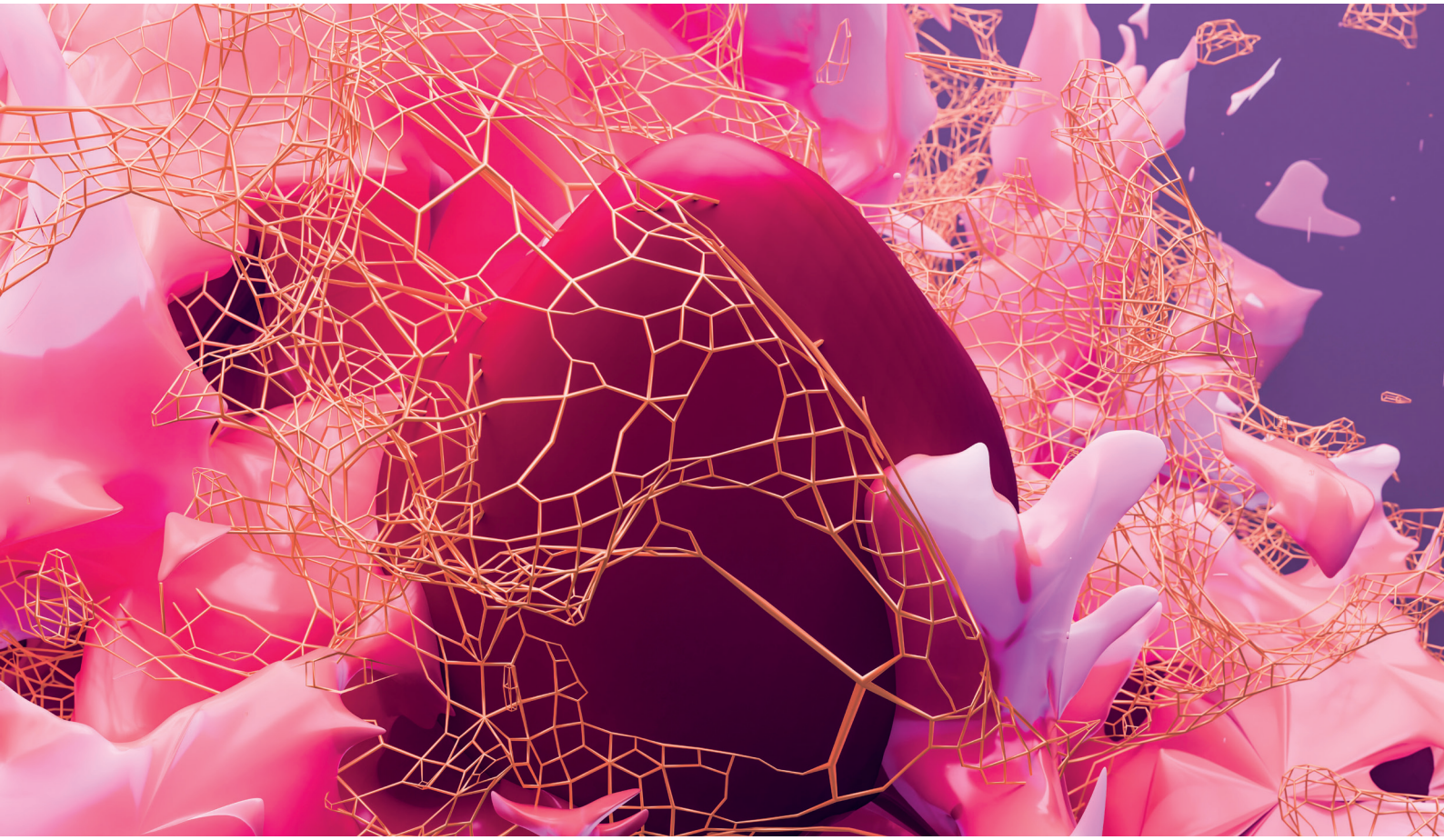
Trends of Medicine



ATORVASTATINA: RIDUZIONE DEL C-LDL, PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE E PERSONALIZZAZIONE TERAPEUTICA

Trends of Medicine
VOLUME III - N. 8 – 2026
Registrazione del Tribunale di Milano n. 87 del 21 giugno 2024
Direttore Responsabile: Anna Riccardi
Copyright © 2026 MADISON SRL

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore. La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciononostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze, e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle dell'Autore/degli Autori.
L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto o nei Fogli Illustrativi dei farmaci, integratori o dispositivi medici menzionati a cui il lettore deve fare riferimento.

Editore: Madison Srl, Via G. Strambio 6, Milano
Consulenza editoriale: Dr.ssa Luisa Frevola
Progetto grafico e impaginazione: Valeria Fontana

Chiuso in redazione nel mese di giugno 2026
Stampato nel mese di luglio 2026 da M51 Srl

INDICE

PAG 3 INTRODUZIONE
- **Il ruolo delle statine nella prevenzione del rischio cardiovascolare**

PAG 5 ATORVASTATINA: PROFILO FARMACOLOGICO E CARATTERISTICHE DISTINTIVE
- **Atorvastatina: riduzione del C-LDL e degli eventi cardiovascolari**
- **Lipofilia, emivita, metabolismo epatico e vie di eliminazione**
- **Minima escrezione renale di atorvastatina: significato clinico**

PAG 13 ATORVASTATINA: PER QUALI PAZIENTI
- **Atorvastatina nell'ipercolesterolemia e nella prevenzione della malattia cardiovascolare**
- **Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata o a rischio cardiovascolare alto/molto alto, con necessità di una marcata riduzione di C-LDL**
- **Pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa non in dialisi, nei quali è rilevante il profilo di minima escrezione renale e l'assenza di aggiustamento posologico**

PAG 15 PROFILO DI TOLLERABILITÀ MUSCOLARE DELL'ATORVASTATINA
- **Quadro generale e definizioni di sintomi muscolari associati alle statine (SAMS)**
- **Fattori predisponenti e incidenza dei SAMS**
- **Evidenze con atorvastatina**

PAG 17 ATORVASTATINA NEL PANORAMA DELLE STATINE AD ALTA INTENSITÀ: FOCUS VERSO ROSUVASTATINA, OPPORTUNITÀ E SFIDE
- **Efficacia**
- **Farmacocinetica**
- **Tollerabilità**

PAG 21 ASSOCIAZIONE CON EZETIMIBE: STRATEGIA DI OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA
- **Razionale dell'associazione**
- **Evidenze disponibili con l'associazione atorvastatina/ezetimibe**

PAG 26 BIBLIOGRAFIA

Introduzione

Il ruolo delle statine nella prevenzione del rischio cardiovascolare

Nel contesto della prevenzione cardiovascolare (CV), la riduzione del colesterolo legato alle proteine di bassa densità LDL (C-LDL) rappresenta una strategia terapeutica fondamentale, poiché l'entità dell'abbassamento dei livelli di C-LDL è direttamente correlata alla riduzione del rischio di eventi CV[1-4]. In questo scenario, le statine costituiscono ancor'oggi il trattamento di prima linea per la prevenzione delle complicanze CV nei soggetti a rischio aumentato e nei pazienti con malattia CV aterosclerotica conclamata[1-4]. Tale categoria di farmaci agisce principalmente attraverso l'inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), molecola chiave nella sintesi epatica del colesterolo; la riduzione della sua sintesi intracellulare induce un aumento dell'espressione dei recettori epatici per le LDL, favorendo la clearance delle particelle LDL circolanti e determinando una riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL[5]. Questo meccanismo costituisce il razionale biologico alla base dell'efficacia delle statine nella prevenzione CV, sia primaria sia secondaria[1,3]. All'interno di questa classe farmacologica, atorvastatina occupa una posizione di particolare rilievo per l'ampiezza e la solidità delle evidenze cliniche disponibili, che ne documentano l'efficacia nella riduzione del C-LDL e nella prevenzione degli eventi CV. Atorvastatina presenta caratteristiche farmacologiche peculiari che ne supportano l'impiego in un'ampia varietà di pazienti, consentendo una personalizzazione della terapia in funzione del rischio CV individuale, degli obiettivi di C-LDL raccomandati e delle comorbilità[2,3,4,6]. In particolare, atorvastatina ai dosaggi di 40-80 mg/die, insieme a rosuvastatina, rientra tra le statine ad alta intensità **(Tabella 1)**. Tali regimi sono definiti dalle principali linee guida internazionali come trattamenti in grado di determinare una riduzione media del C-LDL pari o superiore al 50% rispetto ai valori basali, confermando la possibilità di ottenere riduzioni marcate del C-LDL nei pazienti che necessitano di un approccio ipolipemizzante più intensivo[2,3,4,6].

