

La semplificazione della terapia con l'associazione fissa rosuvastatina+acido acetilsalicilico: rationale e caso clinico

Claudio Ferri

Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

Il controllo della colesterolemia riveste fondamentale importanza nella gestione dell'aterosclerosi e della prevenzione cardiovascolare. L'adozione di terapie specifiche come le statine ad alta intensità, in particolare la rosuvastatina permette di raggiungere l'obiettivo terapeutico di riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) nella maggior parte dei casi, come dimostrato da studi e meta-analisi. Tuttavia, una gestione globale del rischio CV deve necessariamente includere non solo la terapia farmacologica, ma anche la valutazione individuale, lo stile di vita, la prevenzione e il controllo delle comorbidità. Un focus particolare è dedicato alla terapia antiaggregante, come l'uso dell'acido acetilsalicilico, e alla necessità di una preselezione accurata dei pazienti a rischio elevato per ottenere i massimi benefici. La combinazione fissa di rosuvastatina e acido acetilsalicilico nel caso clinico presentato, è proposta come soluzione per migliorare l'aderenza e la persistenza alla terapia, riducendo così il rischio CV.

L'aterosclerosi è determinata direttamente dal colesterolo LDL (C-LDL) (1). Per questo, C-LDL oppure il "colesterolo non-HDL" (2) sono comunemente inclusi nel calcolo del rischio cardiovascolare individuale, in posizione sempre preminente (Figura 1) (2).

In questo ambito, tutte le Linee Guida (1,2,3,4) raccomandano l'uso esclusivo di statine ad elevata intensità: rosuvastatina oppure atorvastatina.

In particolare, la rosuvastatina è la statina più potente tra tutte quelle in commercio, come ben evidenziato da una revisione sistematica con meta-analisi *network* (5), da cui emerge come la rosuvastatina sia in grado di raggiungere l'obiettivo terapeutico nel 93,1% dei casi, l'atorvastatina nel 76,7% e la simvastatina, una statina ad intensità moderata, nel 48,4% dei casi.

La più nota dimostrazione clinica dell'efficacia di rosuvastatina nei confronti degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari deriva dallo studio JUPITER (6), in cui rosuvastatina o placebo sono stati somministrati a 17.802 individui in prevenzione primaria, tutti con C-LDL < 130 mg/dL e proteina C reattiva ≥2,0 mg/dL (Figura 2).

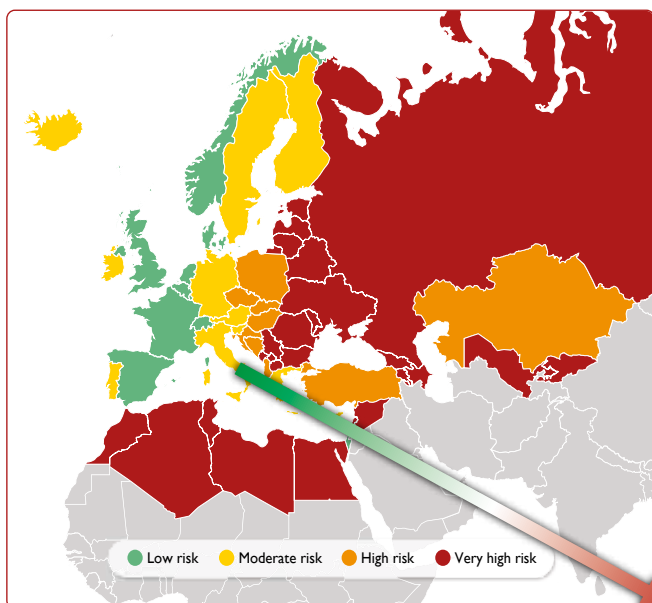
Ovviamente, tanto in prevenzione primaria quanto in prevenzione secondaria, la prescrizione di statine non può rimanere isolata. Al contrario, la prevenzione cardiovascolare più cor-

retta è globalmente fondata su:

