

RACCOMANDAZIONI E
IMPLEMENTAZIONE DELLE
COMBINAZIONI FISSE IN
PILLOLA SINGOLA PER IL
TRATTAMENTO
DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA,
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E
DEL RISCHIO
CARDIOVASCOLARE

FOCUS SULLA COMBINAZIONE
ROSUVASTATINA/AMLODIPINA

Prof. Massimo Volpe

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare
Università di Roma La Sapienza e IRCCS San Raffaele, Roma*

Prof. Alberto Corsini

Università degli Studi di Milano

Prof. Claudio Ferri

Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA

Prof. Matteo Pirro

*Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

RAZIONALE SCIENTIFICO

Massimo Volpe

5

**RAZIONALE FARMACOLOGICO DELLE COMBINAZIONI FISSE IN PILLOLA
SINGOLA TRA STATINE AD ALTA INTENSITÀ E FARMACI ANTIPERTENSIVI:
(BREVE FOCUS SU ROSUVASTATINA E AMLODIPINA)**

Alberto Corsini

9

**L'IMPIEGO DELLE COMBINAZIONI STATINE/CALCIO-ANTAGONISTI
NEL PAZIENTE IPERTESO DISLIPIDEMICO**

Claudio Ferri

18

**L'IMPIEGO DELLE COMBINAZIONI CON STATINE AD ALTA INTENSITÀ
E FARMACI ANTIPERTENSIVI. QUALI SOLUZIONI PER QUALI PAZIENTI**

Matteo Pirro

26

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Massimo Volpe

32

RAZIONALE SCIENTIFICO

Massimo Volpe

Ogni anno in Italia vi sono oltre 100.000 infarti del miocardio e sindromi coronariche acute, mentre oltre 1,5 milioni di ospedalizzazioni sono dovute a scompenso cardiaco. Inoltre, la mortalità è molto alta, interessando a distanza di 4-5 anni circa il 50% dei pazienti.

Quindi, malgrado l'ampia disponibilità di presidi terapeutici e gli sforzi fatti in termini di prevenzione, ancora oggi l'impatto clinico dell'ipertensione e della dislipidemia, e il conseguente impatto di queste due condizioni sul rischio cardiovascolare totale, rimangono molto elevati. D'altra parte, ormai da molti anni, come mostrato nella **Figura 1** (elaborata da [1]) è stato superato il concetto basato su un approccio terapeutico "a silos" dei fattori di rischio cardiovascolare privilegiando un approccio globale finalizzato a ridurre il rischio cardiovascolare totale.

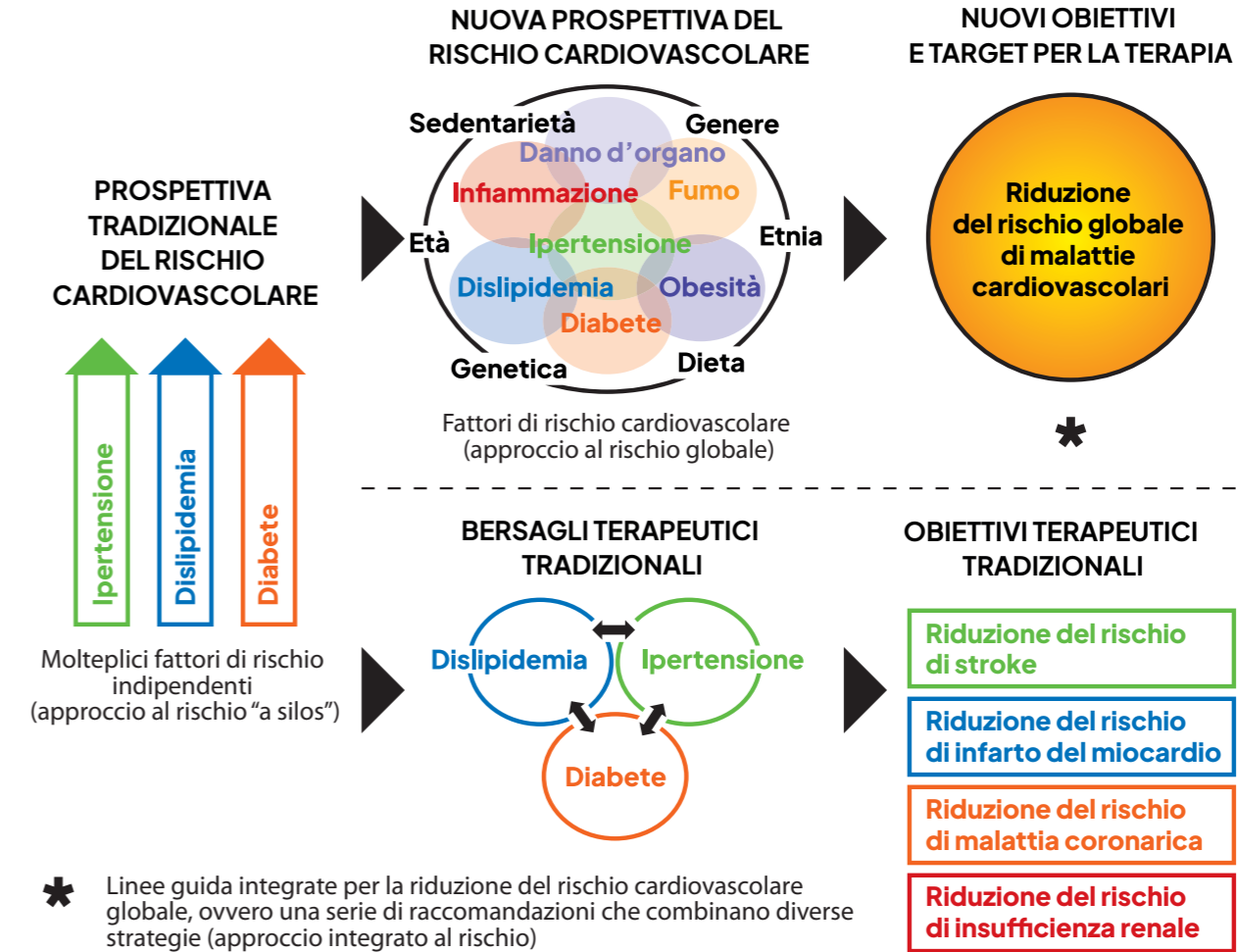


Figura 1. La transizione dal paradigma della prevenzione cardiovascolare "a silos" al concetto di riduzione del rischio cardiovascolare globale. Modificato da [1]

Appare evidente che l'impiego appropriato di agenti ipocolesterolemizzanti con lo scopo di raggiungere i livelli di target consigliati dalle linee guida non consente di conseguire il livello di controllo del rischio cardiovascolare che rimane tuttora insufficiente[1-5].

Molto spesso i pazienti affetti da ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia richiedono terapie simultanee che, frequentemente comportano l'impiego di numerosi farmaci e l'assunzione di molte compresse. Una **bassa aderenza** a schemi terapeutici complessi è un problema ormai riconosciuto che richiede soluzioni efficaci dal punto di vista dell'approccio. Infatti, il clustering di più fattori di rischio e comorbidità nello stesso paziente comportano un'amplificazione del rischio totale cardiovascolare che richiede schemi terapeutici per essere affrontati in modo adeguato. Nella grande maggioranza dei pazienti ipertesi (70-80%) sono presenti altri fattori di rischio, soprattutto l'ipercolesterolemia in una percentuale spesso riportata superiore al 40% [6-10].

La disponibilità di **combinazioni precostituite** (FDC) in pillola singola, basata su molecole efficaci e ben tollerate, nonché saldamente documentate e rappresentative nell'ambito delle classi di farmaci antipertensivi e ipocolesterolemizzanti, costituisce oggi una soluzione semplice e praticabile nella direzione di una semplificazione terapeutica e con l'obiettivo di realizzare una maggiore aderenza alla terapia in prevenzione sia primaria sia secondaria [11,12].

Nonostante il forte razionale dell'impiego delle FDC in pillola singola finalizzato a ridurre il rischio cardiovascolare, vi è ancora un atteggiamento esitante, indice di una sostanziale inerzia terapeutica, che tende a privilegiare la prescrizione separata delle associazioni dei singoli farmaci somministrati singolarmente, che, come detto sopra, si scontra con la praticità che deve essere sempre privilegiata nell'impostazione di una terapia e, soprattutto, con le difficoltà a ottenere una sufficiente aderenza alla terapia che ancora oggi per statine e antipertensivi fatica a raggiungere il 50% a 1 anno [13].

L'esperienza maturata in questi anni nel campo delle combinazioni farmacologiche, *in primis* nel campo delle associazioni ipolipemizzanti e antipertensive, ha chiaramente evidenziato che, affinché una combinazione possa rivelarsi una strategia terapeutica promettente, è necessario che le singole componenti siano molecole efficaci, tollerabili e sicure. Inoltre, per produrre una combinazione di farmaci efficace, i principi attivi delle singole componenti devono essere compatibili e adeguati sia dal punto di vista farmacodinamico sia dal punto di vista farmacocinetico. Quando questi aspetti sono garantiti e corroborati da dati scientifici solidi è possibile sfruttare il triplice sinergismo di una associazione fissa: *farmaceutico, farmacologico e terapeutico*.

A queste favorevoli caratteristiche si aggiunge un altro elemento non trascurabile che è il costo: la *single-pill combination* (SPC) costa quasi il 50% in meno rispetto alla somma dei costi dei singoli principi attivi.

È per questo motivo che la Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha deciso di realizzare questi documenti di raccomandazione e implementazione volti a incentivare l'impiego di FDC in pillola singola con obiettivo ibrido ("duale") (riduzione di colesterolo e pressione arteriosa) al fine di raggiungere obiettivi più soddisfacenti in termini di rischio cardiovascolare totale.

Questo documento si focalizza soprattutto sull'impiego associato di statine ad alta intensità, efficaci nel ridurre il livello di colesterolo LDL, ben tollerate e somministrabili a dosaggi commisurati alle esigenze del singolo paziente (*in primis*, rosuvastatina e atorvastatina) e con un principio antiper-

tensivo, con caratteristiche farmacodinamiche in grado di assicurare un'azione di riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore, che abbia documentata protezione d'organo come il calcio-antagonista diidropiridinico, amlodipina besilato [14-22].

D'altra parte, questi principi attivi sono largamente usati nel nostro Paese, spesso contemporaneamente nello stesso paziente e ciò costituisce una prima importante e razionale soluzione per l'impiego di queste FDC in pillola singola, che poi può essere aggiunta ad altri farmaci qualora gli obiettivi terapeutici individuali non vengano raggiunti.

I capitoli successivi tratteranno in dettaglio i vari aspetti, soprattutto clinici, di queste combinazioni.

