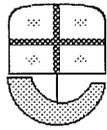


SCHEMA N. NP/3309

DEL PROT. ANNO 2009



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale

Dipartimento Salute e Servizi Sociali

Legislazione, Programmazione e Politiche del Farmaco - Settore

N.

IN DATA :

131
12.2.09

OGGETTO : RECEPIMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE ELABORATE DALLA SOTTOCOMMISSIONE "MALATTIE CARDIOVASCOLARI" E DEFINIZIONE DEI CONSEGUENTI OBIETTIVI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA AI D.G. DELLE AZIENDE SANITARIE.

DOCUMENTI ALLEGATI COSTITUITI DAL NUMERO DI PAGINE A FIANCO DI CIASCUNO INDICATE

"RACCOMANDAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ACE-INIBITORI E BLOCCANTI I RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II". DA PAGINA 2 A PAGINA 14.

"PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONI PER IL MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE STATINE". DA PAGINA 15 A PAGINA 24

PER UN TOTALE COMPLESSIVO DI PAGINE N. 24

----- FINE TESTO -----

Data - IL DIRIGENTE

(Dott.ssa Elda Traverso)

Elda Traverso

AUTENTICAZIONE COPIE

CODICE PRATICA :

ALLEGATO
ALL'ATTO

reccard

AS

PAGINA : 1

COD. ATTO : DELIBERAZIONE

SOTTOCOMMISSIONE
"MALATTIE CARDIOVASCOLARI"
(Genova, 7 ottobre 2008)

RACCOMANDAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ACE-INIBITORI E BLOCCANTI I RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II

Introduzione

Sulla base dei dati riportati nel Rapporto OSMED relativo al 2007, tra i farmaci di classe A del SSN quelli del sistema cardiovascolare mantengono saldamente il primo posto sia in termini di spesa (37.5% della spesa totale) sia in termini di quantità prescritte (49%). Rispetto al 2006 si osserva un aumento delle quantità del 4% ed una diminuzione della spesa del 2.2%, dovuta principalmente alla perdita del brevetto di alcuni principi attivi di largo utilizzo appartenenti a questa classe.

Per quanto riguarda la Liguria, l' aumento delle prescrizioni di farmaci cardiovascolari rispetto al 2006 è stato del 3.7% e la riduzione della spesa dell' 1.3%, legata ad una riduzione dei prezzi del 6.8%. L' effetto mix è aumentato del 2.1% per utilizzo di farmaci più costosi all' interno della stessa classe terapeutica. Ciò può essere confermato dall' osservazione che, rispetto alla media nazionale, la spesa pro capite della Liguria per i farmaci dell' apparato cardiovascolare è al di sopra (80.7 vs. 80.5 €), mentre le quantità prescritte sono al di sotto (418.2 vs. 431.6 DDD/1000 ab die).

Un'analisi più dettagliata dei volumi prescrittivi sul territorio nazionale conferma anche per il 2007 un incremento degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) da soli o associati al diuretico (rispettivamente +9.2% e +9.8%), mentre una crescita più contenuta si è osservata per gli ACE-inibitori (ACEI) da soli o associati al diuretico (rispettivamente +4.4% e +3%). In termini di spesa questo si traduce in un significativo incremento rispetto al 2006 per i più costosi ARB (+5.7% e +6.2% rispettivamente da soli ed in associazione col diuretico), e contemporaneamente in una diminuzione della spesa per i meno costosi ACEI, da soli o associati (-3.4% e -2.4% rispettivamente).

Fra gli ARB il più prescritto è il valsartan, da solo o associato al diuretico, seguito dall'irbesartan, da solo o associato al diuretico; fra gli ACEI il ramipril, da solo o associato al diuretico, continua a mantenere il primo posto nelle prescrizioni.

Nonostante l'efficacia dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone nella riduzione del rischio cardiovascolare globale assoluto sia confermata da numerosi studi clinici randomizzati e meta-analisi, diverse evidenze scientifiche indicano un numero elevato di soggetti non trattati o sotto-trattati ed una bassa aderenza al trattamento, fenomeni in grado di influenzare i costi sanitari, sia come conseguenza del costo di una prescrizione non efficace, sia in relazione alla mancata riduzione del numero di eventi cardiovascolari.

Il Dirigente
(Dott.ssa Lidia Traverso)

Nell' ambito dei farmaci utilizzabili per l' ipertensione e lo scompenso cardiaco, i bloccanti del sistema renina-angiotensina, da soli od in associazione preconstituita con i diuretici, rappresentano il 56% del consumo complessivo sul territorio nazionale, con una quota maggiore per gli ACEI rispetto agli ARB (60% vs. 40% rispettivamente). Riguardo nuovamente alla realtà ligure, dai dati forniti dalla Regione (Tabella 1) risulta un progressivo scostamento in alto rispetto alla media nazionale nella percentuale di prescrizione di ARB nell' ambito dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (nel primo semestre 2008 45% vs. 40%)

Dal punto di vista farmacoeconomico va sottolineato che il costo medio della terapia con ACEI è notevolmente inferiore a quello degli ARB, in considerazione anche della disponibilità di medicinali equivalenti (generici) per molti ACEI.

Tabella 1. Volumi prescrittivi in Italia e in Liguria di farmaci attivi sul Sistema RAA
(Fonte dei dati: Regione Liguria)

DDD/1000 abitanti die								
	2005		2006		I semestre 2007		I semestre 2008	
	Italia	Liguria	Italia	Liguria	Italia	Liguria	Italia	Liguria
ACE-inibitori	73	84	78,3	87,5	82,1	89,7	89,0	94,2
ARB	32,5	43,6	37,4	50,3	30,1	30,7	30,5	29,8
ACE-inibitori + diuretici	28,6	30,8	28,8	30,3	41,1	55,2	44,6	59,1
ARB+ diuretici	25,5	33	31,3	40,7	30,3	37,7	34,5	43,0
Totale ACE-inibitori	101,6	114,8	107,1	117,8	112,2	120,4	119,6	124,1
Totale ARB	57,9	76,6	68,8	90,9	71,4	92,9	79,0	102,1
% ARB	36,3	40	39,1	43,6	38,9	43,6	39,8	45,1

IPERTENSIONE ARTERIOSA

La sintesi delle direttive proposte in ambito terapeutico dalle differenti linee-guida suggerisce una ben dimostrata efficacia antiipertensiva di tutte le classi di farmaci riportate nella tabella 2 (1). Gli α_1 -bloccanti e gli ipotensivi ad azione centrale rappresentano un' utile integrazione al trattamento anti-ipertensivo nelle forme cliniche più resistenti.

