

STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA: ALCUNE RIFLESSIONI

**Elaborato dal
Centro d'Informazione Indipendente
sui Medicinali:**

Rosalba Di Tommaso
Federica Margiotta
Francesca Sanità
Ilenia Senesi

Coordinatore: Antonio Orsini

Collaborazioni:
Gloria Ricciotti - Servizio Farmaceutico Regionale
Ilenia Zappacosta - Servizio Farmaceutico Regionale
Angelo Menna – Agenzia Sanitaria Regionale Abruzzo

STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA: ALCUNE RIFLESSIONI

QUADRO DI RIFERIMENTO E SINTESI

Il ritardo di alcuni anni con cui viene introdotta in Italia la “simvastatina equivalente” è una anomalia del nostro mercato rispetto a quello di altri Paesi. Il ruolo centrale riconosciuto alle statine nell’ambito della prevenzione cardiovascolare di fatto aveva addirittura portato alcuni paesi a suggerire l’opportunità di dare alla simvastatina lo statuto di farmaco da banco.

La formalizzazione di questa molecola in termini di “equivalente” (e come tale di prima scelta, per ragioni di costi per il SSN) non ha dunque bisogno di alcuna precisazione specifica da un punto di vista farmacologico, clinico ed epidemiologico.

Poiché tuttavia le statine rappresentano uno dei capitoli più importanti della gestione del rischio cardiovascolare, i provvedimenti regionali relativi all’indicazione dell’obiettivo all’interno del gruppo clinico e all’introduzione della simvastatina nella lista di trasparenza, forniscono l’occasione per proporre un pro-memoria sull’intera classe.

EQUIVALENZA TERAPEUTICA E POTENZA FARMACOLOGICA

E’ un dato acquisito che la potenza farmacologica di una molecola non è correlata automaticamente alla sua capacità di produrre migliori o più certi effetti clinici.

La potenza è espressione dell’affinità del farmaco per il recettore, e rappresenta quindi la dose di farmaco necessaria per ottenere una determinata risposta farmacologica: farmaci più “potenti” producono a dosi minori lo stesso effetto di farmaci della stessa classe a dosi maggiori (1).

Considerando l’efficacia clinica, e quindi anche l’efficacia epidemiologica, ciò che conta è la verifica della capacità di dosi equipotenti di modificare in modo equivalente end-point clinicamente ed epidemiologicamente significativi: nel caso delle statine, come di tutti i farmaci indicati per condizioni cardiovascolari croniche, le “misure di esito” accettate universalmente, nei trial e nelle raccomandazioni-linee guida, sono la mortalità e, in modo complementare e non alternativo, gli eventi cardiovascolari maggiori non fatali (infarto, stroke ed interventi di rivascularizzazione) (2).

Per quanto riguarda le statine registrate in Italia con indicazioni relative alle condizioni cardiovascolari (Tabella A), la situazione di “equipotenza” è riassunta (secondo quadri sinottici adottati rispettivamente nella formulazione di linee guida e di studi di valutazione comparativa) nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 1: Riduzione percentuale del colesterolo LDL con le diverse STATINE

Statina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80mg
Rosuvastatina	-38%	-43%	-48%	-53%	-58%
Atorvastatina	-31%	-37%	-43%	-49%	-55%*
Simvastatina	-23%	-27%	-32%	-37%	-42%
Lovastatina	-	-21%	-29%	-37%	-45%
Pravastatina	-15%	-20%	-24%	-29%	-33%
Fluvastatina	-10%	-15%	-21%	-27%	-33%

* Dosaggio attualmente non disponibile in Italia.
da BMJ 2003; 326: 1423-1429.