La **Tabella 1**, presentata in fase introduttiva, riassume le categorie di pazienti candidati a ricevere la combinazione precostituita in pillola singola che potrebbero trarre significativo vantaggio clinico in base alle loro specifiche caratteristiche.

Tabella 1.

CATEGORIE DI PAZIENTI CHE POSSONO TRARRE BENEFICIO DALLA COMBINAZIONE IBRIDA IN PILLOLA SINGOLA ROSUVASTATINA/AMLODIPINA	CARATTERISTICHE CLINICHE
Terapia di sostituzione	Pazienti che già assumono i due farmaci separatamente nell'ambito di un regime terapeutico complesso
Pazienti che presentano simultaneamente livelli pressori nel range alto/normale o ipertensione di grado I e moderata ipercolesterolemia	Soggetti a basso rischio cardiovascolare in cui un singolo agente antipertensivo è insufficiente a ottenere il controllo pressorio e in cui non è necessario ezetimibe in combinazione per il controllo dell'ipercolesterolemia
Pazienti "JUPITER"	Pazienti che presentano sindrome metabolica, i livelli di pressione alto/normale e un moderato stato infiammatorio a prescindere dai livelli di colesterolo
Pazienti con ipertensione difficile da controllare	Pazienti con ipercolesterolemia in cui non è sufficiente una terapia di combinazione con due farmaci antipertensivi. Una triplice terapia antipertensiva in forma dissociata può rappresentare un'opzione aggiungendo alla terapia antipertensiva in corso la combinazione in SPC Statina/ Amlodipina: due pillole, quattro principi attivi
Pazienti in politerapia	Pazienti in politerapia con comorbidità multiple (ad es. anziani, pazienti con HIV su HAART, pazienti oncologici in chemioterapia). L'impiego di una terapia in pillola singola "fixed-dose combination" può ridurre il rischio di errori nell'assunzione e/o di reazioni avverse
Pazienti con pregresso stroke	Sia Amlodipina sia Rosuvastatina hanno mostrato un ruolo importante nella prevenzione dello stroke
Pazienti diabetici	Nei pazienti diabetici sia il target pressorio sia il target lipidico sono molto rigorosi. Per raggiungere questi target, Rosuvastatina è la più potente statina ad alta intensità e Amlodipina è uno degli agenti antipertensivi di scelta nei pazienti diabetici
Pazienti in cui i target di LDL colesterolemia possono essere raggiunti con il solo utilizzo di una statina ad alta intensità	Le combinazioni fisse in pillola singola che contengono dosi variabili di statina possono garantire una flessibilità terapeutica in grado di ottenere il controllo di LDL in numerosi pazienti che presentano target terapeutici accessibili

BIBLIOGRAFIA

- Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: the need for change. *J Hum Hypertens*. 2008 Feb;22(2):154-157.
- Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):917-923.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-7.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:203-212.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002 Jul 24;288(4):462-467.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842-1847.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-3035.
- Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, Nichol MB, Tang SS, Solomon H, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):673-681.
- Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:29. doi: 10.1186/1471-2261-10-29.
- Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D; EUROASPIRE II Study Group. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008; 197:710-717.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-2207.
- Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28.
- Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 21;2014(11):CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.pub2.
- Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 May;23(7):744-747.
- Zhang L, Zhang S, Yu Y, Jiang H, Ge J. Efficacy and safety of rosuvastatin vs. atorvastatin in lowering LDL cholesterol: A meta-analysis of trials with East Asian populations. *Herz*. 2020;45(6):594-602.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
- Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 6;3(3):CD009868. doi: 10.1002/14651858.CD009868.pub3.
- Kim W, Chang K, Cho EJ, Ahn JC, Yu CW, Cho KI, et al. A randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose combination of amlodipine/rosuvastatin in patients with dyslipidemia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):261-269.
- Osterloh IH. An update on the safety of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17 Suppl 1:S65-S68.

RAZIONALE FARMACOLOGICO DELLE COMBINAZIONI FISSE IN PILLOLA SINGOLA TRA STATINE AD ALTA INTENSITÀ E FARMACI ANTIPERTENSIVI: BREVE FOCUS SU ROSUVASTATINA E AMLODIPINA

Alberto Corsini

Premessa

Alla base del razionale farmacologico della combinazione fissa tra statine e farmaci antipertensivi con particolare riferimento a rosuvastatina e ai calcio-antagonisti diidropiridinici, in particolare amlodipina, vanno sottolineati almeno quattro punti:

1) Dati Epidemiologici

L'ipertensione arteriosa interessa in Italia il 55-59% della popolazione con età maggiore di 18 anni e nel 2021 l'incidenza di ipertensione nella popolazione in carico ai Medici di Medicina Generale (MMG) è stata pari al 16,4%. L'incidenza di dislipidemia nella popolazione assistibile dai MMG del network HS nel 2021 risulta pari al 14,2% [1]. Nel recente studio, SAVE YOUR HEART, osservazionale trasversale, multicentrico, italiano, condotto in 21 farmacie comunitarie su pazienti di età superiore o uguale a 50 anni in trattamento antipertensivo, è emerso che 240 soggetti (46,9%, IC 95% 42,6-51,2) erano ipertesi non a target con anche valori di LDL non a target [2] a conferma di un'elevata percentuale della popolazione caratterizzata dalla presenza concomitante di una condizione di ipertensione ed ipercolesterolemia in accordo con numerosi studi che documentano che circa il 50% dei pazienti ipertesi risulta anche dislipidemico [3].

2) Utilizzo dei farmaci

Nel 2021 circa un quarto della popolazione italiana ha utilizzato farmaci antipertensivi. L'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali [1] in Italia 2021 riporta che nella coorte di pazienti con diagnosi di ipertensione si è registrata una prevalenza d'uso pari al 76,0% con un numero di pazienti pari al 17,8% che impiega i calcio-antagonisti diidropiridinici sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci antipertensivi. Amlodipina è il calcio-antagonista diidropiridinico più utilizzato. Valutando la persistenza per diversi intervalli di tempo, si osserva come la percentuale dei soggetti persistenti si riduca al crescere del tempo di osservazione passando dal 52,3% a 12 mesi dall'inizio del trattamento al 45,4% a 24 mesi dall'inizio del trattamento [1].

La prevalenza d'uso degli ipolipemizzanti nella popolazione è del 13,5%. Nel 2021 la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nei soggetti affetti da dislipidemia risulta pari al 47,9%. Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti stratificata per categoria terapeutica si osserva come le statine, in particolare atorvastatina e rosuvastatina, risultino la categoria più utilizzata (39,7%), indipendentemente dal tipo di dislipidemia considerata, mentre l'associazione ezetimibe/statine è considerata di seconda scelta (10-12%). Questi dati evidenziano come la monoterapia statinica sia il trattamento di prima linea e viene impiegata nell'85% circa dei pazienti trattati [1].

3) Esposizione e aderenza nella popolazione

Adeguati livelli di aderenza e persistenza alla terapia con farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti sono associati a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari negli individui sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza, i dati di esposizione si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori con più di 45 anni, che sono stati seguiti per un periodo di un anno. La popolazione in studio comprende un totale di 275.546 nuovi utilizzatori, di età mediana pari a 63 anni (IQR 55-72) e una proporzione di donne maggiore rispetto agli uomini (52,7% vs 47,3%). La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antipertensivi è stata rispettivamente del 53% e del 18%. Analizzando la persistenza ai farmaci antipertensivi, si evidenzia come circa la metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (53,1%) [1]. La percentuale di soggetti in terapia con farmaci ipolipemizzanti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente pari al 42,8% e al 15,1% la persistenza per diversi intervalli di tempo, si osserva come la percentuale degli individui persistenti al trattamento si riduca al crescere del tempo di osservazione, passando dal 45,4% a 12 mesi dall'inizio del trattamento al 36,4% a 24 mesi dall'inizio del trattamento [1]. Questo insoddisfacente successo terapeutico deve essere individuato nella scarsa aderenza alle diverse strategie terapeutiche di volta in volta proposte, mediamente non superiore al 50%. La scarsa aderenza del trattamento rappresenta un insoddisfacente successo che richiede delle strategie atte a migliorare la continuità terapeutica.

4) Lo studio Ascot

La sinergia tra farmaci cardioprotettivi, peraltro, non riguarda soltanto l'implementazione del controllo di un determinato fattore di rischio ma ha anche importanti ricadute favorevoli in termini di protezione cardiovascolare addizionale. Nello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), condotto in pazienti a elevato rischio cardiovascolare, l'aggiunta di una statina a una terapia antipertensiva con ACE-inibitore/calcio-antagonista ha determinato un vantaggio incrementale in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari del 53% rispetto alla sola terapia antipertensiva [4]. La ricaduta pratica di questa interazione favorevole tra trattamento ipolipemizzante e antipertensivo è evidente se si considera che l'ipercolesterolemia rappresenta il più importante amplificatore di rischio nel paziente iperteso in ragione dello spiccato sinergismo tra questi fattori di rischio nel determinare eventi cardio- e cerebrovascolari [5]. La combinazione di diversi farmaci cardioprotettivi nella stessa pillola consente una gestione integrata del rischio cardiovascolare

coniugando il concetto di semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva. Questo tipo di approccio gestionale era stato preconizzato un paio di decenni orsono con la combinazione atorvastatina-amlodipina (Caduet) sviluppata sulla base dei risultati dello studio ASCOT. Sulla base di queste premesse e altre evidenze, e supportata da un razionale farmacologico, è stata sviluppata la combinazione fissa rosuvastatina/amlodipina.

Caratteristiche farmacocinetiche della combinazione fissa rosuvastatina/amlodipina: dai vantaggi del profilo farmacologico, alla bioequivalenza, all'interazioni tra farmaci

Profili farmacocinetici

Rosuvastatina

Dopo somministrazione orale, le statine vanno incontro a un'importante estrazione epatica come documentato dalla scarsa biodisponibilità. La concentrazione plasmatica massima di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 20%. Rosuvastatina è ampiamente estratta dal circolo a livello del fegato, che rappresenta il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione del C-LDL. Il volume di distribuzione di rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina [6]. La biotrasformazione prevede la catalisi indotta da CYP3A4 per lovastatina, simvastatina e atorvastatina (vedi potenziali interazioni farmacologiche) e dal CYP2C9 (farmacogenetica) per fluvastatina e rosuvastatina con un potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche nei metabolizzatori lenti. Rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%) e viene eliminata nelle feci per circa il 90% in forma immodificata (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita sia quella non assorbita). Rosuvastatina e pravastatina hanno una quota di eliminazione attraverso l'emuntore renale [6-8].

