



Regione  
Lombardia

ASL Milano 2

## **PRONTUARIO ALLA DIMISSIONE**

---

REVISIONE ANNO 2011 (Luglio 2011)

### **Premessa**

Il Prontuario alla dimissione, rivolto elettivamente ai Medici Specialisti delle strutture ospedaliere, vuole configurarsi come una sorta di manuale per agevolare il clinico, all'atto della dimissione, nella scelta della molecola o del gruppo farmacologico da prescrivere o consigliare al Medico di Famiglia quale soluzione terapeutica ottimale per il proseguo della cura a domicilio.

La libertà di scelta del medico, che è prerequisite imprescindibile, deve essere accompagnata anche da un'attenta valutazione della soluzione terapeutica che offra il miglior rapporto costo/efficacia e costo/utilità.

Pertanto, le indicazioni terapeutiche dei clinici devono essere di provata efficacia e basarsi su criteri di maggiore convenienza per il paziente e per la comunità, anche dal punto di vista economico, al fine di meglio utilizzare le risorse disponibili.

Il Medico Specialista, fatta salva la prescrizione direttamente sul ricettario SSN, dovrà citare, nella relazione di dimissione, le molecole utilizzate durante la degenza e proporre la prosecuzione a domicilio quando tale specifica terapia risulti necessaria per garantire la continuità terapeutica o per precise motivazioni clinico-scientifiche o, più in generale, proporre la molecola o la famiglia farmacologica ritenuta ottimale per la continuazione delle cure in ambito extraospedaliero. **Sia la prescrizione diretta su ricettario SSN che la relazione di dimissione, ove clinicamente possibile, dovranno privilegiare le molecole a brevetto scaduto. Solo in questo caso nella lettera di dimissione potrà essere individuata eventualmente anche la corrispondente specialità medicinale.**

Per agevolare la consultazione, il Prontuario, all'interno di ciascun raggruppamento terapeutico omogeneo preso in esame, ordina le molecole in base al costo per unità posologica, oltre a richiamare eventuali vincoli prescrittivi (note AIFA) e fornire **informazioni sulla disponibilità sul mercato di farmaci con brevetto scaduto e prezzo di riferimento.**

Il Prontuario delle Dimissioni comprende solo farmaci in fascia A e evidenzia i gruppi terapeutici maggiormente coinvolti nella cura delle patologie croniche e responsabili della maggior quota di spesa farmaceutica territoriale:

1. **Apparato Gastrointestinale:** Antisecretivi (A02B)
2. **Apparato Cardiovascolare:** Calcio antagonisti (C08), ACE-Inibitori e Sartani (C09), Statine (C10AA)

### **Vincoli prescrittivi e Note AIFA**

L'AIFA ha introdotto il concetto di rilevanza e di innovazione terapeutica, classificando i farmaci sulla base dei seguenti parametri:

- efficacia e trasferibilità nella reale pratica clinica;
- tipo di patologia curata;
- impatto sulla storia clinica della malattia;
- accettabilità da parte del paziente.

A parità degli elementi sopra elencati viene rimborsato dal Servizio Sanitario Regionale il farmaco a prezzo più basso.

Le note AIFA costituiscono uno strumento di indirizzo che non interferisce con la libertà di prescrizione del farmaco da parte del Medico, ma **limitano la rimborsabilità** di alcuni farmaci alla cura di un definito gruppo di patologie che l'AIFA ha individuato in base all'efficacia documentata e a valutazioni costo/utilità, ovvero **consentono la prescrizione a carico del SSN di alcuni farmaci**, definiti da provvedimenti ministeriali specifici, **limitatamente alle indicazioni esplicitate dalla singola nota** (quindi **non per tutte le indicazioni per le quali il farmaco è registrato in sede di Autorizzazione all'Immissione in Commercio**).

**Pertanto nella prescrizione a carico del SSN va posta attenzione, oltre alle specifiche note AIFA, anche alle indicazioni autorizzate e alle schede tecniche delle singole specialità medicinali.**

### Farmaci a brevetto scaduto (equivalenti)

Negli ultimi anni molte molecole appartenenti alle classi terapeutiche di maggior impatto sui pazienti cronici hanno **perso la copertura brevettuale (farmaci equivalenti)**.

Dal 2001 è stato inoltre introdotto da AIFA il sistema di rimborso SSN secondo il prezzo di riferimento, aggiornato ogni 15 del mese nelle liste di trasparenza pubblicate sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it))

Ciò significa che **quando esistono due farmaci a brevetto scaduto identici, con la stessa efficacia terapeutica e sicurezza, la cui unica differenza è il prezzo, il SSN fornisce gratuitamente quello a prezzo più basso**; qualora il paziente desideri il farmaco equivalente più costoso, dovrà pagare la differenza all'atto della spedizione della ricetta. Anche la Regione Lombardia negli ultimi anni ha stabilito come obiettivo vincolante di sistema l'incremento della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto.

Per le categorie di farmaci, interessate dal presente Prontuario si riassumono di seguito le molecole a brevetto scaduto:

<b>Classe di farmaci</b>	<b>Molecole a brevetto scaduto</b>
Inibitori di pompa protonica (PPI)	Omeprazolo
	Lansoprazolo
	Esomeprazolo
	Pantoprazolo
Statine	Simvastatina
	Pravastatina
	Fluvastatina
Calcio Antagonisti	Amlodipina
	Felodipina
	Lercandipina
	Nicardipina
	Verapamile
	Diltiazem
Ace Inibitori (soli e in associazione con diuretici)	Benazepril
	Captopril
	Enalapril
	Fosinopril
	Lisinopril
	Perindopril
	Quinapril
	Ramipril
Trandolapril	
Sartani (soli e in associazione con diuretici)	Losartan

Nella seguente parte del Prontuario vengono riportati, per ciascuna delle categorie terapeutiche prese in esame (Antisecretivi, Statine, Calcioantagonisti, Aceinibitori e Sartani):

~~- Il testo delle eventuali note limitative AIFA~~

- Eventuali raccomandazioni prescrittive
- Le indicazioni terapeutiche registrate
- I costi terapia

**FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC A02B (ANTISECRETIVI)**

<p><b>NOTA 48</b></p>	<p><b>LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN E' LIMITATA AI SEGUENTI PERIODI DI TRATTAMENTO ED ALLE SEGUENTI CONDIZIONI:</b></p>
<p><b>FARMACI:</b></p> <p><b><u>ANTI H<sub>2</sub>:</u></b>          CIMETIDINA,          FAMOTIDINA,          NIZATIDINA,          RANITIDINA,          ROZATIDINA</p> <p><b><u>INIBITORI DI POMPA PROTONICA:</u></b>          ESOMEPRAZOLO,          LANSOPRAZOLO,          OMEPRAZOLO,          PANTOPRAZOLO,          RABEPRAZOLO</p>	<p><b><u>DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ULCERA DUODENALE O GASTRICA POSITIVE PER EHLICOBACTER PYLORI (HP); PER LA PRIMA O LE PRIME DUE SETTIMANE IN ASSOCIAZIONE CON FARMACI ERADICANTI L'INFEZIONE;</li> <li>• ULCERA DUODENALE O GASTRICA HP-NEGATIVA (PRIMO EPISODIO);</li> <li>• MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO CON O SENZA ESOFAGITE (PRIMO EPISODIO)</li> </ul> <p><b><u>DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, DA RIVALUTARE DOPO UN ANNO:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON;</li> <li>• ULCERA DUODENALE O GASTRICA HP-NEGATIVA RECIDIVANTE;</li> <li>• MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO CON O SENZA ESOFAGITE (RECIDIVANTE)</li> </ul>

La prescrizione degli IPP e degli ANTI-H<sub>2</sub> a carico del SSN con NOTA 48 è sempre ammessa e può essere prolungata per un anno nei pazienti affetti da : ulcera peptica H.P. negativa, malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) con esofagite (ERD) o senza esofagite (NERD), sindrome di Zollinger Ellison. Dopo un anno il paziente va rivalutato sospendendo la somministrazione del farmaco. Se il paziente non è migliorato la nota 48 consente il prolungamento della terapia con gli IPP e gli ANTI-H<sub>2</sub>.