- **accurata valutazione del singolo individuo e della sua storia familiare**
- **adozione di uno stile di vita corretto**, particolarmente in termini di dieta, attività fisica ed evitamento di situazioni ansiogene e/o stressanti
- **prevenzione della comparsa di anomalie nei livelli dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori e minori**, ovvero loro normalizzazione se alterati
- **prevenzione, miglioramento e cura delle condizioni mediche e non mediche influenzanti il rischio cardiovascolare** (inerenti quindi tanto la eventuale presenza di comorbidità, quanto la sussistenza di un contesto socioeconomico e/o familiare sfavorevole)
- **terapia antiaggregante**

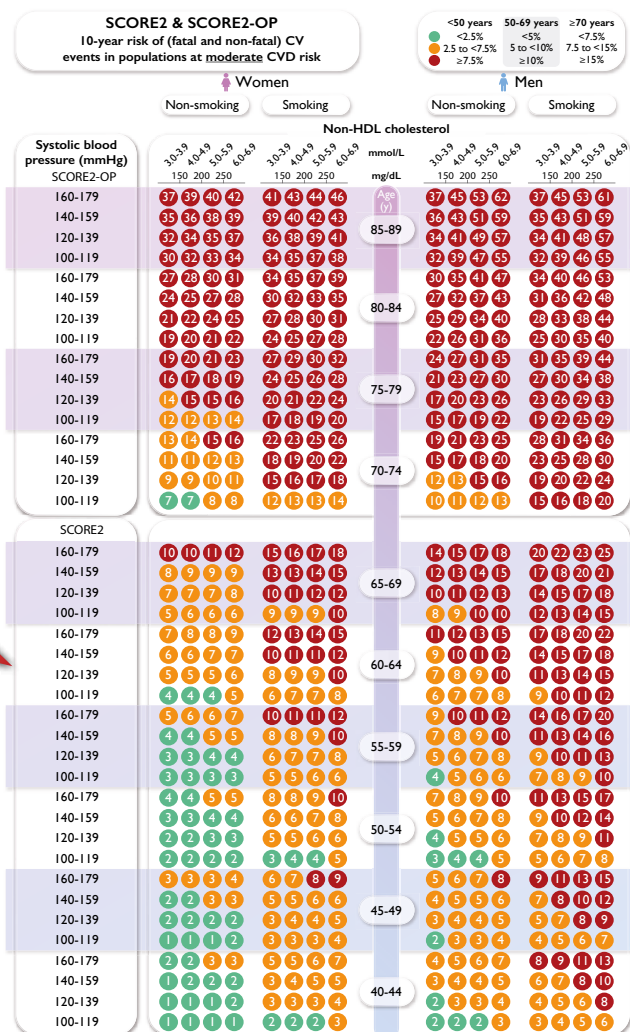
In merito all'ultimo, cruciale punto, in prevenzione primaria l'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio è consentito nel diabetico di tipo 1 e 2 che abbia un rischio elevato oppure molto elevato, ma non nella popolazione generale (2). A questo proposito, tuttavia, va rilevato che mancano studi condotti somministrando acido acetilsalicilico a basso dosaggio in pazienti che siano in prevenzione primaria, ma abbiano un rischio cardiovascolare elevato oppure molto elevato. In accordo con ciò, nello studio *Hypertension Opti-*

Calcolo del rischio cardiovascolare



LDL-C	Non-HDL-C	Apolipoprotein B
2,6mmol/L(100mg/dL)	3,4mmol/L(131mg/dL)	100mg/dL
1,8mmol/L(70mg/dL)	2,6mmol/L(100mg/dL)	80mg/dL
1,4mmol/L(55mg/dL)	2,2mmol/L(85mg/dL)	65mg/dL

Secondo le Linee Guida Europee del 2021, il calcolo del rischio cardiovascolare va effettuato per uomo e donna e per una età <70 anni (SCORE-2) oppure >70 anni (SCORE-2-OP) usando per il rischio colesterolo-correlato il colesterolo non-HDL. Il calcolo va adattato in base al rischio della Nazione (Italia = rischio moderato, giallo).