Amlodipina

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene ben assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 L/kg. Studi *in vitro* hanno evidenziato che circa il 97,5% di amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche. La biodisponibilità di amlodipina non è modificata dall'assunzione di cibo. L'emivita plasmatica di eliminazione calcolata nella fase terminale è di circa 35-50 ore, ed è coerente con il dosaggio di una somministrazione al giorno. Amlodipina è ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso la catalisi del CYP3A4 in composti inattivi con il 10% del composto originario e il 60% di metaboliti eliminati attraverso le urine [9].

Riassumendo, un profilo farmacologico molto simile dei due principi attivi associato a una posologia che prevede dosaggi nell'ordine dei mg (rosuvastatina 5-40 mg e amlodipina 5-10 mg) e la monosomministrazione giornaliera [6,9] per entrambe, giustificano appieno la preparazione di una formulazione in una singola capsula rigida contenente i due principi attivi.

Studio di bioequivalenza

La richiesta di AIC (Autorizzazione di Immissione in Commercio) è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di amlodipina-rosuvastatina (Rosulod) e quelli dei medicinali di riferimento Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina).

Gli studi di bioequivalenza sono, in sostanza, degli studi di farmacocinetica la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due prodotti, ove per biodisponibilità si intende la quantità di medicinale che passa nella circolazione generale dopo somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene. La bioequivalenza tra due medicinali è, in sintesi, la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo [10]. Per poter autorizzare un medicinale equivalente si deve pertanto dimostrare un'adeguata qualità del medicinale e la sua bioequivalenza rispetto al medicinale originatore.

La velocità e l'entità dell'assorbimento della combinazione atorvastatina-rosuvastatina (Rosulod) sono equivalenti alla biodisponibilità di rosuvastatina e amlodipina di riferimento quando sono somministrate come singole compresse. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione simultanea di 10 mg di amlodipina ha causato rispettivamente un incremento di circa 1,2 e 1,1 della C_{max} e della AUC di rosuvastatina.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti, a evidenziare che la combinazione fissa mantiene le stesse prestazioni farmacologiche dei due farmaci somministrati separatamente e ne esalta il vantaggio terapeutico.

Interazioni farmacologiche

Rosuvastatina

Poiché le statine sono farmaci impiegati per terapie croniche, spesso in soggetti poli-trattati, la possibilità di esposizione a co-somministrazioni è alta, con il potenziale rischio di interazioni farmacologiche responsabili di eventi avversi essenzialmente miociti e rhabdomiolisi [11]. Tutte le statine sono degli inibitori selettivi della HMG-CoA riduttasi, e non esistono in natura altre molecole con la stessa affinità per questo enzima. Questo suggerisce che le statine non sono sensibili all'interazione con altri farmaci a livello farmacodinamico (cioè al loro sito d'azione), e l'unico tipo di interazione che si può osservare è di tipo farmacocinetico [11]. Le principali interazioni si verificano con la terapia statinica in presenza di inibitori del CYP3A4. In **Tabella 1** sono riportati i casi di rhabdomiolisi osservati con le statine in terapia con altri farmaci (Statin drug interactions and related adverse reactions: an update [8]).

L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di atorvastatina, lovastatina e simvastatina; fluvastatina è metabolizzata principalmente dall'enzima CYP2C9, con un minor contributo da parte del CYP3A4 e del CYP2C8, e rosuvastatina non viene estesamente metabolizzata e viene escreta per via biliare, ed è solo in minima parte (10%) riconosciuta dal CYP2C9. Queste differenze possono influenzare il potenziale di interazione delle statine con altri farmaci causando aumenti o diminuzioni mar-

Tabella 1. Farmaci che possono aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi nei pazienti trattati con statine. Da rif. [8]

Inibitori CYP3A4/substrati	Altri
Amiodarone	Digossina
Antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo)	Fibrati (gemfibrozil)
Calcio-antagonisti (mibefradil, diltiazem, verapamil)	Fiacina
Fluorochinoloni (ciprofloxacina)	Levofloxacina
Colchicina	
Danazolo	
Acido fusidico	
Farmaci per l'epatite C (boceprevir, telaprevir)	
Farmaci per l'HIV (amprenavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, delavirdine, efavirenz, elvitegravir, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, rilpivirina, ritonavir, saquinavir)	
Immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)	
Macrolidi (azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina)	
Midazolam	
Nefazodone	
Sildenafil	
Sitagliptin	
Ticagrelor	
Warfarin	
Pompelmo: deve essere evitato in combinazione con lovastatina/simvastatina.	

cati delle concentrazioni plasmatiche di alcuni farmaci all'interno di questa classe (**Tabella 2**) dove si evince un vantaggio importante delle statine non metabolizzate dal CYP3A4, quale rosuvastatina e fluvastatina. Da rif. [12]

Tabella 2. Effetto di inibitori e induttori dei citocromi e dei trasportatori sulla farmacocinetica delle statine (Neuvonen P 2010). Da rif. [12]

		SIMVASTATINA	LOVASTATINA	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	PRAVASTATINA	ROSUVASTATINA
Inibitori (aumento AUC delle statine)	Inibitori potenti del CYP3A4 (es. itraconazolo)	Aumento da 5 a 20 volte	Aumento da 5 a 20 volte	Aumento da 2 a 4 volte	Aumento <1,5 volte	Aumento <1,5 volte	Aumento <1,5 volte
	Inibitori moderati del CYP3A4 (es. claritromicina e diltiazem)	Aumento da 4 a 12 volte	Aumento da 2 a 10 volte	Aumento da 1 a 5 volte	Invariato	Aumento <2 volte	Invariato
	Ciclosporina (un inibitore di OATP1B1 e CYP3A4)	Aumento da 6 a 10 volte	Aumento da 5 a 20 volte	Aumento da 6 a 15 volte	Aumento da 2 a 4 volte	Aumento da 5 a 10 volte	Aumento da 5 a 10 volte
	Gemfibrozil (un inibitore di CYP2C8 e OAT1B1)	Aumento da 2 a 3 volte	Aumento da 2 a 3 volte	Aumento <1,5 volte	Invariato	Aumento di 2 volte	Aumento di 2 volte
Induttori (riduzione AUC delle statine)	Induttori potenti del CYP3A4 (es. rifampicina e carbamazepina)	Riduzione da 70 a 95%	Riduzione da 70 a 95%	Riduzione da 60 a 90%	Riduzione del 50%	Riduzione del 30%	Invariato

14 Altri possibili siti di interazione riguardano farmaci o sostanze che interferiscono con la secrezione epato-biliare (ad es. ciclosporina), inibendo trasportatori specifici (OATP1B1) che facilitano il passaggio delle statine a livello cellulare [8,11].

Amlodipina

Inibitori del CYP3A4: l'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione ad amlodipina che risulta in un aumentato rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto, possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio [9].

Induttori del CYP3A4: al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Amlodipina è un debole inibitore del CYP3A [9] e la co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione a simvastatina rispetto a simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno in pazienti in terapia con amlodipina [9]. La combinazione amlodipina con atorvastatina o simvastatina ha portato alla pubblicazione di casi di rhabdomiolisi [13]. Non sono riportati casi di interazione tra amlodipina e rosuvastatina [14].

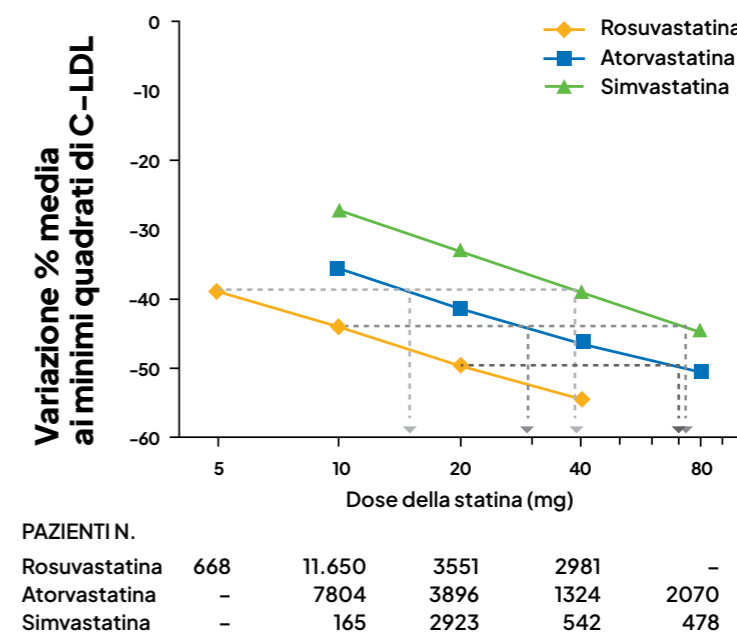
Sulla base di queste premesse, esiste un forte razionale per la combinazione rosuvastatina con amlodipina.

Caratteristiche farmacodinamiche della combinazione rosuvastatina/amlodipina

Rosuvastatina

Il meccanismo d'azione di rosuvastatina, comune a tutta la classe di statine, è legato all'inibizione competitiva dell'enzima HMG-CoA reduttasi, regolatore della sintesi di colesterolo nelle cellule. Le statine, inibendo questo enzima, riducono la disponibilità di un precursore del colesterolo, l'acido mevalonico, e aumentano il numero di recettori per LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL e riduzione dei livelli sierici di colesterolo LDL. Il sito primario di azione delle statine è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo [15].

Le statine riducono i livelli elevati di colesterolo LDL (20-60%) in modo dose-dipendente, con diversa potenza ed efficacia (**Figura 1**), di colesterolo totale e dei trigliceridi (10-30%) e aumenta leggermente il colesterolo HDL. Inoltre, riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta ApoA-I [15].

**Figura 1.** Effetto ipocolesterolemizzante delle statine. Da rif. [16]

Aspetto non di poca rilevanza è la diversa efficacia ipocolesterolemizzante delle statine che evidenzia (**Figura 1**) come rosuvastatina sia la statina più efficace disponibile in terapia [16] e superiore di 2-3 volte rispetto all'altra statina a elevata efficacia, atorvastatina, a giustificare il suo utilizzo nella terapia di combinazione.

Amlodipina

È un inibitore dell'afflusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) e inibisce il flusso degli ioni calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
2. Il meccanismo d'azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate sia in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante) [9].

Conclusioni

La combinazione rosuvastatina/amlodipina offre all'armamentario terapeutico un valore aggiunto grazie a un profilo farmacologico di particolare rilevanza clinica che permette di associare in combinazione fissa due principi attivi in una pillola con elevata efficacia associata a un ottimo profilo di sicurezza.

