre statine dotate di "effetti pleiotropici" di dubbio impatto clinico.

L'uso di statine più costose può essere giustificato in situazioni particolari (intolleranza del singolo paziente ad altre statine, insufficienza renale cronica per l'atorvastatina, uso di ciclosporina per atorvastatina, fluvastatina e pravastatina, ecc.).

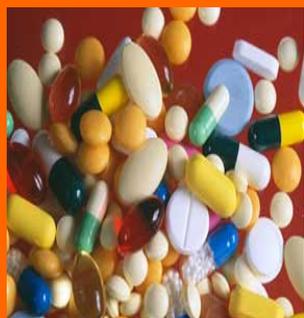
- **Per raggiungere l'obiettivo di ridurre il colesterolo LDL di almeno 60-75 mg/dl (ovvero del 37-38% rispetto ai valori iniziali)** allo scopo di raggiungere gli obiettivi lipidici proposti dalle linee-guida è possibile utilizzare quattro statine (atorva, lova, rosuva, simva). In tale caso **il farmaco con il migliore profilo efficacia-sicurezza/costo è sicuramente la simvastatina 40 mg** (costo annuo € 115) la quale presenta anche il vantaggio di essere supportata da ampi studi controllati sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché dalla sicurezza di un periodo ventennale di vasto impiego nella pratica clinica.

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	↓LDL-C mg/dl (-% LDL-C) Costo/anno	49-67 mg/dl (-31%) € 127	62-76 mg/dl (-37%) € 253	73-87 mg/dl (-43%) € 455	81-100 mg/dl (-49%) € 569	89-114 mg/dl (-55%) € 569
Fluvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	46-54 mg/dl (-27%) € 301	54-68 mg/dl (-33%) € 152
Lovastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	47-61 mg/dl (-29%) € 198	62-74 mg/dl (-37%) € 198	71-94 mg/dl (-45%) € 396
Pravastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	42-47 mg/dl (-24%) € 51	50-56 mg/dl (-29%) € 192	Dosaggio non approvato
Rosuvastatina	↓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 approvato
Simvastatina	↓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

- **Se è necessaria una riduzione del colesterolo LDL pari a 75-85 mg/dl (ossia del 42-46%)** l'obiettivo viene raggiunto impiegando l'atorvastatina alla dose di 20 mg (costo annuo 455 €), la rosuvastatina alla dose di 10 mg (costo annuo 357 €), la simvastatina alla dose massima di 80 mg (costo annuo € 230), la lovastatina alla dose massima di 80 mg (costo annuo € 396) o l'associazione simvastatina 10 mg più ezetimibe 10 mg (costo annuo € 777).

I farmaci con buone prove d'efficacia su end-point hard sono l'atorvastatina e **la simvastatina 80 mg; è da notare che quest'ultima presenta il migliore profilo costo/efficacia**. Il dosaggio massimale di quest'ultima può aumentare il rischio di miopatia; in alternativa dal punto di vista rischio/beneficio può essere considerata l'atorvastatina 20 mg o la rosuvastatina 10 mg, ad oggi leggermente più economica.

- **Se è necessaria una riduzione del colesterolo LDL pari a 85-95mg/dl (ossia del 48-51%)** si deve impiegare l'atorvastatina alla dose di 40 mg (costo annuo 569 €) oppure la rosuvastatina alla dose di 20 mg (costo annuo 539 €) o eventualmente l'associazione simvastatina 20 mg più ezetimibe 10 mg (costo annuo € 915). La scelta più economica è ad oggi la rosuvastatina 20 mg.



Le statine che hanno il migliore rapporto efficacia-sicurezza/costo: simvastatina in primis, poi atorvastatina e rosuvastatina

La simvastatina è diventata in Europa la molecola di prima scelta nel trattamento delle dislipidemie (43% delle prescrizioni totali)

• **Se si deve infine abbassare il colesterolo LDL di più di 95 mg/dl, ossia più del 53%** (per es. soggetto con ipercolesterolemia familiare, malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o diabete di tipo 2 con colesterolo LDL di 190 mg/dl o più), si deve impiegare l'atorvastatina a dosi di 80 mg (costo annuo 569 €) oppure la rosuvastatina a dosi di 40 mg (costo annuo 562 €), altrimenti l'associazione simvastatina + ezetimibe (dosi 40 + 10 mg: costo annuo 1054 €).

Il farmaco con le prove più convincenti d'efficacia su end-points clinici e dimostrazione di sicurezza a questi dosaggi elevati è l'atorvastatina 80 mg.