Modificato da ref. (2)

FIGURA 1

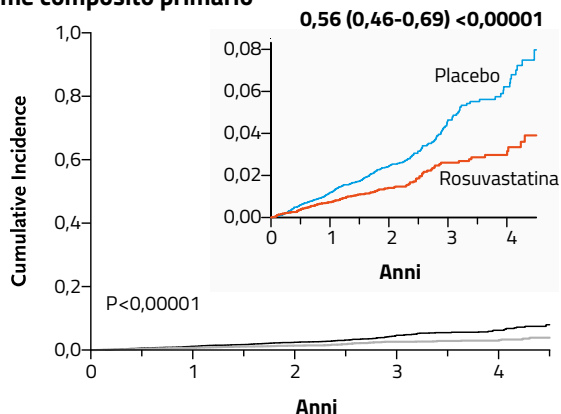
mal Treatment (HOT) (7) è stata dimostrata, in 9.399 pazienti randomizzati ad acido acetilsalicilico e 9.391 randomizzati a placebo, una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori indotta dalla terapia antiaggregante pari al 22% nei pazienti a rischio elevato oppure molto elevato (acido acetilsalicilico, n.4699 pazienti versus placebo, n.4691 pazienti; rischio relativo 0,78, intervallo di confidenza al 95% 0,65-0,94). In particolare, il maggior beneficio si osservava in quelli in cui il rischio cardiovascolare era elevato a causa di una creatinemia >1,3 mg/dL (acido acetilsalicilico, n.681 pazienti versus placebo, n.686 pazienti; rischio relativo 0,55, intervallo di confidenza al 95% 0,37-0,81) (Figura 3) (7). Un beneficio clinico netto positivo era anche rilevabile nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato a causa di una pressione arteriosa che risultava particolarmente mal controllata in condi-

zioni di base (sistolica >180 mmHg/diastolica >107 mmHg). Pertanto, la terapia antiaggregante – che in prevenzione primaria ha per protagonista sostanziale l’acido acetilsalicilico – prevede la preselezione del paziente tra quelli a rischio elevato oppure molto elevato per poter esercitare il suo beneficio. Per quanto attiene la prevenzione secondaria, è da tutti accettato come la terapia antiaggregante sia combinata a riduzione delle recidive e, più in generale, degli eventi cardiovascolari (2). Giova, tuttavia, ricordare che una valutazione meta-analitica (8) ha evidenziato la assoluta parità tra acido acetilsalicilico a basso dosaggio e clopidogrel per quanto attiene la mortalità per tutte le cause. Allo stesso modo, va rimarcato come altri dati indichino che la gastrolesività è analoga per clopidogrel ed acido acetilsalicilico a basso do-

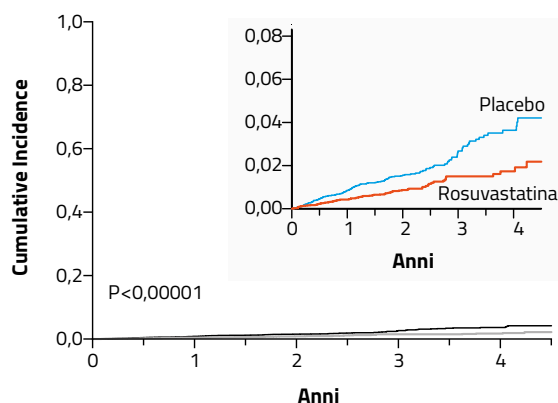
La rosuvastatina induce un netto miglioramento prognostico, con riduzione sia dell'infarto miocardico che dell'ictus cerebri (Studio Jupiter)