Tabella 1. Dosaggio delle statine e classificazione dell'intensità secondo le linee guida ACC/AHA. *Mod. da Tabella 1 di ref. 7*

Statina	Dosaggio a bassa intensità (Riduzione C-LDL <30%)	Dosaggio a intensità moderata (Riduzione C-LDL da 30% a <50%)	Dosaggio ad alta intensità (Riduzione C-LDL ≥50%)
Atorvastatina	NA	10-20 mg	40-80 mg
Fluvastatina	20-40 mg	40 mg 2x/die; XL 80 mg	NA
Lovastatina	20 mg	40-80 mg	NA
Pitavastatina	NA	1-4 mg	NA
Pravastatina	10-20 mg	40-80 mg	NA
Rosuvastatina	NA	5-10 mg	20-40 mg
Simvastatina	10 mg	20-40 mg	NA

I dosaggi indicati si riferiscono alla dose totale giornaliera; eventuali eccezioni sono segnalate. ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Assocation; C-LDL, colesterolo legato alle proteine di bassa densità LDL; XL, Extended Release, formulazione a rilascio prolungato; NA, non applicabile

Atorvastatina: profilo farmacologico e caratteristiche distintive

Atorvastatina: riduzione del C-LDL e degli eventi cardiovascolari

La malattia CV ha un'origine multifattoriale ed è influenzata da diversi fattori di rischio, tra cui età, sesso, familiarità, fumo, obesità, dislipidemia, ipertensione e diabete. Tra questi elementi, il colesterolo svolge un ruolo centrale nella formazione della placca aterosclerotica[7]. Nell'organismo, il colesterolo viene trasportato nel plasma sotto forma di lipoproteine, principalmente LDL, ma anche lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). **Il C-LDL rappresenta la quota prevalente del colesterolo sierico totale ed è considerato la principale lipoproteina aterogena**; per questo motivo costituisce il target primario delle strategie terapeutiche ipocolesterolemizzanti[7]. Una metanalisi del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* ha dimostrato che per ogni riduzione di 1,0 mmol/L di C-LDL si osserva una riduzione di circa il 22% degli eventi vascolari maggiori[8]. In tale prospettiva, una molecola come atorvastatina, capace di ottenere riduzioni ampie e riproducibili sia di C-LDL sia degli eventi cardiovascolari, rappresenta un supporto terapeutico fondamentale.

Nella malattia CV, il colesterolo LDL svolge un ruolo centrale nella formazione della placca aterosclerotica

L'efficacia di atorvastatina come agente ipolipemizzante è stata documentata in numerosi studi randomizzati e controllati già ai dosaggi compresi tra 10 e 40 mg/die. Nello studio **CURVES**, condotto in pazienti con ipercolesterolemia e disegnato per confrontare diverse statine, atorvastatina 10, 20 e 40 mg ha determinato riduzioni medie del C-LDL rispettivamente pari a circa il 38%, 46% e 51%, risultando più efficace rispetto a dosi milligrammo-equivalenti di altre statine[9]. Questi risultati sono coerenti con evidenze successive, tra cui lo studio **NASDAC**, che ha valutato efficacia e sicurezza di atorvastatina a dosi di 10, 20, 40 e 80 mg, confermando il profilo di efficacia dose-dipendente del farmaco[10]. Anche dati più recenti hanno confermato una maggiore riduzione del C-LDL con atorvastatina 20 mg rispetto a 10 mg in pazienti ad alto rischio cardiovascolare[11].

L'efficacia di atorvastatina come agente ipolipemizzante è stata documentata in numerosi studi randomizzati e controllati

Oltre all'effetto ipolipemizzante, atorvastatina ha dimostrato in studi randomizzati e controllati di ridurre gli eventi cardiovascolari in popolazioni clinicamente rilevanti. Nello studio **ASCOT-LLA**, condotto in 10.305 pazienti ipertesi senza precedente cardiopatia coronarica ma con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, atorvastatina 10 mg/die, rispetto a placebo, ha ridotto significativamente l'endpoint primario (infarto miocardico non fatale e morte coronarica) di circa il 36% **(Figura 1)**[12].

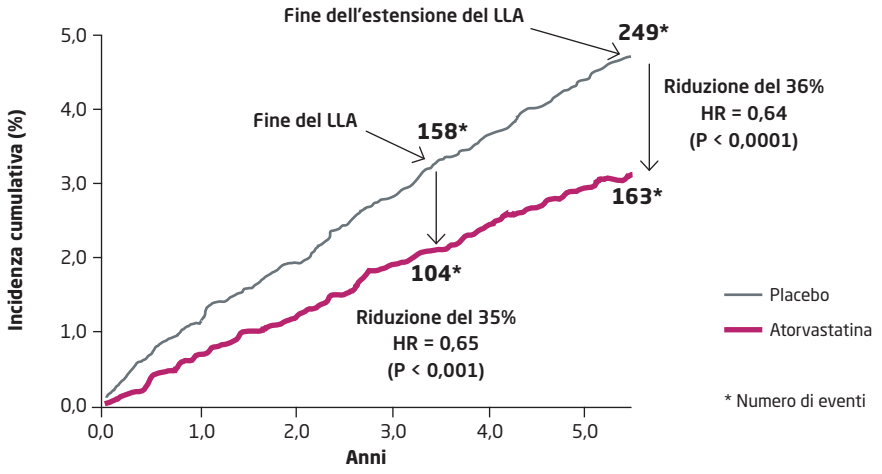


Figura 1. Incidenza cumulativa dell'endpoint primario costituito da infarto miocardico non fatale e malattia coronarica fatale. LLA, Lipid Lowering Arm. *Mod. da Fig. 3A di ref. 12*

Lo studio CARDS, su pazienti con DMT2, ha mostrato che atorvastatina 10 mg/die riduce il rischio relativo di eventi CV maggiori del 37%

Lo studio CARDS, multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo **condotto su** 2.838 **pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2)** senza storia pregressa di patologia CV e con almeno un fattore di rischio, **ha mostrato che atorvastatina 10 mg/die riduce il rischio relativo di eventi CV maggiori del 37%**, di rivascolarizzazione coronarica del 31%, di ictus del 48% e di decesso del 27% in modo statisticamente significativo rispetto a placebo, senza differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi fra i due gruppi di trattamento[13].

Nel contesto della prevenzione secondaria, lo studio **GREACE** ha valutato una strategia di trattamento strutturata con atorvastatina in pazienti con cardiopatia coronarica. Atorvastatina, titolata da 10 a 80 mg/die con dose media di 24 mg/die, ha determinato una riduzione del colesterolo totale del 36%, del C-LDL del 46%, dei trigliceridi del 31% e del colesterolo non-HDL del 44%, consentendo il raggiungimento dei target lipidici nella maggior parte dei pazienti. Lo studio ha inoltre mostrato che una gestione orientata al raggiungimento del target lipidico si associa a una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto alla terapia abituale[14]. Risultati coerenti sono stati osservati nello studio **ALLIANCE**, trial randomizzato condotto in pazienti con coronaropatia, nel quale una strategia terapeutica con atorvastatina, titolata da 10 a 80 mg/die con dose media di circa 40,5 mg/die, è stata confrontata con la gestione abituale. Il braccio trattato con atorvastatina ha ottenuto livelli finali di C-LDL significativamente inferiori rispetto alla *usual care*. Questo miglior controllo lipidico si è associato a una riduzione significativa dell'endpoint composito

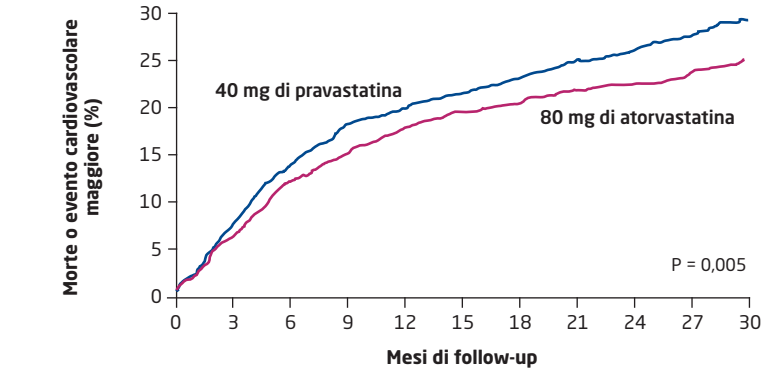
cardiovascolare primario e, in particolare, a una riduzione del 47% dell'infarto miocardico non fatale[15]. Inoltre, la collocazione di atorvastatina tra le statine ad alta intensità ai dosaggi di 40-80 mg/die si fonda su evidenze di efficacia ipolipemizzante dose-dipendente. I dati dello studio **CURVES** hanno mostrato che atorvastatina 40 mg è in grado di determinare una riduzione del C-LDL di circa il 51%, compatibile con la soglia di riduzione prevista per le statine ad alta intensità[9]. Analogamente, nello studio **STELLAR**, atorvastatina si è confermata tra le statine a maggiore potenza ipolipemizzante, insieme a rosuvastatina[16].