Nel caso dell'eradicazione dell'Helicobacter Pylori il trattamento con gli IPP è consentito al massimo per 6 settimane, in associazione con gli antibiotici per le prime due settimane:

Amoxicillina 1 g 2 volte/die + Claritromicina 500 mg 2 volte/die.

In caso di resistenza alla Claritromicina sostituirla con Metronidazolo 500 mg 2 volte/die. In caso di allergia alle β-lattamasi sostituire Amoxicillina con il Metronidazolo 500 mg 2 volte/die.

La quasi totalità delle ulcere duodenali (>90%) ed il 70% delle ulcere gastriche è legata all'infezione da Helicobacter Pylori. Una percentuale minore di ulcere, variabile dal 5% al 15%, è correlata con l'assunzione di aspirina (ASA) e FANS.

Uno 0,5-1% è dovuta a cause rari quali la Sindrome di Zollinger Ellison.

Nelle sue fasi iniziali coincide con la dispepsia, di cui la malattia ulcerosa costituisce la più frequente causa; l'emorragia è la complicanza più frequente.

NOTA 1	
<p><b><u>GASTROPROTETTORI</u></b></p> <p>MISOPROSTOLO, ESOMEPRAZOLO, LANSOPRAZOLO, OMEPRAZOLO, PANTOPRAZOLO, MISOPROSTOLO+DICLOFENAC*</p> <p>* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66</p>	<p><b>LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN E' LIMITATA ALLA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IN TRATTAMENTO CRONICO CON FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI;</li> <li>- IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE CON ASA A BASSE DOSI</li> </ul> <p>PURCHE' SUSSISTA UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI DI RISCHIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STORIA DI PREGRESSE EMORRAGIE DIGESTIVE O DI ULCERA PEPTICA NON GUARITA CON TERAPIA ERADICANTE;</li> <li>- CONCOMITANTE TERAPIA CON ANTICOAGULANTI O CORTISONICI;</li> <li>- ETA' AVANZATA</li> </ul>

La NOTA AIFA 1 è molto esplicita e non lascia dubbi interpretativi:

la prescrizione degli IPP e di misoprostolo può avvenire a carico del SSN in concomitanza al trattamento cronico (per almeno 6 mesi) con i FANS non selettivi e/o alla terapia antiaggregante con ASA a basse dosi = da 75 a 300 mg/die,

**purchè sussista almeno una delle seguenti condizioni di rischio:**

- la presenza di emorragia digestiva H.P. negativa o di malattia ulcerosa da H. P. non guarita nella storia clinica del paziente: è importante accertarsi del fatto che il paziente abbia intrapreso la terapia eradicante l'H. P. e che la stessa non abbia avuto successo;
- l'uso concomitanti di medicinali che aumentano la possibilità di eventi avversi del tratto GI quali gli anticoagulanti, la cui denominazione comprende antiaggreganti ed antitrombotici (ticlopidina, warfarin, clopidogrel, eparine a basso peso molecolare) o i cortisonici, entrambi in qualsiasi tipo di formulazione;
- età avanzata: > 65 anni

Prima di prescrivere un IPP e misoprostolo a carico del SSN e con nota 1 per prevenire e controllare il sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio occorre considerare la storia clinica del paziente e rilevare una storia di sanguinamento gastrico, la possibile presenza dell'H.P. o l'insuccesso della terapia eradicante dell'H.P.

Se non sussistono tali condizioni di rischio o l'età avanzata o l'uso di anticoagulanti o cortisonici, la gastroprotezione, data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS o da ASA, è consigliabile ma non a carico del SSN.

Si richiama a un attenta valutazione del loro utilizzo nelle seguenti condizioni:

- Pazienti in chemioterapia
- Pazienti cardiopatici
- Pazienti in trattamento dialitico

La prescrizione non è rimborsata dal SSN e resta a carico del paziente

### ***INTERAZIONE TRA IPP E CLOPIDOGREL***

**CLOPIDOGREL**, farmaco antiaggregante piastrinico, è convertito nella sua forma attiva dall'enzima CYP2C19.

A seguito dell'assunzione di clopidogrel possono verificarsi bruciori di stomaco e ulcera gastrica ; i pazienti in trattamento con clopidogrel assumono spesso IPP per prevenire o alleviare i sintomi. Gli IPP possono inibire l'attività del CYP2C19 e quindi la conversione del clopidogrel nella sua forma biologicamente attiva aumentando il rischio di attacco cardiaco. L'uso concomitante di medicinali a base di clopidogrel e di IPP

deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, in quanto Clopidogrel può essere meno efficace nei pazienti che assumono tale associazione di farmaci.

**Qualora il clinico decidesse comunque di prescrivere contemporaneamente IPP e clopidogrel, la prescrizione dell'IPP non può essere a carico del SSN.**

I dati in merito alla diminuzione di efficacia del clopidogrel nei pazienti che assumono omeprazolo sono discordanti. Esistono diversi studi che non mostrano alcuna differenza di eventi cardiovascolari tra pazienti che assumono IPP e quelli che non ne fanno uso. Comunque, al momento, la comunità internazionale consiglia di evitare l'uso di IPP nel corso di terapia con clopidogrel se non nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento.

Ulteriori studi evidenziano che l'utilizzo dell'omeprazolo ma non del pantoprazolo riducono l'efficacia del clopidogrel (Eur. Journal of Gastroenterology & Hepatology, May 2011, Vol 23 Issue 5 396-404).

Inoltre, considerando l'emivita dei farmaci in questione il consiglio che emerge da alcuni studi (vista l'effettiva efficacia di IPP nel ridurre gli eventi emorragici GI in tali pazienti) è quello di separare la somministrazione dei due farmaci (IPP e clopidogrel) di almeno 12-20 ore (es. IPP prima di colazione e clopidogrel alla sera prima di dormire (Am. Journal of Gastroenterology vol 105. Jan. 2010 34-41).

Sulla scorta di tali evidenze discordanti è possibile proporre l'utilizzo di:

- 1) Pantoprazolo in pazienti in terapia antiaggregante con aspirina in pazienti definiti ad alto rischio di sanguinamento GI: infezione da HP, pregresso sanguinamento da ulcera peptica, età avanzata, uso di anticoagulanti, steroidi e FANS, storia di ulcera peptica. La somministrazione di omeprazolo dovrebbe avvenire a 12 ore di distanza dalla somministrazione di clopidogrel.
- 2) Omeprazolo al posto di pantoprazolo sempre con l'accortezza della somministrazione a distanza di 12 ore dalla somministrazione di clopidogrel.