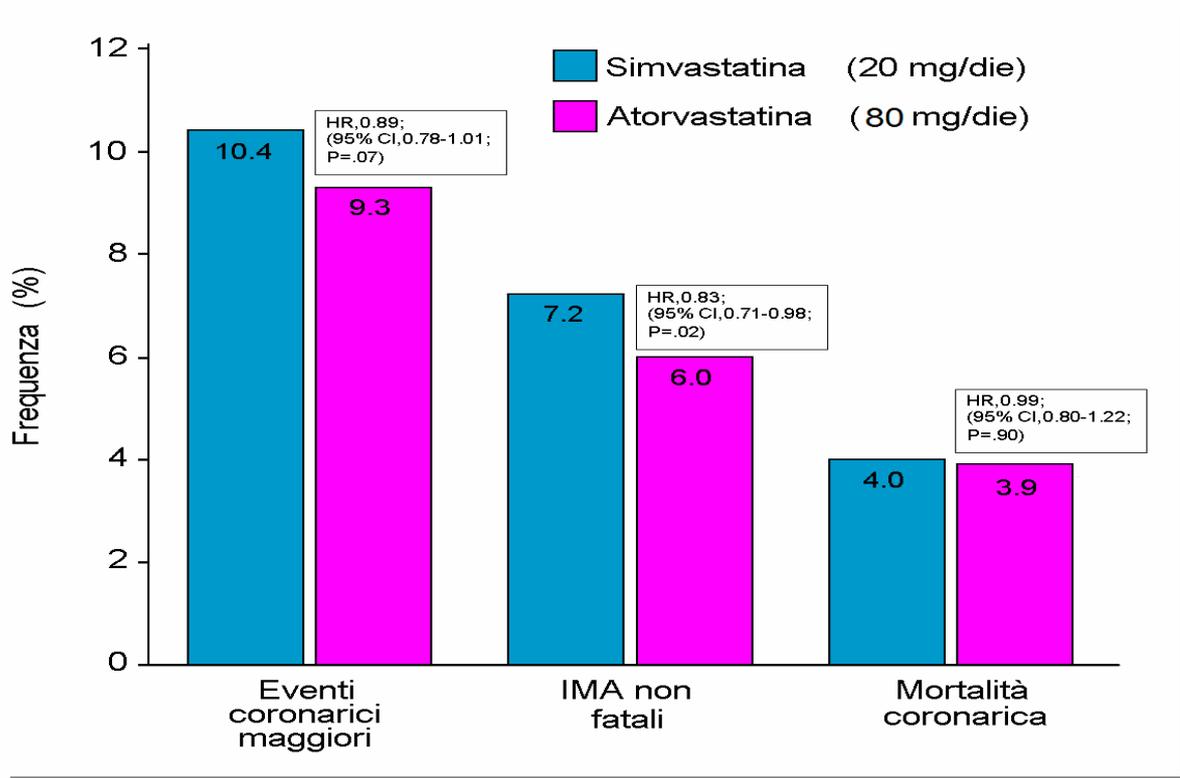
Tabella 2: Equipotenza e riduzione percentuale del colesterolo totale per differenti dosaggi e tipologie di STATINE

Equipotenza	% rid. Col.tot.	Tipo e dose di statina (mg/giorno)					
		<i>Pravastatina</i>	<i>Fluvastatina</i>	<i>Lovastatina</i>	<i>Simvastatina</i>	<i>Atorvastatina</i>	<i>Rosuvastatina</i>
1	6-15	5	10	-	-	-	-
2	15-17	10	20	-	5	2,5	-
3	22	20	40	20	10	5	-
4	27	40	80	40	20	10	5
5	32	80	160	80	40	20	10
6	37	160	-	-	80	40	20
7	42	-	-	-	-	80	40

Modificato da Eur Heart J. 2007; 28: 154-159 e Circulation 2000; 101:207-213.

Alla informazione già nota che solo per la simvastatina e la pravastatina (le prime ad essere studiate, e per ciò valutate formalmente contro placebo) esistono dati che ne documentano la efficacia in termini di riduzione di mortalità, si aggiunge il risultato del trial IDEAL (3), il più recente e rilevante studio di confronto diretto tra una statina “a bassa potenza” (simvastatina), ed una “ad alta potenza” (atorvastatina), che ha dimostrato addirittura la equivalenza di efficacia clinica tra la dose moderata (20mg) della statina meno potente e la dose massima (80mg) di quella farmacologicamente più potente (Figura 1).

Figura 1: Effetti del trattamento sugli eventi coronarici maggiori, sugli IMA non fatali e sulla mortalità coronaria.