Atorvastatina, negli studi CURVES e STELLAR, si è confermata tra le statine a maggiore potenza ipolipemizzante

Alle evidenze sui valori lipidici si aggiungono studi che hanno valutato l'impatto di atorvastatina su parametri aterosclerotici e outcome cardiovascolari. **Nel trial REVERSAL, la terapia intensiva con atorvastatina 80 mg ha mostrato un effetto favorevole sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica, valutata mediante ecografia intravascolare**[17]. Inoltre, studi di outcome come **MIRACL, PROVE IT-TIMI 22 (Figura 2) e TNT** hanno confermato il beneficio della strategia intensiva con atorvastatina 80 mg nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio, rispettivamente nella fase precoce dopo sindrome coronarica acuta, dopo sindrome coronarica acuta recente e nella coronaropatia stabile[18-20].

Un beneficio clinico è stato osservato anche nei pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio: nello studio **SPARCL**, atorvastatina 80 mg/die ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di ictus e di ulteriori eventi cardiovascolari[21].

In studi focalizzati prevalentemente su endpoint renali, gli studi **PLANET I** e **PLANET II**, condotti rispettivamente **in pazienti diabetici e non diabetici con proteinuria e ipercolesterolemia**, atorvastatina 80 mg/die e rosuvastatina 10 o 40 mg/die hanno prodotto una comparabile e importante riduzione del colesterolo; tuttavia, atorvastatina 80 mg/die si è dimostrata superiore a rosuvastatina 10 o 40 mg/die in ter-



No. a rischio						
Pravastatina	2.063	1.688	1.536	1.423	810	138
Atorvastatina	2.099	1.736	1.591	1.485	842	133

Figura 2. Stime di Kaplan-Meier dell'incidenza dell'endpoint primario costituito da morte per qualsiasi causa o da un evento cardiovascolare maggiore. Il trattamento intensivo con atorvastatina 80 mg, rispetto al trattamento moderato con pravastatina 40 mg, ha ridotto del 16% il rischio relativo (hazard ratio) di morte per qualsiasi causa o di un evento cardiovascolare maggiore. *Mod. da Fig. 2 di ref. 19*

Negli studi PLANET I e PLANET II in pazienti diabetici e non diabetici con proteinuria e ipercolesterolemia, atorvastatina ha mostrato un'effetto più favorevole sulla proteinuria rispetto a rosuvastatina

mini di profilo renale, mostrando un effetto più favorevole sulla proteinuria. Tale risultato suggerisce che, in queste popolazioni, **il beneficio osservato con atorvastatina non sia riconducibile esclusivamente all'efficacia ipolipemizzante, ma possa riflettere differenze specifiche sul piano della protezione renale**[22, 23]. È inoltre importante sottolineare che atorvastatina (come evidenziato anche dallo studio GREACE), al pari

Tabella 2. Principali studi clinici con atorvastatina

Studio	Popolazione/setting	Regime
NASDAC (Jones 2005)[10]	Pazienti con dislipidemia/ipercolesterolemia	Atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg/die
ASCOT-LLA (Sever 2003[24]; Sever 2008[12])	Pazienti ipertesi senza precedente cardiopatia coronarica, con fattori di rischio CV aggiuntivi	Atorvastatina 10 mg/die
CARDS (Colhoun 2004)[13]	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza precedente patologia CV e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo	Atorvastatina 10 mg/die
GREACE (Athyros 2002)[14]	Pazienti con coronaropatia in prevenzione secondaria	Atorvastatina titolata da 10 a 80 mg/die; dose media circa 24 mg/die
ALLIANCE (Koren 2004)[25]	Pazienti con coronaropatia	Atorvastatina titolata da 10 a 80 mg/die; dose media circa 40,5 mg/die
MIRACL (Schwartz 2001)[18]	Pazienti con sindrome coronarica acuta recente	Atorvastatina 80 mg/die
PROVE IT-TIMI 22 (Cannon 2004)[19]	Pazienti con sindrome coronarica acuta recente	Atorvastatina 80 mg/die
TNT (LaRosa 2005)[20]	Pazienti con coronaropatia stabile	Atorvastatina 80 mg/die
SPARCL (Amarenco 2006)[21]	Pazienti con ictus o TIA recente, senza coronaropatia nota	Atorvastatina 80 mg/die
REVERSAL (Nissen 2004)[17]	Pazienti con coronaropatia valutata mediante ecografia intravascolare	Atorvastatina 80 mg/die
ARMYDA (Pasceri 2004)[26]	Pazienti con angina stabile sottoposti a PCI elettiva	Atorvastatina 40 mg/die per 7 giorni prima della procedura
ARMYDA-ACS (Patti 2007)[27]	Pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST sottoposti a strategia invasiva precoce	Atorvastatina 80 mg prima della procedura, seguita da 40 mg/die
PLANET I (de Zeeuw 2015[22], Izerda 2019[23])	Pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2, proteinuria e ipercolesterolemia	Atorvastatina 80 mg/die
PLANET II (de Zeeuw 2015[22], Izerda 2019[23])	Pazienti non diabetici con proteinuria e ipercolesterolemia	Atorvastatina 80 mg/die

TIA (Transient Ischemic Attack): episodio transitorio di ischemia cerebrale; PCI (Percutaneous Coronary Intervention): procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea.

delle statine più potenti, dimostra una marcata capacità di ridurre i livelli di trigliceridi, soprattutto ad alte dosi e nei pazienti con trigliceridi elevati, nei quali il rischio assoluto risulta maggiore[2,14].
La Tabella 2 riassume i principali studi clinici che hanno valutato l'efficacia di atorvastatina nella riduzione degli eventi CV maggiori o di endpoint compositi assimilabili.

Atorvastatina, come evidenziato anche dallo studio GREACE, dimostra una marcata capacità di ridurre i livelli di trigliceridi

Confronto	Endpoint/eventi ridotti
Valutazione comparativa dei diversi dosaggi di atorvastatina	Riduzione dose-dipendente del C-LDL; conferma del profilo di efficacia e sicurezza di atorvastatina ai diversi dosaggi.
Placebo	Riduzione significativa dell'endpoint primario costituito da infarto miocardico non fatale e morte coronarica.
Placebo	Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, della rivascolarizzazione coronarica, dell'ictus e della mortalità rispetto a placebo.
Usual care	Riduzione del colesterolo totale, del C-LDL, dei trigliceridi e del colesterolo non-HDL; riduzione degli eventi coronarici ricorrenti, della mortalità e dell'ictus.
Usual care	Riduzione significativa dell'endpoint composito cardiovascolare primario e riduzione dell'infarto miocardico non fatale.
Placebo	Riduzione degli eventi ischemici ricorrenti nella fase precoce dopo sindrome coronarica acuta.
Pravastatina 40 mg/die	Riduzione dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione oltre 30 giorni e ictus.
Atorvastatina 10 mg/die	Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ad atorvastatina 10 mg.
Placebo	Riduzione dell'ictus fatale o non fatale e degli eventi cardiovascolari maggiori.
Pravastatina 40 mg/die	Effetto favorevole sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica.
Placebo	Riduzione del danno miocardico periprocedurale, valutato mediante marcatori di necrosi miocardica.
Placebo	Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori a breve termine nel contesto peri-procedurale.
Rosuvastatina 10 o 40 mg/die	Effetto favorevole sulla proteinuria rispetto a rosuvastatina; studio centrato prevalentemente su endpoint renali.
Rosuvastatina 10 o 40 mg/die	Effetto favorevole sulla proteinuria rispetto a rosuvastatina; studio centrato prevalentemente su endpoint renali.