L'uso di combinazioni precostituite di farmaci della stessa categoria o di categorie diverse rappresenta un elemento da considerare prioritariamente nella definizione delle diverse strategie di intervento nel singolo paziente in quanto coniuga efficacemente la semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) 2021 (AIFA).
2. Giua C, Minerba L, Piras A, Floris N, Romano F, Grippa E, et al; SIFAC Group of Clinical Community Pharmacists (SGCP). Save Your Heart – Studio osservazionale trasversale, multicentrico, italiano, sulla presenza di fattori di rischio cardiovascolare in partecipanti affetti da ipertensione. *GIHTAD* 2022;15:1. <https://springer-healthcare.it/GIHTAD/2022/02/07/save-your-heart-studio-osservazionale-trasversale-multicentrico-italiano-sulla-presenza-di-fattori-di-rischio-cardiovascolare-in-partecipanti-affetti-da-ipertensione/>.
3. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, Shang S, Volpe M, Spirk D. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:925046. doi: 10.1155/2012/925046.
4. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J.* 2006;27(24):2982-2988.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
6. Rosuvastatina. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
7. Fluvastatina. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

8. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3288-3304.
9. Amlodipina. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Guida AIFA 21 dicembre 2015.
11. Bellosa S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):25-37.
12. Nauvonen P. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(3):323-332.
13. Khan S, Khan I, Novak M, Regmi A, Difilippo W. Cureus The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis *Cureus* 2018;10(1):e2020. doi: 10.7759/cureus.2020.
14. Settergen J, Eiermann B, Mannheimer B. Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin-induced myopathy – a nationwide register study. *PLoS One.* 2013 Aug 6;8(8):e69545. doi: 10.1371/journal.pone.0069545.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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.
16. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(7):744-747.

L'IMPIEGO DELLE COMBINAZIONI STATINE/CALCIO-ANTAGONISTI NEL PAZIENTE IPERTESO DISLIPIDEMICO

Claudio Ferri

Il rischio cardiovascolare è determinato soprattutto da un piccolo gruppo di elementi cosiddetti “maggiore” [1] (età, genere, diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia LDL, ipertensione arteriosa), cui si aggiungono una serie di variabili – da quelle psicosociali a quelle genetiche, fino alle malattie non cardiovascolari – che notoriamente influenzano il rischio cardiovascolare [2], ma non sono usualmente considerate nelle carte del rischio e, a torto, talvolta nemmeno valutate dal clinico. A tale rischio si aggiungono variabili non misurabili – o relativamente poco misurabili – che entrano in quello che viene erroneamente definito come rischio residuo, in realtà correlato a meccanismi intrinseci di malattia, quali quelli infiammatori [3].

Oltre a quanto sopra, un elemento di rischio estremamente rilevante è legato al combinarsi spontaneo dei singoli fattori di rischio, per casualità o comunanza di determinanti fisiopatogenetici. Ciò determina la clusterizzazione di più elementi di rischio cardiovascolare e, quindi, l'amplificazione del rischio stesso, come nel caso del chiaro legame tra ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia [4]. In questo ambito, la prevenzione – sia primaria sia secondaria – delle malattie cardiovascolari dovrà poggiare in una minoranza di pazienti ipertesi (circa il 20%) [5] – sull'uso di strategie farmacologiche e non farmacologiche mirate al singolo elemento di rischio cardiovascolare. Nella rimanente parte della popolazione di ipertesi, tuttavia, il paziente presenterà almeno 2 elementi di rischio cardiovascolare maggiore [6]. In una percentuale che oscilla tra il 36% e il 64% dei casi, la concomitanza consisterà nell'endiade tossica ipertensione arteriosa + ipercolesterolemia LDL [6]. Tendenzialmente – sia pur con profonde differenze epidemiologiche – questa endiade tossica è tanto in continua crescita quanto caratterizzata da un insoddisfacente controllo [7].

Sulla scorta di quanto esposto, appare evidente come il ricorso alla polifarmacia sia ineludibile nella pratica clinica quotidiana [8]. In accordo con ciò, fino al 50% degli ultrasessantacinquenni assume 5 o più farmaci (convenzionalmente definita, appunto, come polifarmacia), mentre fino al 20% è in iperpolifarmacia, cioè ne usa 10 oppure più di 10 [8,9]. Ciò rende estremamente complessa l'assunzione precisa e corretta dei farmaci, soprattutto nel lungo periodo. La risposta a questa problematica – dalla crescente rilevanza clinica – è però in parte semplice e, nel dettaglio, giace su due punti: a) l'**ottimizzazione** della terapia, a sua volta fondata sull'evitamento delle interazioni tra farmaci e la riduzione dei farmaci somministrati, laddove possibile; b) la **riduzione** delle compresse quotidiane attraverso l'uso di **combinazioni fisse**, anche **ibride**.

In questo ambito, una recente meta-analisi ha messo in evidenza l'efficacia di combinazioni ibride includenti ACE-inibitore e/o ARB, statina e ASA nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari. In particolare, la valutazione degli studi TIPS-3 (simvastatina 40 mg, ramipril 10 mg, ateno-

lolo 100 mg, idroclorotiazide 25 mg e aspirina 75 mg), HOPE-3 (rosuvastatina 10 mg, candesartan 16 mg e idroclorotiazide 12,5 mg) e Polyiran (atorvastatina 20 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, enalapril 5 mg oppure valsartan 40 mg e aspirina 81 mg) ha permesso di evidenziare una riduzione del 38% dell'outcome composito primario con le combinazioni fisse verso la terapia non fondata sulle combinazioni fisse (Figura 1) [10].

COMBINAZIONI FISSE IBRIDE: EFFETTO SU LDL COLESTEROLEMIA, PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA E OUTCOME COMPOSITO PRIMARIO

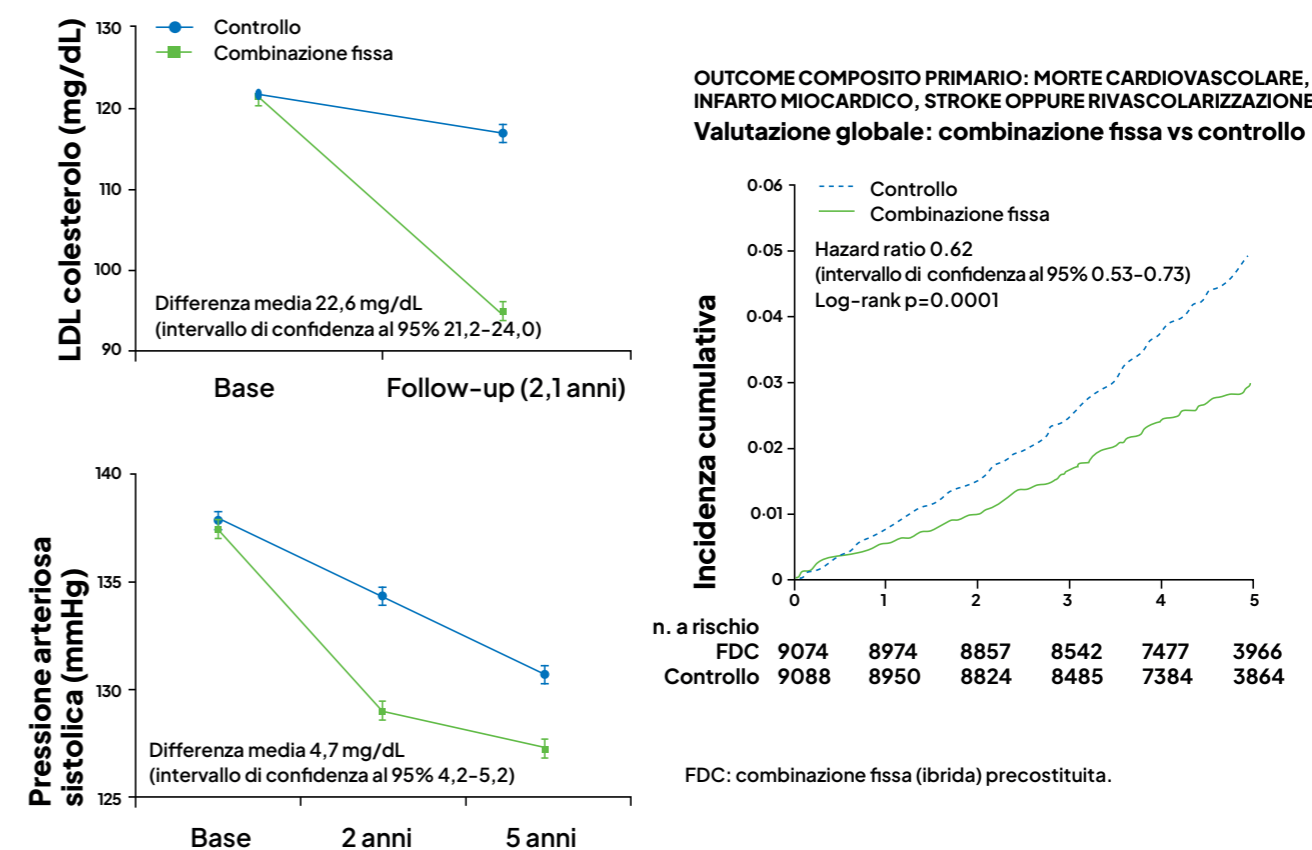


Figura 1. Modificato da rif. [10]

In accordo con quanto dimostrato meta-analiticamente [10], nello studio clinico di fase 3, randomizzato e controllato, denominato Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE) [11] pazienti con infarto miocardico occorso nei 6 mesi precedenti sono stati assegnati a ricevere una terapia basata sulla combinazione fissa ibrida (aspirina 100 mg, ramipril 2,5, 5 oppure 10 mg e atorvastatina 20 oppure 40 mg). L'outcome composito primario era morte cardiovascolare, infarto miocardico di tipo 1 non fatale, ictus ischemico non fatale o rivascolarizzazione urgente. L'endpoint secondario chiave era un composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio di tipo 1 non fatale o ictus ischemico non fatale. Un totale di 2499 pazienti è stato randomizzato e seguito per una mediana di 36 mesi. I principali risultati sono stati nettamente a favore della combinazione contenente una statina: un evento di esito primario si è verificato in 118 su 1237 pazienti (9,5%) nel

gruppo polipillola e in 156 su 1229 (12,7%) nel gruppo in terapia abituale (hazard ratio, 0,76; intervallo di confidenza al 95% 0,60-0,96; p=0,02). Un evento di esito chiave secondario si è verificato in 101 pazienti (8,2%) nel gruppo polipillola e in 144 (11,7%) nel gruppo in terapia abituale (hazard ratio, 0,70; intervallo di confidenza al 95% 0,54-0,90; p=0,005) (Figura 2). I risultati erano coerenti tra i sottogruppi prespecificati. L'aderenza al farmaco, come riportata dai pazienti, era maggiore nel gruppo trattato con combinazione fissa ibrida rispetto al gruppo con terapia abituale. Gli eventi avversi erano simili tra i gruppi [11].