Follow-up mediano 1,9 anni

Outcome composito primario



Infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari



n. a rischio

Rosuvastatina	8901	8631	8412	6540	3893	1958	1353	983	538	157
Placebo	8901	8621	8353	6508	3872	1963	1333	955	531	174

n. a rischio

Rosuvastatina	8901	8643	8437	6571	3921	1979	1370	998	545	159
Placebo	8901	8633	8381	6542	3918	1992	1365	979	547	181

Riduzione infarto miocardio indotta da rosuvastatina = -54%

Riduzione ictus indotta da rosuvastatina = -48%

NNT a 4 anni = 31 pazienti

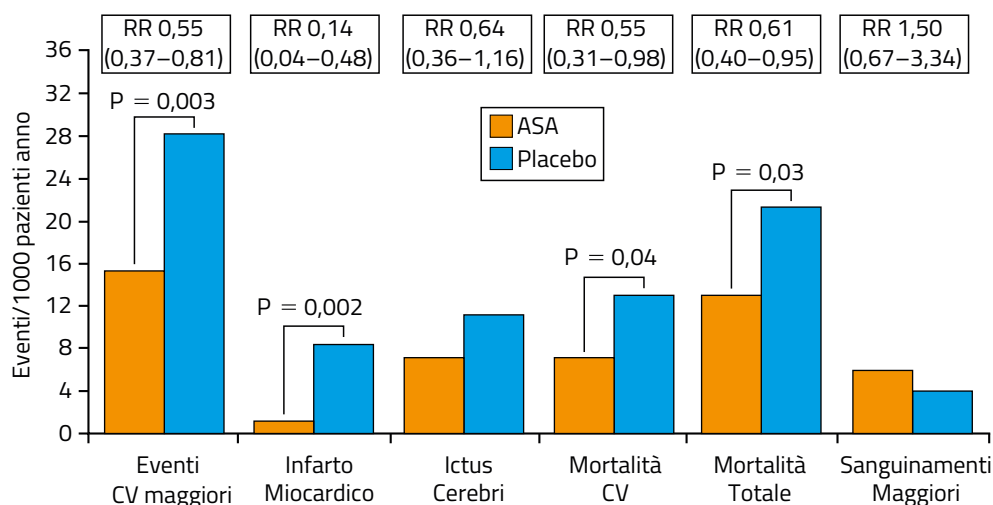
LDL (mediana) iniziale = 108 mg/dL, finale = 55 mg/dL (-49,1%)

NNT, numero necessario da trattare per ottenere un esito.

Modificato da ref. (6)

FIGURA 2

Nello studio HOT il beneficio clinico netto in prevenzione primaria era chiaramente a favore dell'uso di acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio nei pazienti il cui rischio era elevato dalla presenza di una creatininemia >1,3 mg/dl ed in quelli con pressione arteriosa mal controllata in condizione di base (sistolica >180 mmHg/diastolica >107 mmHg)



Modificato da ref. (7)

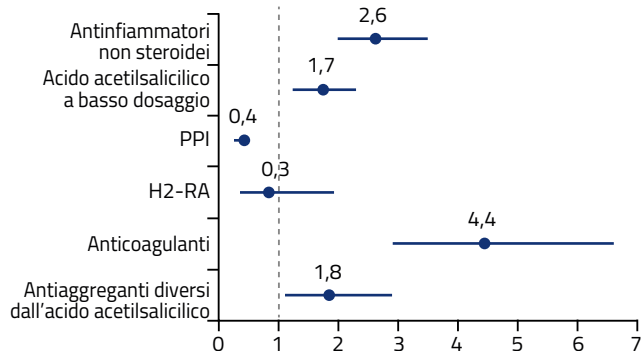
FIGURA 3

saggio (Figura 4) (9). Come corollario, è importante sottolineare che per beneficio esercitato dall'acido acetilsalicilico a basso dosaggio in prevenzione secondaria si intende ogni localizzazione di malattia, anche quella periferica. In accordo con ciò, la terapia antiaggregante è risultata efficace in una meta-analisi ad ombrello (10), in cui è stato anche evidenziato come il beneficio sia limitato, ma comunque maggiore nel paziente sintomatico, con incremento del rischio emorragico sostanzialmente non divergente tra paziente sintomatico e non sintomatico.