Lipofilia, emivita, metabolismo epatico e vie di eliminazione

Atorvastatina è una statina lipofila e, rispetto alle statine idrofile, attraversa più facilmente le membrane cellulari, con una conseguente distribuzione più ampia anche nei tessuti extraepatici[28]. Dopo somministrazione orale, atorvastatina viene assorbita rapidamente e raggiunge il picco plasmatico entro 1-2 ore[29]. Atorvastatina presenta una biodisponibilità pari a circa il 12-14%, a causa di un esteso metabolismo di primo passaggio intestinale ed epatico. Tuttavia, considerando anche il contributo dei metaboliti farmacologicamente attivi, **la disponibilità sistemica complessiva dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è più elevata, pari a circa il 30%**[1,29]. Atorvastatina è soggetta a un esteso metabolismo epatico, prevalentemente mediato dal CYP3A4. Nell'uomo, l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore; tuttavia, l'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è più lunga, pari a circa 20-30 ore, per effetto della presenza di metaboliti attivi. Questa persistenza dell'attività farmacologica supporta la possibilità di somministrare atorvastatina una volta al giorno[29].

Minima escrezione renale di atorvastatina: significato clinico

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale è importante selezionare la terapia statinica tenendo conto del grado di compromissione della funzione renale. In questi pazienti, infatti, un'aumentata esposizione sistemica al farmaco potrebbe favorire eventi tossici e ciò può accadere soprattutto per le statine maggiormente dipendenti dall'eliminazione renale[30]. In questo contesto, atorvastatina presenta caratteristiche farmacocinetiche particolarmente favorevoli, poiché è caratterizzata da una minima eliminazione renale[29]. **L'insufficienza renale**, pertanto, **non influenza in modo clinicamente rilevante le concentrazioni plasmatiche né gli effetti ipolipemizzanti di atorvastatina** e dei suoi metaboliti attivi; di conseguenza, **nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) non è generalmente necessario un aggiustamento della dose**[29].

Nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) non è generalmente necessario un aggiustamento della dose di atorvastatina

Atorvastatina si è dimostrata efficace nel ridurre gli eventi CV nei pazienti con CKD[31]. Nello studio **CARDS**, atorvastatina 10 mg è stata valutata in pazienti con diabete tipo 2. Un'analisi dedicata agli outcome renali e cardiovascolari ha mostrato che atorvastatina riduceva gli eventi CV sia nei pazienti con funzione renale conservata sia in quelli con moderata riduzione dell'eGFR, con un beneficio assoluto elevato nei soggetti con compromissione renale. Questo dato è utile perché supporta l'efficacia cardiovascolare di atorvastatina in un fenotipo molto frequente nella CKD, cioè il paziente diabetico con rischio nefro-cardio-metabolico aumentato[32]. Un'analisi post-hoc dello studio **GREACE** ha mostrato che la funzione renale tende a ridursi nel tempo e che il trattamento con atorvastatina la migliora significativamente, contribuendo così a compensare un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare[33]. Nell'analisi del **TNT** dedicata ai pazienti con coronaropatia e CKD, la

terapia intensiva con atorvastatina 80 mg ha determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ad atorvastatina 10 mg[34]. Più in generale, il trial **SHARP** e le successive metanalisi sui pazienti con CKD hanno confermato che il trattamento ipolipemizzante riduce il rischio aterosclerotico nei pazienti non dializzati, mentre il beneficio tende ad attenuarsi nei pazienti già in dialisi, rendendo ancora più rilevante un intervento precoce[35,36]. Inoltre, come già ricordato, in studi focalizzati prevalentemente su endpoint renali – trial **PLANET I** e **PLANET II** – atorvastatina 80 mg/die ha mostrato un effetto più favorevole sulla proteinuria rispetto a rosuvastatina 10 o 40 mg/die, suggerendo un possibile effetto nefroprotettivo[22]. Pertanto, **atorvastatina**, alla luce della minima dipendenza dall'eliminazione renale e quindi all'assenza di necessità di aggiustamento posologico, delle evidenze di efficacia CV in popolazioni con CKD e possibile nefroprotezione, **rappresenta una scelta particolarmente utile nel trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con CKD**[29].

Atorvastatina rappresenta una scelta particolarmente utile nel trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con CKD

Atorvastatina: per quali pazienti

Atorvastatina nell'ipercolesterolemia e nella prevenzione della malattia cardiovascolare

Atorvastatina è indicata in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B e trigliceridi in adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore ai 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia combinata (mista) (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche risulti inadeguata[29]. Atorvastatina è anche indicata per ridurre il C-totale e C-LDL in adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili[29].
Atorvastatina è inoltre indicata nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti considerati ad alto rischio di un primo evento cardiovascolare in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio[29].

Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata o a rischio cardiovascolare alto/molto alto, con necessità di una marcata riduzione di C-LDL

Atorvastatina trova una collocazione di utilizzo particolarmente solida nei pazienti con malattia CV aterosclerotica documentata e, più in generale, nei soggetti a rischio CV alto o molto alto nei quali sia necessario ottenere una riduzione marcata del C-LDL. Le LG ESC/EAS raccomandano infatti, in queste categorie di pazienti, una riduzione di C-LDL di almeno il 50% rispetto al basale, associata al raggiungimento di target sempre più stringenti in funzione del rischio CV globale; in questo contesto, atorvastatina ai dosaggi di 40-80 mg rientra tra le statine ad alta intensità più utilizzate nella pratica clinica[1-3]. Il razionale è sostenuto dall'evidenza che un abbassamento più intenso di C-LDL si associa a una ulteriore riduzione degli eventi CV maggiori, come dimostrato dalle metanalisi della *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*[2,8].

Pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa non in dialisi, nei quali è rilevante il profilo di minima escrezione renale e l'assenza di aggiustamento posologico

Atorvastatina rappresenta una scelta particolarmente valida anche nei pazienti con CKD moderata-severa non in dialisi. La CKD è infatti considerata dalle LG un potente amplificatore del rischio CV, tanto che i documenti della task force *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2024 raccomandano il trattamento con statina o statina/ezetimibe negli adulti di età ≥50 anni con eGFR <60 mL/min/1,73 m² non sottoposti a dialisi o trapianto. In parallelo, le LG ESC/EAS collocano i pazienti con CKD stadio 3 o superiore in categorie di rischio CV elevato o molto elevato, rendendo appropriata una strategia di riduzione intensiva di C-LDL[4,37]. Dal punto di vista farmacologico, atorvastatina presenta un profilo particolarmente interessante in questo setting perché la compromissione renale non modifica le concentrazioni plasmatiche del farmaco né l'effetto ipolipemizzante; di conseguenza, non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale[29]. Questo aspetto è particolarmente rilevante nella pratica clinica, dove la semplicità prescrittiva costituisce un vantaggio concreto nei pazienti pluripatologici e in politerapia.

Profilo di tollerabilità muscolare dell'atorvastatina

Quadro generale e definizioni di sintomi muscolari associati alle statine (SAMS)

L'intolleranza muscolare associata alle statine comprende un ampio spettro di segni e sintomi riferiti dai pazienti durante il trattamento e rappresenta la causa più frequente di intolleranza e sospensione della terapia statinica[38].

Dal punto di vista clinico, i sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) includono mialgia, crampi, rigidità, dolorabilità o debolezza muscolare. Nella maggior parte dei casi i sintomi si presentano in assenza di incremento significativo della creatinchinasi (CK), oppure con aumenti lievi e aspecifici. La miopatia clinicamente rilevante, definita dalla presenza di sintomi muscolari associati a incremento marcato della CK (>10 volte il limite superiore della norma), è rara, come anche la rabdomiolisi che rappresenta la condizione più grave dello spettro, caratterizzata da danno muscolare severo, CK molto elevata, mioglobinuria e possibile insufficienza renale acuta **(Tabella 3)**[39,40].

I sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) includono mialgia, crampi, rigidità, dolorabilità o debolezza muscolare

Tabella 3. Definizione dei sintomi muscolari associati alle statine e prevalenza stimata secondo la *National Lipid Association Statin Muscle Symptom Taskforce* (2014). *Mod. da Tab. 1 di ref. 40*

Condizione	Definizione/Caratteristiche cliniche
Mialgia	Disagio muscolare non spiegato, spesso descritto come sintomi 'simil-influenzali', con CK normale. Spettro sintomatologico: dolori muscolari, indolenzimento, rigidità, dolorabilità, crampi muscolari (durante o subito dopo esercizio, non notturni).
Miopatia	Debolezza muscolare non attribuibile al dolore; non necessariamente associata ad aumento della CK.
Miosite	Infiammazione muscolare documentata tramite biopsia del muscolo scheletrico e/o risonanza magnetica.
Miopatia con mionecrosi	Aumento degli enzimi muscolari (CK) rispetto al basale o al limite superiore di normalità (ULN), aggiustato per età, sesso ed etnia: • Lieve: > 3× • Moderata: ≥ 10× • Severa: ≥ 50×
Rabdomiolisi clinica	Mionecrosi con mioglobinuria e/o danno renale acuto (incremento della creatinina ≥ 0,5 mg/dL).