STUDIO SECURE – PRINCIPALI RISULTATI PER EFFICACIA E SICUREZZA				
Outcome	Polipillola (N=1237)	Terapia usuale (N=1229)	Hazard ratio (IC 95%)	Valore di p
PRIMARIO	118 (9,5)	156 (12,7)	0,76 (0,60–0,96)	<0,001 non inferiorità 0,02 superiorità
SECONDARIO CHIAVE	101 (8,2)	144 (11,7)	0,70 (0,54–0,90)	0,005
COMPONENTI DEL PRIMARIO				
Morte cardiovascolare	48 (3,9)	71 (5,8)	0,67 (0,47–0,97)	
Infarto miocardico non fatale	44 (3,6)	62 (5,0)	0,71 (0,48–1,05)	
Ictus non fatale	19 (1,5)	27 (2,2)	0,70 (0,39–1,26)	
Rivascolarizzazione urgente	27 (2,2)	28 (2,3)	0,96 (0,57–1,63)	
SICUREZZA				
Morte per ogni causa	115 (9,3)	117 (9,5)	0,97 (0,75–1,25)	
Morte cardiovascolare	67 (5,4)	46 (3,7)	1,42 (0,97–2,07)	

Figura 2. Modificato da rif. [11]

Dall'insieme dei due studi, uno meta-analitico relativo alla prevenzione primaria [10], l'altro in prevenzione secondaria [11], si evince pertanto come la strategia fondata sulla terapia di combinazione ibrida sia vincente. A supporto di ciò, analizzando uno dei tre studi presi in considerazione nella già citata valutazione meta-analitica [10], nel cui disegno era previsto l'arruolamento di pazienti in prevenzione sia primaria sia secondaria, la combinazione fissa contenente statina + antipertensivo *versus* la terapia "libera" risultava in una prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori più evidente – anche se in modo non significativo (p=0,19) nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare all'atto

dell'arruolamento (hazard ratio 0,61, intervallo di confidenza al 95% 0,49–0,75) rispetto a quelli senza pregresso evento cardiovascolare all'atto dell'arruolamento (hazard ratio 0,80, intervallo di confidenza al 95% 0,57–1,12) [12].

Nel contesto delle combinazioni ibride usate nei tre studi [10-12], non è però mai stato presente il calcio-antagonista amlodipina, di così comune uso nella pratica clinica quotidiana. A colmare questa lacuna, nel Southern Community Cohort Study (SCCS) [13] una strategia fondata su atorvastatina (10 mg), amlodipina (2,5 mg), losartan (25 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg) in una singola compressa riduceva in maniera consistente (–25%) il rischio cardiovascolare complessivo della popolazione studiata. In particolare, i pazienti reclutati dovevano avere una pressione arteriosa sistolica compresa tra 120 e 160 mm Hg e una colesterolemia totale <190 mg/dL. Il limite superiore di pressione arteriosa è stato successivamente rimosso, in accordo con l'Internal Review Board. La strategia "combinata" includente statina a elevata intensità + diidropiridina riduceva in modo assai maggiore rispetto alla terapia usuale sia la pressione arteriosa sistolica sia la LDL colesterolemia (Figura 3) [13].

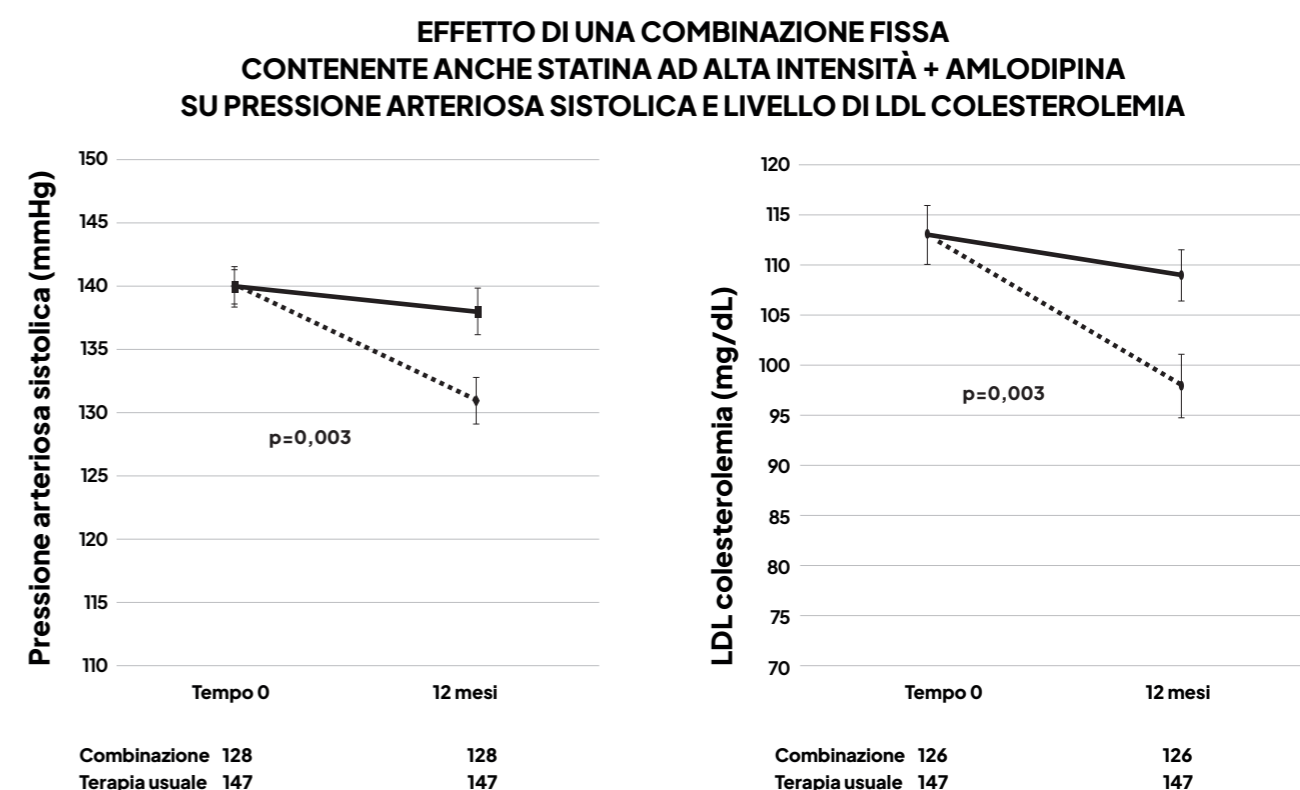


Figura 3. Modificato da rif. [13]

L'uso di una combinazione ibrida in cui sia presente statina ad alta intensità + amlodipina, pertanto, è più efficiente della terapia abituale e mostra una sinergia che può essere sfruttata tanto in prevenzione primaria quanto in prevenzione secondaria. Questo anche per l'eccellente tollerabilità del trattamento [13], confermata dallo studio italiano ROSuvastatin and Amlodipine as free or fixed combination on therapeutic targets and treatment Adherence in hypertensive, hypercholesterolemic individuals (Rosa Rara), in cui il controllo di pressione arteriosa e LDL colesterolemia era migliore

con il passaggio a una combinazione fissa in singola compressa rosuvastatina + amlodipina rispetto al precedente trattamento, fondato sulle stesse molecole e dosaggi, ma in combinazione estemporanea (due compresse) [14]. Di particolare rilievo, il 92% dei pazienti preferiva decisamente la riduzione del numero di compresse da 2 a 1 (Figura 4) [14].

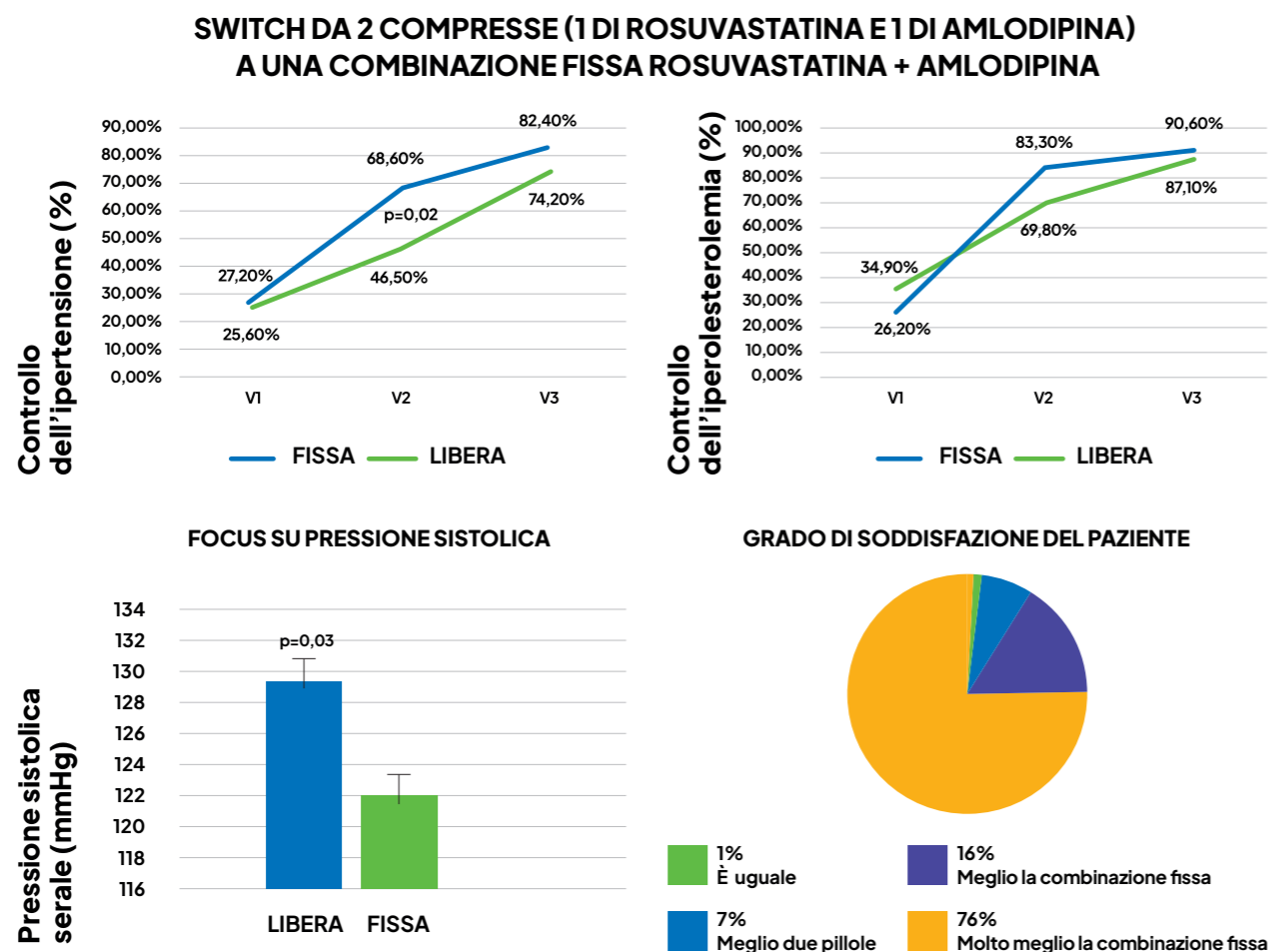


Figura 4. Modificata da rif. [14]

