



Atorvastatina equivalente nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA)

Dal marzo 2012 è disponibile Atorvastatina equivalente. E' cambiato qualcosa riguardo all'uso appropriato di statine nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), per prevenire recidive e altri eventi vascolari?

La disponibilità di Atorvastatina equivalente (genericata, cioè di marca, o generica pura) rafforza dal p.v. economico, ma non cambia, dal p.v. clinico, la ragionevolezza dell'**approccio preferenziale**:

- in tutti i casi di SCA al ricovero preferenza per **Atorvastatina** iniziando con 80 mg e poi adeguando il dosaggio alla tolleranza individuale (gli effetti sono dose-dipendenti);
- in tutti i casi al ricovero indicazione di stili di vita salubri (attività fisica, alimentazione equilibrata);
- l'utilizzo alternativo di Rosuvastatina o di associazioni statina-ezetimibe non è supportato da sufficienti documentazioni scientifiche comparative;
- mantenimento di tale terapia per almeno 2 anni nei pazienti che la tollerano;
- in caso di intolleranza con Atorvastatina tentare con **Rosuvastatina** iniziando con 20 mg e in caso di intolleranza anche a Rosuvastatina tentare con **altre statine** o con minori dosaggi;
- nei pazienti che hanno smesso di assumere Atorvastatina equivalente, nei primi anni dopo la SCA, rivalutazione clinica con rafforzamento della prescrizione di stili di vita salubri (attività fisica, alimentazione equilibrata) e ripresa dell'assunzione di Atorvastatina al dosaggio massimo tollerato;
- nei pazienti che hanno smesso di assumere Atorvastatina equivalente, dopo 5 anni dalla SCA, rivalutazione clinica per conferma della dose di Atorvastatina fino a quel momento tollerata oppure per **sostituzione con statine a minore intensità, ma equipotenti dal p.v. biologico** cioè riguardo alla capacità di abbassare il colesterolo LDL (ad es. Simvastatina 20 o 40 mg equivalente);
- per tutti i pazienti **registrazione, nella cartella clinica o nel referto ambulatoriale, delle considerazioni cliniche che supportano la preferenza di statine coperte da brevetto.**

Il termine SCA indica l'insieme di tre patologie trombotiche coronariche (angina instabile, infarto senza innalzamento del tratto ST all'Ecg: NSTEMI, infarto con innalzamento ST: STEMI) tutte caratterizzate da una sequenza di eventi simile: erosione, fissurazione o rottura di una placca arteriosclerotica pre-esistente, fino alla trombosi del vaso e all'insufficienza di apporto ematico al cuore. Queste tre patologie peraltro sono eterogenee dal punto di vista clinico e prognostico: sono determinate da diversi gradi di occlusione, si presentano e vengono trattate in modo differente, esitano in conseguenze di diversa gravità. Considerarle insieme equivale ad acquistare pere, mele e avocados pagandole come avocados. Eppure è ciò che è stato fatto nella ricerca clinica dell'ultimo decennio in questo campo.

Comunque: non esistono studi comparativi tra dosi equipotenti di due o più statine riguardo al rischio di eventi coronarici, di ictus o di morte in questi pazienti.

Quindi la statina al minor dosaggio possibile, purchè equipotente riguardo alla capacità di ridurre il colesterolo LDL, e col minor costo possibile per il SSN, è sempre clinicamente preferibile.

Le dosi equipotenti di statine sono riportate nella tabella:

Equipotenza: dosi di statine cui conseguono riduzioni % di C-LDL di comparabile entità (efficacia biologica)*

Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
--	40 mg	20 mg	20 mg	--	10 mg
10 mg	80 mg	40 o 80 mg	40 mg	--	20 mg
20 mg	--	80 mg	80 mg	<i>5 o 10 mg</i>	40 mg
40 mg	--	--	--	--	80 mg
80 mg	--	--	--	<i>20 mg</i>	--
--	--	--	--	<i>40 mg</i>	--

*Stime basate sui risultati degli studi comparativi esistenti. In italico le dosi considerate "di 2° livello" nella Nota 13 AIFA 2011. In grassetto le statine disponibili come equivalenti (genericate, cioè di marca, o generiche pure).

Esistono invece almeno tre studi comparativi ben condotti tra dosi non equipotenti di statine. In carenza di confronti diretti tra dosaggi corrispondenti, è quanto di meglio è disponibile nell'ultimo decennio della ricerca cardiovascolare a livello mondiale (sic!). I risultati sono sintetizzati nella tabella seguente.