Rosuvastatina + Acido Acetilsalicilico in combinazione fissa precostituita

L'uso di combinazioni fisse precostituite è indispensabile al fine di migliorare aderenza e persistenza in terapia. Una carenza in questi due parametri, infatti, implica un consistente incremento del rischio cardiovascolare, sia per l'acido acetilsalicilico che per la rosuvastatina. Nel caso dell'acido acetilsalicilico, la mancanza di aderenza e/o persistenza in terapia è particolarmente subdola, non essendovi un parametro – come C-LDL – che possa rilevarla. In accordo con ciò, in uno studio di coorte svedese (11) sono stati esaminati 601.527 individui di entrambi i generi, trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione sia primaria che secondaria. Dopo un follow-up mediano pari a 3 anni, gli individui non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare aggiuntivo ogni 74 pazienti non persistenti) (Figura 5) (11).

Sanguinamenti gastrointestinali superiori



Sanguinamenti superiori (n.563): ulcera duodenale n. 236 (41,9%), ulcera gastrica n. 180 (32,0%), lesioni acute gastroduodenali n. 123 (21,8%), lesioni vascolari gastroduodenali n. 20 (3,6%), Polipi gastrici n. 4 (0,7%)

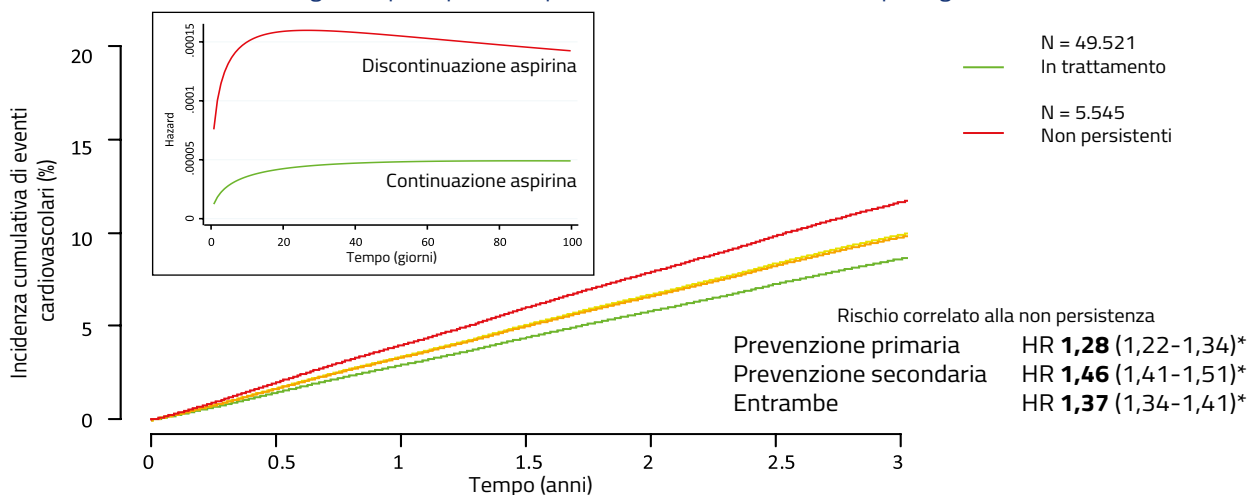
L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio può indurre sanguinamenti gastroduodenali allo stesso modo di tutti gli altri antiaggreganti. La prescrizione di un inibitore della pompa protonica (PPI) previene i sanguinamenti superiori

Modificato da ref. (9)