A questo proposito, né lo studio SCCS né lo studio Rosa Rara ci informano sugli eventi cardiovascolari eventualmente rilevati. Tuttavia, va ricordata in merito la pietra miliare posta grazie allo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA), in cui una strategia antiipertensiva fondata su amlodipina era chiaramente vantaggiosa rispetto a quella fondata sul beta-bloccante [15,16]. Nell'ASCOT-LLA, infatti, l'aggiunta di atorvastatina al trattamento antiipertensivo amplificava il beneficio del medesimo, ma l'aggiunta di atorvastatina ad amlodipina risultava in una magnificazione ulteriore, con maggiore riduzione degli infarti miocardici non fatali + eventi coronarici (Figura 5) [15,17]. Sulle motivazioni di questa cooperazione protettiva è stato speso un fiume di inchiostro e non è qui il caso di speculare su di esse, ma solo di rimarcare l'evidente sinergia positiva operata dal binomio diidropiridina + statina a elevata intensità [15].

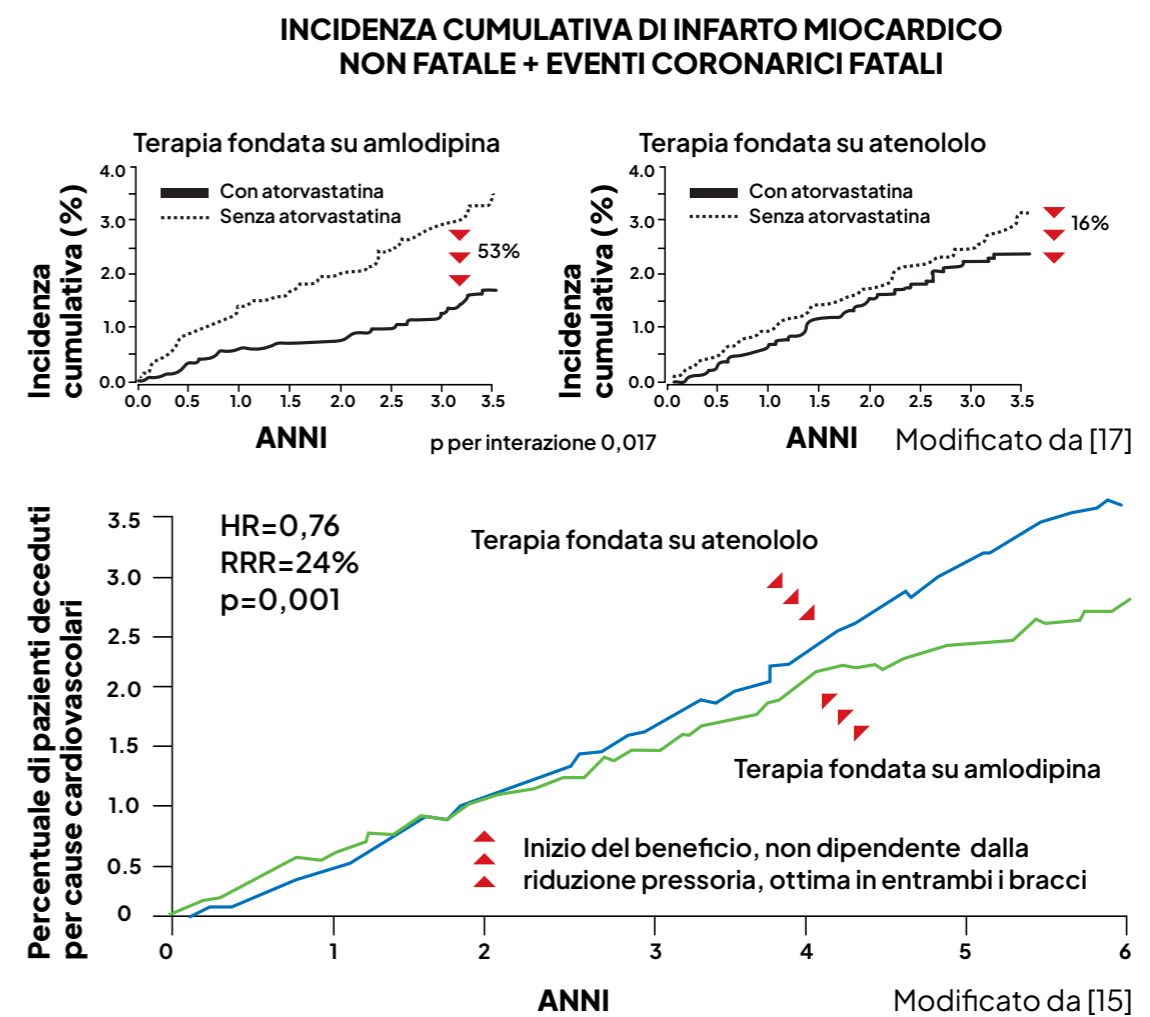


Figura 5. Modificata da rif. [15, 17]

In sintesi, pertanto:

La maggioranza dei pazienti ipertesi presenta almeno 2 fattori di rischio cardiovascolare maggiore [4-6].

Una percentuale variabile tra il 36% e il 64% dei pazienti ipertesi manifesta elevati livelli di colesterolo LDL [6].

Le combinazioni fisse ibride contenenti una statina a elevata intensità sono più efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e il livello di LDL colesterolemia e – in combinazione a ciò – gli eventi cardiovascolari maggiori [10-13].

Le combinazioni fisse contenenti statina a elevata intensità + amlodipina riducono maggiormente la pressione arteriosa sistolica e la LDL colesterolemia rispetto alle combinazioni estemporanee equidosate delle stesse molecole, con significatività per quanto attiene la riduzione della pressione arteriosa sistolica serale [14].

Le combinazioni fisse contenenti statina a elevata intensità + amlodipina risultano assai più gradite al paziente rispetto alle combinazioni estemporanee equidosate delle stesse molecole [14].

La combinazione di statina a elevata intensità + amlodipina è efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori; è sicura e ben tollerata e, quando comparata alla combinazione statina a elevata intensità + atenololo, è più efficace nel ridurre infarti del miocardio non fatali + eventi coronarici fatali [15-17].

Il problema dell'aderenza e della persistenza in terapia è atteso essere significativamente ridotto dal ricorso alle combinazioni fisse di tipo ibrido [18].

Il costo della singola combinazione ibrida è atteso essere inferiore rispetto a quello dell'aggiunta di singole compresse contenenti la singola molecola, da cui deriva una prevedibile costo-efficacia della combinazione statina + amlodipina [19].

BIBLIOGRAFIA

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
- Roohafza H, Noohi F, Hosseini SG, Alemzadeh-Ansari M, Bagherieh S, Marateb H, et al. A Cardiovascular Risk Assessment Model According to Behavioral, Psychosocial and Traditional Factors in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (CRAS-MI): Review of Literature and Methodology of a Multi-Center Cohort Study. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Feb 19;101158. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101158.
- Del Pinto R, Ferri C. The role of Immunity in Fabry Disease and Hypertension: A Review of a Novel Common Pathway. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):539-546.
- Selby JV, Peng T, Karter AJ, Alexander M, Sidney S, Lian J, et al. High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population. *Am J Manag Care*. 2004;10(2 Pt 2):163-170.
- Guthrie B, Payne C, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity *BMJ*. 2012;345:e6341.
- Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*;15(6):403-414.
- Gao Y, Isakadze N, Duffy E, Sheng Q, Ding J, MacFarlane ZT, et al. Secular Trends in Risk Profiles Among Adults With Cardiovascular Disease in the United States *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):126-137.
- Tamargo J, Kjeldsen KP, Delpón E, Semb AG, Cerbai E, Dobrev D, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(4):406-419.
- Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating risks and represcribing. *Am Fam Physician* 2019;100:32-38.
- Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-1146.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-977.
- Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10199):672-683.
- Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1114-1123.
- Del Pinto R, Baldini G, Ferri C, Zito GB. ROSuvastatin and Amlodipine as free or fixed combination on therapeutic targets and treatment Adherence in hypertensive, hypercholesterolemic individuals. ROSA RARA: a spontaneous, observational study conducted by Italian outpatient cardiologists. *Cardiol Ambul* 2022;2:35-44. doi 10.17473/1971-6818-2022-2-5.
- Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*. 2016 Sep 28;3(2):e000473. doi: 10.1136/openhrt-2016-000473.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. 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; 361:1149-1158.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT Steering Committee Members Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2982-2988.
- Sofogianni A, Tziomalos K. Fixed-dose combinations of lipid-lowering and antihypertensive agents: The way forward? *J Clin Hypertens*. 2020;22(2):270-277.
- Godman B, McCabe H, D Leong T. Fixed dose drug combinations - are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020 Feb;20(1):1-26.

L'IMPIEGO DELLE COMBINAZIONI CON STATINE AD ALTA INTENSITÀ E FARMACI ANTIPERTENSIVI. QUALI SOLUZIONI PER QUALI PAZIENTI

Matteo Pirro

La diffusione di stili di vita sedentari e abitudini alimentari scorrette, la limitata diffusione di strategie finalizzate all'identificazione precoce dei pazienti a rischio cardiovascolare, l'inadeguata presa in carico degli stessi e l'elevato tasso di non aderenza ai trattamenti a disposizione hanno contribuito negli anni alla diffusione di fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione generale e, di conseguenza, alla loro frequente coesistenza nello stesso paziente. È il caso, ad esempio, della comune osservazione nella pratica clinica quotidiana di pazienti con livelli aumentati di colesterolemia e pressione arteriosa. La coesistenza dei suddetti fattori di rischio, oltre a essere sostenuta da fattori eminentemente statistico-epidemiologici, risulta essere supportata anche da meccanismi fisiopatologici precisi, sostenuti tra l'altro da una genetica coerente. Trattandosi di due fattori di rischio cardiovascolare maggiori, risulta inevitabile che la coesistenza di alti livelli di colesterolemia e pressione arteriosa amplificherà in modo consistente il rischio di malattia vascolare su base aterosclerotica (ASCVD). Da qui la necessità di identificare tempestivamente i pazienti portatori delle suddette condizioni di rischio e di trattarli nel modo più appropriato, verificando il raggiungimento degli obiettivi per i singoli fattori di rischio e l'aderenza a lungo termine ai trattamenti prescritti. In questa direzione sono orientate le strategie di combinazione farmacologica "ibride" (*i.e.*, dirette su target di rischio diversi, da distinguere rispetto alle combinazioni "omogenee", ovvero combinazioni di farmaci che agiscono sullo stesso fattore di rischio) tra statine ad alta intensità e farmaci antipertensivi.