Fattori predisponenti e incidenza dei SAMS

Tra i principali fattori di rischio rientrano età avanzata, sesso femminile, etnia, interazioni farmacologiche, comorbidità e carenza di vitamina D

Il meccanismo alla base dei SAMS non è stato ancora completamente chiarito. La suscettibilità individuale alla miopatia indotta da statine sembra derivare da una complessa interazione tra fattori clinici, farmacologici e genetici. Questi elementi possono agire singolarmente o in combinazione, aumentando la predisposizione al danno muscolare. **Tra i principali fattori di rischio rientrano età avanzata, sesso femminile, etnia, interazioni farmacologiche** in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche delle statine, **comorbidità e carenza di vitamina D**[41]. La prevalenza dei SAMS varia considerevolmente in funzione della popolazione studiata e delle definizioni applicate. Gli studi randomizzati controllati (RCT) riportano generalmente tassi di incidenza, pari a circa il 5%, di sintomi muscolari direttamente attribuibili all'uso di statine, mentre gli studi osservazionali e i dati di registro indicano percentuali molto più elevate, comprese tra il 10% e il 20% o anche superiori[39]. Nel complesso, pur non potendo escludere un potenziale ruolo causale diretto delle statine, le evidenze disponibili sottolineano come i SAMS rappresentino una condizione multifattoriale, nella quale il rischio di tossicità muscolare risulta particolarmente aumentato in presenza di interazioni farmacologiche, politerapie e associazioni ipolipemizzanti che possono incrementare l'esposizione sistemica alla statina. Una corretta valutazione dei fattori predisponenti e delle possibili interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche è pertanto essenziale per ottimizzare la gestione terapeutica e ridurre il rischio di eventi muscolari[29,42].

Evidenze con atorvastatina

La comparsa di sintomi muscolari non dovrebbe portare automaticamente alla sospensione definitiva della terapia, ma a una valutazione strutturata di causalità con rimodulazione della dose, associazione con ezetimibe e/o possibilità di rechallenge

Un'analisi comparativa di sicurezza condotta su 49 studi clinici ha riportato una frequenza di mialgia correlata al trattamento pari all'1,5% con atorvastatina 80 mg, rispetto all'1,4% con atorvastatina 10 mg e allo 0,7% con placebo, senza casi di rabdomiolisi nei gruppi analizzati[43]. Negli studi clinici sono stati osservati livelli elevati di CK oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altre statine[29]. Nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina sono stati osservati livelli di CK oltre 10 volte il limite superiore della norma[29]. Lo studio **StatinWISE** ha mostrato che, in pazienti che avevano precedentemente sospeso o stavano considerando di sospendere le statine per sintomi muscolari, atorvastatina 20 mg/die non ha determinato un aumento significativo della frequenza o della severità dei sintomi muscolari rispetto al placebo[42]. I regimi più intensivi con statine hanno mostrato un rischio relativo di sviluppare sintomi muscolari lievemente superiore rispetto ai regimi meno intensivi, anche se tale rischio è contenuto e gli incrementi clinicamente rilevanti di CK sono rari[44]. Pertanto, **la comparsa di sintomi muscolari** durante atorvastatina 40-80 mg **non dovrebbe portare automaticamente alla sospensione definitiva della terapia**, ma a **una valutazione strutturata di causalità con rimodulazione della dose, associazione con ezetimibe e/o possibilità** di *rechallenge* (ripresa controllata della terapia dopo una sospensione)[40].

Atorvastatina nel panorama delle statine ad alta intensità: focus verso rosuvastatina, opportunità e sfide

Efficacia

La scelta della statina più appropriata rappresenta un tema di rilevante interesse clinico: atorvastatina e rosuvastatina sono statine ad alta intensità

Nel contesto della prevenzione primaria, ma soprattutto in quella secondaria, la scelta della statina più appropriata rappresenta un tema di rilevante interesse clinico, soprattutto per ottenere un controllo ottimale e personalizzato dei livelli di C-LDL e un beneficio concreto sugli esiti CV maggiori.

Un recente studio multicentrico, randomizzato, in aperto su 4.400 pazienti con malattia coronarica, ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità (con follow-up mediano di 3 anni) di atorvastatina e rosuvastatina, entrambe statine ad alta intensità[45]. Il trattamento con rosuvastatina rispetto a quello con atorvastatina è stato associato ad una maggiore riduzione dei livelli medi di C-LDL (1,7 vs 1,8 mmol/L, corrispondenti a 65,7 mg/dL vs 69,6 mg/dL) e a una percentuale più elevata di pazienti in grado di raggiungere concentrazioni di C-LDL <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) (62,9% vs 54,6%) **(Figura 3)**[45]. Tuttavia, tale risultato non

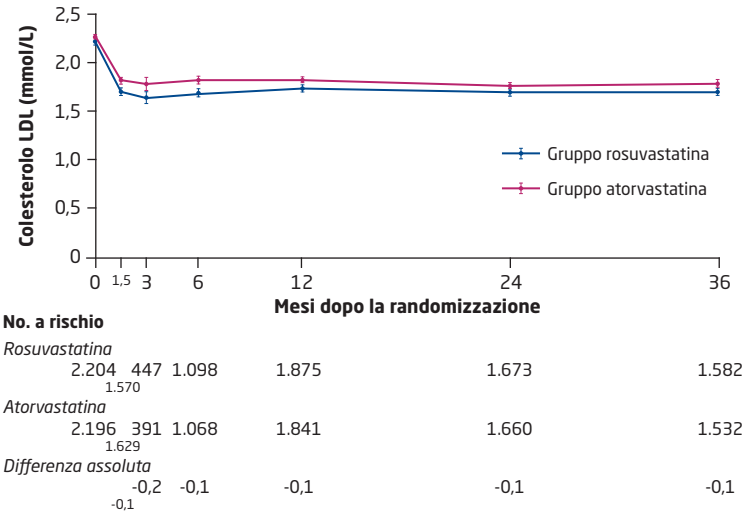


Figura 3. Valori medi seriali del colesterolo LDL nel tempo nei partecipanti assegnati a rosuvastatina o atorvastatina. Le barre di errore indicano gli intervalli di confidenza al 95%. La differenza assoluta (mmol/L) nei livelli di colesterolo LDL tra i due gruppi è riportata sotto il grafico. Tutte le differenze sono risultate significative (P < 0,001). *Mod. da ref. 45*

ha determinato un ulteriore beneficio sull'*endpoint* primario dello studio (composito di tutte le cause di morte, infarto miocardico, ictus o rivascolarizzazione coronarica), in quanto l'efficacia delle due statine su questo parametro si è dimostrata analoga **(Figura 4)**[45].

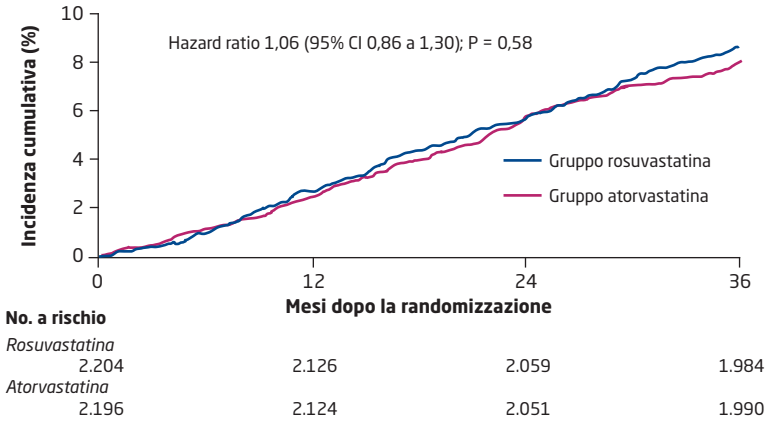


Figura 4. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier (tempo all'evento) per l'endpoint primario (morte per qualsiasi causa, infarto miocardico, ictus o qualsiasi rivascolarizzazione coronarica) negli adulti assegnati a rosuvastatina o atorvastatina. *Mod. da ref. 45*

In una metanalisi di 13 RCT **condotta in pazienti con scompenso cardiaco, atorvastatina ha mostrato risultati più favorevoli rispetto a rosuvastatina su mortalità cardiovascolare, ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause**[30].