FIGURA 4

Studio di coorte svedese che ha coinvolto 601.527 pazienti trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione primaria o secondaria. Dopo un follow up mediano di 3 anni, i pazienti non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare aggiuntivo ogni 74 pazienti non persistenti). La comparsa del rischio aggiuntivo è rapida e non si riduce con il tempo

(grafico principale: tempo in anni. Insetto centrale: tempo in giorni)



* Tutti i modelli sono aggiustati per età, sesso, diabete mellito, farmaci antiaggreganti, anticoagulanti orali, antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi. Le due linee, verde chiaro e gialla, rappresentano rispettivamente il periodo di accumulo (quando il paziente ha ancora compresse residue dalle somministrazioni precedenti in un periodo di somministrazione consecutiva) e il periodo che segue questo accumulo più il 25% della durata totale della terapia con acido acetilsalicilico nell'ultimo periodo di somministrazione consecutiva, più 20 giorni. Questo corrisponde a un'aderenza pari all'80% delle compresse prescritte

Modificato da ref. (11)

FIGURA 5

Per quanto attiene la rosuvastatina – ma anche le statine in generale – è più che noto l'effetto deleterio della mancata persistenza in terapia nel medio-lungo periodo (Figura 6) (12).

In considerazione di quanto esposto, una volta resa palese la sussistenza di rosuvastatina e di acido acetilsalicilico come standard di cura nel contesto della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, l'unica – ovvia – risposta non può che poggiare da un lato sulla partecipazione consapevole del paziente alle cure e, dall'altro, sulla **semplificazione dello schema terapeutico**. Per fare ciò, è possibile ricorrere all'uso di combinazioni fisse, anche ibride, ed anche comprendenti una statina – in ciò includendo la rosuvastatina + acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Tali combinazioni incrementano il beneficio cardiovascolare della terapia, migliorano l'aderenza e la persistenza e conducono ad una consistente riduzione del costo della medesima terapia prescritta come combinazione estemporanea (13,14,15).

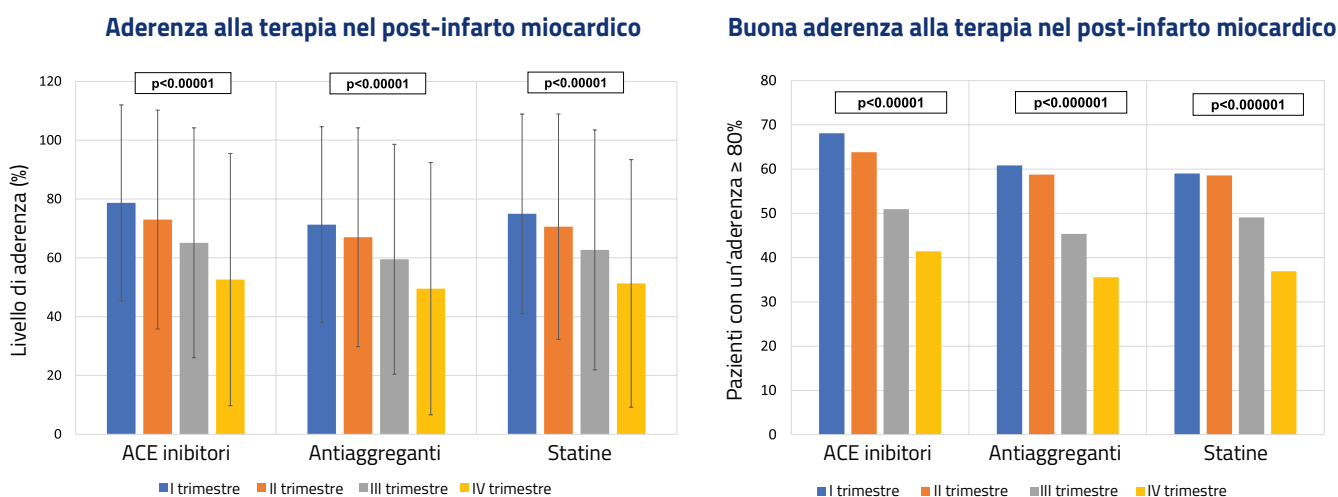
A supporto di ciò, recentemente abbiamo osservato il caso di un paziente di sessantacinque anni, chirurgo generale, affetto da malattia coronarica bivasale corretta nel 2016