HR, Hazard Ratio; CI, Intervallo di confidenza.
Elaborato da JAMA 2005;294:2437– 45

Per un quadro riassuntivo della EBM relativa alle statine in prevenzione primaria e secondaria

Le Tabelle 3, 4 e la Figura 2 presentano in modo sinottico i risultati dei trial che hanno quantificato l’efficacia delle statine nei pazienti che già avevano avuto un evento cardiaco pregresso (prevenzione secondaria), e in quelli che avevano un profilo di rischio cardiovascolare (principalmente livelli di colesterolo totale e LDL elevato) senza una storia di eventi cardiovascolari (prevenzione primaria). Nello specifico, la Tabella 3 sintetizza i risultati dei trial di confronto con placebo e la Tabella 4 quelli comparativi con altra statina(4).

La Figura 2 invece riporta i risultati della metanalisi (5), assunta universalmente come studio di riferimento per la formulazione delle linee guida nei due settori sopra ricordati, e che considera acquisita la equivalenza delle statine alle dosi utilizzate nei singoli trial.

Tabella 3: Caratteristiche e risultati dei principali studi clinici STATINA vs PLACEBO

Studio	Durata media (anni)	Trattamento	N° pazienti	Caratteristiche dei pazienti	End-point (riduzione %)			
					Eventi coronarici maggiori *	Mortalità Totale	Mortalità Coronarica o Cardiaca	Mortalità Cardiov.re
4 S (1994)	5,4	simvastatina 20-40 mg	4.444	Pazienti con CHD ¹	34 % (p < 0,00001)	30 % (p = 0,0003)	42 % (p = 0,00001)	
WOSCOPS (1995)	4,9	pravastatina 40 mg	6.595	Pazienti in prevenzione primaria	31% (p < 0,001)	22% (p < 0,051)	28% (p = 0,13)	
CARE (1996)	5	pravastatina 40 mg	4.159	Pazienti post IM ²	24% (p < 0,03)	8 % (p > 0,05)	20% (p = 0,10)	
AFCAPS/TeXCAPS (1998)	5,2	lovastatina 20-40 mg	6.605	Pazienti in prevenzione primaria	37% (p < 0,001)			
LIPID (1998)	6,1	pravastatina 40 mg	9.014	Pazienti con CHD		22% (p < 0,001)	24% (p < 0,001)	
LIPS (2002)	3,9	fluvastatina 80 mg	1.677	Pazienti con CHD (Post PCI ³)	22% (p = 0,01)	31% (p = 0,07)	47% (p = 0,07)	
HPS (2002)	5	simvastatina 40 mg	20.536	Diabetici o con CVD ⁴	27% (p < 0,0001)	13% (p = 0,0003)	17% (p = 0,0005)	17% (p < 0,001)
PROSPER (2002)	3,2	pravastatina 40 mg	5.804	Anziani in prevenzione primaria o con CVD	17% (p = 0,006)	3% (p = 0,74)	24% (p = 0,043)	15% (p = 0,16)
ASCOT-LLA (2003)	3,3	atorvastatina 10 mg	10.305	Ipertesi	36% (p = 0,0005)	13% (p = 0,16)		
CARDS (2004)	3,9	atorvastatina 10 mg	2.838	Diabetici	37% (p = 0,001)	27% (p = 0,059)		
4D (2005)	4	atorvastatina 20 mg	1.255	Diabetici in terapia dialitica in prevenzione primaria o con CVD		7% (p = 0,33)	19% (p = 0,08)**	

¹ CHD = Coronary Heart Disease; ² IM = Infarto del Miocardio; ³ PCI = Percutaneous Coronary Intervention; ⁴ CVD = Cardiovascular Disease

* Eventi coronarici maggiori = mortalità coronarica + infarto del miocardio non fatale

** mortalità cardiaca = mortalità coronarica + mortalità per scompenso cardiaco

Tabella 4: Caratteristiche e risultati dei principali studi clinici STATINA vs STATINA

