

Le nuove "Note" limitative della Commissione Unica del Farmaco

Marco Bobbio

Divisione Universitaria di Cardiologia, Università degli Studi, Torino

Key words:

Carnitine; Hypolipemic drugs; Reimbursement; Ticlopidine.

In Italy the reimbursement of few free-of-charge drugs is limited to subgroups of patients or to one of the approved indications. In February 2001 new rules will become mandatory for Italian physicians. The text of the new rules related to drugs mostly used by cardiologists (levocarnitine, ticlopidine, hypolipemic drugs) is reported.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (1): 35-40)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 14 dicembre 2000; accettato il 19 dicembre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Bobbio

Divisione Universitaria di Cardiologia
Università degli Studi
A.O. San Giovanni
Battista
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
E-mail:
marcobobbio@libero.it

Con l'inizio del 2001 verranno pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale le nuove "Note" che limitano la prescrivibilità dei farmaci di classe A a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Le "Note" diventeranno operative 1 mese dopo la pubblicazione, per dar modo a medici e farmacisti di familiarizzarsi con le nuove norme e per evitare disagi ai pazienti.

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) ha proceduto a una revisione completa di tutte le "Note", introdotte per la prima volta nel 1994 e aggiornate nel 1997, modificandole, adeguandole, aggiornandole e, laddove necessario, abolendo quelle non più attuali: alla fine di questo lungo processo, su 57 "Note" ne sono state eliminate 19. Il lavoro di riscrittura delle "Note" è durato 6 mesi e ha coinvolto in diverse consultazioni la FNOMCeO, Farindustria, organizzazioni di medici di medicina generale e ospedalieri, e associazioni di farmacisti privati e ospedalieri. Lo scopo della revisione è stato quello di adeguare le "Note" all'evolvere delle conoscenze scientifiche, di favorire l'appropriatezza della prescrizione di farmaci rimborsati dal SSN e di ridurre l'aggravio burocratico lamentato per l'applicazione di alcune "Note".

Sono rimaste quelle "Note" che consentono di rimborsare:

- a) una o più patologie ritenute rilevanti tra quelle approvate nella scheda tecnica (vedi "Nota 8" sulla levocarnitina);
- b) il trattamento a un sottogruppo di pazienti, in cui il rapporto rischio/beneficio è maggiormente favorevole (vedi "Nota 9" sulla ticlopidina e "Nota 13" sui farmaci ipolipemizzanti);

c) le indicazioni lecite, al fine di evitare l'uso improprio di un farmaco a carico del SSN (vedi "Nota 12" sull'eritropoietina).

Per rendere trasparenti le decisioni assunte dalla CUF, ogni "Nota" è stata accompagnata da un testo in cui sono riportate le motivazioni ed i criteri applicativi.

Le "Note" che riguardano la cardiologia sono la 8 (levocarnitina), la 9 (ticlopidina) e la 13 (ipolipemizzanti). Per aiutare i colleghi cardiologi a un uso appropriato di queste tre "Note", si è ritenuto utile portare a conoscenza tempestivamente il testo della vecchia versione, quello della nuova "Nota" con le motivazioni e criteri applicativi. Si ricorda che permangono le norme riguardanti la prescrizione dei farmaci soggetti a "Nota" e che dipendono da due leggi approvate dal Parlamento e quindi non di discrezionalità della CUF: i medici di medicina generale devono controfirmare le ricette in cui vengono prescritti i farmaci soggetti a "Nota" e i medici ospedalieri, all'atto della dimissione o della prescrizione durante una visita ambulatoriale, devono "specificare i farmaci e le prestazioni erogabili con onere a carico del SSN" ovvero se sono a totale carico del paziente. Quest'ultima norma è stata introdotta per evitare il contenzioso dei pazienti che pretendono dal proprio medico curante la trascrizione sul ricettario del SSN di uno o più farmaci prescritti in ospedale senza una specificazione sul livello di rimborsabilità.

È cambiato il testo della "Nota 8" ma non il principio che limita la rimborsabilità della levocarnitina soltanto ai pazienti con deficit primario. Non deve essere riportato nel registro USL il dosaggio della carnitina

nel sangue o nel muscolo scheletrico. Nella sezione *Motivazioni e criteri applicativi* vengono riportati i criteri per la diagnosi di carenza primaria e viene inoltre messo in evidenza che il farmaco può essere usato in regime ospedaliero per sopperire alle carenze secondarie che si verificano durante il trattamento dialitico. In queste circostanze è stato dimostrato che la levocarnitina può ridurre, in alcuni pazienti, la posologia dell'eritropoietina.