mediante triplice stenting di discendente anteriore e circumflessa; diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina e GLP1 agonista (già in trattamento anche con un SGLT2 inibitore, interrotto per infezione batterica sintomatica delle vie urinarie); iperteso in buon controllo ottenuto mediante ramipril 10 mg al mattino; iperuricemico ben controllato dalla terapia fondata su allopurinolo 100 mg dopo pranzo; betabloccato mediante bisoprololo 5 mg al mattino; dislipidemico in buon controllo grazie alla terapia con rosuvastatina 10 mg dopo cena; antiaggregato mediante acido acetilsalicilico a basso dosaggio, sempre dopo cena.

Recentemente, il paziente si è rivolto a noi lamentando la perdita del controllo glicemico (l'ultima emoglobina glicosilata era = 7,7%) e l'incremento del colesterolo LDL (ultimo controllo = 97 mg/dL).

In una discussione aperta durante la visita ambulatoriale, il paziente lamentava difficoltà col suo regime di trattamento: *"le pillole sono troppe [...] ricordo l'iniezione settimanale di GLP1 agonista, ma dimentico molto spesso la metformina a rilascio prolungato [...] mi sono stufato di stare così attento alla dieta: finisco di lavorare spesso tardissimo, torno a casa avendo sal-*

Studio osservazionale monocentrico che ha valutato l'aderenza al trattamento con ACE-inibitori (ramipril, perindopril), inibitori del recettore P2Y12 (clopidogrel) e statine (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina) in 225 pazienti (27% donne e 73% uomini dai 30 ai 91 anni) reduci da un infarto miocardico e sottoposti ad angioplastica primaria



Durante il follow-up di un anno, la persistenza in trattamento per tutte e tre le classi di farmaci è stata del $64 \pm 25\%$, con il $67 \pm 32\%$ per gli ACE-inibitori, il $62 \pm 34\%$ per l'inibitore del recettore P2Y12 e il $64 \pm 32\%$ per le statine. Per tutte e tre le classi è stato evidente un declino progressivo nell'aderenza (da $65\% \pm 26\%$ a $51\% \pm 34\%$ dopo 1 anno, $p < 0,00001$). Una buona aderenza (definita come $\geq 80\%$) era presente nel 29% dei pazienti (44% ACE inibitori, 36% antiaggreganti, 41% statine). Nell'analisi multivariata, l'età, un pregresso by-pass aortocoronarico, il livello di istruzione, il luogo di residenza, lo stato economico e civile erano tutti predittori indipendenti di aderenza. I pazienti con età > 65 anni ed una storia di pregresso by-pass aortocoronarico erano i meno aderenti, mentre i pazienti coniugati, ipertesi, residenti in città e quelli con un livello di istruzione più elevato avevano più spesso una buona aderenza.

Modificato da ref. (12)

FIGURA 6

tato il pranzo e mangio di tutto ed anche di più [...] la sera sono talmente stanco e affamato che spesso mi scordo la statina e l'acido acetil salicilico”.

Sulla scorta di questo colloquio, spieghiamo al nostro paziente che deve curare se stesso come cura i propri pazienti, aiutandolo ad essere “aderente” e “persistente” in terapia. Pertanto, discutiamo con lui una dieta “fattibile”, visti i suoi gravosi impegni professionali, e spieghiamo che – grazie al suo smartwatch – può inserire un allarme dedicato all’assunzione di metformina a rilascio prolungato, della quale comunque aumentiamo il dosaggio, in singola somministrazione quotidiana. Oltre a ciò, uniamo ramipril + bisoprololo in una unica compressa in combinazione fissa e, soprattutto, prescriviamo una combinazione fissa di rosuvastatina 20 mg + acido acetilsalicilico 100 mg.