Cerchiato in verde il farmaco raccomandato dal gruppo di lavoro

Riduzione del Colesterolo LDL Da ottenere	Statine con pari efficacia	Costo annuo per paziente (Euro)	Differenza di costo annuo tra statine equipotenti (min-max) *
60-75 mg/dl Ossia -37% ÷ -38%	Atorvastatina (10 mg/die) Lovastatina (40 mg/die) Rosuvastatina (5 mg/die) Simvastatina (40 mg/die)	253 198 293 115	178
75 - 85 mg/dl Ossia -42% ÷ -46%	Atorvastatina (20 mg/die) Lovastatina (80 mg/die) Rosuvastatina (10 mg/die) Simvastatina (80 mg/die) Simvastatina + ezetimibe (10 mg + 10 mg)	455 396 357 230 777	547
85 - 95 mg/dl Ossia -48% ÷ -51%	Atorvastatina (40 mg/die) Rosuvastatina (20 mg/die) Simvastatina + ezetimibe (20 mg + 10 mg)	569 539 915	376
95-110 mg/dl Ossia -53% ÷ -56%	Atorvastatina (80 mg/die) Rosuvastatina (40 mg/die) Simvastatina + ezetimibe (40 mg + 10 mg/die)	569 562 1054	492

* Si fa riferimento alla differenza fra il costo annuo del farmaco consigliato dal gruppo di lavoro ed il farmaco più costoso dello stesso gruppo

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. L'associazione e la rosuvastatina necessitano di ulteriori studi clinici controllati (comparativi e vs placebo) a queste dosi, tenuto conto che il vero obiettivo del trattamento farmacologico è la riduzione della mortalità generale e degli eventi cardiovascolari.

A causa del notevole costo aggiuntivo, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina solo nei soggetti a rischio molto elevato che non raggiungano l'obiettivo lipidico, in particolare nei casi che non rispondono o non tollerano dosi elevate di altre statine.

Non vi sono significative differenze nella sicurezza fra le varie statine

Tutte le statine – senza significative differenze tra una statina e l'altra, lipofila o idrofila, con l'eccezione della cerivastatina, ritirata dal commercio nel 2001 - possono produrre sintomatologie muscolari, in una vasta gamma di quadri che va dai crampi muscolari, all'astenia, fino alla miopatia con aumento della creatin-chinasi e alla rhabdomiolisi con mioglobinuria e severa insufficienza renale. L'incidenza riportata di mialgie senza elevazione degli enzimi nell'arco di 5 anni di terapia con statine è del 3-9%, quella di miopatia con elevazione degli enzimi è di 0,11% e la rhabdomiolisi si è verificata nello 0,05% dei pazienti. Per quanto riguarda l'incidenza di crampi muscolari è da ricordare che in diversi studi la loro frequenza si è dimostrata non superiore rispetto al placebo.

Il principale fattore predisponente la miopatia è la terapia associata a farmaci e sostanze che interferiscono con il metabolismo delle statine inibendo il citocromo P450 3A4 e P450 2C9 e i sistemi di trasporto transmembrana: fibrati (soprattutto il gemfibrozil, non il fenofibrato), ciclosporina, inibitori della proteasi virale dell'HIV, macrolidi e antimicotici di tipo azoico, warfarina, digossina, amiodarone, verapamil e diltiazem, succo di pompelmo.

La pravastatina non interagisce con il citocromo P450, pertanto è da preferire dovendo associare una statina con i farmaci che ne riducono il metabolismo, o in persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con altre statine o che necessitano di farmaci che interagiscono con le statine.

La tossicità epatica da statine, evidenziata da aumento della bilirubina diretta e indiretta e da aumento degli enzimi epatici, si verifica entro 3 mesi dall'inizio della terapia in < 1% dei soggetti trattati con dosi iniziali o intermedie di qualsiasi statina, ed è dose-dipendente: alla dose di 80 mg/die di qualsiasi statina l'incidenza è del 2-3%.

Le alterazioni delle transaminasi e della bilirubinemia regrediscono con la sospensione del trattamento. Non ci sono differenze significative tra le varie statine.

L'incidenza di insufficienza epatica è molto rara, valutabile in 1 caso per ogni milione di soggetti trattati. Le statine non vanno prescritte a pazienti con epatite acuta (virale o alcolica) fino a guarigione, ma possono essere prescritte nei pazienti con malattia cronica di fegato o con fegato grasso non alcolico (soprattutto nel quadro di una sindrome metabolica a basse dosi e monitorando la funzionalità epatica), purché le transaminasi non siano aumentate già > 3 volte prima del trattamento. Vanno sospese se le transaminasi aumentano 2 volte o più rispetto ai limiti superiori della norma.