Colesterolo LDL e pressione arteriosa: sinergia sfavorevole sul rischio cardiovascolare

Studi pre-clinici in modelli sperimentali animali hanno evidenziato l'esistenza di una stretta relazione tra l'eccesso di colesterolo circolante e il rischio di sviluppo e progressione della malattia aterosclerotica. Tale evidenza, confermata in studi osservazionali caso-controllo, è stata ampiamente corroborata dai risultati di importanti studi prospettici osservazionali, che hanno ribadito su scala globale l'impatto sfavorevole dell'aumento dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) sul rischio futuro di ASCVD [1]. Tale relazione si è dimostrata essere dose- e tempo-dipendente. Pertanto, l'esposizione cumulativa temporale all'eccesso di C-LDL influenzerà in modo consistente il rischio cardiovascolare [2,3]. Un ulteriore fattore condizionante l'impatto sfavorevole del C-LDL sul rischio di ASCVD è rappresentato dal *background* di rischio del paziente stesso. In altri termini, maggiore è il numero di fattori di

rischio cui è esposto il paziente, più rilevante sarà il potere prognostico negativo associato all'eccesso di C-LDL. È importante sottolineare che, seppure l'azione di danno aterosclerotico esercitato dall'eccesso di C-LDL sia indipendente da quella di altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente coesistenti, con questi si crea un effetto sinergico sfavorevole sulla prognosi cardiovascolare. È il caso, ad esempio, dell'interazione deleteria sulla salute cardiovascolare tra l'aumento del C-LDL e quello dei livelli pressori. L'associazione tra ipercolesterolemia e ipertensione è documentata in molteplici studi osservazionali, oltre che essere supportata sul piano genetico-molecolare e, più in generale, fisiopatologico.

Più del 60% dei pazienti con ipertensione è anche dislipidemico e, al contrario, circa il 50% dei pazienti con dislipidemia ha ipertensione [4]. Nonostante il noto impatto clinico sfavorevole dell'ipertensione e della dislipidemia, la prevalenza globale di questi fattori di rischio cardiovascolare rimane assai elevata e si prevede che aumenterà con l'aumento progressivo dell'età media della popolazione generale [5]. I pazienti con ipertensione e dislipidemia presentano un aumento di oltre 2 volte della prevalenza di ASCVD rispetto ai pazienti con una sola delle due condizioni. Una tendenza simile è stata osservata anche per l'ictus e la malattia aterosclerotica dei distretti arteriosi periferici [6]. In aggiunta, si è visto che l'esposizione precoce cumulativa ad aumenti della pressione arteriosa e dei livelli di C-LDL si accompagna a un incremento significativo del rischio di ASCVD in età avanzata [7]. Tale informazione va in supporto ai risultati dello studio CARDIA, che mostrano quanto l'esposizione cumulativa all'aumento della pressione arteriosa e quella della colesterolemia sin dalla giovane età siano associate allo sviluppo di aterosclerosi coronarica nei decenni successivi, indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa e colesterolo in età adulta [8,9]. Sul piano fisiopatologico, esistono ampie evidenze che mostrano l'esistenza di fattori genetici (ad esempio SNP comuni alle due condizioni, ipercolesterolemia e ipertensione), metabolici (ad esempio alterazioni del RAS, insulino-resistenza) e di funzione vascolare (ad esempio disfunzione endoteliale, stiffness arteriosa) che possono sostenere la coesistenza degli aumentati valori di colesterolemia e pressori [10,11].

La relazione tra colesterolemia e pressione arteriosa trova ulteriore supporto in una serie di trials clinici. Le statine, infatti, si è visto poter esercitare effetti antipertensivi oltre ai noti effetti ipolipemizzanti. Diversi studi hanno mostrato che le statine, rispetto a placebo, possono ridurre significativamente la pressione arteriosa in pazienti ipertesi senza dislipidemia. Una recente meta-analisi di studi che hanno testato l'effetto delle statine sulla pressione arteriosa ha mostrato che i pazienti che assumevano una statina avevano valori di pressione sistolica (ma non diastolica) più bassi [12]. Un ulteriore ampio studio randomizzato ha confermato che le statine abbassano significativamente sia la pressione arteriosa sistolica sia quella diastolica, indipendentemente dalla concomitante assunzione di farmaci antipertensivi e soprattutto nei pazienti con più alti livelli di pressione [13]. In una recente meta-analisi di Lee S et al., il trattamento con rosuvastatina in pazienti con ipertensione e dislipidemia ha portato a una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica [14]. L'effetto delle statine sulla pressione arteriosa è potenzialmente importante e assai plausibile se si tengono in dovuta considerazione gli effetti noti delle statine sulla funzione endoteliale, la loro interazione con il RAS, e la loro capacità di influenzare la *compliance* delle grandi arterie [15].

Statine ad alta efficacia e amlodipina nella gestione combinata del rischio cardiovascolare

Sebbene i farmaci ipocolesterolemizzanti e antipertensivi abbiano dimostrato una notevole efficacia nel garantire il controllo dei rispettivi fattori di rischio e nel migliorare la prognosi cardiovascolare, il tasso di pazienti adeguatamente controllati con le suddette strategie terapeutiche è ancora basso [16,17]. In uno studio americano, solo il 9% dei pazienti ipertesi con dislipidemia ha raggiunto i livelli target per la pressione arteriosa e il profilo lipidico [18]. Questa situazione non ottimale di controllo combinato dei fattori di rischio, ampiamente confermata in numerose altre casistiche osservazionali, è attribuibile almeno in parte alla scarsa *compliance* ai trattamenti indicati. Soprattutto tra i pazienti asintomatici per ASCVD, ma anche tra quelli con ASCVD pregressa, la terapia farmacologica a lungo termine, spesso nell'ambito di una politerapia, condiziona un alto tasso di sospensione dei trattamenti prescritti; sospensione che può interessare indistintamente i farmaci ipocolesterolemizzanti o quelli antipertensivi. La bassa *compliance* terapeutica porta con sé un aumento del rischio di ASCVD e della mortalità, con conseguenze socio-sanitarie ed economiche rilevanti [19].

Diversi studi hanno mostrato come l'intervento integrato ipocolesterolemizzante e antipertensivo garantisce sia un miglior controllo dei singoli fattori di rischio sia un vantaggio prognostico [20,21]. Da ciò l'assoluta opportunità clinica di vedere gestiti in modo adeguato e sinergico i due fattori di rischio cardiovascolare.

28 Uno studio clinico di fase III multicentrico [22], randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una combinazione di rosuvastatina + amlodipina rispetto a quella della monoterapia con rosuvastatina o amlodipina in pazienti ipertesi con dislipidemia. Un totale di 106 pazienti di 15 istituzioni in Corea è stato assegnato in modo casuale a 1 dei 3 gruppi di trattamento: rosuvastatina 20 mg + amlodipina 10 mg, amlodipina 10 mg o rosuvastatina 20 mg. Dopo 8 settimane di trattamento, la media (\pm SD) della variazione della pressione arteriosa sistolica media, in posizione seduta, è stata di $-22,82 (\pm 12,99)$ mmHg nel gruppo rosuvastatina + amlodipina, la più ridotta tra i gruppi di trattamento. La variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale è stata di $-52,53\% (\pm 11,21\%)$ nel gruppo rosuvastatina + amlodipina, il più basso tra i gruppi di trattamento. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo rosuvastatina + amlodipina ha raggiunto l'obiettivo target di C-LDL a 8 settimane, rispetto agli altri gruppi di trattamento (97,14%). Non sono stati osservati eventi avversi gravi o reazioni avverse al farmaco in tutti i gruppi.

Un recente studio di fase III multicentrico [23], randomizzato, in doppio cieco è stato condotto su adulti di età compresa tra 19 e 70 anni. I pazienti che non hanno risposto a 4 settimane di terapia con fimasartan in monoterapia sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1 al gruppo di studio fimasartan 60 mg + amlodipina 10 mg + rosuvastatina 20 mg (FMS + AML + RSV), fimasartan 60 mg + amlodipina 10 mg (FMS + AML) come gruppo di controllo 1 e fimasartan 60 mg + rosuvastatina 20 mg (FMS + RSV) come gruppo di controllo 2. Gli endpoint primari di efficacia erano la variazione della pressione arteriosa sistolica in posizione seduta e il tasso di variazione del livello di C-LDL a 8 settimane. Dei 138 pazienti randomizzati, 125 hanno completato lo studio. La riduzione del C-LDL è risultata essere maggiore nel gruppo FMS + AML + RSV rispetto al gruppo di controllo 1. La pressione arteriosa sistolica è stata ridotta maggiormente nel gruppo FMS + AML + RSV rispetto al gruppo

FMS + RSV. Non sono emerse differenze tra i gruppi di trattamento nell'incidenza di reazioni avverse ai farmaci di studio.

A conferma del ruolo decisivo di amlodipina nel garantire un miglior controllo del quadro pressorio in pazienti ipertesi e dislipidemic, un recente studio clinico di fase III multicentrico [24], randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una combinazione olmesartan/amlodipina + rosuvastatina in 265 pazienti con ipertensione e dislipidemia. I pazienti di età compresa tra 20 e 80 anni sono stati arruolati da 36 ospedali in Corea da gennaio 2017 ad aprile 2018. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi con un rapporto 1:1:0,5 agli interventi olme/amlo/rosu vs olme/rosu vs olme/amlo. Gli endpoint primari erano il cambiamento della pressione arteriosa sistolica in posizione seduta rispetto al basale. La variazione media della pressione sistolica era significativamente maggiore nel gruppo olme/amlo/rosu ($-24,30 \pm 12,62$ mmHg; da $153,58 \pm 10,90$ a $129,28 \pm 13,58$) rispetto al gruppo olme/rosu ($-9,72 \pm 16,27$ mmHg; da $153,71 \pm 11,10$ a $144,00 \pm 18,44$ mmHg). La differenza nella variazione pressoria tra i due gruppi era pari a $-14,62 \pm 1,98$ mmHg (IC 95% $-18,51/-10,73$, $p < 0,0001$). Il C-LDL medio si è ridotto significativamente nel gruppo olme/amlo/rosu ($-52,31 \pm 16,63\%$; da $154,52 \pm 30,84$ a $72,72 \pm 26,08$ mg/dL) rispetto al gruppo olme/amlo, nel quale non sono state rilevate variazioni del C-LDL ($-2,98 \pm 16,16\%$; da $160,42 \pm 32,05$ a $153,81 \pm 31,57$ mg/dL). La differenza tra gruppi nella variazione di C-LDL è risultata altamente significativa ($-50,10 \pm 2,73\%$; IC 95% $-55,49/-44,71$, $p < 0,0001$), a conferma dell'elevata efficacia ipocolesterolemizzante di rosuvastatina.