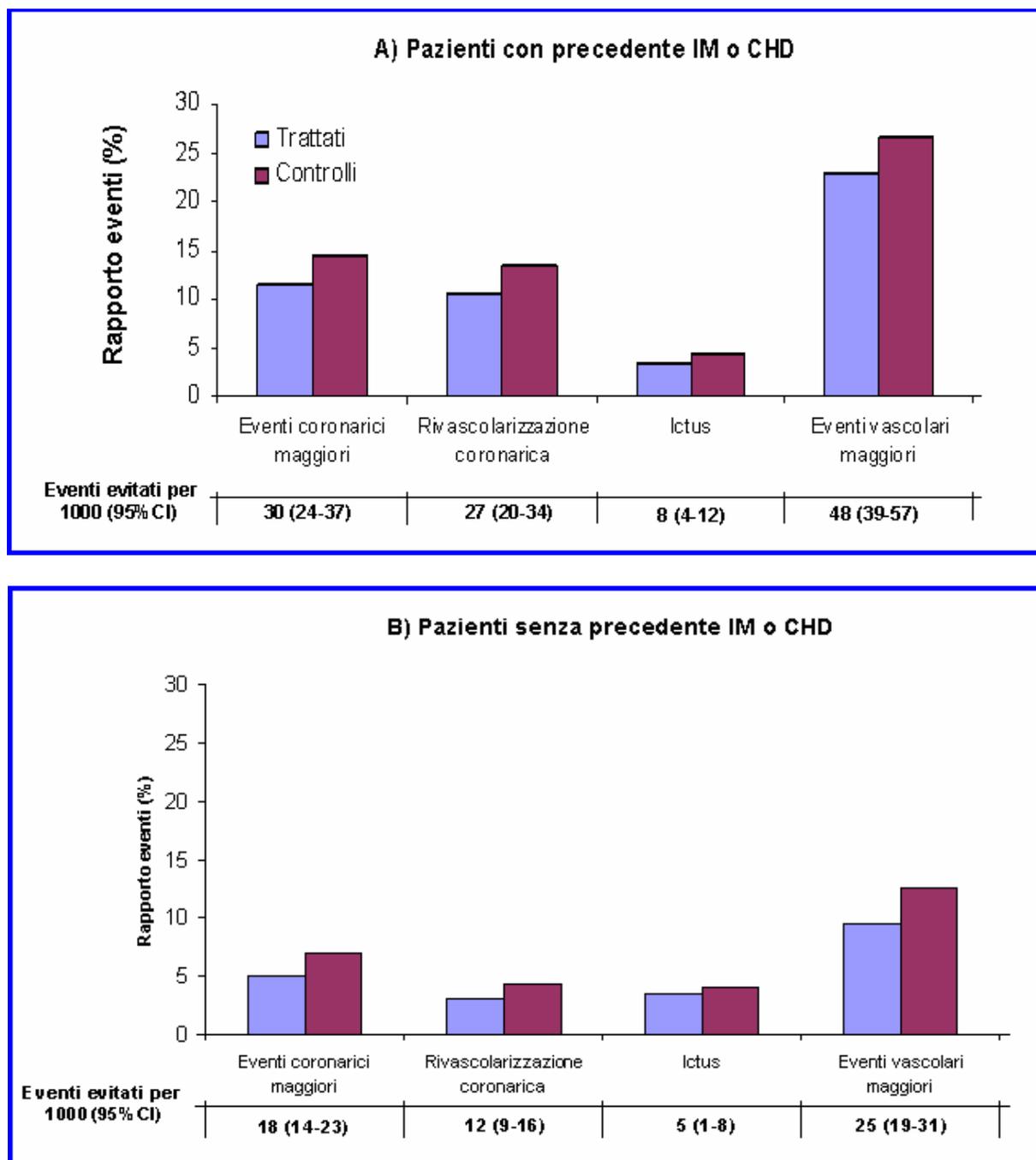
Studio	Durata media	Trattamento	N° pazienti	Caratteristiche dei pazienti	End-point (variazione %)			
					Eventi coronarici maggiori *	Eventi cardiovascolari **	Mortalità totale	Mortalità cardiovascolare
TNT (2004)	4,9 anni	Atorvastatina 10 mg vs Atorvastatina 80 mg	10.001	Pazienti con CHD ¹ stabile	-21%	-22%	+1%	-19%
PROVE IT-TIMI 22 (2004)	24 mesi	Pravastatina 40 mg vs Atorvastatina 80 mg	4.162	Post ACS ²	-16%	-16%	-29%	-27%
A-to-Z (2004)	721 gg	Simvastatina 20 mg vs Simvastatina 40 mg	4.497	Post ACS	-15%	+7%	-20%	-25%
IDEAL (2005)	4,8 anni	Simvastatina 20 mg vs Atorvastatina 80 mg	8.888	Pazienti con CHD stabile	-12%	-19%	-2%	+3%

¹ CHD = Coronary Heart Disease; ² ACS = Acute Coronary Syndrome

* Eventi coronarici maggiori = mortalità coronarica + infarto del miocardio non fatale; ** Eventi cardiovascolari = mortalità coronarica + altri eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione)

Modificata da JACC 2006; 48: 438-45

Figura 2: Benefici osservati dopo 5 anni di trattamento con STATINE e riduzione di 1MMOL/LDL di colesterolo sia in prevenzione secondaria (A) che in prevenzione primaria (B).