E' comunque opportuno sottolineare che molto spesso la monoterapia non è sufficiente al raggiungimento degli obiettivi terapeutici: il confronto tra le differenti classi di farmaci viene quindi superato dalla necessità di associare due o più farmaci come terapia di combinazione.

Tenendo presente che il livello di pressione arteriosa da raggiungere in terapia è almeno <140/90, il numero di pazienti ipertesi adeguatamente trattati appare al momento attuale modesto. Recenti osservazioni nella popolazione italiana (Studio ForLife) evidenziano un' adeguatezza del

controllo pressorio in una percentuale di poco superiore al 18% (2). Ciò può essere dovuto a vari fattori, ma sicuramente una scarsa aderenza nella prosecuzione della terapia farmacologica da parte degli individui ipertesi gioca un ruolo importante.

La messa a fuoco del problema del trattamento dell' ipertensione non deve infine trascurare la considerazione ormai ben documentata che la terapia farmacologica di tale condizione rappresenta una delle azioni più efficaci dal punto del rapporto costo-benefici nell' ambito della tutela della salute.

Esistono, come detto, delle indicazioni vincolanti all' uso di una particolare classe di farmaci anti-ipertensivi rispetto alle altre: questa considerazione deve sempre essere tenuta presente per il mantenimento di una ottimale protezione del paziente (Tabella 2).

Tabella 2. TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA: FARMACI DI SCELTA (“COMPELLING INDICATIONS”)

(Dalle Linee Guida 2007 Società Europea Ipertensione – Società Europea Cardiologia J.Hypertension 2007, 25:1105-1167)

Danno d'organo subclinico

- | | |
|------------------------------------|---------------|
| • Ipertrofia ventricolare sinistra | ACEI, CA, ARB |
| • Aterosclerosi asintomatica | CA, ACEI |
| • Microalbuminuria | ACEI, ARB |
| • Danno renale | ACEI, ARB |

Eventi patologici

- | | |
|--------------------------------------|--|
| • Pregresso ictus: | qualsiasi farmaco dotato di efficacia antipertensiva |
| • Pregresso IMA | BB, ACEI, ARB |
| • Angina pectoris | BB, CA |
| • Scompenso cardiaco | Diuretici, BB, ACEI, ARB, Antialdosteronici |
| • Fibrillazione atriale parossistica | ARB, ACEI |
| • Fibrillazione atriale permanente | BB, CA non diidropiridinici |
| • Insufficienza renale/proteinuria | ACEI, ARB, Diuretici dell'ansa |
| • Vasculopatia periferica | CA |

Condizioni particolari

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| • Ipertensione sistolica isolata | Diuretici, CA (anziano) |
| • Sindrome metabolica | ACEI, ARB, CA |
| • Diabete mellito | ACEI, ARB |
| • Gravidanza | CA, Metildopa, BB |
| • Razza nera | Diuretici, CA |

Abbreviazioni

ACEI = ACEInibitori; ARB = bloccanti recettoriali dell'angiotensina II; BB = betabloccanti; CA = calcioantagonisti; IMA = infarto miocardico acuto.

Come è facilmente osservabile, esistono molte situazioni in cui ACEI ed ARB si possono considerare farmaci di prima scelta. Il confronto tra queste due classi può partire dall' analisi dei dati clinici disponibili.

Su End-point "hard" (mortalità, eventi cardiovascolari maggiori):

- Il confronto tra ACEI ed ARB è stato prevalentemente effettuato negli anni scorsi valutando i risultati di metanalisi coinvolgenti grossi numeri di pazienti, pur con i loro ben noti limiti metodologici. La più recente di queste valutazioni (3) ha dimostrato effetti simili delle due classi di farmaci su mortalità, eventi cardiovascolari, qualità della vita, livelli ematici di lipidi, incidenza di diabete mellito, dimensioni del ventricolo sinistro, funzionalità renale. Una recente "meta-regression analysis" del gruppo BPLTTC (4) ha cercato di valutare gli effetti, dipendenti e non dipendenti dalla pressione arteriosa, di ACEI ed ARB sugli eventi cardiovascolari maggiori: mentre le riduzioni del rischio CV dipendenti dalla discesa della PA sono simili per ACEI ed ARB, i primi sembrano determinare un effetto favorevole aggiuntivo indipendente dalla riduzione della PA sugli eventi coronarici; tale effetto non sembra presente con gli ARB. Su ictus e scompenso cardiaco non sembrano esserci evidenze di effetti indipendenti dalla riduzione della PA sia con ACEI che con ARB.
- Altre metanalisi hanno peraltro evidenziato una minor efficacia degli ACEI rispetto ad ARB, calcio-antagonisti e diuretici in termini di prevenzione dell' ictus (5). L' ipotesi che è stata avanzata per spiegare il maggiore effetto protettivo del blocco del sistema renina-angiotensina esercitato da ARB rispetto a quello degli ACEI riguarda, come suggerito da evidenze sperimentali, l' attivazione dei recettori AT₂ da parte degli aumentati livelli di angiotensina II (meccanismo peculiare degli ARB).
- Nel marzo di quest' anno sono stati presentati (e pubblicati nell' aprile successivo) i risultati dello studio ONTARGET, il più grande trial di confronto tra ACEI ed ARB (più di 25.000 pazienti): anche in questo caso non si sono dimostrate differenze significative tra le due classi di farmaci nella incidenza di eventi cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio (6).