La "Nota 9" era stata molto criticata perché la ticlopidina poteva essere rimborsata soltanto a coloro che avevano già avuto un'emorragia gastrica indotta da acido acetilsalicilico (ASA). Ora è sufficiente una storia di ulcera gastroduodenale per l'uso della ticlopidina in alternativa all'ASA. Per evitare aggravii burocratici non è più richiesta l'attivazione del registro USL, perché non giustificato da un progetto di valutazione epidemiologica delle intolleranze da ASA.

Le maggiori innovazioni riguardano la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, innanzitutto statine e fibrati, e sono stati presi in considerazione in una sola "Nota" (la 13) e di conseguenza la 14 è stata abolita. I due testi precedenti erano molto prescrittivi, in quanto prevedevano per l'erogazione di questi farmaci a carico del SSN il rispetto di numerosi e specifici criteri, non sempre di facile riscontro. Non era possibile infatti rimborsare una statina a un paziente che avesse una colesterolemia di poco inferiore a quel livello di 290 mg/dl stabilito per legge, che fosse stato adottato e non potesse dimostrare l'eventuale storia familiare di eventi coronarici precoci nei genitori o avesse fratelli e sorelle non disposti a sottoporsi al controllo della colesterolemia.

Attualmente la "Nota" tiene conto non solo del valore della colesterolemia, ma riconosce la valutazione globale del rischio entro cui si deve inserire il trattamento ipolipemizzante. Sono stati individuati due livelli di trattamento: le iperlipemie familiari per le quali sono rimborsabili i fibrati e le statine e le ipercolesterolemie non corrette dalla dieta in soggetti a rischio elevato di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore e in pazienti con cardiopatia ischemica, per i quali è possibile prescrivere solo le statine. Per la valutazione del livello di ipercolesterolemia nella sezione *Motivazioni e criteri applicativi*, si fa riferimento alla carta del rischio coronarico elaborata da alcune società scientifiche europee e pubblicata sull'*European Heart Journal*¹ e a quella elaborata in Italia sulla base dei risultati degli studi GISSI². Entrambe le carte verranno pubblicate sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, che viene inviato gratuitamente a tutti i medici iscritti all'Ordine dei Medici, in modo che i medici dispongano dello strumento necessario per identificare rapidamente il rischio coronarico dei propri pazienti. Il *Progetto nazionale per le linee guida* è in una fase avanzata di elaborazione della carta del rischio primario di malattia coronarica, specifico per la popolazione italiana. Quando il documento sarà disponibile, verrà corretta la "No-

ta" dove fa riferimento alla carta europea e la carta del rischio italiano verrà pubblicata sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci*.

Anche se non è stata mantenuta la distinzione nella rimborsabilità tra le statine, nella sezione *Motivazioni e criteri applicativi* viene fatto rilevare che per la sola pravastatina (in prevenzione primaria) e solo per pravastatina e simvastatina (in prevenzione secondaria) sono disponibili dati consistenti sulla riduzione della mortalità e degli eventi coronarici. I dati ottenuti con i fibrati in ricerche di lunga durata non sono stati ritenuti univocamente soddisfacenti per far rientrare questa categoria di farmaci tra quelli rimborsati per ridurre il rischio coronarico.

Nota 8

Vecchio testo. Classe A limitatamente all'indicazione: carenze primarie di carnitina. Solo confezioni orali da 2 g.

Registro USL. Diagnosi: dosaggio della carnitina nel plasma o nel muscolo scheletrico, da riportare nel registro USL.

Nuovo testo. Classe A limitatamente alla seguente indicazione: carenza primaria di carnitina.

Principio attivo: levocarnitina (solo confezioni orali da 2 g).

Registro USL.

Motivazioni e criteri applicativi. La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 $\mu\text{mol/l}$ nell'infanzia e di 54 $\mu\text{mol/l}$ nell'età adulta³; nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 $\mu\text{mol/l}$ o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali^{4,5}.

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate tre ricerche⁶⁻⁸ (anche se condotte in un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 g e.v. di levocarnitina a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

Nota 9

Vecchio testo. Classe A limitatamente alle indicazioni:

- 1) pazienti a cui sia stato impiantato uno stent coronarico (per la durata di 1 mese);
- 2) pazienti che abbiano manifestazioni correlate ad interferenze da ASA con la ciclossigenasi (orticaria, angioedema, rinite, asma, congiuntivite, edema di Quinke);
- 3) pazienti che abbiano manifestato gastroenterorragie durante il trattamento antiaggregante con ASA;
- 4) pazienti che presentino cerebropatie ischemiche recidivanti durante trattamento con ASA.