IPP : INDICAZIONI REGistrate				
ATC	Principio attivo	Farmaci	Indicazioni Terapeutiche	Nota Aifa
A02BC01	Omeprazolo*	LOSEC, MEPRAL, OMEPRAZOLO ALTER, ZAPROL	<p><b>Adulti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Trattamento a breve termine di ulcere duodenali, ulcere gastriche ed esofagiti da reflusso.</li> <li>•Trattamento dell'ulcera peptica quando associata ad infezione da Helicobacter pylori .</li> <li>•Trattamento e profilassi delle ulcere gastriche e duodenali e della gastropatia erosiva associate all'assunzione continuativa di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).</li> <li>•Trattamento nonché prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso e della malattia da reflusso gastro-esofageo.</li> <li>•Trattamento della dispepsia funzionale non ulcerosa (non rientra nelle Note e quindi a carico del SSN).</li> <li>•Sindrome di Zollinger-Ellison.</li> </ul> <p><b>Bambini di età superiore a 1 anno e &gt; 10 kg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esofagite da reflusso. Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo.</li> </ul> <p><b>Bambini e adolescenti di età superiore ai 4 anni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. pylori, in associazione a terapia antibiotica.</li> </ul>	1-48

A02BC02	<b>Pantoprazolo*</b>	PANTORC, GASTROLOC, PANTOPRAZOLO SANDOZ, PEPTAZOL, PANTOPRAZOLO DOC GENERICI	Trattamento della malattia da reflusso di grado lieve e dei sintomi correlati (ad es. pirosi, rigurgito acido, disfagia). Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso gastroesofageo. Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio, che necessitano di un trattamento continuativo con FANS. Esofagite da reflusso di grado moderato e grave, eradicazione di <i>H. pylori</i> , ulcera duodenale, ulcera gastrica, sindrome di Zollinger Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.	1-48
A02BC03	<b>Lansoprazolo*</b>	ERMES, EUGASTRAN, FRILANS, LANSOPRAZOLO ALTER, ALNSOPRAZOLO ANGENERICO, LANSOPRAZOLO EG, LANSOX	Trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica. Trattamento dell'esofagite da reflusso. Profilassi dell'esofagite da reflusso. Eradicazione dell' <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) somministrato in concomitanza con appropriata terapia antibiotica. Trattamento delle ulcere gastriche benigne e delle ulcere duodenali associate all'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) in pazienti che richiedono un trattamento continuo con FANS. Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS in pazienti a rischio che richiedono una terapia continua. Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. Sindrome di Zollinger-Ellison.	1-48
A02BC05	<b>Esomeprazolo*</b>	ESOMEPRAZOLO DOC GENERICI, ESOMEPRAZOLO SANDOZ, NEXIUM, LUCEN	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva; mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite; trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell' <i>Helicobacter pylori</i> ; guarigione dell'ulcera duodenale associata a <i>Helicobacter pylori</i> e prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a <i>Helicobacter pylori</i> . Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS; prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio. Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.	1-48
A02BC04	<b>Rabeprazolo (molecola a brevetto NON scaduto)</b>	Pariet	Ulcera duodenale attiva. Ulcera gastrica benigna attiva. Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa. Terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE). Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto severa (MRGE sintomatica). Sindrome di Zollinger-Ellison. Eradicazione dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica.	48

\*Farmaci a brevetto scaduto (equivalenti)

**COSTI/TERAPIA IPP RIFERITI ALLE PRINCIPALI PATOLOGIE ACIDO-CORRELATE CALCOLATI SUI PERIODI PREVISTI IN NOTA 1 E 48**

	Dosaggio mg	Prezzo		Indicazione			
				Eradicazione HP (Nota 48)	Ulcera Peptica 1° Episodio Fase Acuta	Trattamento cronico (GERD) (Nota 48)	Profilassi ulcera in tratt. FANS (Nota 1)
				<i>Scatola</i>	<i>Dose</i>	<i>1 settimana</i>	<i>4 Settimane</i>
<b>Omeprazolo*</b>	14 cp 10	€ 3,22	€ 0,23			€ 167,44	
	14 cp 20	€ 6,08	€ 0,43	€ 6,08	€ 12,16	€ 158,08	€ 158,08
<b>Lansoprazolo*</b>	14 cp 15	€ 4,09	€ 0,29			€ 106,34	€ 106,34
	14 cp 30	€ 6,65	€ 0,48	€ 6,65	€ 13,30		€ 172,90
<b>Pantoprazolo*</b>	14 cp 20	€ 4,31	€ 0,31			€ 112,06	€ 112,06
	14 cp 40	€ 7,79	€ 0,56	€ 7,79	€ 15,58		
<b>Esomeprazolo*</b>	14 cp 20	€ 6,08	€ 0,43	€ 6,08	no indicazione in foglietto illustrativo	€ 158,08	€ 158,08
	14 cp 40	€ 7,89	€ 0,56				
Rabeprazolo	14 cp 10	€ 10,02	€ 0,72			€ 260,52	no indicazione in foglietto illustrativo
	14 cp 20	€ 18,42	€ 1,32	€ 18,42	€ 36,84		

**\* Farmaci a  
brevetto  
scaduto  
(equivalenti)**

## FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO **ATC C10A** (IPOLIPEMIZZANTI)

### Modifiche apportate alla Nota 13 con la Determina AIFA del 06/06/2011 (G.U. n.163 del 15/07/2011)

La nuova Nota AIFA 13 che si allega in copia introduce alcune importanti disposizioni per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega 3, ezetimibe).

Si sintetizzano di seguito le maggiori novità della riformulazione della Nota, rimandando alla più attenta lettura del testo integrale allegato:

- Le statine vengono definite di 1° e 2° livello
- Vengono identificati, per ogni situazione patologica e clinica, i farmaci di prima e seconda scelta, oltre ad eventuali farmaci di terzo livello.
- Le indicazioni all'impiego della terapia farmacologica vengono riformulate e sono contemplate l'ipercolesterolemia poligenica, le dislipidemie familiari, le iperlipidemie in pazienti con IRC e le iperlipidemie indotte da farmaci
- Per la determinazione del rischio cardiovascolare (pazienti con ipercolesterolemia poligenica) scompaiono le Carte del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità, e vengono utilizzati i criteri delle Linee Guida della AHA/ACCE e dell'ESC/EASD che stratificano il rischio cardiovascolare individuale in base alla presenza o meno di alcune patologie (malattia coronarica, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, disturbo cerebrovascolare, diabete mellito) e/o fattori di rischio (età, abitudine al fumo, PA sistolica > 135 e PA diastolica > 85 o trattamento antipertensivo in atto, HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine, storia familiare di cardiopatia ischemica prematura – prima dei 55 anni nei maschi e dei 65 nelle femmine – in un familiare di 1°); in base a questi criteri il rischio individuale può risultare moderato, alto o molto alto.

#### **DISLIPIDEMIA O IPERLIPOPROTEINEMIA:**

alterazione della quantità di grassi o lipidi normalmente presenti nel sangue  
C>180-200 mg/dL TG>200 mg/dL LDL>160mg/dL HDL<40 mg/dL

**DISLIPIDEMIA FAMILIARE:** malattia ereditaria caratterizzata da elevati livelli di una più o più frazioni lipoproteiche con conseguente elevato rischio di sviluppare precocemente malattie CV dovuti a mutazioni di uno o più geni deputati alla sintesi di apoproteine, recettori per le LDL, lipasi.

**IPERCOLESTEROLEMIA O IPERLIPIDEMIA:** elevati livelli di colesterolo nel sangue.

**CORONAROPATIA:** qualsiasi alterazione, anatomica o funzionale, delle arterie coronarie, cioè dei vasi sanguigni che portano sangue al muscolo cardiaco. Una prova di sforzo, elettrocardiogramma, angiogramma coronarico ed ecografia intravascolare (IVUS) sono gli esami diagnostici che possono determinarne la presenza e la gravità.

**ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA:** Il restringimento o l'ostruzione di arterie provocati da un processo aterosclerotico in atto.

**PREVENZIONE PRIMARIA:** intervento per ridurre il rischio di disabilità e morte prematura per coronaropatia o vasculopatia cerebrale o periferica in soggetti con rischio moderato che non hanno ancora manifestato un evento cardiovascolare.

**PREVENZIONE SECONDARIA:** intervento per ridurre il rischio di nuovi eventi in soggetti con rischio alto o molto alto perchè hanno già manifestato una coronaropatia o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete, o un evento CV (cardiopatia coronarica, infarto del miocardio, angina pectoris, sindrome coronarica acuta).

#### **L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale.**

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo, l'insufficienza renale cronica oppure l'assunzione di farmaci retro virali per patologie HIV correlate o di contraccettivi orali) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

La miopatia e la possibile progressione a rabdomiolisi sono dose-dipendenti. Quando le statine sono prescritte in monoterapia, l'incidenza della miopatia è di circa lo 0,1-0,5 %.

La miopatia indotta dalle statine è spesso provocata da interazioni farmacologiche o dietetiche (succo di pompelmo) legate al blocco del loro catabolismo di primo passaggio da parte del CYP450 a livello epatico (allegato c). La **Pravastatina** è la più idrosolubile delle statine ed è un debole induttore del CYP3A4, per tale motivo **ha un potenziale**

**minimo di interazioni farmacocinetiche.** Subisce un metabolismo epatico ed enterico che non coinvolge il citocromo P450. La sua principale via di escrezione è il rene.

L'aumento delle transaminasi è dose dipendente, in genere precoce (primi tre mesi di terapia), lieve e dimostra una frequenza da 0,05 al 2,0%. L'aumento delle transaminasi non appare in ogni caso associato a danni epatici permanenti ed anche in caso di epatopatia attiva non sono state evidenziate esacerbazioni di quest'ultima nei casi in cui il farmaco è stato somministrato.

E' bene eseguire un controllo della funzionalità epatica e renale prima di iniziare il trattamento; un controllo periodico (ogni 3-6 mesi) delle transaminasi e del CPK per il primo anno e ad ogni aumento della dose; raccomandare al paziente di riferire sintomatologia persistente caratterizzata da debolezza muscolare inspiegabile e crampi; si deve decidere di sospendere la Statina se transaminasi sono permanentemente > 3 volte la norma e se CPK è > 10 volte la norma.

#### Schema interazioni farmacologiche nel catabolismo delle statine\*

Simvastatina CYP3A4	Fluvastatina CYP2C9	Atorvastatina CYP3A4	Rosuvastatina CYP2C9 – CYP2C19	Lovastatina CYP3A4
Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi	Warfarin Fenitoina Diclofenac	Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi	Warfarin Fenitoina Diclofenac  Fenobarbitale Diazepam Ibuprofene Omeprazolo	Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi
Niacina		Niacina		Niacina

\* Tre delle statine attualmente disponibili (atorvastatina, simvastatina e fluvastatina) sono dei composti lipofili che necessitano di essere metabolizzati a prodotti maggiormente polari prima di essere escrete dai reni. La pravastatina e rosuvastatina sono statine idrofile caratterizzate da una minore distribuzione nelle cellule non epatiche. Ad esclusione della pravastatina, tutte le statine sono soggette, a livello epatico, al metabolismo di fase I mediato dagli isoenzimi del CYP 450. L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di atorvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre fluvastatina e rosuvastatina vengono metabolizzate principalmente dall'isoenzima CYP2C9. Anche la rosuvastatina viene metabolizzata dal CYP2C9 e in minor misura dal CYP2C19, ma il suo metabolismo è minimo dato che solo il 10% della dose somministrata viene ritrovata sottoforma di metaboliti.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta l'atorvastatina trova indicazione ad alti dosaggi (80 mg) fin dal momento del ricovero in quanto permette di ottenere, rispetto ad altre statine a basso dosaggio, una riduzione degli eventi cardiovascolari nel follow-up. Questo effetto è conseguenza sia della riduzione dei valori di LDL sia dell'effetto pleiotropico di stabilizzazione della placca e riduzione dei valori di PCR.

La dose della statina va sempre adeguata al raggiungimento del target terapeutico e nei pazienti che non raggiungono l'ottimizzazione del quadro lipidico si potrà utilizzare una statina più potente.

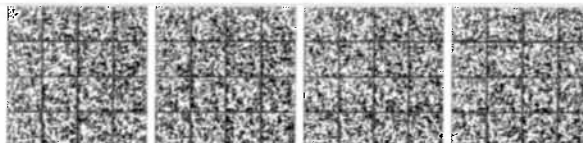
Nei pazienti che mostrano intolleranza ad una statina per rialzo delle CPK si potrà ridurre il dosaggio della statina associata a ezetimibe o un fibrato o sostituire la molecola.

Sulla scorta di tali evidenze si propone alla dimissione:

- 1) Utilizzo di atorvastatina nei pazienti con episodio di sindrome coronarica acuta
- 2) Eventuale sostituzione di molecola o uso di statina+ezetimibe o fibrato nei pazienti che non hanno raggiunto il target terapeutico o che hanno mostrato intolleranza alla statina in uso.

## Nota 13

Ipolipemizzanti:	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:																
	Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.														
Fibrati: -bezafibrato -fenofibrato -gemfibrozil			Farmaco di 1° scelta (*)      Farmaco di 2° scelta o associazione      Farmaco di 3° livello														
Statine di 1° livello: -simvastatina 10-20-40 mg -pravastatina -fluvastatina -lovastatina	<b>Pazienti con rischio moderato</b>	Colesterolo LDL < 130	Statine di 1° livello      Statine di 2° livello(*)														
	<b>Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari</b>	Colesterolo LDL < 100	Statine di 1° livello      Statine di 2° livello(*)														
	<b>Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari</b>	Colesterolo LDL < 70	Statine di 2° livello      In aggiunta Ezetimibe														
Statine di 2° livello: -simvastatina 80 mg -atorvastatina -rosuvastatina	<p>(*) Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe</p> <p><b>Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2) che costituisce parte integrante della presente prescrizione</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI</th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica)</li> <li>ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva)</li> <li>ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)</li> </ul> </td> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE</th> <td></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH</li> <li>Sitosterolemia</li> </ul> </td> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>DISBETALIPOPROTEINEMIA</th> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA</th> <td>Statine 2° livello associate ad omega 3</td> </tr> <tr> <th>IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE</th> <td>Omega 3 associati a fibrati</td> </tr> </tbody> </table>			IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	Farmaci prescrivibili a carico del SSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica)</li> <li>ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva)</li> <li>ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH</li> <li>Sitosterolemia</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	DISBETALIPOPROTEINEMIA	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	Statine 2° livello associate ad omega 3	IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	Omega 3 associati a fibrati
IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																
<ul style="list-style-type: none"> <li>ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica)</li> <li>ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva)</li> <li>ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																
IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH</li> <li>Sitosterolemia</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																
DISBETALIPOPROTEINEMIA	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	Statine 2° livello associate ad omega 3																
IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	Omega 3 associati a fibrati																
Altri: -Omega3 etilesteri -Ezetimibe	<p><b>Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 3) che costituisce parte integrante della presente prescrizione</b></p> <p>Per pazienti adulti con IRC il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL</td> <td>omega 3</td> </tr> <tr> <td>• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL</td> <td>atorvastatina</td> </tr> <tr> <td>• per livelli di LDL-C &lt; 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Farmaci prescrivibili a carico del SSN	• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL	omega 3	• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	atorvastatina	• per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL							
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																
• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL	omega 3																
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	atorvastatina																
• per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL																	
	<p><b>Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 4) che costituisce parte integrante della prescrizione</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi</td> <td>Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci</td> </tr> </tbody> </table>				Farmaci prescrivibili a carico del SSN	Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci										
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci																



**1) Ipercolesterolemia poligenica**

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La seguente tabella è stata redatta riprendendo i criteri, limitatamente alle classi di interesse riportate nel precedente box, delle Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia e i maggiori fattori di rischio elencati nell'Adult Treatment Panel III(\*).