Su End-point "soft" (ipertrofia cardiaca, fibrillazione atriale, funzione renale, diabete):

- Ipertrofia ventricolare sinistra: Lo studio CATCH ha mostrato pari efficacia su questo endpoint tra un ARB ed un ACEI (7). Un' ampia metanalisi degli studi pubblicati indica che queste categorie di farmaci hanno un' efficacia maggiore sulla riduzione dell' ipertrofia del ventricolo sinistro (ARB 13% in media, ACEI 10%) rispetto ai betabloccanti (6%) e ai diuretici (8%), e simile ai calcio-antagonisti (11%) (8).
- Fibrillazione atriale: E' documentata un'efficacia simile tra ACEI e ARB nel ridurre l'incidenza di comparsa di fibrillazione atriale nei pazienti ipertesi e/o scompensati (9). Sono in corso alcuni studi volti a definire il ruolo degli ARB nella prevenzione delle recidive
- Funzione Renale: E' ben noto come il blocco del sistema renina-angiotensina rappresenti un aspetto fondamentale nella prevenzione della progressione del danno renale, sia nella nefropatia diabetica che in quella non diabetica (1). Oltre alle molteplici eziologie l' endpoint renale è piuttosto complesso anche per il fatto che possa essere rappresentato da differenti parametri quali microalbuminuria/proteinuria, filtrazione glomerulare, progressione verso la nefropatia avanzata. Se prendiamo in considerazione la proteinuria, una recente metanalisi (10) ha raccolto tutti gli studi clinici che hanno valutato gli effetti della terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina su questo parametro. ARB ed ACEI erano in grado di ridurre la proteinuria in maniera quantitativamente analoga, mentre la loro associazione induceva un potenziamento dell' effetto. Ciò conferma una precedente metanalisi (11) che aveva raccolto tutti i trial di combinazione di ACEI ed ARB nella nefropatia proteinurica, anche ai fini di una valutazione dei margini di sicurezza di un tale approccio terapeutico. Studi clinici su un limitato numero di pazienti documentano per gli ARB in monoterapia un effetto anti-proteinurico maggiore con gli alti dosaggi rispetto alle dosi consuete, senza ulteriore riduzione della pressione arteriosa. E' inoltre possibile che negli stadi più avanzati di nefropatia diabetica gli ACEI perdano efficacia in termini di protezione renale e cardiovascolare, al contrario di quanto gli ARB riescano ad esercitare (12).

Tollerabilità a lungo termine:

E' noto che una significativa percentuale (fino al 15-20 %) di individui in terapia con ACEI può presentare effetti collaterali, in particolare tosse ed edema angioneurotico (13). E' invece ben dimostrato come gli ARB mantengano un profilo di sicurezza e tollerabilità estremamente alto, rappresentando la classe di farmaci anti-ipertensivi con la più bassa percentuale di sospensione (14).

Le uniche controindicazioni assolute per gli ACEI e gli ARB sono rappresentate da gravidanza, iperpotassiemia, stenosi bilaterale delle arterie renali (1).

Conclusioni

Dall' insieme di queste considerazioni derivano alcune conclusioni trasferibili nella pratica clinica del trattamento dell' ipertensione:

- Adeguata informazione alla popolazione sulle scelte più efficaci in termini di stile di vita.
- Monitoraggio del raggiungimento e del mantenimento del controllo pressorio con la terapia farmacologica ai fini di un' adeguata protezione del danno d' organo e degli eventi cardiovascolari.
- Considerata la ben dimostrata efficacia anti-ipertensiva di tutte le classi di farmaci riportate in Tabella 2 (ACEI, ARB, diuretici, calcio-antagonisti, β -bloccanti), mantenimento nel paziente già in terapia farmacologica e con ottimale controllo pressorio delle scelte terapeutiche effettuate.
- Nell' ambito dei farmaci inibenti il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, per motivi essenzialmente legati ai costi più contenuti ed in considerazione dei risultati dello studio ONTARGET, preferenza agli ACEI, riservando gli ARB ai soggetti che manifestino tosse e/o edema angioneurotico con i primi.
- E' opportuno prevedere casi particolari di doppia inibizione (contemporanea assunzione di ACEI ed ARB): pazienti nefropatici proteinurici e pazienti scompensati (vedi dopo), nell' ambito di una gestione condivisa con lo specialista.

Bibliografia

1. Mancia et al. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 25: 1105, 2007
2. Mancia et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J. Hypertens.* 23: 1575, 2005
3. Matchar et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II blockers for treating essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 148: 16, 2008
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 25: 951, 2007

5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527, 2003
6. Yusuf et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 358: 1547, 2008
7. Cuspidi et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.* 20: 2293, 2002
8. Klingbeil et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 115: 41, 2003
9. Healey et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 1832, 2005
10. Kunz et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 148: 30, 2008
11. MacKinnon et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am. J. Kidney Dis.* 48: 8, 2006
12. Ruggenenti et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am. J. Kidney Dis.* 35: 1155, 2000
13. Kaplan's Clinical Hypertension, LWW 2006
14. Conlin et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin. Ther.* 23: 1999, 2001

ACEI E ARB NELLA PREVENZIONE SECONDARIA NEI PAZIENTI CON CORONAROPATIA O ALTRA MALATTIA VASCOLARE ATEROSCLEROTICA

(Sindrome Coronarica Acuta, Infarto Miocardico, Angioplastica coronarica (PTCA), Bypass Aorto-coronarico, Arteriopatia obliterante Arti inferiori, Malattia Aterosclerotica aortica, Malattia Carotidea)^{1,2}

E' noto che i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina sono in grado di influenzare in maniera importante la progressione dei fenomeni aterosclerotici. Dal punto di vista clinico ciò si riflette su un loro effetto favorevole sui sintomi e sulla prognosi dei pazienti che hanno presentato un evento cardiovascolare o evidenza di malattia aterosclerotica periferica (prevenzione secondaria). Dalla analisi delle linee-guida citate si possono trarre le seguenti raccomandazioni:

- 1) **Per i pz affetti dalle suddette patologie e associata ipertensione arteriosa:** L'obiettivo da perseguire è una PA <140/90 (<130/80 nei diabetici o nefropatici). Valgono le indicazioni vincolanti già ricomprese nella Tab. 2, alla quale si rimanda, e le relative considerazioni.

- 2) Per i pazienti affetti dalle sopraelencate patologie e non ipertesi: L' utilizzo degli ACEI viene fortemente raccomandato , in particolare nei pazienti con esiti di eventi coronarici (IMA, sindrome coronarica acuta, angioplastica, bypass aorto-coronarico), anche senza evidenza di disfunzione ventricolare sinistra o scompenso. Per la loro sostanziale equivalenza clinica gli ARB possono essere utilizzati nei pazienti che siano intolleranti agli ACEI.