Dopo 3 mesi, invitiamo il paziente ad effettuare un controllo ed a relazionarci sulla condotta dietetica. Queste le Sue risposte: *“All’attività fisica ci ho sempre tenuto molto e*

la faccio sempre, quando posso, tra palestra e corsetta; ma ora sono attentissimo alla dieta che abbiamo concordato. Basta con i dolcetti e meno pastasciutta [...]. Lo smartwatch trilla ogni giorno, altrimenti dimenticherei la metformina: ora non la ho mai più scordata [...]. La riduzione da 4 a 2 compresse al giorno è stata “magica”. Non ho bisogno dello smartwatch e del suo trillare: non tornerò più indietro e proseguirò sempre con rosuvastatina + acido acetilsalicilico”.

Che le Sue parole siano sincere, lo dicono i fatti: la pressione arteriosa è normale, la frequenza cardiaca a riposo è 62/bmin; l'emoglobina glicosilata è = 6,4%; l'uricemia è = 5,1 mg/dL e la colesterolemia LDL è = 40 mg/dL.

Questo caso clinico ha mostrato con chiarezza che il dialogo con il paziente e la semplificazione della terapia attraverso la riduzione del numero di compresse quotidiane offerta dall’uso di combinazioni fisse e ibride è efficiente in termini di protezione cardiovascolare ed è fondata su evidenze scientifiche tanto recenti quanto solide.

Bibliografia

1. Libby P. The changing face of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-533.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337.
3. 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: 111–188.
4. Grassi G, Del Pinto R, Agabiti Rosei C, Agnoletti D, Borghi C, Cicero AFG, De Ciuceis C, Desideri G, Grassi D, Muiesan ML, Paini A, Salvetti M, Tocci G, Veglio F, Volpe M, Ferri C. Reduction of High Cholesterol Levels by a Preferably Fixed-Combination Strategy as the First Step in the Treatment of Hypertensive Patients with Hypercholesterolemia and High/Very High Cardiovascular Risk: A Consensus Document by the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022 Jan 3.
5. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, Ma L, Liu Z, Hu K, Wang Z, Cui Y. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020 Apr 23;2020:3987065.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; 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):2195-207.
7. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, Warnold I, Wedel H; HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301-7.
8. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10235):1487-1495.
9. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aísa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2.
10. Ambler GK, Waldron CA, Contractor UB, Hinchliffe RJ, Twine CP. Umbrella review and meta-analysis of antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2020;107(1):20-32.
11. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136(13):1183-1192.
12. Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A, Kasprzak M, Fabiszak T, Stolarek W, Siller-Matula JM, Kubica A. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020;10(1):12028.
13. Gaziano TA, Pandya A, Sy S, Jardim TV, Ogden JM, Rodgers A, Weinstein MC. Modeling the cost effectiveness and budgetary impact of Polypills for secondary prevention of cardiovascular disease in the United States. *Am Heart J*. 2019;214:77-87.
14. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, Avezum A, Zhu J, Liu L, Sliwa K, Gamra H, Bangdiwala SI, Teo K, Diaz R,

- Dans A, Lopez-Jaramillo P, Prabhakaran D, Castellano JM, Fuster V, Rodgers A, Huffman MD, Bosch J, Dagenais GR, Malekzadeh R, Yusuf S; Polypill Trialists' Collaboration. 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.
15. Bosch J, Lonn EM, Jung H, Zhu J, Liu L, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Xavier D, Diaz R, Dagenais G, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Held C, Peters RJG, Lewis BS, Jansky P, Yusuf S. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants. *Eur Heart J*. 2021;42(31):2995-3007.