Per le indicazioni di cui ai punti 2, 3 e 4 il farmaco è di seconda scelta rispetto all'ASA, limitatamente ai pazienti che necessitino di terapia antiaggregante.

Si ricorda che l'uso della ticlopidina può essere responsabile di fenomeni emorragici oltre che di granulocitopenie. La corretta posologia della ticlopidina come antiaggregante è di 500 mg/die.

Registro USL riportando il numero dell'indicazione.

Nuovo testo. Classe A limitatamente alle seguenti indicazioni:

- in associazione all'ASA per il mese successivo ad angioplastica coronarica con impianto di stent;
- trattamento della trombosi della vena centrale della retina;
- in alternativa all'ASA nei pazienti che devono seguire un trattamento antiaggregante e che hanno avuto:
 - manifestazioni da ipersensibilità all'ASA (orticaria, angioedema, rinite, asma, congiuntivite);
 - recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA;
 - ulcera gastroduodenale.

Principio attivo: ticlopidina.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi. È stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA è più efficace del solo ASA o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristenosi delle angioplastiche coronariche a cui è stato applicato uno stent^{9,10}.

La ticlopidina esercita un'azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell'ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi. Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante^{11,12} rispetto a quella di questo principio attivo e che il rapporto costo-beneficio è decisamente a favore dell'ASA, anche alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee guida internazionali¹³⁻¹⁶, è preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali è indicato un trattamento antiaggregante, riservando la ticlopidina per coloro che, per svariati motivi, non possono assumere l'ASA.

Nota 13

Vecchio testo della "Nota 13". Classe A limitatamente all'indicazione ipercolesterolemie familiari.

Le ipercolesterolemie familiari sono malattie metaboliche, su base genetica, caratterizzate da elevati livelli di colesterolo plasmatico:

- nell'adulto, colesterolo totale ≥ 290 mg/dl e/o colesterolo LDL ≥ 200 mg/dl;
- in età prepubere, colesterolo totale ≥ 250 mg/dl e/o colesterolo LDL ≥ 175 mg/dl.

Tali valori devono essere rilevati a seguito di due determinazioni, dopo aver rigorosamente attuato le specifiche misure igienico-dietetiche (dieta a basso tenore lipidico, in particolare grassi saturi e colesterolo) per almeno 3 mesi ed escluse le forme secondarie. Per la diagnosi deve inoltre essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri aggiuntivi:

- valori di colesterolo totale ≥ 290 mg/dl e/o colesterolo LDL ≥ 200 mg/dl in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli); in età prepubere, rispettivamente ≥ 250 e ≥ 175 mg/dl;
- infarto miocardico e/o evento vascolare maggiore in altri distretti, nel paziente o in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli), prima dei 55 anni nell'uomo e dei 60 anni nella donna;
- xantomatosi tendinea;
- documentazione di alterazioni recettoriali su base genetica.

L'indicazione è estesa, limitatamente alla pravastatina e alla simvastatina, a pazienti che iniziano la terapia prima dei 75 anni con documentato pregresso infarto miocardico o pregresso intervento di rivascolarizzazione miocardica (intervento di bypass o angioplastica coronarica), in presenza di valori di colesterolemia totale > 210 mg/dl o di colesterolemia LDL > 130 mg/dl riscontrati dopo almeno 3 mesi di dieta. Si segnala che la riduzione del rischio globale è legata anche alla riduzione di altri fattori di rischio coronarico (fumo, ipertensione, sedentarietà, dieta, ecc.) e sembra legata all'entità della riduzione della colesterolemia, pertanto l'adesione alla dieta va rafforzata costantemente anche dopo l'inizio della terapia farmacologica.

Vecchio testo della "Nota 14". Classe A limitatamente all'indicazione iperlipidemie familiari.

Le iperlipidemie familiari sono malattie metaboliche, su base genetica, caratterizzate dopo digiuno di almeno 12 ore, da elevati livelli di trigliceridi plasmatici (≥ 250 mg/dl), isolati o associati a elevati livelli di colesterolo LDL (≥ 175 mg/dl). Tali valori devono essere rilevati a seguito di due determinazioni, dopo aver rigorosamente attuato le specifiche misure igienico-dietetiche per almeno 3 mesi ed escluso le forme secondarie. Per la diagnosi deve, inoltre, essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri aggiuntivi:

- presenza dell'iperlipidemia in almeno un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli);

- infarto miocardico e/o evento vascolare maggiore in altri distretti, nel paziente o in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli), prima dei 55 anni nell'uomo e dei 60 anni nella donna;
- xantomatosi eruttiva;
- pancreatiti recidivanti in pazienti iperlipemici che iniziano la terapia prima dei 75 anni.