Bibliografia:

- 1) AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for pts with coronary and other atherosclerotic vascular disease: Update 2006.
- 2) J Am Coll Cardiol 2006;47:2130-92) European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice: Executive summary. Eur Heart J doi: 10. 1093 eurheartj ehm 316

SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta una condizione clinica di grande importanza, per la sua alta e crescente diffusione, i suoi elevati costi di gestione, e conseguentemente per il suo forte impatto socio-economico. Da più di venti anni il blocco del sistema renina-angiotensina rappresenta uno dei cardini del trattamento in conseguenza del suo effetto estremamente favorevole sul decorso clinico e sulla sopravvivenza dei pazienti affetti.

In questo documento si tratterà del ruolo degli ACEI e degli ARB e la loro appropriatezza prescrittiva nelle varie fasi della malattia come definite delle LLGG ESC e AHA/ACC (1, 2).

1) Prevenzione dell'insufficienza cardiaca (Stadio A sec. AHA/ACC)

La prevenzione dell'insufficienza cardiaca costituisce un obiettivo primario. Molte potenziali cause di danno cardiaco possono essere prevenute o trattate e l'estensione del danno può essere ridotta, con la possibilità di ridurre l'incidenza dello SC e il suo impatto sulla salute pubblica.

In questa ottica sono auspicabili correzioni di stili di vita inadeguati, quali la sedentarietà, l'abuso di alcol, il fumo e uno scorretto comportamento alimentare.

Alcuni trial randomizzati indicano che il precoce intervento con ACEI o con ARB riduce significativamente l'incidenza di SC in popolazioni ad alto rischio quali quelle con cardiopatia ischemica, diabete mellito isolato o associato a nefropatia, malattie vascolari e ipertensione con associati fattori di rischio cardiovascolare. L'evidenza della letteratura è maggiore per gli ACEI e più modesta per gli ARB, riservando pertanto l'utilizzo di questi ultimi solo in caso di intolleranza agli ACEI.

2) Pazienti con insufficienza cardiaca asintomatica (Stadio B sec. AHA/ACC)

Gli ACEI dovrebbero essere utilizzati in tutti i pazienti in questa fase di malattia, caratterizzata da assenza di sintomi, ma presenza o di pregresso IMA, o di ipertrofia ventricolare sinistra, o di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione [FE] < 50%). Gli ARB possono essere somministrati nei pz intolleranti ad ACEI.

3) Pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica (Stadio C sec. AHA/ACC)

Gli ACEI sono raccomandati in tutti i pazienti con sintomi pregressi o attuali di insufficienza cardiaca e ridotta FE se non controindicati. Una meta-analisi condotta su 12.763 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca facenti parte di cinque grandi studi controllati, di cui tre comprendenti pazienti post-infartuati, ha dimostrato che l'ACEI riduce sensibilmente la mortalità, i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca e il re-infarto, indipendentemente dall'età, dal sesso e dall'uso concomitante di diuretici, aspirina e beta-bloccanti. I benefici sono risultati evidenti qualsiasi fosse la FE. Inoltre, gli ACEI possono prevenire l'ulteriore deterioramento della funzione ventricolare sinistra ed attenuare l'ulteriore dilatazione cardiaca.

Al fine di ridurre la morbilità e la mortalità a lungo termine, la somministrazione degli ACEI deve mirare al conseguimento delle dosi utilizzate in grandi studi clinici controllati e non dovrebbe essere guidata dal solo miglioramento sintomatico.

Gli ARB approvati per l'utilizzo nello SC sono raccomandati nei pazienti con sintomi pregressi o attuali di insufficienza cardiaca e ridotta FE nel caso di intolleranza ad ACEI per tosse. Essi infatti, quando confrontati con placebo, riducono significativamente la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso.

Gli ARB possono anche essere ragionevolmente utilizzati in alternativa agli ACEI come terapia di primo impiego nei pazienti già in trattamento con ARB per altre indicazioni.

4) Scompenso diastolico

Nella disfunzione diastolica sono ancora poche le dimostrazioni di efficacia terapeutica ottenute da studi clinici randomizzati controllati. Tra i farmaci utili, anche quelli attivi sul sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone possono agire favorevolmente, migliorando il rilassamento e la distensibilità cardiaca e favorendo la regressione dell'ipertrofia e il controllo dell'ipertensione.

In effetti, lo studio PEP-CHF ha documentato che, in pazienti ultrasessantenni con storia di scompenso cardiaco e FE > 40%, un ACEI riduce, in modo significativo ad un anno ma non ad un follow-up più prolungato, l'incidenza di morte e di ospedalizzazione per scompenso (3).

Anche un ARB si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni e l'end point cumulativo mortalità cardiovascolare, ricovero per scompenso, infarto miocardico acuto e stroke in oltre 3000 pazienti scompensati di età media di 67 anni con FE media 54%, sia pure in assenza di un significativo effetto sulla sopravvivenza (4).

Sono attesi per il 2008 i risultati di un trial (I-Preserve), verosimilmente conclusivo sul problema.

Ad oggi pertanto, l'evidenza per raccomandare l'uso sistematico di ACEI o ARB in questa popolazione non appare molto forte. Tuttavia, i risultati degli studi già da ora disponibili supportano l'ipotesi che queste classi di farmaci possano avere un ruolo di rilievo in questi pazienti, senza peraltro specifiche indicazioni a preferire l'una o l'altra.

Considerazioni aggiuntive

- Si ritiene di dover segnalare che alcuni studi hanno dimostrato una migliore tollerabilità e un minor abbandono per eventi avversi degli ARB rispetto agli ACEI.
- Altri studi segnalano l'attenuazione degli effetti degli ACEI nel lungo termine per l'attivazione di vie ace-indipendenti che portano ad una elevata disponibilità di angiotensina II nonostante il blocco dell'enzima di conversione. Ciò potrebbe suggerire che in alcuni pazienti, dopo anni di terapia con ACEI, siano evidenti comunque segni di attivazione del sistema renina-angiotensina e pertanto in essi può essere indicato il passaggio o l'associazione con ARB.

Conclusioni

Dall' esame delle Linee-Guida si evince un maggior numero di evidenze scientifiche con gli ACEI rispetto agli ARB. I confronti diretti tra ARB e ACEI nello SC non hanno dimostrato alcuna superiorità degli ARB e pertanto nei pazienti con SC, in qualunque classe funzionale, l'ACEI dovrebbe costituire la prima scelta terapeutica.