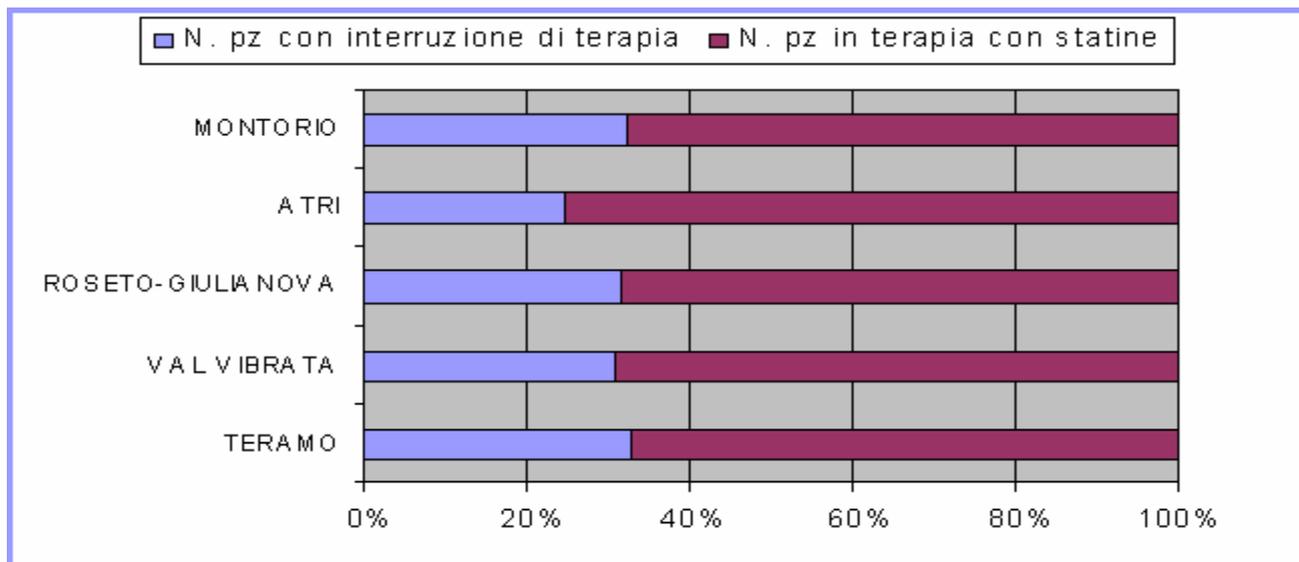
da Lancet 2005; 366: 1267-78

I risultati non hanno bisogno di commenti, per quanto riguarda la equivalenza di efficacia, tanto da generare la regola pratica: ad ogni abbassamento di colesterolo di 1% (ottenuto con non importa quale dose equivalente dell'una o dell'altra molecola) corrisponde una diminuzione del rischio di patologie coronariche (CHD) del 2-3% (6).

Da sottolineare ulteriormente come tutta la letteratura relativa a studi epidemiologici osservazionali (7-8), mirati a documentare la trasferibilità dei risultati delle sperimentazioni controllate, insiste in modo assolutamente concorde sulla importanza non tanto dell'una o dell'altra statina, né del dosaggio prescritto più o meno elevato, ma sulla continuità-regolarità dell'assunzione del farmaco (compliance). Come documentato dalla Tabella 5 che riassume i dati relativi alla ASL di Teramo, perfettamente coerenti con quelli disponibili nella letteratura internazionale (8), è proprio la compliance sul lungo periodo che rappresenta l'aspetto più carente per assicurare la trasferibilità dell'efficacia documentata nei trial nella realtà epidemiologica delle popolazioni "reali".