STUDIO	PROVE-IT-TIMI2 ¹	IDEAL ²	TNT ³
Intervento	Atorvastatina 80mg	Atorvastatina 80mg	Atorvastatina 80mg
Controllo	Pravastatina 40mg	Simvastatina 20 mg	Atorvastatina 10mg
Numero pazienti	4.162 (78 %M, > 18 a.)	8.888 (M,F <80 a.)	10.001
Tipo pazienti	SCA: IMA o angina instabile nei 10 giorni precedenti, ma stabilizzati	Malattia coronarica stabile: pregresso IMA	Malattia coronarica stabile: pregressi IMA o rivascolarizzazione, angor con angiosclerosi
Età media (range)	58 (45 - 70)	62	61
Endpoint	Morte, IMA, ri-ricovero per angina instabile, ictus, rivascolarizzazione	Morte coronarica, ricovero per IMA, arresto cardiaco risolto	Morte coronarica, IMA non fatale, arresto cardiaco risolto, ictus cerebri fatale o non fatale
Durata media osservazione	2,0 anni (18-36 mesi)	4,8 anni	4,9 anni
RRA (rid. rischio assoluta)	3,9 %	1.1 % (ma n.s.)	2,2 % (ma discutibile)
NNT	25 pazienti	90 pazienti (ma n.s.)	45 pazienti
Conclusione	Differenza clinicamente importante per dosaggi non comparabili di statine	Assenza di differenza clinicamente importante per dosaggi non comparabili di statine	Riduzione di eventi CV maggiori con Atorvastatina 80 mg ma aumento di eventi avversi epatici (ALT)

Tabella: sintesi degli studi comparativi diretti esistenti (pur tra dosi non equipotenti di statine).

Cosa si può dire riguardo alla appropriata prevenzione secondaria per i pazienti che subiscono una SCA?

I fatti accertati con gli studi disponibili sono i seguenti:

- 1) PROVE-IT: **entro 2 anni** la Atorvastatina al dosaggio di 80 mg è preferibile rispetto alla Pravastatina 40 mg (dosaggio che corrisponde a Simvastatina 20 mg);
- 2) IDEAL: **entro 5 anni**, in coloro che avevano avuto un IMA la dominanza clinica della Atorvastatina a 80 mg rispetto alla Simvastatina 20 mg è aleatoria perché non è stata raggiunta la significatività statistica. Se poi vi escludono i pazienti il cui IMA era avvenuto entro i sei mesi dall'inizio del trattamento (cioè con prognosi non distinguibile da coloro che vengono ricoverati per SCA) l'effetto di Atorvastatina 80 mg è analogo a quello di Simvastatina 20 mg;
- 3) Mancano studi comparativi tra Atorvastatina 80 mg e Rosuvastatina a dosaggi equipotenti
- 4) Mancano studi comparativi tra Atorvastatina 80 mg o altre dosi di Atorvastatina e Simvastatina 40 mg
- 5) Nessuno conosce con certezza se una statina ad alta intensità e alto dosaggio (meno tollerabile) è clinicamente dominante rispetto ad una statina a bassa intensità a dosaggio adeguato (Simvastatina almeno 40 mg), quando tale possibile dominanza si inizia ad osservare, e per quanto tempo si manifesta
- 6) Nessuno sa con certezza cosa è preferibile nei pazienti anziani. E' ragionevole supporre che la dose minima efficace di statina equivalente (Simvastatina o Atorvastatina) sia preferibile rispetto ad altre statine.

In sintesi, nelle linee guida europee ed americane sulla terapia dell'IMA STEMI (2008) e NSTEMI (2011) non è specificata la statina da scegliere per la terapia ma solo solo l'obiettivo da raggiungere, rispettivamente 100 mg/dl (grado IA) e 70 mg/dl (grado IB), con la statina che verosimilmente è più efficace in tempi rapidi.

Ad esempio, per raggiungere l'obiettivo di 70 mg/dl, mentre può bastare una simvastatina da 20 mg per un paziente con un IMA e 100 di colesterolo LDL, occorre una statina più potente se il colesterolo di partenza è di 200 mg/dl, ad esempio con atorvastatina 80 mg o con rosuvastatina 40 mg si può arrivare a ridurre il colesterolo attorno a 90 mg/dL, e se si intende abbassarlo ulteriormente, è possibile tentare l'aggiunta di ezetimibe a una statina in corso o provare l'associazione ezetimibe-simvastatina (ai vari dosaggi di simvastatina, da 10 a 40 mg).

Questo stato di conoscenze ed ignoranze nel caso della SCA è un caso particolare della situazione generale della ricerca clinica con i farmaci: di bassa qualità, orientata da interessi di profitto più che da interessi sociali, manipolata in tutte le fasi (dal disegno alla pubblicazione selettiva dei risultati alla divulgazione propagandistica di menzogne – omissioni o interpretazioni interessate – credute verosimili).

Maggio 2012- ASL della Provincia di Pavia

¹ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. [Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes](#). N Engl J Med. Apr 8 2004;350(15):1495-1504. Finanziato da Bristol-Meyers Squibb e Sanyko.

² Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. Nov 16 2005;294(19):2437-2445. Finanziato da Pfizer.

³ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2005;352(14):1425-1435. Finanziato da Pfizer.