Farmacocinetica

Nei pazienti con insufficienza renale, con rosuvastatina può rendersi necessario un aggiustamento posologico

Rosuvastatina è una statina idrofila e non subisce un metabolismo significativo mediato dal CYP3A4[46]. Inoltre, mentre atorvastatina, essendo lipofila, è in grado di attraversare le membrane cellulari per diffusione passiva ed è quindi ampiamente distribuita in diversi tessuti, rosuvastatina necessita di un meccanismo di assorbimento mediato da trasportatori attivi e, di conseguenza, possiede una capacità più limitata di esercitare effetti aggiuntivi alla riduzione del colesterolo (effetti pleiotropici) nei tessuti extraepatici[45]. Un'ulteriore differenza farmacocinetica tra atorvastatina e rosuvastatina riguarda la via di eliminazione: **rosuvastatina presenta una quota di eliminazione renale sensibilmente maggiore**, mentre atorvastatina è eliminata prevalentemente per via biliare. Questa differenza assume rilievo clinico **nei pazienti con insufficienza renale**, nei quali **per rosuvastatina può rendersi necessario un aggiustamento posologico**, a differenza di quanto avviene con atorvastatina[29,46].

Tollerabilità

Secondo il database aggregato di sicurezza dei trial placebo-controllati di atorvastatina (17 studi; 16.066 pazienti complessivi), il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha interrotto il trattamento per eventi avversi rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo[29]. La tollerabilità nei pazienti >70 anni trattati con le dosi raccomandate sono simili a quelle osservate nella popolazione in generale[29]. Nello studio **REVERSAL**, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico su 502 pazienti con aterosclerosi coronarica, atorvastatina 80 mg ha mostrato un profilo di tollerabilità sovrapponibile a quello di pravastatina 40 mg[17]. Risultati analoghi sono stati registrati nello studio **MIRACLE**[18] condotto in 3.086 soggetti con sindrome coronarica acuta. Una *pooled analysis* di 49 studi clinici su 14.236 pazienti trattati per 52 settimane ha fornito ulteriori rassicurazioni sull'uso di alte dosi di atorvastatina. L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento con atorvastatina (a 10 mg e 80 mg) è stata analoga a quella del placebo. Eventi avversi gravi sono stati riportati raramente e quasi mai hanno portato alla sospensione della dose[43].

Per quanto riguarda rosuvastatina, nello studio **JUPITER**, condotto su 17.802 soggetti sani, l'interruzione del farmaco a causa di eventi avversi è stata analoga a quella del placebo (6,6% vs 6,2%)[46].

In **un confronto diretto tra atorvastatina e rosuvastatina, quest'ultima è stata associata a un rischio significativamente più elevato di diabete mellito di nuova insorgenza e di cataratta che hanno necessitato, rispettivamente, di trattamento antidiabetico e di intervento chirurgico** (Figura 5)[45].

In un confronto diretto, rosuvastatina è stata associata a un rischio significativamente più elevato di diabete mellito di nuova insorgenza che ha richiesto trattamento e di cataratta che ha richiesto chirurgia

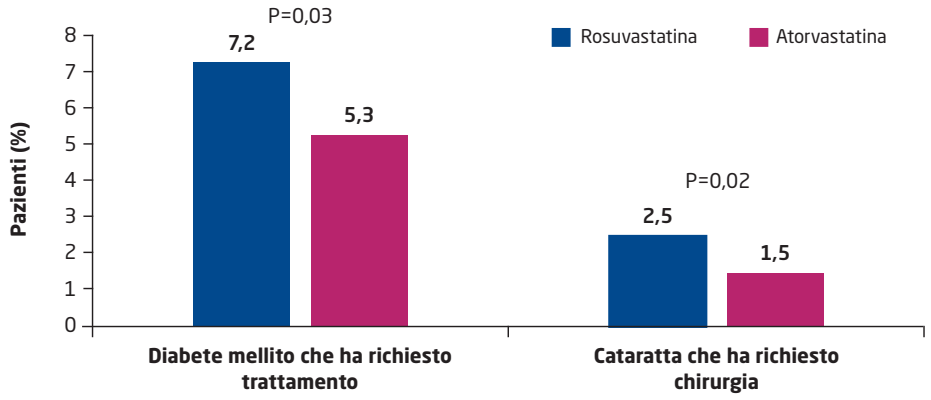


Figura 5. Confronto dell'incidenza, nei gruppi di trattamento rosuvastatina e atorvastatina, di diabete mellito di nuova insorgenza che ha richiesto trattamento e chirurgia della cataratta.
Elaborazione da testo di ref. 45

Rosuvastatina richiede particolare cautela nei pazienti con compromissione renale. L'impiego di dosi elevate, soprattutto 40 mg, è stato associato alla comparsa di proteinuria e, nei dati post-marketing, a una maggiore frequenza di eventi renali gravi. Di conseguenza, rosuvastatina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 mL/min) e la dose da 40 mg è controindicata anche nei soggetti con compromissione renale moderata[46]. In questo contesto, atorvastatina rappresenta un'opzione preferibile nei pazienti con CKD, poiché la sua minima escrezione renale consente l'impiego senza necessità di aggiustamenti posologici[1,30]. Nello studio **PLANET 1**, condotto in pazienti con diabete di tipo 1 o 2 e proteinuria già trattati con ACE-inibitori, sartani o entrambi, atorvastatina 80 mg ha mostrato una migliore preservazione della funzione renale rispetto a rosuvastatina 10 mg e 40 mg. Dopo 52 settimane, l'eGFR è rimasto sostanzialmente stabile nel gruppo atorvastatina, mentre si è ridotto significativamente nei gruppi rosuvastatina[22]. La **Tabella 4** mostra le massime dosi raccomandate di statina in pazienti adulti con CDK a seconda dei valori di eGFR.

Tabella 4. Dosi massime raccomandate di statine in pazienti adulti con malattia renale cronica in base al tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR). *Mod. da ref. 30*

Statina	eGFR mL/min/1,73 m²				
	60-89	45-59	30-44	15-29	<15
Atorvastatina					
Lovastatina				20	20
Pitavastatina		2	2	2	2
Pravastatina		10	10	10	10
Rosuvastatina				10	10
Simvastatina				10	10
Fluvastatina					
Simvastatina/ezetimibe		20/10	20/10	20/10	20/10

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose

Dossaggio massimo (mg)

Associazione con ezetimibe: strategia di ottimizzazione terapeutica

Razionale dell'associazione

La combinazione tra una statina ed ezetimibe rappresenta un'opzione terapeutica concreta per coloro che non raggiungono gli obiettivi di C-LDL con la monoterapia a base di statine e per i soggetti che tendono a manifestare gli eventi avversi di tali farmaci[47]. Le statine, inibendo l'HMG-CoA reduttasi, riducono la produzione epatica di C-LDL, fino al 50-60% se usate ad alte dosi; si osserva però anche una risposta ridotta ad esse, probabilmente dovuta a una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali[47]. La necessità clinica di un diverso approccio terapeutico è evidente anche nella pratica italiana, come dimostrato da studi recenti. Nel registro prospettico **BRING-UP**, in prevenzione secondaria, solo il 32,6% dei pazienti risultava a *target* per C-LDL <55 mg/dL[48,49]. Pertanto, quando gli obiettivi di C-LDL non vengono raggiunti con la statina alla dose massima tollerata, le LG ESC raccomandano di aggiungere una terapia non statinica dal comprovato beneficio CV, come ezetimibe[2,3].

La combinazione tra una statina ed ezetimibe rappresenta un'opzione terapeutica per coloro che non raggiungono gli obiettivi di C-LDL con la monoterapia a base di statine e per i soggetti che tendono a manifestare gli eventi avversi di tali farmaci

Ezetimibe inibisce l'assorbimento del colesterolo interagendo con il trasportatore di steroli Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). L'effetto del farmaco consiste non solo nell'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo mediata da NPC1L1, ma sembra coinvolgere anche NPC1L1 epatico. Nell'uomo, dove NPC1L1 è espresso sia nell'intestino sia nel fegato, la duplice inibizione di questo trasportatore può favorire una maggiore escrezione del colesterolo endogeno: a livello epatico aumenta la secrezione biliare di colesterolo, mentre a livello intestinale ne riduce il riassorbimento, facilitandone l'eliminazione fecale[50].