**TABELLA 1**

<b>Livello di Rischio del Paziente</b>	<b>Stratificazione del rischio cardiovascolare</b>	<b>TT LDL Colesterolo</b>
Pazienti con rischio moderato	≥ 2 maggiori fattori di rischio (*)	<130 mg/dl
Pazienti con alto rischio	Malattia Coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)	<100mg/dl
Pazienti con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: <ul style="list-style-type: none"> <li>• multipli fattori di rischio (*)</li> <li>• fattori di rischio scarsamente controllati,</li> <li>• sindrome metabolica,</li> <li>• diabete mellito,</li> <li>• sindrome coronarica acuta</li> </ul>	≤ 70mg/dl

(\*) I maggiori fattori individuali di rischio considerati nella linea guida AHA/ACCe dell'ESC/EASD sono (secondo le indicazioni Adult Treatment Panel III) per il trattamento della dislipidemia: età > 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 e diastolica > 85, o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dl nei maschi e < di 50 mg/dl nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine).

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La nota 13, secondo l'approccio terapeutico indicato in box, identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base alla associazione di Fattori di Rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso che nella maggioranza dei casi è rappresentato da statine indicate come di 1° livello; solo in casi limitati è ammissibile la prescrizione iniziale di statine indicate come di 2° livello.

In questa prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

In seguito, l'impiego di altri medicinali (statine di 2° livello o di ezetimibe) possono essere prescritte solo quando il trattamento con una statina di 1° livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del LDL-C.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente, sarà essenziale il monitoraggio clinico del paziente al fine di poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la terapia di associazione.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo; utilizzato in monoterapia, la massima efficacia dell'ezetimibe nell'abbassare i livelli di LDL-C è non superiore al 15%-20% dei valori di base.

Il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato.

L'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

~~Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione ad una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C indipendentemente dalla statina utilizzata; questa ulteriore riduzione è stata stimata non superiore a al 15%-20% ed è praticamente la stessa qualunque sia la dose della statina associata.~~

Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali la dose di statine considerata ottimale non consente di raggiungere il target terapeutico atteso ovvero nei pazienti che siano ad essa intolleranti.

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

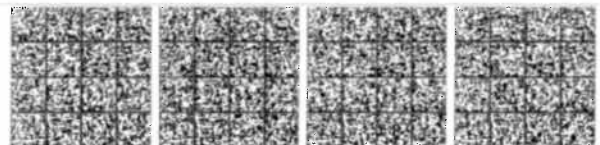
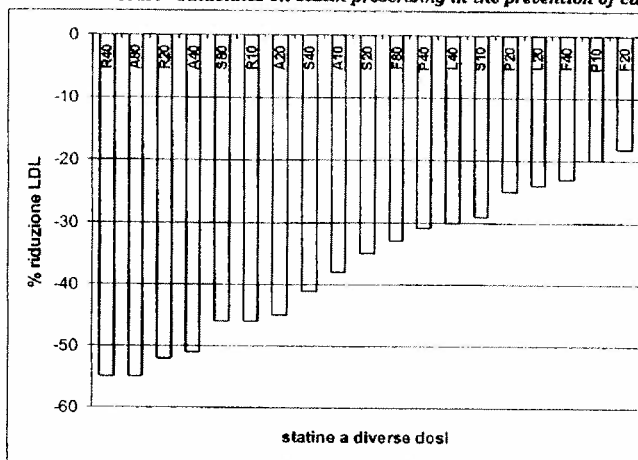


Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più potenti sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina, F=fluvastatina, P=Pravastatina, R=rosuvastatina, S=simvastatina, L=Lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)

Sulla base di questi elementi individuali, in accordo con le Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia, è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio associando a ciascuno strato un target terapeutico come nella tabella 1.

Secondo i criteri sopra stabiliti, sono considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio; in questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <130 mg/dl.

Sono considerati pazienti con rischio alto i pazienti con malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o con rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare) o diabete. In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <100 mg/dl.

Infine, sono da considerarsi individui a rischio particolarmente elevato i soggetti con malattia coronarica più multipli fattori di rischio, fattori di rischio gravi scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta.

In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <70 mg/dl.

In base alle numerose risultanze cliniche di trial controllati che hanno utilizzato gli inibitori dell'HMGCoA reduttasi (statine) questi farmaci sono da considerarsi di prima scelta per il raggiungimento dei Target terapeutico del colesterolo LDL. L'attuale disponibilità di statine di 2° livello permette di raggiungere i target terapeutici in una percentuale di pazienti superiore a quella ottenibile con le statine di 1° livello iaddove esse sono espressamente indicate tenendo presente però che con i dosaggi più elevati è possibile lo sviluppo di eventi avversi a livello epatico e muscolare. In tali casi è possibile praticare una associazione plurifarmacologica consistente in dosi intermedie di una statina associate all'inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo (ezetimibe) e/o con i sequestranti degli acidi biliari. In generale, è appropriato assicurare l'ottimizzazione della statina prima di prendere in considerazione l'aggiunta di ezetimibe.

In questo articolato contesto, è stata redatta la tabella in box che definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

A titolo di chiarimento riassuntivo valgono le seguenti considerazioni:

❖ Pazienti con rischio moderato: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello.

❖ Pazienti con rischio alto: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello. In questa classe di paziente è possibile, per il raggiungimento del target terapeutico l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di terza scelta.

❖ Pazienti con rischio molto alto: si deve iniziare la terapia con statine di 2° livello; se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico è possibile l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di seconda scelta.

❖ Pazienti intolleranti alla dose ottimale di statina: il raggiungimento del Target Terapeutico può essere ottenuto con dosi intermedie di statine (di 1° o 2° livello) associate all'inibitore dell'assorbimento del colesterolo.

Con riferimento a varianti delle lipoproteine a bassa densità, per sola ragione di completezza di informazione, si fa presente che nessuno dei principi attivi inclusi in Nota 13 riduce in maniera specifica e riproducibile i livelli circolanti di Lp(a). La terapia con statine non è associata a significative riduzioni della concentrazione sierica di Lp (a). La niacina a dosi farmacologiche ha dimostrato di ridurre i livelli sierici di Lp (a) dal 20% al 25%. Tuttavia, non sono attualmente disponibili studi prospettici che dimostrano che il trattamento di pazienti che hanno elevati livelli di Lp (a) con dosi farmacologiche di niacina riduca il rischio di eventi cardiovascolari. Pertanto, tali pazienti sono di norma affidati alla competenza di centri specialistici.