Il blocco del Sistema Renina-Angiotensina, in qualsiasi modo ottenuto, deve essere integrato dalla somministrazione e dalla corretta titolazione posologica di altri farmaci di cui è chiaramente dimostrata l'efficacia clinica in corso di SC: beta-bloccanti, anti-aldosteronici, diuretici e, se indicati, digitale, nitroderivati e altri farmaci.

Un' ulteriore opzione terapeutica, nell'ambito di una gestione condivisa con il cardiologo, può essere rappresentata dall' associazione tra un ACEI ed un ARB: negli studi portati a termine al fine di valutarne l' efficacia è stato possibile osservare un miglioramento nel decorso dello SC (riduzione dei ricoveri ospedalieri per peggioramento dell'insufficienza cardiaca, miglioramento della frazione di eiezione e del volume ventricolare), mentre gli effetti favorevoli sulla mortalità sono stati ai limiti della significatività. Una recente metanalisi ha evidenziato che la combinazione ACEI-ARB in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica è accompagnata da un marcato aumento dell'incidenza di eventi avversi (5). La non trascurabile incidenza di sospensioni farmacologiche, dovute a ipotensione sintomatica, disfunzione renale o iperpotassiemia, indica comunque la necessità di un attento monitoraggio pressorio, della funzionalità renale e degli elettroliti.

Bibliografia

- 1) ACC/AHA 2005 Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf
- 2) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: update 2005. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehi205
- 3) Cleland J. The Perindopril in elderly people with chronic heart failure. *Hotline ESC Congress 2006*. www.escardio.org/congressreport
- 4) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in pts with CHF and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:771-81
- 5) Philips CO, Kashani A, Ko DK et al Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2007; 167: 1930-6.

TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA IN DIABETICI O NEFROPATICI

Come già riferito in precedenza (pag. 4), il blocco del sistema renina-angiotensina è di rilievo nella prevenzione della progressione del danno renale, sia nella nefropatia diabetica che in quella non diabetica (1). Vari studi su nefroprotezione a lungo termine ottenuta con ACEI o ARB hanno dimostrato una sostanziale equivalenza di efficacia tra queste due classi di farmaci (2-6).

Conseguentemente, le raccomandazioni sono:

- Target terapeutico: A) < 130/80 mmHg
B) la terapia può essere iniziata anche con valori di PA ai limiti normali alti
- Le evidenze disponibili indicano che la riduzione della PA esercita un effetto protettivo sulla comparsa e progressione del danno renale. Una protezione addizionale può essere ottenuta con l'uso di bloccanti il sistema renina-angiotensina (ARB o ACEI)
- Un bloccante il sistema renina-angiotensina (ARB o ACEI) dovrebbe essere uno dei componenti della terapia ipotensiva polifarmacologica e dovrebbe essere preferito in caso di monoterapia.
- La presenza di microalbuminuria dovrebbe indurre a iniziare la terapia anche con valori di PA ai limiti normali alti e dovrebbe essere usato un bloccante il sistema renina-angiotensina (ARB o ACEI), eventualmente combinando un ARB e un ACEI (6). A questo proposito è raccomandabile una gestione condivisa con lo specialista nefrologo.

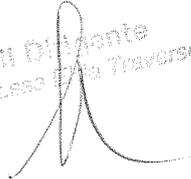
Bibliografia

1. Mancia et al. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 25: 1105, 2007
2. Zanchetti et al. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J. Hypertens.* 20: 2099, 2002
3. Casas et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026, 2005
4. Strippoli et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 3081, 2005
5. Karalliedde et al. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 20: 239, 2006
6. Kunz et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 148: 30, 2008

INIBITORI DEI RECETTORI DELL' ANGIOTENSINA II				
Indicazioni registrate oltre l' ipertensione arteriosa				
Principi attivi	Losartan	Valsartan	Candesartan	Irbesartan
Insufficienza cardiaca quando l' ACEI non è tollerato o controindicato	X			
Insuff. cardiaca sintomatica quando non possono essere utilizzati ACEI o come terapia aggiuntiva quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti		X		
Scompenso cardiaco e alterata F.S. VS (FE<40%) in aggiunta ad ACEI o quando ACEI non tollerati			X	
Ipertensione con IVS per ridurre la mortalità cardiovascolare (ictus)	X			
Malattia renale in pz. ipertesi con diabete tipo 2				X
Infarto del miocardio recente: paz. clin. stab. con insuff. cardiaca sint. o disf. sistolica VS. asint. secondaria ad infarto mioc. recente		X		
Specifici sottogruppi di pazienti	<p>Pz. anziani: non sono richiesti aggiustamenti posologici.</p> <p>Insuff. renale: non richiesti aggiust. posologici nei pz. con insuff. renale lieve o moderata; pochi dati disponibili nell' insuff. renale grave.</p> <p>Dializzati: gli ARB non sono rimossi con la dialisi; valsartan contrindicato; losartan non controindicato e non necessità di aggiustamento posologico; candesartan ed irbesartan riduzione posologica.</p> <p>Insuff. epatica: particolari precauzioni d' uso (riduzione dose con candesartan., losartan, valsartan; non necessaria con irbesartan; esperienze limitate con eprosartan). Non dati clinici per insuff. epatica grave per tutte le molecole.</p> <p>Gravidanza ed allattamento: controindicati</p> <p>Pz. pediatrici: non esistono studi che abbiano valutato sicurezza ed efficacia clinica nei pz.<18 anni.</p>			
Considerazioni	<p>Tutte le molecole della classe hanno l' indicazione per l' ipertensione arteriosa: losartan, valsartan, candesartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, telmisartan.</p> <p>Irbesartan ha l' indicazione per la nefropatia diabetica.</p> <p>Valsartan e candesartan hanno l' indicazione per lo scompenso cardiaco ma con alcune differenze; il losartan riduce la mortalità CV (ictus).</p>			