Nuovo testo della "Nota 13". Classe A limitatamente alle seguenti indicazioni:

- dislipidemie familiari.

Principi attivi: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato;

- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:
 - in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore;
 - in pazienti con cardiopatia ischemica.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica): atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina.

Motivazioni e criteri applicativi. La cardiopatia ischemica è una patologia multifattoriale e pertanto la prevenzione primaria e secondaria non può limitarsi al trattamento dell'ipercolesterolemia, né deve essere intrapresa sulla base di un valore soglia decisionale, valido per tutti gli individui, a prescindere dalla storia clinica e dalla presenza di altri fattori di rischio coronarico. Infatti i fattori di rischio hanno un ruolo combinato nell'aumentare le probabilità che un individuo ha di incorrere in un evento cardiovascolare. Le principali linee guida internazionali si sono ormai uniformate a questo concetto, proponendo che il giudizio sul trattamento dell'ipercolesterolemia sia conseguente a una valutazione complessiva del paziente a rischio di cardiopatia ischemica. Alcune propongono una valutazione del numero di fattori di rischio coesistenti (metodo semplice, di facile comprensione e applicazione, ma poco accurato perché non distingue diversi livelli di gravità di uno stesso fattore di rischio) e altre propongono di stimare il rischio sulla base delle gravità di alcuni fattori di rischio, utilizzando apposite tavole per il calcolo del rischio coronarico tenendo conto di varie classi di età, vari livelli di pressione arteriosa, di colesterolemia, l'abitudine al fumo e la presenza di diabete mellito.

Per quanto riguarda la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, è necessario distinguere tre livelli di trattamento:

- dislipidemie familiari;
- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:
 - a) in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore;
 - b) pazienti con cardiopatia ischemica.

- Dislipidemie familiari. Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda del-

la malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla fisiopatologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di apolipoproteina B100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati a cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore. Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di sei fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio > 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio coronarico elaborata da alcune società scientifiche europee¹. Sulla base delle linee guida prodotte dalle società scientifiche europee i soggetti con rischio:

- < 20% e colesterolemia totale < 190 mg/dl devono ricevere consigli dietetici e sulle abitudini di vita ed essere ricontrollati dopo 5 anni;

- ≥ 20%, colesterolemia totale < 190 mg/dl e colesterolemia LDL < 115 mg/dl devono ricevere consigli sulle abitudini di vita ed essere sottoposti a controlli annuali;

- ≥ 20%, colesterolemia totale ≥ 190 mg/dl e/o colesterolemia LDL ≥ 115 mg/dl devono ricevere consigli sulle abitudini di vita e iniziare un trattamento farmacologico.

Solo per due molecole (lovastatina non in commercio in Italia e pravastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio WOSCOPS¹⁷ 6595 uomini di età compresa tra 45 e 65 anni con colesterolemia totale media pari a 272 ± 22 mg/dl e colesterolemia LDL media di 192 ± 17 mg/dl sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo per quasi 5 anni. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dal 4.1 al 3.2% ($p = 0.051$; riduzione assoluta del rischio-RAR 0.9%; numero necessario da trattare-NNT 111), dell'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale dal 7.9 al 5.5%

($p < 0.001$; RAR 2.4%; NNT 42) e di interventi di rivascularizzazione miocardica dal 2.5 all'1.7% ($p = 0.009$; RAR 0.8%; NNT 125).

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in pazienti con cardiopatia ischemica. I pazienti con cardiopatia ischemica vengono considerati ipercolesterolemici quando, dopo adeguato intervento dietetico, abbiano:
 - colesterolemia LDL > 100 mg/dl se ad elevato rischio di infarto;
 - colesterolemia LDL > 130 mg/dl se a basso rischio di infarto.