## 2) Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle III e IV.

Tra le dislipidemie familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3; geni affetti rispettivamente LDLR, APOBPCSK9), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH; gene affetto non conosciuto), la disbetalipoproteinemina (gene affetto APOE) e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie (Geni affetti LPL, APOC2, APOA5, GPIIIBP1, LMF1, l'ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH (gene affetto LDLRAP1) e la sitosterolemia (gene affetto ABCG5/ABCG8) come indicate nel box. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

*Criteri clinici per la diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 sono i seguenti:*

### -Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del **gene** che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL  
più
- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando  
oppure
- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

### -Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl  
più
- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

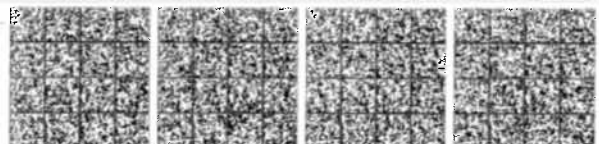
È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

### -Disbetalipoproteinemina familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

~~I criteri diagnostici includono:~~

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl  
più
- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine. La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:
- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).



### 3) Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60 ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentano segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono  $\geq 500$  mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

### 4) Iperlipidemia indotta da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare l'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%.

Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia anti-rigetto.

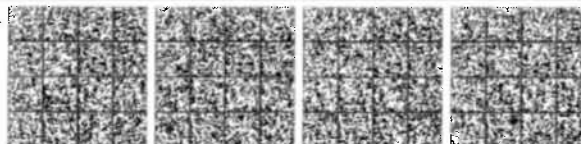
Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

### Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
2. ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines Circulation July 13, 2004 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm>
3. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Circulation. 2006;113:2363-2372
4. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins, J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72; Circulation 2002;106:1024-8; [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm).
5. 29-30 June 2007: ESC-EASD Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases Implementation Meeting Identification of subjects at high risk for cardiovascular disease or diabetes <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/implementation/Pages/diabetes-esceasd-june07.aspx>
6. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2010;122:2748-2764 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/122/25/2748>)
7. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;64:1453-1463.
8. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimäki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133:245-253



<b>PREVENZIONE PRIMARIA</b>	<b>SIMVA</b>	<b>PRAVA</b>	<b>ATORVA</b>	<b>ROSUVA</b>	<b>FLUVA</b>	<b>LOVA</b>
<b>IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA E IPERLIPIDEMIA MISTA</b> <i>(In aggiunta alla dieta che non ha corretto l'ipercolesterolemia, a trattamenti non farmacologici e ad esercizio fisico )</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>DISLIPIDEMIA FAMILIARE</b> <i>(In aggiunta alla dieta e a trattamenti non farmacologici)</i>						
❖ <b>TIPO ETEROZIGOTE</b>		✓	✓	✓		✓
❖ <b>TIPO OMOZIGOTE</b>	✓		✓	✓		
<b>Riduzione di mortalità e morbilità CV in pazienti con IPERCOLESTEROLEMIA da MODERATA A GRAVE e con ALTO RISCHIO di un PRIMO EVENTO CV, in aggiunta alla dieta</b>		✓	✓			✓
<b>IPERLIPIDEMIA POST-TRAPIANTO</b> in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo		✓				
<b>PREVENZIONE SECONDARIA</b>						
<b>Riduzione della mortalità e morbilità CV in pazienti con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C e con MALATTIA ATEROSCLEROTICA</b>	✓		✓			
<b>Riduzione della mortalità e morbilità CV in pazienti con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C e/o con DIABETE</b>	✓					
<b>RIDUZIONE DEL RISCHIO di MORTALITA' in pazienti con CARDIOPATIA CORONARICA o ISCHEMICA con storia di IM o AP, di IM, di EVENTI CEREBROVASCOLARI e con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C</b>		✓	✓			✓

In base alla % di LDL da abbassare si può fare riferimento alle tabelle seguenti dove sono indicate le statine più appropriate con il dosaggio opportuno e quelle con il miglior rapporto costo/efficacia.

Dosaggi richiesti per ridurre del 30-40% i livelli di colesterolo LDL (standard dose)		
Principio attivo	Dose standard	% riduzione LDL
Atorvastatina	10 mg	37
Lovastatina	40 mg	37
Pravastatina	40 mg	29
Simvastatina	20-40 mg	32-37
Fluvastatina	40-80 mg	27-33
Rosuvastatina	5-10 mg	30-43

Dosaggi richiesti per ridurre più del 30-40% i livelli di colesterolo LDL (standard dose)		
Principio attivo	Dose standard	% riduzione LDL
Atorvastatina	20 - 40 mg	43 - 49
Lovastatina	80 mg	45
Simvastatina	80 mg	42
Rosuvastatina	20-80 mg	48 - 58

## PREZZI STATINE IN COMMERCIO

	DDD	Nota	Dosaggio (mg)	N° Unità per conf.	Prezzo Conf.	Prezzo Unitario
Simvastatina*	30	13	20	28	€ 5,64	€ 0,20
			40	28	€ 8,82	€ 0,32
Pravastatina*	30	13	20	10	€ 1,41	€ 0,14
			40	14	€ 7,36	€ 0,53
Fluvastatina*	60	13	20	28	€ 22,13	€ 0,79
			40	14	€ 11,56	€ 0,83
			80	28	€ 11,64	€ 0,42
Atorvastatina	20	13	10	30	€ 20,81	€ 0,69
			20	30	€ 37,37	€ 1,25
			40	30	€ 46,73	€ 1,56
			80	30	€ 46,73	€ 1,56
Rosuvastatina	10	13	5	28	€ 22,49	€ 0,80
			10	28	€ 27,35	€ 0,98
			20	28	€ 41,36	€ 1,48
			40	28	€ 43,09	€ 1,54
Simvastatina+Ezetimibe		13	10+10	30	€ 63,84	€ 2,13
			20+10	30	€ 75,24	€ 2,51
			40+10		€ 86,64	€ 2,89

\* farmaci a brevetto scaduto

**COSTO DELLE STATINE IN BASE ALLA % DI LDL DA ABBASSARE**

% riduzione LDL	Molecola e dose (mg/die)	Costo/ paziente per un anno di terapia
over 50 %	Atorva - 80	€ 560,76
41-50 %	Atorva - 40	€ 560,76
41-50 %	Simva - 80	€ 229,32
36-40 %	Atorva - 20	€ 448,44
36-40 %	Simva - 40	€ 114,66
31-35 %	Atorva 10	€ 249,72
31-35 %	Simva - 20	€ 73,32
31-35 %	Prava - 40	€ 191,36
26-30 %	Simva - 10	€ 62,21
26-30 %	Prava - 20	€ 73,32

**Scheda dietetica: alimentazione**

Gli alimenti da ridurre drasticamente dalla dieta sono i cibi ricchi in grassi animali. Si stima, infatti, che per ciascun 1% di assunzione energetica globale sotto forma di acidi grassi, il livello di colesterolo plasmatico aumenta di 2.7 mg/dl. Quindi vanno evitati formaggi, salumi (compresi prosciutti e/o bresaola), uova, burro, lardo, strutto: ricordare che i cosiddetti dolci del commercio sono in realtà ricchi in grassi animali. Da ciò deriva che non vanno consumati biscotti, brioches, crackers e i vari succedanei del pane. Le carni, meglio bianche che rosse, vanno consumate fresche e con moderazione: non più di tre porzioni complessive settimanali.

Liberamente pane, pasta, riso o polenta: purché siano conditi con verdura o pesce.

Liberamente verdura e frutta.

Come secondo piatto pesce (in tranci o azzurro) fresco o surgelato almeno tre quattro volte alla settimana e legumi (fagioli, piselli, ceci, lenticchie, fave, cornetti verdi, piattoni, taccole, soia) freschi, surgelati o secchi, almeno due o tre volte alla settimana.

Il pesce può essere cucinato in umido, arrosto, alla brace, fritto (utilizzando farina ed olio), al cartoccio.