ACE-INIBITORI									
Indicazioni registrate oltre l'ipertensione arteriosa									
<i>Principi attivi</i>	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Captopril	Fosinopril
Insuff. card. congestizia/SCC	X	Tutti i gradi in assoc. alla terapia convenz. (digitale e diuretici)	In agg. a diuretici con o senza glicosidi attivi	X	X		X	In assoc. a diuretici e digitale	X
Ritardo nello sviluppo dell'insuff. card. sintomatica		Nei pz. asintomatici con disf. VS							
IMA in pz. con segni e sintomi di insuff. card. congestizia			X						
IMA	Da iniziare nelle prime 24h in pz. emodinam. stabili					Prevenz. second. dopo IMA in pz. con disf. VS con o senza segni di insuff. cardiaca	Da iniziare nelle prime 24 h in pz. emodinam. stabili con o senza segni e sintomi di insuff. card. cong. non sottoposti a terapia con trombolitici	Nel post-IMA in pz. con disf. VS anche in assenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco	
Riduzione dell'incidenza di eventi ischemici coronarici in pz. con disf. VS		X							
Nefropatia conclamata			X						
Iperensione nefrovascolare		X							
Complicazioni renali da DM	Pz. ipertesi con DM tipo 2 con microalbumin.		Pz. con DM con microalbumin.					Pz. con nefropatia diabetica	
Complicazioni retiniche da DM	In pz. normotesi con DM tipo 1								
Riduzione rischio CV in pz. con pregresso IMA e/o rivascolariz.					X				
Riduzione mortalità e morbilità CV	Riduz. rischio combinato di mortalità e ospedalizz. nell'insuff. card. congest.	Riduz. mortalità e ospedalizz. nell'insuff. cardiaca, nell'incidenza di IMA e di ospedalizz. nell'angina instabile	In pz. con documentato rischio CV						

Il Dirigente
(Dott.ssa Elena Traverso)



14

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Sulla base dei dati esaminati, dal punto di vista del rapporto costo/beneficio, in Liguria le prescrizioni di ARB appaiono, alla luce delle attuali evidenze scientifiche, proporzionalmente eccessive (45% di DDD/1000 abitanti die di ARB rispetto al totale dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone). Nell'ottica di un contenimento della spesa farmaceutica, finalizzato ad una migliore allocazione delle risorse sanitarie disponibili, è auspicabile una maggior aderenza alle raccomandazioni prescrittive riportate in questo documento.

NOTA

Il contenuto di questo documento non modifica nè può modificare le informazioni contenute nelle schede tecniche delle singole specialità medicinali.

Prof. Franco Dallegri

Prof. Stefano Bertolini

Dott. Marco Ghia

Dott. Raffaele Griffo

Prof. Aldo Pende

Dott. Lanfranco Sanna

Dott. Alessandro Sarteschi



SOTTOCOMMISSIONE
“MALATTIE CARDIOVASCOLARI”
(Genova, 7 ottobre 2008)

**PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONI PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA DELLE STATINE**

ANALISI DEI CONSUMI E CONSIDERAZIONI

Le statine rappresentano in Italia il gruppo di farmaci a maggior spesa nel 2007, con un incremento dell'8% delle prescrizioni e con una riduzione della spesa del 10,4% rispetto al 2006, a fronte di un andamento di tutti i farmaci cardiovascolari caratterizzato da un incremento del 4% delle dosi e da una riduzione del 2.2% della spesa. L'incremento delle prescrizione è dovuto alla maggior mole di dati in letteratura che confermano il grande valore preventivo di questa classe di farmaci, mentre la riduzione della spesa è spiegata anche dalla scadenza del brevetto della simvastatina e della pravastatina che ha consentito una generale riduzione dei costi. Dall'esame dei dati OSMED 2007 in Liguria si è osservato un consumo di ipolipidemizzanti (statine, fibrati e acidi grassi n-3) in termini di DDD per 1000 abitanti per die di 62,2 (che la posiziona al 9° posto delle 21 regioni considerate) ed una riduzione del costo rispetto al 2006 del 10.3%. Pertanto il rapporto conferma come la Liguria sia una regione caratterizzata da una quantità di prescrizioni non particolarmente elevata, ma con orientamento verso le molecole più costose. Nel 2006, la spesa per statine in Liguria risulta essere stata pari a Euro 31.415.880 con uno scostamento dal dato nazionale in termini di volumi prescrittivi del +7,03%. E' presente una disomogeneità territoriale: min -15,32% Imperia e max + 28,75% Savona (deve tuttavia essere rilevato che nel Savonese e nello Spezzino esiste una

elevata prevalenza di pazienti portatori della grave mutazione del recettore LDL denominata FH Savona-1, che consiste nella duplicazione di 4 basi nell'esone 10 e determina la troncatura della proteina recettoriale. I pazienti affetti da questa mutazione hanno livelli medi di colesterolo LDL, in assenza di terapia, superiori a 350 mg/dl ed elevatissimo rischio di cardiopatia ischemica prematura. Tali pazienti difficilmente raggiungono il target di colesterolo LDL < 100 mg/dl anche se trattati con statine della seconda generazione a dosi elevate).

In Liguria si conferma, come in tutto il paese, un maggior consumo di atorvastatina, molecola in assoluto più prescritta nella classe degli ipolipemizzanti in Italia (23,4 DDD/1000 abitanti/die, - al 4° posto assoluto tra i farmaci più prescritti) seguita dalla simvastatina (18.8 dato nazionale) e dalla rosuvastatina (8.7 sempre dato nazionale, con un incremento del 23% rispetto al 2006). Questi dati confermano un indirizzo generale verso le statine di più elevata efficacia in termini di riduzione del colesterolo LDL e di raggiungimento degli obiettivi terapeutici associati ad una buona tollerabilità.

I dati 2007 mostrano anche un aumento del consumo di Simvastatina+Ezetimibe dopo l'abolizione del piano terapeutico il 25.1.07 (+244% rispetto all'anno precedente - dato nazionale) correlato con l'inconfutabile maggiore efficacia della associazione rispetto a qualunque Statina in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL nel plasma.

In conclusione, oltre a perseguire la definizione di suggerimenti per il miglioramento della appropriatezza prescrittiva, la Commissione ritiene sia di rilievo definire "indicatori di esito" che consentano il monitoraggio dell'efficacia terapeutica, indirizzando anche le scelte e le modifiche prescrittive sempre con l'obiettivo di raggiungere il target terapeutico.