Tabella 5: Percentuale di pazienti in trattamento discontinuo per Distretto

DISTRETTO	Pazienti in trattamento con statine	Pazienti con interruzione di terapia	% Pazienti con interruzione di terapia
TERAMO	4511	1565	34,69
VAL VIBRATA	3964	1228	30,98
ROSETO GIULIANA	3851	1244	32,30
ATRI	3059	748	24,45
MONTORIO	1381	468	33,89



Dati elaborati dal servizio farmaceutico territoriale ASL Teramo con sistema "DANAE" del CINECA, anno 2006
 CINECA: Consorzio interuniversitario; DANAE: Sistema per la sorveglianza epidemiologica ed economica

IL RUOLO DELLE STATINE NELLA GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ASSOLUTO

L'ultima osservazione sopra riportata sottolinea la priorità di considerare l'uso delle singole classi di farmaci "preventivi" (aspirina, beta bloccanti, antiipertensivi, oltre le statine) come parte di una strategia complessa di lungo periodo mirata a controllare il rischio CV dei diversi individui e delle popolazioni. Tale priorità, da tutti oggi riconosciuta nelle raccomandazioni e nelle linee guida, viene adottata come criterio di riferimento anche nei progetti nazionali sulla utilizzazione della "carta del rischio". In Italia le Carte del Rischio cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Progetto Cuore (9) sono collegate anche al Progetto RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (10). Nella strategia complessiva, che vede i MMG come i veri protagonisti, contano in modo determinante la presa in carico ed il controllo degli stili di vita (dieta, esercizio, situazioni di vita stressanti, fumo), e la partecipazione informata dei pazienti. A livello regionale il collegamento tra i vari progetti ("Cuore" e "Governo clinico") previsti nell'accordo integrativo con la Medicina Generale sarà di fondamentale importanza per la definizione-valutazione del profilo di rischio della popolazione e delle strategie, più opportune e "sostenibili", da adottare.

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE E SOSTENIBILITÀ

La condizione di "sostenibilità" di una politica di prevenzione in condizioni di scarsa disponibilità di risorse per un sistema sanitario nazionale e regionale, non può non essere oggetto di attenta valutazione e riflessione. In base a quanto sopra riportato e in considerazione della imminente commercializzazione della statina equivalente, è del tutto condivisibile la raccomandazione elaborata dal NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2), secondo la quale la simvastatina rappresenta l'alternativa terapeutica più vantaggiosa nel trattamento dell'iperlipidemia, sia in prevenzione primaria che secondaria.

Nella **Tabella 6** viene riportata una proiezione su base annua, a partire dal dato di consumo delle statine a livello regionale nel primo trimestre 2007, delle risorse economiche che si potrebbero liberare ponendo come parametro, per la simvastatina, il passaggio da una quota di mercato del 25% ad una del 60% tenendo conto della riduzione dei prezzi di circa il 45-47% per i prodotti (branded e non branded) con principio attivo simvastatina (fonte:AIFA). Le risorse che si libererebbero a partire dal 1 agosto 2007 corrispondono a circa 3,3 milioni di euro su base annua.

Tabella 6 - Analisi Sul Costo Medio Per Up (Unita' Posologica) Con Statine E Simulazione Del Livello Di Contenimento Della Spesa Derivante Dalla Perdita Del Brevetto Della Simvastatina (G.U N.77 Del 02/04/07)