I legumi vanno serviti quindi come secondo piatto al posto della carne o del pesce, cucinati in umido o in insalata e non vanno considerati "contorno".

Utilizzare olio d'oliva. Per condire la verdura è utile utilizzare anche olio di soia o di mais (sempre al crudo perché tali oli non "tengono" la cottura).

E' bene, anche se più utile per le ipertrigliceridemie, limitare l'alcool a non più di mezzo bicchiere di vino ai pasti ed evitare l'uso delle bevande del commercio, che, per la loro ricchezza in zucchero, tendono a facilitare l'aumento di tali grassi nel sangue. In alternativa bere acqua, infusi quali il tè (prepararlo con la teiera evitando quelli già pronti e i liofilizzati), spremute di frutta fresca preparate al momento (evitare i succhi già pronti).

## Schema per l'identificazione clinica delle Dislipemie familiari

DIAGNOSI CON  $\geq 4$  PUNTI

<i>Anamnesi Familiare</i>	
Presenza prematura (55aa per i maschi; < 65aa per le donne) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di I grado	1
Presenza di livelli di colesterolo LDL > al 95° percentile nella parentela di grado di età adulta	2
Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo > 95° percentile	2
Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di I grado	2

<i>Anamnesi personale</i>	
Presenza prematura (<55 per i maschi; < 65 le donne) di malattie coronariche	2
Presenza prematura (<55 per i maschi; < 65 le donne) di malattie cerebrovascolari	1

<i>Esame Obiettivo</i>	
Xantoma	8
Arco corneale non senile	2

<i>Esami ematochimici</i>	
LDL > 320	8
LDL 250-319	5
LDL 193-249	3
LDL 155-192	1

**FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC C08 (CALCIOANTAGONISTI)**

Nella tabella seguente vengono riportate le indicazioni registrate dei soli farmaci Calcioantagonisti a brevetto scaduto in quanto all'interno di questo gruppo terapeutico ci sono le molecole a maggiore efficacia clinica e sicurezza.

INDICAZIONI REGISTRATE FARMACI CALCIOANTAGONISTI A BREVETTO SCADUTO			
ATC	Principio attivo	Farmaci	Indicazioni Terapeutiche
C08CA01	Amlodipina	AMLODIPINA ANGENERICO, FG, FIDIA, GERMED, NORVASC, PRESSAC, ZAURIS	Iperensione. Trattamento di primo impiego dell'angina pectoris stabile e vasospastica.
C08CA02	Felodipina	FELODAY, FELODIPINA RATIOPHARM, PLENDIL, PREVEX	Iperensione. Angina pectoris.
C08CA04	Nicardipina	NICARDAL, NICARDIPINA MYLAN GENERICS, PERDIPINA	Trattamento dell'iperensione arteriosa sia in monoterapia che in associazione ad altri antiipertensivi. Profilassi e terapia dell'angina pectoris sia stabile che vasospastica. Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia cronica.
C08CA13	Lercanidipina	LERCADIP, CARDIOVASC, ZANEDIP, LERCANIDIPINA SANDOZ, LERCANIDIPINA TEVA	Iperensione essenziale lieve-moderata.
C08DA01	Verapamil	CARDINORM, ISOPTIN, VERAPAMIL ANGENERICO	Insufficienza coronarica cronica. Trattamento dei postumi dell'infarto miocardico Iperensione arteriosa. Angina Pectoris.
C08DB01	Diltiazem	ALTIAZEM, ANGIZEM, TILDIEM, DILTIAZEM SANDOZ	Trattamento dell'angina pectoris da sforzo post infartuale e vasospastica. Trattamento dell'iperensione arteriosa di grado lieve e moderato.

## FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC C09 (ACE-INIBITORI)

Nella tabella di seguito vengono riportate le indicazioni da scheda tecnica degli ACE-Inibitori a brevetto scaduto con i relativi nomi dei farmaci in commercio.

INDICAZIONI REGistrate ACE-INIBITORI A BREVETTO SCADUTO			
ATC	Principio attivo	Farmaci	Indicazioni Terapeutiche
C09AA01	Captopril	CAPOTEN, CAPTOPRIL DOC	Ipertensione. Insufficienza cardiaca congestizia. Infarto del miocardio Nefropatia diabetica
C09AA02	Enalapril	NAPRILENE, ENALAPRIL DOC, ENALAPRIL SANDOZ, ENALAPRIL RATIOPHARM	Ipertensione. Insufficienza cardiaca sintomatica. Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pz con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione = 35%).
C09AA03	Lisinopril	LISINOPRIL FG, LISINOPRIL GERMED, LISINOPRIL MYLAN, LISINOPRIL PHARMEG, NOSILIX	Ipertensione arteriosa. Scompenso cardiaco. Trattamento a breve termine (6 settimane) di pz emodinamicamente stabilizzati entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto. Complicazioni renali e retiniche da diabete mellito.
C09AA04	Perindopril	COVERSYL, PERINDOPRIL EG, PERINDOPRIL DOC GENERICI, PERINDOPRIL SANDOZ, PROCAPTAN	Ipertensione arteriosa. Coronaropatia stabile. Insufficienza cardiaca.
C09AA05	Ramipril	QUARK, TRIATEC, UNIPRIL, RAMIPRIL DOC, RAMIPRIL SANOFI- AVENTIS	Ipertensione. Prevenzione cardiovascolare in pz con: • Patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari), • Diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Trattamento delle patologie renali: • Nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria • Nefropatia glomerulare diabetica conclamata, definita da macroproteinuria in pz con almeno un fattore di rischio cardiovascolare • Nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria $\geq 3$ g/die Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica. Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pz con segni clinici di insufficienza cardiaca dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.
C09AA06	Quinapril	ACCUPRIN, ACEQUIN, QUINAPRIL EG, QUINAPRIL TEVA, QUINAZIL	Ipertensione arteriosa essenziale. Insufficienza cardiaca congestizia.
C09AA07	Benazepril	BENAZEPRIL EG, BENAZEPRIL SANDOZ	Ipertensione arteriosa essenziale. Insufficienza cardiaca congestizia.
C09AA09	Fosinopril	ELITEN, FOSINOPRIL DOC GENERICI, FOSINOPRIL TEVA	Ipertensione arteriosa essenziale. Insufficienza cardiaca congestizia.
C09AA10	Trandolapril	GOPTEN, TRANDOLAPRIL MYLAN GENERICS	Ipertensione arteriosa. Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico con disfunzione ventricolare sinistra.

Le associazioni degli Ace-Inibitori con l'idroclorotiazide sono indicate per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale e quando la monoterapia con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina non risulta sufficiente e/o efficace.