La combinazione di ezetimibe e statina, agendo su meccanismi differenti, può superare alcuni dei limiti della monoterapia con statine[47]. Inoltre poiché gli effetti collaterali delle statine potrebbero incrementare con la dose, il ricorso alla terapia combinata nell'ambito di una strategia volta a ridurne il dosaggio può rappresentare un approccio interessante, in particolare per i pazienti che non tollerano dosi elevate di statine o sono soggetti a miopatia indotta dalla loro assunzione[47].

A conferma del razionale utilizzo della combinazione, **una metanalisi su 5.080 pazienti con ipercolesterolemia ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe consente a un maggior numero di pazienti di raggiungere il *target* terapeutico**[51]. Risultati molto interessanti emergono anche da uno studio recente sugli *outcome* cardiovascolari maggiori in pazienti affetti da diabete (21.458 in prevenzione primaria e 10.094 in prevenzione secondaria). La terapia con una combinazione di statina ed ezetimibe è associata a un minor

Nei soggetti diabetici, la terapia di combinazione è associata a un minor rischio di eventi cardiovascolari e a un minor numero di effetti indesiderati rispetto alla monoterapia con statina

rischio di eventi cardiovascolari e a un minor numero di effetti indesiderati rispetto alla monoterapia con statina nei soggetti diabetici[52].

Questi risultati contribuiscono alle crescenti evidenze a supporto dell'uso della combinazione statina/ezetimibe nell'ambito di strategie personalizzate di gestione della dislipidemia, in particolare per i pazienti che necessitano di un'efficace riduzione del C-LDL, ma non tollerano una terapia con statine ad alta intensità[53].

Evidenze disponibili con l'associazione atorvastatina/ezetimibe

L'associazione atorvastatina/ezetimibe si configura come una strategia terapeutica efficace per intensificare la riduzione del C-LDL, risultando particolarmente utile nei pazienti ad alto rischio CV non a target con statina in monoterapia e nei soggetti che non tollerano regimi statinici ad alta intensità.

In pazienti con ipercolesterolemia primaria, la co-somministrazione di ezetimibe 10 mg e atorvastatina a dosaggi compresi tra 10 e 80 mg/die ha determinato riduzioni del C-LDL pari a circa il 50-60%[54]. **Nei pazienti con ipercolesterolemia severa e alto rischio cardiovascolare, l'aggiunta di ezetimibe ad atorvastatina si è dimostrata più efficace del semplice raddoppio della dose di atorvastatina fino a 80 mg/die, sia in termini di riduzione del C-LDL sia di raggiungimento del target terapeutico**[55]. Risultati coerenti sono stati osservati anche in pazienti a rischio coronarico moderatamente alto non a target con atorvastatina 20 mg: l'aggiunta di ezetimibe ha prodotto una riduzione del C-LDL significativamente maggiore rispetto al raddoppio di atorvastatina a 40 mg, pari al 31% vs 11%, e ha consentito a un numero più elevato di pazienti di raggiungere l'obiettivo terapeutico, 84% vs 49%[56]. Nei pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio di malattia coronarica, la combinazione atorvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg è risultata superiore ad atorvastatina 80 mg per il raggiungimento di target più stringenti, con C-LDL <70 mg/dL raggiunto nel 74% dei pazienti rispetto al 32% trattato con monoterapia ad alta dose[57]. Un ampio trial condotto su 1.547 soggetti ipercolesterolemici ad alto rischio cardiovascolare ha confermato che l'aggiunta di ezetimibe ad atorvastatina 10 o 20 mg determina miglioramenti lipidici superiori rispetto al raddoppio della dose di atorvastatina o al passaggio a rosuvastatina, con una maggiore probabilità di raggiungere gli obiettivi di C-LDL[58]. Un elemento particolarmente rilevante riguarda gli endpoint di imaging coronarico: nel trial **PRECISE-IVUS**, condotto in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, atorvastatina più ezetimibe ha ridotto il C-LDL in misura maggiore rispetto ad atorvastatina in monoterapia, raggiungendo valori medi di 63,2 mg/dL vs 73,3 mg/dL[59]. Nello stesso studio, **la terapia combinata è stata associata a una regressione significativamente più marcata della placca coronarica rispetto alla monoterapia**[59].

Nello studio PRECISE-IVUS, la terapia combinata è stata associata a una regressione significativamente più marcata della placca coronarica rispetto alla monoterapia

Sul piano degli outcome cardiovascolari, in una recente analisi su soggetti con ictus ischemico ricorrente, l'associazione atorvastatina/ezetimibe ha ridotto significativamente l'incidenza dell'evento rispetto ai comparatori, con HR 0,73, mentre rosuvastatina, anche in associazione a ezetimibe, non ha mostrato una differenza significativa[60].

Nota 13 AIFA e linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie

Nota 13 AIFA: Farmaci prescrivibili a carico del SSN nelle dislipidemie

La Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) disciplina la prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di alcuni farmaci ipolipemizzanti, tra cui atorvastatina ed ezetimibe, nei pazienti con ipercolesterolemia.

In particolare, la prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati nella Nota. La rimborsabilità del trattamento è definita in base alla stratificazione del rischio cardiovascolare individuale, nonché da patologie specifiche **(Tabella I)**.

Tabella I. Alcuni farmaci prescrivibili a carico del SSN secondo la Nota 13 AIFA. *Mod. da ref. 61*

Pazienti*	Target terapeutico C-LDL	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
Rischio medio: SCORE 2-3%	<130 mg/dL	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina****
Rischio moderato: SCORE 4-5%	<115 mg/dL	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina****	—
Rischio alto: SCORE >5% e <10%	<100 mg/dL	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina**** Preferenzialmente **atorvastatina** se necessaria riduzione del colesterolo LDL >50%	Rosuvastatina; **ezetimibe + statina** in associazione estemporanea o precostituita**
Rischio molto alto: SCORE ≥10%	<70 mg/dL e riduzione ≥50%	**Atorvastatina**§, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina ** Rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	**Ezetimibe + statina** in associazione estemporanea o precostituita**
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)^		Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina**, rosuvastatina**	**Ezetimibe + statina** in associazione estemporanea o precostituita**
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA		Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina****	Rosuvastatina, PUFA-N3, **ezetimibe + statina** in associazione estemporanea o precostituita**
DISBETALIPOPROTEINEMIA^		Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, **atorvastatina**, fibrati**	Rosuvastatina, **ezetimibe + statina** in associazione estemporanea o precostituita**
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA MODERATA E GRAVE per livelli di C-LDL = 130 mg/dL		Simvastatina + ezetimibe	Altre statine a minima escrezione renale

* Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita. La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >1 00 mg/dL.

** Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).

^ Nell'ipercolesterolemia familiare monogenica (FH) e nella disbetalipoproteinemia il trattamento di 3° livello prevede l'aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari.

Le statine rappresentano il trattamento di primo livello, con atorvastatina tra le opzioni previste. Nei pazienti in cui sia necessaria una riduzione più marcata del colesterolo LDL (>50%) atorvastatina è da preferirsi alle altre statine. Rosuvastatina può rappresentare un'opzione terapeutica di primo livello nei pazienti a rischio molto alto solo se essi abbiano manifestato effetti collaterali severi entro i primi 6 mesi di trattamento con altre statine. Ezetimibe è indicata nei pazienti intolleranti alle statine oppure in associazione alla terapia statinica quando il trattamento di primo livello non consente il raggiungimento del target lipidico previsto[61] **(Tabella I)**.

La Nota 13 richiama, inoltre, il principio di sostenibilità prescrittiva, raccomandando, all'interno di ciascuna classe farmacologica, la scelta dell'opzione terapeutica a minor costo, purché coerente con appropriatezza clinica ed efficacia[61]. Questo principio assume particolare rilievo nell'ambito delle terapie ipolipemizzanti croniche, che interessano un'elevata quota di pazienti e comportano un impatto rilevante sulla spesa del Servizio Sanitario Nazionale. In tale prospettiva, le evidenze riportate dalle linee guida ESC/EAS confermano che l'impiego di statine rappresenta una strategia ampiamente costo-efficace nella prevenzione cardiovascolare[2]. Anche l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica consente di ottenere un'ulteriore riduzione di C-LDL e del rischio cardiovascolare con un favorevole profilo di costo-efficacia[2].