Principio attivo	Confezione	Dosaggio	DDD	UPC	GTC	UNITA GEN-MAR 2007	UPT	GTT	VALORE SSN GEN-MAR 2007	COSTO PER UP	COSTO PER GT	Market Share (UPT)
ATORVASTATINA	30CPR 10MG	10	10	30	30,00	17.335	520.050	520.050	506.470	0,97	0,97	
ATORVASTATINA	10CPR 10MG	10	10	10	10,00	663	6.630	6.630	6.534	0,99	0,99	
ATORVASTATINA	10CPR RIV 10MG	10	10	10	10,00	539	5.390	5.390	5.285	0,98	0,98	
ATORVASTATINA	10CPR 20MG	20	10	10	20,00	1.162	11.620	23.240	17.822	1,53	0,77	
ATORVASTATINA	10CPR RIV 20MG	20	10	10	20,00	925	9.250	18.500	14.195	1,53	0,77	
ATORVASTATINA	30CPR 20MG	20	10	30	60,00	27.212	816.360	1.632.720	1.255.732	1,54	0,77	
ATORVASTATINA	30CPR 40MG	40	10	30	120,00	3.089	92.670	370.680	142.572	1,54	0,38	
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	28CPR RIV 5MG	5	10	28	14,00	2.057	57.596	28.798	48.858	0,85	1,70	
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	28CPR RIV 10MG	10	10	28	28,00	25.254	707.112	707.112	689.736	0,98	0,98	
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	28CPR RIV 20MG	20	10	28	56,00	2.140	59.920	119.840	88.039	1,47	0,73	
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	28CPR RIV 40MG	40	10	28	112,00	39	1.092	4.368	1.618	1,48	0,37	
PRAVASTATINA SODICA	10CPR 20MG	20	20	10	10,00	15.565	155.650	155.650	181.620	1,17	1,17	
PRAVASTATINA SODICA	10CPR DIV 20MG	20	20	10	10,00	640	6.400	6.400	7.467	1,17	1,17	
PRAVASTATINA SODICA	14CPR DIV 40MG	40	20	14	28,00	958	13.412	26.824	30.803	2,30	1,15	
PRAVASTATINA SODICA	14CPR 40MG	40	20	14	28,00	13.745	192.430	384.860	442.389	2,30	1,15	
FLUVASTATINA SODICA	14CPS 40MG	40	40	14	14,00	1.002	14.028	14.028	11.396	0,81	0,81	
FLUVASTATINA SODICA	28CPR 80MG R.P.	80	40	28	56,00	9.022	252.616	505.232	256.930	1,02	0,51	
LOVASTATINA	20CPR 20MG	20	30	20	13,33	4.603	92.060	61.373	69.954	0,76	1,14	
LOVASTATINA	20CPR 40MG	40	30	20	26,67	2	40	53	31	0,76	0,57	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/10MG PVC/AL/	10	10	30	30,00	574	17.220	17.220	35.221	2,05	2,05	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/10MG	10	10	30	30,00	390	11.700	11.700	23.985	2,05	2,05	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/20MG PTFE/PVC	20	10	30	60,00	1.571	47.130	94.260	113.551	2,41	1,20	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/20MG	20	10	30	60,00	804	24.120	48.240	58.192	2,41	1,21	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/40MG	40	10	30	120,00	247	7.410	29.640	20.606	2,78	0,70	
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	30CPR 10MG/40MG PTFE/PVC	40	10	30	120,00	159	4.770	19.080	13.261	2,78	0,70	
ALTRE STATINE						129.697	3.126.676	4.811.889	4.042.264	1,29	0,84	74,9%
SIMVASTATINA	28CPR RIV 20MG	20	15	28	37,33	28.423	795.844	1.061.125	922.018	1,16	0,87	
SIMVASTATINA	10CPR RIV 20MG	20	15	10	13,33	4.497	44.970	59.960	55.764	1,24	0,93	
SIMVASTATINA	28CPR RIV 40MG	40	15	28	74,67	6.855	191.940	511.840	315.491	1,64	0,62	
SIMVASTATINA	10CPR RIV 40MG	40	15	10	26,67	1.419	14.190	37.840	25.393	1,79	0,67	
SIMVASTATINA						41.194	1.046.944	1.670.765	1.318.666	1,26	0,79	25,1%
TOTALE STATINE						170.891	4.173.620	6.482.654	5.360.930	1,28	0,83	
SIMVASTATINA GENERICA										0,64*		
STATINE: SPESA STIMATA 2007 (1° TRIM x 4)	UP TOTALI 2007 (1° TRIM x 4)	UP TOTALI 2007 (MENSILI)										
€ 21.443.721,62	16.694.480	1.391.207										

*prezzo medio elaborato dai prezzi dei prodotti della lista di trasparenza Regionale (DG8/58 del 15.06.2007)