PREZZI ACE-INIBITORI A BREVETTO SCADUTO IN COMMERCIO						
Principio attivo	Dosaggio	DDD	Pezzi per Confezione	Disponibilità Equivalente	Prezzo Confezione	Prezzo Pro Dose
Captopril	25	50	50	Sì	€ 4,23	€ 0,08
Captopril	50	50	24	Sì	€ 3,95	€ 0,16
Enalapril	5	10	28	Sì	€ 3,09	€ 0,11
Enalapril	20	10	14	Sì	€ 3,26	€ 0,23
Ramipril	2,5	2,5	28	Sì	€ 2,85	€ 0,10
Ramipril	5	2,5	14	Sì	€ 2,48	€ 0,18
Ramipril	10	2,5	28	Sì	€ 6,40	€ 0,23
Lisinopril	5	10	14	Sì	€ 2,10	€ 0,15
Lisinopril	20	10	14	Sì	€ 3,48	€ 0,25
Perindopril	4	4	30	Sì	€ 7,14	€ 0,24
Perindopril	8	4	30	Sì	€ 7,14	€ 0,24
Quinapril	5	15	28	Sì	€ 3,80	€ 0,14
Quinapril	20	15	14	Sì	€ 3,64	€ 0,26
Trandolapril	0,5	2	28	No	€ 5,42	€ 0,19
Trandolapril	2	2	14	Sì	€ 3,72	€ 0,27
Benazepril	5	7,5	28	Sì	€ 3,11	€ 0,11
Benazepril	10	7,5	14	Sì	€ 2,93	€ 0,21
Fosinopril	10	15	28	No	€ 10,52	€ 0,38
Fosinopril	20	15	14	Sì	€ 3,93	€ 0,28

PREZZI ACE-INIBITORI + DIURETICI A BREVETTO SCADUTO IN COMMERCIO					
Principio attivo	Dosaggio	Pezzi per Confezione	Disponibilità Equivalente	Prezzo Confezione	Prezzo Pro Dose
Captopril + Idroclorotiazide	15+50	12	No	€ 7,76	€ 0,65
Captopril + Idroclorotiazide	25+50	12	Sì	€ 1,88	€ 0,16
Ramipril + Idroclorotiazide	2,5+12,5	14	Sì	€ 1,74	€ 0,12
Ramipril + Idroclorotiazide	5+25	14	Sì	€ 2,48	€ 0,18
Quinapril + Idroclorotiazide	20+12,5	14	Sì	€ 2,72	€ 0,19
Lisinopril + Idroclorotiazide	20+12,5	14	Sì	€ 3,63	€ 0,26
Fosinopril + Idroclorotiazide	5+12,5	14	Sì	€ 4,22	€ 0,30
Perindopril + Indapamide	2+0,625	30	Sì	€ 10,40	€ 0,35
Perindopril + Indapamide	4+1,25	30	Sì	€ 10,40	€ 0,35
Benazepril + Idroclorotiazide	10+12,5	14	Sì	€ 4,47	€ 0,32
Enalapril + Idroclorotiazide	20+12,5	14	Sì	€ 4,59	€ 0,33
Enalapril + Idroclorotiazide	20+6	14	Sì	€ 5,81	€ 0,42

FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO **ATC C09** (ANTAGONISTI ANGIOTENSINA II o SARTANI o ARB)

**INDICAZIONI REGistrate SARTANI**

C09CA	Farmaci	Iperensione arteriosa	Insufficienza cardiaca Scompenso cardiaco	Protezione CV riduzione rischio ictus in ipertensione ed ipertofia ventricolare	Protezione renale in ipertensione e diabete mellito 2	Post Infarto miocardio
Losartan	LORTAAN, LOSAPREX, NEOLOTAN, LOSARTAN SANDOZ, LOSARTAN EG	✓	✓	✓	✓	
Valsartan	TAREG, VALPRESSION	✓	✓			✓
Candesartan	BLOPRESS, RATAcAND	✓	✓			
Irbesartan	APROVEL, KARVEA	✓			✓	
Telmisartan	MICARDIS, PRITOR	✓				
Olmesartan	OLPRESS, PLAUNAC	✓				
Eprosartan	TEVETENZ	✓				

**PREZZI ARB A BREVETTO SCADUTO**

Principio attivo	Dosaggio	DDD	Pezzi per Confezione	Disponibilità Equivalente	Prezzo Confezione	Prezzo Pro Dose	Prezzo/DDD
Losartan*	50	50	28	Sì	€ 9,09	€ 0,32	€ 0,10
Losartan*	12,5	50	21	Sì	€ 4,75	€ 0,23	€ 0,16
Losartan*	100	50	28	Sì	€ 10,90	€ 0,39	€ 0,06
Valsartan**	40	80	28	No	€ 8,80	€ 0,31	€ 0,08
Valsartan**	80	80	28	No	€ 22,00	€ 0,79	€ 0,10
Valsartan**	160	80	28	No	€ 27,63	€ 0,99	€ 0,06
Valsartan**	320	80	28	No	€ 33,16	€ 1,18	€ 0,04
Losartan + Idroclorotiazide*	100+25		28	Sì	€ 7,57	€ 0,27	
Losartan + Idroclorotiazide*	50+12,5		28	Sì	€ 7,57	€ 0,27	

\* Farmaco già a brevetto scaduto

\*\*Farmaco al quale scadrà il brevetto entro il 2011

## TRATTAMENTO IPERTENSIONE

Secondo le linee guida per il trattamento dell'ipertensione della European Society of Hypertension (ESH) e della European Society of Cardiology (ESC) sono considerati soggetti ad alto rischio nell'incorrere in un evento cardiovascolare grave coloro che presentano più di tre fattori di rischio sotto elencati o uno o più danni d'organo subclinici:

1. Età (> 55 per uomini, >65 donne)
2. Fumo
3. Dislipidemia
4. Danno d'organo subclinico
5. Diabete mellito
6. Malattie cardiovascolari

Nei pazienti con rischio moderato si può posticipare la terapia farmacologica semplicemente modificando lo stile di vita e la decisione di iniziare il trattamento farmacologico dipende dal valore della PA e dal livello di rischio CV globale.

I pazienti candidati al trattamento cardiovascolare hanno a disposizione diverse classi terapeutiche di farmaci, la scelta dei quali deve basarsi sulle caratteristiche peculiari dell'iperteso.

Il paziente arruolabile in terapia con ACE-Inibitori o Sartani (ARB), ha un profilo essenzialmente simile ed i gruppi terapeutici sono analoghi per efficacia ed outcomes nel regolare il Sistema Renina-Angiotensina. Pertanto, nei casi in cui un paziente necessita dell'ACE-INIBITORE (farmaco di prima scelta rispetto al sartano) e non possa utilizzarlo perché intollerante, è importante che i medici considerino – nel rispetto dell'autonomia prescrittiva – il sartano con il rapporto costo/efficacia migliore che, attualmente è rappresentato dal losartan in attesa della scadenza del brevetto del valsartan, prevista a breve. Pertanto il profilo farmaco economico e l'efficacia degli ACE-Inibitori è fattore discriminante nella scelta dell'antipertensivo.

A partire dalle loro caratteristiche farmacologiche peculiari e potenzialmente favorevoli i sartani oltre alla loro azione antipertensiva possono interferire nella progressione del danno d'organo a livello renale, cardiaco, cerebrale, vascolare e metabolico e nello specifico possono risultare efficaci nella protezione cardiovascolare in insufficienza cardiaca, nella prevenzione renale nei paziente diabetici e nella riduzione del rischio di ictus.

Ciascun sartano è quindi caratterizzato da uno specifico profilo di efficacia e da un ben definito ambito di utilizzabilità. Nell'ottica dell'appropriatezza prescrittiva e della corretta gestione delle risorse del SSN il **Losartan** è in grado di offrire una valida protezione nei confronti degli eventi cerebro-renali e nello scompenso cardiaco. È l'unico con indicazione registrata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in bambini ed adolescenti di età tra i 6 e i 12 anni.

Nel caso in cui il Losartan non sia autorizzato per il trattamento di una particolare condizione clinica, il valsartan, che perderà il brevetto nel 2011, può costituire una valida alternativa terapeutica.

Sia i sartani che gli ACE-Inibitori sono tutti **controindicati in gravidanza**, in particolare nel II e III trimestre e **durante l'allattamento** perché escreti nel latte materno.