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONI

A. Pazienti con ipercolesterolemia al 1° trattamento

Nell'ottica di un contenimento della spesa farmaceutica le statine "equivalenti" (Simvastatina e Pravastatina) possono essere considerate farmaci di prima scelta nel trattamento di pazienti affetti da ipercolesterolemia, adottando i tre seguenti criteri:

- 1) I pazienti devono avere le caratteristiche descritte nella Nota 13 del 10/01/2007. Ovvero:
 - a) Soggetti portatori di una dislipidemia familiare (Ipercolesterolemia familiare monogenica, Iperlipidemia combinata familiare, Disbetalipoproteinemia familiare). In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di portare il colesterolo LDL plasmatico a valori < 130 mg/dl in assenza di patologia cardiovascolare manifesta, a valori < 100 mg/dl in presenza di patologia cardiovascolare manifesta.
 - b) Soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni $\geq 20\%$ in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità). In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di portare il colesterolo LDL plasmatico a valori < 130 mg/dl. Per quanto concerne i pazienti di età superiore a 69 anni in prevenzione primaria il calcolo del rischio cardiovascolare deve essere effettuato facendo riferimento ai parametri utilizzati per la decade precedente; la terapia farmacologica con statine e le dosi utilizzate in questa categoria di pazienti devono essere attentamente valutate in relazione non solo al rischio ma anche all'entità delle masse muscolari, alla funzionalità renale ed alle concomitanti altre terapie farmacologiche.
 - c) Soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete mellito. In questi casi

l'obiettivo terapeutico è quello di portare il colesterolo LDL plasmatico a valori < 100 mg/dl.

- d) Soggetti con coronaropatia associata a molteplici fattori di rischio non controllabili farmacologicamente o scarsamente controllabili; soggetti con sindromi coronariche acute; pazienti con diabete mellito associato a cardiovasculopatia manifesta. In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di portare il colesterolo LDL plasmatico a valori < 70 mg/dl.
- e) Soggetti con iperlipidemie indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi); soggetti con insufficienza renale cronica. In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di portare il colesterolo LDL plasmatico a valori < 100 mg/dl. Nei pazienti in terapia immunosoppressiva, a seguito di trapianto d'organo, trova indicazione specifica la Pravastatina a dosi iniziali di 20 mg/die (eventualmente aumentabili a 40 mg/die sotto stretto controllo della tolleranza clinica e biochimica). Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) la Simvastatina è indicata a dosi di 10 mg/die; l'unica statina che non richiede aggiustamento della dose in relazione alla gravità dell'insufficienza renale è la Atorvastatina.

2) La tollerabilità dei medicinali equivalenti (simvastatina, pravastatina) deve essere valutata clinicamente e sulla base di parametri biochimici (transaminasi, CPK) mensilmente per tre mesi. In caso di intolleranza il preparato deve essere escluso ed il paziente può essere trattato con statine della seconda generazione, con le medesime modalità di controllo.

3) Le statine preparati equivalenti (simvastatina, pravastatina) devono portare il paziente all'obiettivo terapeutico aumentando la dose del farmaco ad intervalli mensili per tre mesi (Simvastatina: 10 mg → 20 mg → 40 mg/die o Pravastatina 20 mg → 40 mg → 80 mg/die) con monitoraggio della

tollerabilità. Nel caso in cui l'obiettivo terapeutico non venga raggiunto con la dose di 40 mg/die per la Simvastatina e 80 mg/die per la Pravastatina, il paziente deve essere trattato con statine della seconda generazione, sempre con l'obiettivo di raggiungere il target.

- 4) Nei pazienti nei quali le condizioni cliniche richiedono una riduzione del colesterolo LDL > 40% rispetto al valore pre-trattamento, dato che l'esperienza clinica ha dimostrato che non è possibile raggiungere tale obiettivo terapeutico con la dose di 40 mg di Simvastatina o con 80 mg di Pravastatina, si suggerisce l'utilizzo delle statine della seconda generazione (Atorvastatina e Rosuvastatina) come prima opzione terapeutica.
- 5) Nei pazienti nei quali l'obiettivo terapeutico non viene raggiunto con le statine di prima e seconda generazione alle massime dosi consigliate e tollerate si ritiene doveroso consigliare la terapia di associazione della Statina con Ezetimibe (inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale e del riassorbimento biliare del colesterolo), sia in associazione preconstituita (Simvastatina 10, 20 o 40 mg + Ezetimibe 10 mg) che in associazione non preconstituita (Atorvastatina 10, 20, 40 o 80 mg + Ezetimibe 10 mg; Rosuvastatina 5, 10, 20 o 40 mg + Ezetimibe 10 mg) in relazione alla tollerabilità ed agli obiettivi terapeutici da raggiungere.
- 6) In tutti i pazienti, a parità di percentuale di decremento del colesterolo LDL in terapia farmacologica con statine, deve essere presa in considerazione la statina economicamente più vantaggiosa per il contenimento della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Per la valutazione dell'obiettivo terapeutico, ovvero la concentrazione plasmatica del colesterolo LDL, si raccomanda il calcolo del suo valore mediante le seguenti formule:

- quando la concentrazione plasmatica dei trigliceridi è < 200 mg/dl il valore del colesterolo LDL è dato da Colesterolo totale – Colesterolo HDL – (trigliceridi x 0.2);
- quando la concentrazione plasmatica dei trigliceridi è > 200 e < 400 mg/dl il valore del colesterolo LDL è dato da Colesterolo totale – Colesterolo HDL – (trigliceridi x 0.16).
- Per valori di trigliceridi > 400 mg/dl il colesterolo LDL non è calcolabile.
- Attualmente il dosaggio diretto del colesterolo LDL nel plasma (praticato in molti laboratori) non risulta particolarmente affidabile in quanto fornisce spesso valori sovrastimati che inducono impropriamente ad un incremento della dose giornaliera di statina.

Si raccomanda inoltre che i laboratori della Regione Liguria modifichino i propri referti per quanto riguarda il profilo lipidico non indicando i valori di riferimento essendo il rischio cardiovascolare globale ed individuale.

Un recente lavoro (Pearson T et al. Am J Cardiol 2007; 99: 1706-13) che ha coinvolto circa 3000 pazienti con ipercolesterolemia primitiva ha dimostrato che la percentuale di soggetti che raggiungono l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl e < 70 mg/dl durante il trattamento è la seguente:

- a) SIMVASTATINA (SIMV) 10 mg/die 21% e 0.4%,
- b) SIMV 20 mg/die 30% e 1.2%,
- c) SIMV 40 mg/die 51% e 3.4%,
- d) SIMV 80 mg/die 69% e 17.4%;
- e) ATORVASTATINA (ATORV) 10 mg/die 40% e 3.5%,



- f) ATORV 20 mg/die 57% e 11%,
- g) ATORV 40 mg/die 72% e 20%;
- h) EZETIMIBE/SIMVASTATINA (EZE/SIMV) 10/10 mg/die 63% e 10%,
- i) 10/20 mg/die 74% e 28%,
- j) 10/40 mg/die 87% e 50%.