I target di C-LDL e la stratificazione del rischio cardiovascolare: la Nota 13 AIFA e l'aggiornamento delle linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie del 2025

Rispetto alla Nota 13 di AIFA, le più recenti raccomandazioni ESC/EAS 2025 sulle dislipidemie (*Focused Update* 2025 delle Linee Guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie) propongono una stratificazione del rischio CV basata su SCORE2 e SCORE2-OP, indici che considerano il rischio a 10 anni di eventi CV fatali e non fatali (SCORE2 per pazienti tra 40 e 69 anni; SCORE2-OP per pazienti ≥70 anni fino a 89 anni). Inoltre considerano target di C-LDL più stringenti. Ne consegue una maggiore attenzione verso un'intensificazione precoce della terapia ipolipemizzante nei casi in cui le modifiche dello stile di vita o la monoterapia non permettano di raggiungere i target di C-LDL, ricorrendo anche alla combinazione di statina ed ezetimibe[3,61] **(Tabella II)**.

In particolare, la Nota 13 prevede la rimborsabilità di atorvastatina (nonché di simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina) a partire da pazienti a rischio medio (SCORE 2-3%) se, dopo modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi, i valori di C-LDL restano ancora ≥130 mg/dL. Invece l'aggiornamento 2025 delle linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie raccomanda di considerare la terapia farmacologica (dopo interventi senza esito sullo stile di vita) già nei pazienti a rischio basso con livelli di C-LDL da 116 a <190 mg/dl, nonché per i pazienti a rischio moderato con livelli di C-LDL da 100 a <116 mg/dl[3,61].

Tabella II. Differenze fra le categorie di rischio e i target di C-LDL della Nota 13 AIFA e l'aggiornamento 2025 delle linee guida sulle dislipidemie ECS/EAS

Nota 13 AIFA		Aggiornamento 2025 LG ESC/EAS	
Categoria di rischio del paziente	Target di C-LDL	Categoria di rischio del paziente	Target di C-LDL
Basso (SCORE <2%)	<130 mg/dL	Basso (SCORE2 <2%)	<116 mg/dL
Medio (SCORE 2-3%)	<130 mg/dL	Moderato (SCORE2 ≥2% e <10%)	<100 mg/dL
Moderato (SCORE 4-5%)	<115 mg/dL		
Alto (SCORE 5-10%)	<100 mg/dL	Alto (SCORE2 ≥10% e <20%)	<70 mg/dL + riduzione ≥50%
Molto alto (SCORE >10%)	<70 mg/dL + riduzione ≥50%	Molto alto (SCORE2 ≥20%)	<55 mg/dL + riduzione ≥50%
_	_	Estremo*	<40 mg/dL + riduzione ≥50%

*Pazienti con ASCVD che presentano eventi vascolari ricorrenti nonostante trattamento con statine alle dosi massime tollerate e pazienti con arteriopatia polivascolare (es. coronarica e periferica).

Bibliografia

1. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026;87(19):2624-2757. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.016
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2025;409:120479. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. Pharmaceutics. 2024;16(2):214. Published 2024 Feb 1. doi:10.3390/pharmaceutics16020214
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
7. Chou R, Cantor A, Dana T, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); August 2022.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
9. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998;81(5):582-587. doi:10.1016/s0002-9149(97)00965-x
10. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. Am Heart J. 2005;149(1):e1. doi:10.1016/j.ahj.2004.07.025
11. Kim JB, Song WH, Park JS, et al. A randomized, open-label, parallel, multi-center Phase IV study to compare the efficacy and safety of atorvastatin 10 and 20 mg in high-risk Asian patients with hypercholesterolemia. PLoS One. 2021;16(1):e0245481. Published 2021 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0245481

12. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. Eur Heart J. 2008;29(4):499-508. doi:10.1093/eurheartj/ehm583
13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9435):685-696. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5
14. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin. 2002;18(4):220-228. doi:10.1185/030079902125000787
15. Koren MJ. Statin use in a "real-world" clinical setting: aggressive lipid lowering compared with usual care in the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) trial. Am J Med. 2005;118 Suppl 12A:16-21. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.003
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-160. doi:10.1016/s0002-9149(03)00530-7
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(9):1071-1080. doi:10.1001/jama.291.9.1071
18. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(13):1711-1718. doi:10.1001/jama.285.13.1711
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-1504. doi:10.1056/NEJMoa040583
20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa050461
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355(6):549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894
22. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(3):181-190. doi:10.1016/S2213-8587(14)70246-3
23. Idzerda NMA, Pena MJ, Parving HH, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients; a post hoc analysis of the PLANET trials. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(10):1699-1706. doi:10.1093/ndt/gfy159
24. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-1158. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0

25. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1772-1779. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.053

26. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation. 2004;110(6):674-678. doi:10.1161/01.CIR.0000137828.06205.87

27. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1272-1278. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.025

28. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins?. Front Cardiovasc Med. 2021;8:687585. Published 2021 May 20. doi:10.3389/fcvm.2021.687585

29. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Torastin® (atorvastatina): Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

30. de Pádua Borges R, Degobi NAH, Bertoluci MC. Choosing statins: a review to guide clinical practice. Arch Endocrinol Metab. 2021;64(6):639-653. doi:10.20945/2359-3997000000306

31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 259–305.

32. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009;54(5):810-819. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.022

33. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. J Clin Pathol. 2004;57(7):728-734. doi:10.1136/jcp.2003.012989

34. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1448-1454. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072

35. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3

36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):829-839. doi:10.1016/S2213-8587(16)30156-5

37. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. Kidney Int. 2024;105(4):684-701. doi:10.1016/j.kint.2023.10.016

38. Iatan I, Mancini GBJ, Yeoh E, Hegele RA. Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention,

assessment and management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2023;21(6):423-435. doi:10.1080/14779072.2023.2215982

39. Cha JJ, Hong SJ. Diagnosis and Management of Statin-Associated Muscle Symptoms. Korean Circ J. 2025;55(11):957-968. doi:10.4070/kcj.2025.0285
40. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2023;17(1):19-39. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.001
41. Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. Int J Mol Sci. 2022;23(15):8364. Published 2022 Jul 28. doi:10.3390/ijms23158364
42. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. BMJ. 2021;372:n135. Published 2021 Feb 24. doi:10.1136/bmj.n135
43. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol. 2006;97(1):61-67. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.108
44. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet. 2022;400(10355):832-845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
45. Lee YJ, Hong SJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. BMJ. 2023;383:e075837. Published 2023 Oct 18. doi:10.1136/bmj-2023-075837
46. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Crativ® (rosuvastatina): Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
47. Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17(3):169-181. doi:10.1007/s40256-016-0205-0
48. Colivicchi F, Fabbri G, Oliva F, et al. LDL-cholesterol levels and lipid lowering therapy in secondary prevention. Baseline data from the BRING-UP prospective registry. Int J Cardiol. 2025;433:133290. doi:10.1016/j.ijcard.2025.133290
49. Arca M, Calabrò P, Solini A, et al. Challenges in achieving LDL-C goals: Insights from the Italian SANTORINI study cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2026;36(2):104412. doi:10.1016/j.numecd.2025.104412
50. Lin X, Racette SB, Ma L, Wallendorf M, Ostlund RE Jr. Ezetimibe Increases Endogenous Cholesterol Excretion in Humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(5):990-996. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309119
51. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Abstract from: Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2011;27(6):1191-1210. doi:10.1185/03007995.2011.571239
52. Sohn M, Park YH, Lim S. Comparative Efficacy of Initial Statin and Ezetimibe Combination versus Statin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes in Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. Diabetes Metab J. 2025;49(6):1318-1330. doi:10.4093/dmj.2024.0482

53. Kim TO, Lee K, Cho JM, et al. Efficacy and safety of low-dose atorvastatin plus ezetimibe for primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 trial. Lipids. 2025;60(5):317-326. doi:10.1002/lipd.12442
54. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation. 2003;107(19):2409-2415. doi:10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8
55. Stein E, Stender S, Mata P, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. Am Heart J. 2004;148(3):447-455. doi:10.1016/j.ahj.2004.03.052
56. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008;102(11):1489-1494. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.075
57. Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008;102(11):1495-1501. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.076
58. Bays HE, Averna M, Majul C, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2013;112(12):1885-1895. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.031
59. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065
60. Lee DH, Park YA, Choi SA, Kim JS, Yee J, Gwak HS. Association of Ezetimibe and Statin Combinations With Recurrent Ischemic Stroke: A Nationwide Study With Dual Design. J Am Heart Assoc. 2025;14(19):e038873. doi:10.1161/JAHA.124.038873
61. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2023. Nota 13: Farmaci ipolipemizzanti. Disponibile presso: AIFA - Nota 13 Ultimo accesso: 15 giugno 2026