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 nei casi più impegnativi da altre statine.**

In sintesi quali evidenze?

INSERITE IN PRONTUARIO TERAPEUTICO DI AREA VASTA

Simvastatina: è il farmaco di scelta per molti pazienti.

Atorvastatina e rosuvastatina possono rappresentare un'alternativa in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con simvastatina e che necessitano di riduzioni di colesterolo LDL maggiori.

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.

Simvastatina: è il farmaco di scelta per molti pazienti. 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: il farmaco può rappresentare un'alternativa in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con altri principi attivi (es simvastatina), in quanto si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. Non ci sono evidenze da studi RCT di grandi dimensioni che l'atorvastatina sia superiore a dosaggi equivalenti di simvastatina nel ridurre gli eventi cardiovascolari. L'atorvastatina è ancora coperta da brevetto e il costo mensile di 10 mg è superiore ad una dose (equivalente) di 40 mg di simvastatina. E' l'unica statina, di cui è consentito, secondo scheda tecnica, l'uso in età pediatrica.

Rosuvastatina: il farmaco può rappresentare un'alternativa in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con simvastatina.

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 mensile di 5 mg è superiore ad una dose (equivalente) di 40 mg di simvastatina

NON INSERITE IN PRONTUARIO TERAPEUTICO DI AREA VASTA

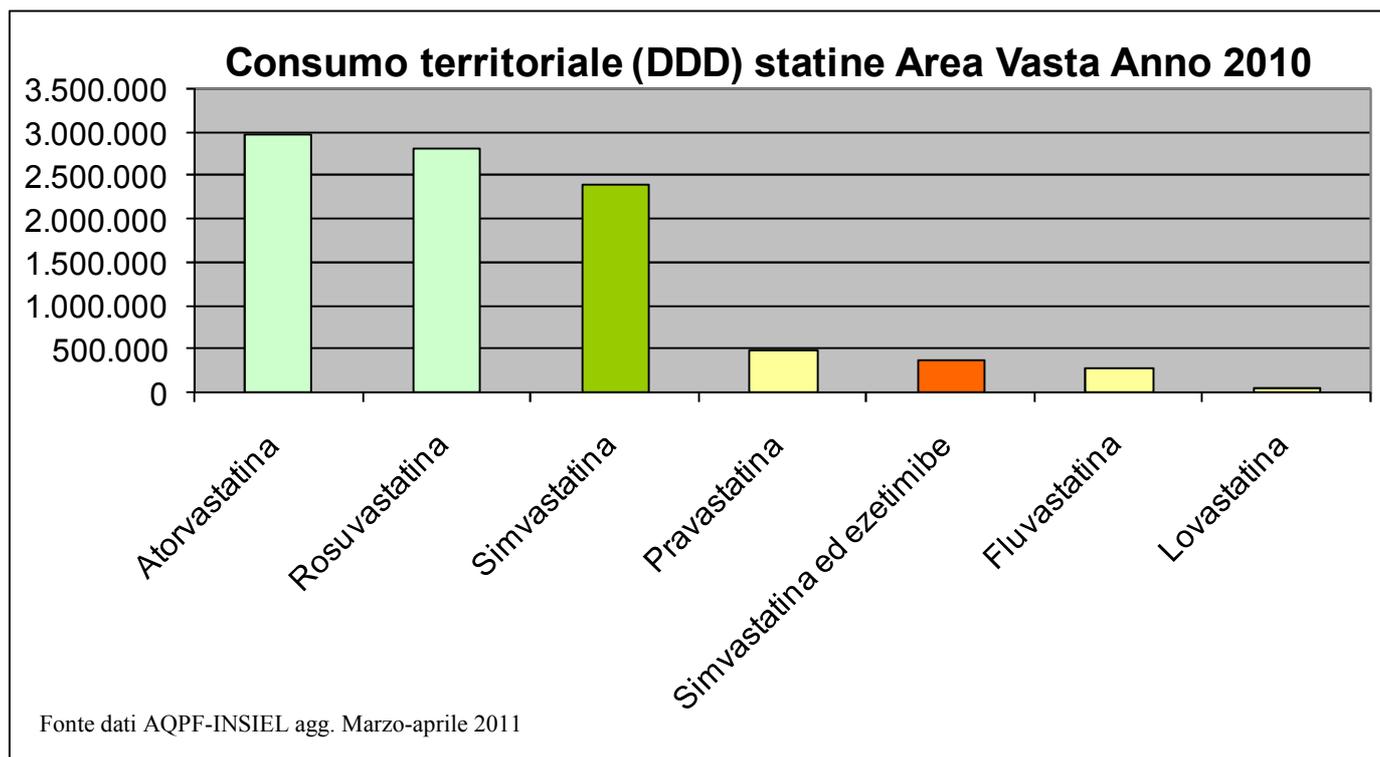
Pravastatina: è un'alternativa ed è indicata per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. È meno efficace della simvastatina. E' disponibile come equivalente.