Nel caso di pazienti che abbiano già avuto un infarto miocardico, la gravità del rischio di un secondo evento viene definita dalla presenza di più fattori quali l'età avanzata, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $< 40\%$), la presenza di ischemia (angina postinfartuale o ischemia alla prova da sforzo), di aritmie ventricolari (battiti ectopici ventricolari > 10 /ora oppure aritmie ventricolari ripetitive o sostenute) o la presenza di fattori di rischio preesistenti (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia totale, bassi valori di colesterolemia HDL, claudicatio intermittens) e può essere stimata utilizzando la carta del rischio postinfartuale elaborata sulla base dei dati di mortalità ricavati su oltre 10 000 pazienti italiani sopravvissuti a un infarto miocardico². Nel caso in cui il laboratorio non fornisca il valore della colesterolemia LDL, se la trigliceridemia è < 400 mg/dl, per calcolare la colesterolemia LDL si può adottare la formula di Friedewald: colesterolemia LDL = colesterolemia totale - colesterolemia HDL - (trigliceridemia/5).

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio 4S¹⁸ 4444 pazienti con cardiopatia coronarica e colesterolemia tra 210 e 310 mg/dl sono stati trattati con simvastatina (il 63% con 20 mg e il 37% con 40 mg). Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dall'11.5 all'8.2% ($p = 0.0003$; RAR 3.5%; NNT 29) e di interventi di rivascularizzazione miocardica dal 17.2 all'11.3% ($p = 0.0001$; RAR 5.9%; NNT 17). Nello studio CARE¹⁹ 4159 pazienti con colesterolemia < 240 mg/dl sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità cardiaca dal 5.7 al 4.6% ($p = 0.10$; RAR 1.1%; NNT 91) e una riduzione degli interventi di rivascularizzazione dal 18.8 al 14.1% ($p < 0.001$; RAR 4.7%; NNT 21). Infine nello studio LIPID²⁰ 9014 pazienti con colesterolemia tra 155 e 271 mg/dl sono stati trattati per 6.1 anni con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità totale dal 14.1 all'11.0% ($p < 0.001$; RAR 3.1%; NNT 32) e una riduzione degli interventi di rivascularizzazione dal 15.7 al 13.0% ($p < 0.001$; RAR 2.7%; NNT 37).

I fibrati non sono inclusi tra i farmaci rimborsabili per i pazienti con ipercolesterolemia in quanto i risultati delle ricerche sono contraddittori. In una prima ricerca di prevenzione primaria con gemfibrozil²¹ era stata riscontrata una riduzione degli eventi cardiovascolari, ma un lieve aumento della mortalità. Successivamente²² con lo stesso principio attivo è stata dimostrata, in pazienti di sesso maschile con precedente infarto miocardico, una riduzione di eventi cardiovascolari, ma non della mortalità totale. Più recentemente, con il bezafibrato²³ è stata riscontrata una riduzione della trigliceridemia e un aumento della colesterolemia HDL, senza alcuna riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari. In nessuna linea guida viene fatto riferimento all'uso dei fibrati, né vi sono finora dati sufficienti per giustificare un trattamento farmacologico prescritto per ridurre la trigliceridemia o per aumentare i bassi valori di colesterolemia HDL, se non in caso di diagnosi di ipertrigliceridemia familiare, di dislipidemia mista o di diabete mellito.

Riassunto

Con l'inizio del 2001 diventeranno operative le nuove "Note" della Commissione Unica del Farmaco che limitano la rimborsabilità di alcuni farmaci di classe A a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale. Nell'articolo viene riportato il testo delle nuove "Note" riguardanti i farmaci più frequentemente usati dai cardiologi e le motivazioni che ne hanno determinato la stesura: levocarnitina (Nota 8), ticlopidina (Nota 9), farmaci ipolipemizzanti (Nota 13).

Parole chiave: Carnitina; Farmaci ipolipemizzanti; Rimborsabilità; Ticlopidina.

Bibliografia

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
2. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, et al. La carta del rischio post-IMA: risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. G Ital Cardiol 1998; 28: 416-33.
3. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28: 297-301.
4. Pons R, De Vivo C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Child Neurol 1995; 10 (Suppl 2): S8-S24.
5. Famularo G, Matricardi F, Nucera E, et al. Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 119-61.
6. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. Kidney Int Suppl 1999; 69: S93-S106.
7. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; 26: 757-64.

8. Caruso U. Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999; 27: 498-506.
9. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
10. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
11. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
12. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
13. Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998; 114 (Suppl 5): S439-S769.
14. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114 (Suppl): S611-S633.
15. Lees KR, Bath PM, Naylor AR. Secondary prevention of transient ischemic attack and stroke. *West J Med* 2000; 173: 254-8.
16. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1303-9.
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
18. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
20. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
21. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
23. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-7.