Lin CP et al. [25] hanno condotto uno studio in cui sono stati inclusi pazienti con ipertensione e dislipidemia di nuova diagnosi, senza malattie cardiovascolari precedentemente accertate, e trattati con amlodipina e atorvastatina (in combinazione preconstituita FDC, o in combinazione estemporanea, FEC); i pazienti sono stati identificati dal National Health Insurance Research Database di Taiwan e seguiti per 5 anni. È stato arruolato un totale di 1756 pazienti. L'endpoint composito di eventi avversi cardiovascolari maggiori, tra cui mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione coronarica, si è verificato più frequentemente nel gruppo FEC rispetto al gruppo FDC (HR 1,88; IC 95% 1,42-2,5). Sebbene la mortalità per tutte le cause non sia risultata differente tra i due gruppi di intervento, il gruppo FEC ha presentato un aumento del rischio di infarto, ictus e rivascolarizzazione coronarica (HR 2,87; 1,97 e 2,44, rispettivamente).

Conclusioni

L'esposizione a valori subottimali di pressione arteriosa e colesterolo risulta essere particolarmente dannosa per la salute cardiovascolare; pertanto, l'identificazione dei pazienti esposti ai suddetti fattori di rischio cardiovascolare e il mantenimento di livelli ottimali degli stessi sin dalla giovane età e, successivamente in età adulta, rappresentano strategie che producono enormi benefici per la prevenzione dell'ASCVD.

I giovani adulti spesso sfuggono ai programmi di prevenzione cardiovascolare in quanto asintomatici e/o perché la loro consapevolezza del rischio associato all'esposizione a ipertensione e ipercolesterolemia non è elevata. Non a caso l'adesione alle linee guida preventive raggiunge i livelli più bassi proprio in questa fascia di età [26]. I dati del National Health and Nutrition Examination Surveys hanno mostrato che i giovani adulti sono in ritardo nel maturare un'adeguata consapevolezza del rischio le-

gato agli elevati livelli di pressione e C-LDL, nonché nel trattamento e nel controllo ottimale dei livelli elevati di pressione e C-LDL rispetto agli adulti di mezza età e agli anziani [27,28]. Anche quando informati di un risultato non soddisfacente di uno screening lipidico, i giovani adulti spesso sottovalutano l'importanza di tali risultati, ritenendo di avere tempo per modificare comportamenti a rischio [29]. In questa categoria di pazienti, l'impiego di strategie terapeutiche a basso impatto in termini di numero di compresse da assumere, che risultino efficaci nel garantire il controllo pressorio e del C-LDL e al contempo siano ben tollerate nel lungo termine, rappresenta un momento di estrema importanza per garantire la "fidelizzazione" del paziente al trattamento scelto. In tale direzione vanno le combinazioni precostituite, cosiddette ibride, di farmaci ipocolesterolemizzanti e antipertensivi. In questo contesto, una combinazione duplice ibrida che contenga una statina ad alta "potenza" (ad esempio rosuvastatina, atorvastatina) e un antipertensivo a elevata efficacia (ad esempio amlodipina) potrebbe costituire un supporto farmacologico di assoluto valore per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati. Laddove fosse necessario garantire riduzioni maggiori dell'una o dell'altra condizione di rischio, l'ampia disponibilità di combinazioni terapeutiche "omogenee" per target terapeutico (ad esempio statina + ezetimibe, acido bempedoico + ezetimibe, combinazioni precostituite di più antipertensivi) o l'impiego di combinazioni "ibride" multiple (ad esempio statina + 2 antipertensivi, ecc.) può aiutare a snellire l'armamentario farmacologico cui il paziente dovrà ricorrere. Ciò è particolarmente utile nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare, spesso candidati a ricevere ogni giorno un numero di compresse assai elevato. In queste situazioni, la scelta di combinazioni precostituite "omogenee" o "ibride" è dettata dalla necessità di raggiungere gli obiettivi raccomandati per pressione e colesterolo. Pertanto, la combinazione "ibrida" duplice (ad esempio rosuvastatina + amlodipina) è da preferire laddove sia prevedibile che possa garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati, senza l'ausilio di ulteriori strategie farmacologiche ipocolesterolemizzanti o antipertensive.

BIBLIOGRAFIA

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
2. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR Jr, Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1406-1413.
3. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-2325.
4. Sica DA. Fixed-dose combination therapy – is it time for this approach to hypertension and dyslipidemia management? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(4):164-167.
5. Kostis JB. The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):297-309.
6. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2004;10(12):926-932.
7. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Zeki Al Hazzouri A, et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330-341.
8. Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC, et al. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *JAMA*. 2014;311(5):490-497.
9. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, Sidney S, Lin F, Vittinghoff E, Hulley SB. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):137-146.
10. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):221-230.
11. Borghi C, Urso R, Cicero AF. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(2):115-120.
12. Zhang Y, Zeng W, Cheng S, Chen Z, Xue J, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Statins for Pulmonary Hypertension: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*. 2017;26(5):425-432.
13. Alves-Cabratos L, García-Gil M, Comas-Cufi M, Ponjoan A, Martí-Lluch R, Parramon D, et al. Statins and new-onset atrial fibrillation in a cohort of patients with hypertension. Analysis of electronic health records, 2006-2015. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186972. doi: 10.1371/journal.pone.0186972. eCollection 2017.
14. Lee S, Yang S, Chang MJ. Antihypertensive effects of rosuvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: A systemic review and meta-analysis of randomized studies. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260391. doi: 10.1371/journal.pone.0260391. eCollection 2021.
15. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007;49(4):792-798.
16. Turnbull F. Managing cardiovascular risk factors: the gap between evidence and practice. *PLoS Med*. 2005;2(5):e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0020131.
17. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Therapeutic goal attainment in patients with hypertension and dyslipidemia. *Med Care*. 2006;44(1):39-46.
18. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol*. 2006;98(2):204-208.
19. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-2948.
20. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005;365(9457):434-441.
21. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):1421-1426.
22. Kim W, Chang K, Cho EJ, Ahn JC, Yu CW, Cho KI, et al. A randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose combination of amlodipine/rosuvastatin in patients with dyslipidemia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):261-269.
23. Jeon ES, Lim SW, Kim SY, Yang HM, Kim MH, Rhee MY, et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase III study on the efficacy and safety of a combination treatment involving fimasartan, amlodipine, rosuvastatin in patients with essential hypertension and dyslipidemia who fail to respond adequately to fimasartan monotherapy. *Clin Hypertens*. 2022;28(1):40. doi: 10.1186/s40885-022-00223-4.
24. Jo SH, Kang SM, Yoo BS, Lee YS, Youn HJ, Min K, Yu JM, Yoon HJ, Kim WS, Kim GH, Park JH, Kim SY, Kim CH. A Prospective Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Phase III Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Olmesartan/Amlodipine plus Rosuvastatin Combination Treatment in Patients with Concomitant Hypertension and Dyslipidemia: A LEISURE Study. *J Clin Med*. 2022;11(2):350.
25. Lin CP, Tung YC, Hsiao FC, Yang CH, Kao YW, Lin YS, et al. Fixed-dose combination of amlodipine and atorvastatin improves clinical outcomes in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(10):1846-1853.
26. Fortuna RJ, Robbins BW, Halterman JS. Ambulatory care among young adults in the United States. *Ann Intern Med*. 2009;151(6):379-385.
27. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736-742.
28. Hyre AD, Muntner P, Menke A, Raggi P, He J. Trends in ATP-III-defined high blood cholesterol prevalence, awareness, treatment and control among U.S. adults. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):548-555.
29. Gooding HC, Sheldrick RC, Leslie LK, Shah S, de Ferranti SD, Mackie TI. Adolescent Perceptions of Cholesterol Screening Results: «Young Invincibles» or Developing Adults? *J Adolesc Health*. 2016;59(2):162-170.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Massimo Volpe

I progressi nella terapia farmacologica e non farmacologica delle malattie cardiovascolari hanno consentito di dimezzare la mortalità per cardiopatia ischemica e stroke. Tuttavia, l'incidenza di eventi cardiovascolari acuti rimane molto elevata nel nostro Paese, anche in ragione dell'incremento di condizioni patologiche croniche come l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, soprattutto l'ipercolesterolemia e il diabete che richiedono terapie di lungo termine e nella maggioranza dei casi una politerapia.

Inoltre, a essere interessati da queste condizioni sono prevalentemente i pazienti più anziani e con comorbidità multiple che difficilmente riescono a rispettare correttamente schemi terapeutici complessi che prevedono l'assunzione di diverse compresse. In Italia i dati indicano che soltanto la metà dei pazienti con più di 65 anni è aderente alle terapie prescritte appropriatamente.

Questa ridotta aderenza può esitare in un minor controllo dei fattori di rischio cardiovascolare come i valori pressori o di colesterolo elevati minando gli esiti e il successo clinico di una terapia.

La possibilità di disporre di combinazioni fisse in pillola singola di principi attivi efficaci sui valori pressori e colesterolo rappresenta una soluzione che coniuga i requisiti di efficacia, tollerabilità e semplicità che ogni trattamento dovrebbe garantire, in questo modo favorendo una maggiore aderenza terapeutica.

In questo documento di raccomandazione la Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha sottolineato l'importante ruolo che associazioni basate su combinazioni precostituite in pillola singola con una statina ad alta intensità (come ad esempio rosuvastatina e atorvastatina) e un farmaco antipertensivo efficace nelle 24 ore possono garantire, antagonizzando gli effetti sfavorevoli dei due più comuni e deleteri fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia) che purtroppo si presentano insieme in oltre il 40% dei pazienti, garantendo semplificazione e aderenza terapeutica e conseguentemente contribuendo a ridurre la progressione e gli esiti negativi delle patologie cardiovascolari.

La SIPREC raccomanda un'implementazione delle combinazioni fisse in pillola singola costituita di statine ad alta intensità e farmaci antipertensivi efficaci e a lunga durata d'azione, soprattutto nei pazienti che già assumono questi farmaci separatamente e nelle categorie di pazienti indicate nella tabella di accompagnamento.



SIPREC
Società Italiana
per la Prevenzione
Cardiovascolare