Fluvastatina: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. È meno efficace della simvastatina. E' disponibile come equivalente.

Lovastatina: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. I risultati sono comparabili a quelli della pravastatina.

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.

DATI DI PRESCRIZIONE: CONSUMO TERRITORIALE



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.

In FVG l'utilizzo di molecole a brevetto scaduto è del 35,5%, inferiore al dato italiano del 38%.

Nuovi farmaci in ambito cardiovascolare: ranolazina e dronedarone

Dronedarone è un nuovo farmaco con l'indicazione "trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare". Allo stato i dati disponibili supportano un impiego limitato del dronedarone, per lo più come agente di seconda o terza linea dopo inefficacia o controindicazione all'uso di amiodarone. E' da ricordare a questo proposito che l'amiodarone sembra presentare un profilo di efficacia superiore rispetto al dronedarone, in termini di recidive e mantenimento del ritmo sinusale.

I dati derivanti dagli studi contro placebo indicano una maggiore efficacia di dronedarone sul controllo della frequenza ventricolare e sulla percentuale di pazienti recidivanti dopo 6-12 mesi.

Il profilo di sicurezza del dronedarone sembra essere migliore del progenitore amiodarone, ma per valutare il ruolo del farmaco in terapia sono necessari ulteriori studi a lungo termine che permetterebbero di raccogliere maggiori dati anche riguardo ad una possibile epatotossicità, la cui reale incidenza ed i fattori causali sono ancora da stabilire. **Il gruppo decide di sospendere l'inserimento del dronedarone nel PTAV, a causa di un impiego limitato per una popolazione di pazienti selezionata, fino alla comparsa di ulteriori studi a supporto.**

Riguardo l'**ivabradina** si segnalano nuove evidenze, in pazienti con cardiopatia ischemica e funzione ventricolare sinistra depressa, da cui risulta il miglioramento degli indici di capacità funzionale e dei sintomi di scompenso cardiaco, pur confermandone un uso di nicchia.

Ranolazina è indicata nella “terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti o che non le tollerano”. Il suo meccanismo d’azione sembra correlato all’inibizione tardiva dell’ingresso del sodio che conduce ad una diminuzione delle concentrazioni intracellulari di calcio e a un miglioramento della funzione ventricolare sinistra.

Il farmaco ha mostrato negli studi una riduzione statisticamente significativa della frequenza degli attacchi anginosi e un aumento della durata dell’esercizio fisico rispetto al placebo; solo una parte dei pazienti è stata trattata con la dose terapeutica raccomandata. Nello studio con il maggior numero di pazienti (MERLIN-TIMI 36) la ranolazina non ha mostrato superiorità rispetto al placebo. L’end-point I di efficacia includeva mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ischemia ricorrente. I risultati non hanno evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa sull’end-point combinato, né sulla mortalità cardiovascolare e sull’infarto miocardico. Il rischio di ischemia ricorrente è risultato significativamente ridotto nel gruppo ranolazina. Nel sottogruppo di pazienti con angina cronica l’end-point I è risultato significativamente a favore della ranolazina.

Gli effetti avversi più frequenti sono stati costipazione, palpitazioni, dispepsia e diarrea. È stata rilevata una correlazione dose-risposta nel prolungamento del tratto QT che ha portato lo 0,9% dei pazienti trattati con ranolazina a ridurre la dose di farmaco utilizzata. Di notevole interesse i dati sul miglior profilo aritmico sopraventricolare e ventricolare nei pazienti trattati.

La Commissione, considerata la limitata esperienza e follow up, ritiene di non introdurre per il momento la ranolazina nel PTAV.

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 “Cosi 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

Il ‘Cosi è se vi pare’ è scaricabile, citando la fonte, dal sito ASS1: www.ass1.sanita.fvg.it

Il ‘Cosi è se vi pare’ è stato presentato al XIX Seminario Nazionale “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.

-Bibliografia disponibile a richiesta-