In 775 pazienti ad alto rischio (cardiopatía ischemica in atto o rischio cardiovascolare >20% a 10 anni) la percentuale di riduzione del colesterolo LDL nel plasma e la percentuale di pazienti che raggiungono l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl e < 70 mg/dl è stata valutata durante terapia con SIMVASTATINA 20 mg/die, ATORVASTATINA 10 mg/die o ROSUVASTATINA 10 mg/die (Ohsfeldt R et al. Am J Manag Care 2006; 12: S412-23). La riduzione media del colesterolo LDL è risultata rispettivamente pari a -26.7%, -28.0% e -36.6%. L'obiettivo di LDL colesterolo < 100 e < 70 mg/dl è stato raggiunto rispettivamente nelle seguenti percentuali di pazienti: SIMVASTATINA 51% e 37%, ATORVASTATINA 55% e 43%, ROSUVASTATINA 70% e 58%.

In un successivo lavoro (Insull W et al. Mayo Clin Proc 2007; 82: 543-50) 1632 pazienti con analoga tipologia di elevato rischio cardiovascolare (SOLAR trial) sono stati randomizzati al trattamento con SIMVASTATINA 20 mg/die, ATORVASTATINA 10 mg/die o ROSUVASTATINA 10 mg/die e successivamente con SIMVASTATINA 40 mg/die, ATORVASTATINA 20 mg/die o ROSUVASTATINA 20 mg/die; la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo di LDL colesterolo < 100 mg/dl è risultata rispettivamente 39%, 41% e 65% con le dosi più basse e 53%, 58% e 76% con le dosi più elevate.

Una importante meta-analisi (Law et coll, BMJ 2003;326:1423-7) documenta che per ottenere una riduzione media del 33-37% del colesterolo LDL sono necessari: 10 mg di Atorvastatina, 80 mg di Fluvastatina, 40 mg di Lovastatina, 80 mg di Pravastatina, 5 mg di Rosuvastatina, 40 mg di Simvastatina.

Inoltre, la seguente tabella riassume le dosi (mg/die) delle varie statine, necessarie per raggiungere diverse riduzioni del colesterolo LDL rispetto al basale.



(Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, eleventh edition, 2006, pag. 950, mod).

	20-25%	26-30%	31-30%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina			10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pravastatina	10	20	40	80		
Rosuvastatina				5	10	20, 40
Simvastatina		10	20	40	80	

B. Pazienti già in terapia

I pazienti che sono già in trattamento stabile con qualsiasi Statina o con associazione Ezetimibe/Simvastatina e nei quali sia stato raggiunto l'obiettivo terapeutico o che abbiano storia anamnestica di intolleranza alla Simvastatina o alla Pravastatina devono essere mantenuti con la medesima terapia.

C. Pazienti a rischio particolarmente elevato

Alcuni lavori documentano che i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), recente rivascolarizzazione coronarica con PTCA o bypass aorto coronarico o con diabete e coronaropatia accertata trattati precocemente con dosi elevate di statine di maggior efficacia, hanno una prognosi significativamente migliore rispetto a quelli trattati con Simvastatina o Pravastatina ad alti dosaggi. Il trial PROVE-IT (Cannon C. et al, N Engl J Med 2004;350:15-24) in pazienti con SCA trattati entro 10 giorni dall'evento, ha dimostrato che il trattamento con Atorvastatina 80mg/die riduce in modo significativo la mortalità, la necessità di rivascolarizzazione e le re-ospedalizzazioni per SCA rispetto al trattamento con Pravastatina 40 mg/die. Il trial IDEAL (Pedersen TR. JAMA 2005; 294: 2437-45) ha documentato una riduzione delle rivascolarizzazioni e dello stroke nei pazienti post-infartuati trattati con

Atorvastatina 80 mg/die vs quelli trattati con Simvastatina 20-40 mg/die. Chenot F et al. (Eur J Clin Invest 2007; 37: 357-63) hanno documentato in due gruppi di pazienti con infarto miocardio acuto, trattati con Simvastatina 40 mg/die o con Ezetimibe/Simvastatina 10/40 mg/die, una riduzione, dopo 7 giorni di terapia, del colesterolo LDL del 25% e del 51% rispettivamente. L'obiettivo di una concentrazione plasmatica di colesterolo LDL < 70 mg/dl è stato raggiunto nel 10% e 55% dei pazienti dei due gruppi. Il trial TNT ha documentato in pazienti con documentata coronaropatia o rivascolarizzati con bypass aorto coronarico una riduzione significativa di eventi coronarici maggiori (morte CV, IMA non fatale, arresto cardiaco resuscitato, stroke fatale e non fatale) e di necessità di nuova rivascolarizzazione in quelli trattati con 80 mg di atorvastatina vs 10 mg (Water D. et al. Am J Cardiol 2004; 93: 154-8; Shah S. et al. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1938-43).

In base a queste evidenze sembra deontologicamente corretto che questi pazienti con sindromi cardiovascolari acute possono essere trattati durante il ricovero e successivamente dopo la dimissione (eventualmente con piano terapeutico rivalutabile periodicamente) con le Statine ad alta efficacia o Statina + Ezetimibe e al dosaggio che il Responsabile della Unità Operativa per pazienti acuti ritiene più opportuno per il singolo paziente.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

1. Gli obiettivi terapeutici sopra indicati nelle singole categorie di pazienti sono quelli stabiliti a livello internazionale dalle Società Scientifiche:
 - AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and other atherosclerotic vascular disease. Smith S. et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2130-9.



- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Task Force Members. Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
- 2. In ogni caso il contenuto di questo documento non modifica né può modificare le note AIFA e le informazioni contenute nelle schede tecniche delle singole specialità medicinali.
- 3. Per quanto condivisibile la necessità di una riduzione della spesa farmaceutica, si ritiene doveroso il monitoraggio dell'incidenza dei nuovi eventi cardiovascolari maggiori a due anni dall'applicazione delle norme Regionali sulla prescrivibilità delle statine equivalenti.

Prof. Stefano Bertolini

Prof. Franco Dallegri

Dott. Marco Ghia

Dott. Raffaele Griffo

Prof. Aldo Pende

Dott. Lanfranco Sanna

Dott. Alessandro Sarteschi