SIMVASTATINA GENERICA	MARKET SHARE ATTESO	ANNO 2007	ALTRE STATINE			SIMVASTATINA GENERICA			STATINE: SPESA MENSILE 2007 ATTESA
			MARKET SHARE	UP	COSTO MEDIO UP ALTRE STATINE	MARKET SHARE	UP	COSTO MEDIO UP SIMVASTATINA A GENERICA	
	 60,0%								
GEN		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	1,26	1.784.187	
FEB		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	1,26	1.784.187	
MAR		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	1,26	1.784.187	
APR		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	1,26	1.784.187	
MAG		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	0,64	1.567.819	
GIU		74,9%	1.042.225	1,29	25,1%	348.981	0,64	1.567.819	
LUG		74,9%	1.042.014	1,29	25,1%	349.193	0,64	1.567.681	
AGO		40,0%	556.483	1,29	60,0%	834.724	0,64	1.252.086	
SET		40,0%	556.483	1,29	60,0%	834.724	0,64	1.252.086	
OTT		40,0%	556.483	1,29	60,0%	834.724	0,64	1.252.086	
NOV		40,0%	556.483	1,29	60,0%	834.724	0,64	1.252.086	
DIC		40,0%	556.483	1,29	60,0%	834.724	0,64	1.252.086	
								18.100.497	

SCENARI	STATINE: SPESA ATTESA 2007 (€ - milioni)	LIVELLO DI CONTENIMENTO DELLA SPESA NEL 2007 (€ - milioni)
SENZA SIMVASTATINA GENERICA	21.443.722	0,0
CON SIMVASTATINA GENERICA E MARKET SHARE INVARIANTE	19.678.474	1,8
CON SIMVASTATINA GENERICA E OBIETTIVO 50% DI MARKET SHARE	18.327.473	3,1
CON SIMVASTATINA GENERICA E OBIETTIVO 60% DI MARKET SHARE	18.100.497	3,3
CON SIMVASTATINA GENERICA E OBIETTIVO 70% DI MARKET SHARE	17.242.332	4,2
CON SIMVASTATINA GENERICA E OBIETTIVO 80% DI MARKET SHARE	16.699.761	4,7

Elaborazione effettuata con il contributo dell'unita' operativa appropriatezza prescrittiva ASR ABRUZZO

Tabella A: Indicazioni delle STATINE in commercio in Italia

IPERCOLESTEROLEMIA Prevenzione Primaria	SIMVA	PRAVA	ATORVA	ROSUVA	FLUVA	LOVA
Ipercolesterolemia in aggiunta alla dieta	X	X	X	X	X	X
Dislipemia mista	X	X	X	X	X	X
Ipercolesterolemia familiare omozigote	X		X	X		
Ipercolesterolemia familiare eterozigote			X	X		X
Iperlipemia post-trapianto in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo solido.		X				
Prevenzione di eventi Cv in soggetti a rischio elevato*			X			
Riduzione della mortalità e morbilità cv in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a grave e ad alto rischio di un primo evento Cv *		X				
Ipercolesterolemia in pazienti con cardiopatia ischemica per la riduzione del rischio di infarto del miocardio.						X
IPERCOLESTEROLEMIA Prevenzione Secondaria						
Riduzione della mortalità e morbilità Cv in pazienti con livelli normali o elevati di colesterolo e con malattia Cv **	X	X ^{***}				
Riduzione della mortalità e morbilità Cv in pazienti con livelli normali o elevati di colesterolo e/o con diabete mellito **	X					

* (a pagamento se normocolesterolemico e non a rischio)

** (a pagamento se normocolesterolemico);

*** Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto del miocardio o angina pectoris instabile e con livelli normali o aumentati di colesterolo.

Cv = Cardiovascolare

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman. Le Basi Farmacologiche della Terapia. 10° Edizione; Milano, McGraw-Hill, 2003
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal No.94. Statins for the prevention of cardiovascular events. January 2006 www.nice.org.uk
3. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al., Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437–45. Erratum in: JAMA 2005; 294:3092.
4. Christopher P. Cannon, MD, Benjamin A. Steinberg, BA, Sabina A. Murphy, MPH Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trial Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy JACC 2006 Vol. 48, No. 3:438–45
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227–39. Erratum in: Circulation 2004;110:763.
7. Fernie JA et al: Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40% : a cohort study, Eur Heart J 2007;28:154-159.
8. Montanaro N, De Ponti F. et al., Adherence to chronic cardiovascular therapies: persistence over the years and dose coverage. Br J Clin Pharmacol. 2006; 63:3 346-355
9. <http://www.cuore.iss.it>
10. <http://www.agenziafarmaco.it>