

Analisi di minimizzazione dei costi della terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione: associazioni fisse vs associazioni estemporanee

A cost-minimization analysis of combination therapy in hypertension: fixed-dose vs extemporary combinations



ORIGINAL
RESEARCH

Marco Bellone¹, Pierluigi Sbarra²

¹ AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

² Dirigente Medico S.C. Cardiologia 2. A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular disease management and prevention represent the leading cost driver in Italian health-care expenditure. In order to reach the target blood pressure, a large majority of patients require simultaneous administration of multiple antihypertensive agents.

OBJECTIVE: To assess the economic impact of the use of fixed dose combinations of antihypertensive agents, compared to the extemporary combination of the same principles.

METHODS: A cost minimization analysis was conducted to determine the pharmaceutical daily cost of five fixed dose combinations (olmesartan 20 mg + amlodipine 5 mg, perindopril 5 mg + amlodipine 5 mg, enalapril 20 mg + lercanidipine 10 mg, felodipine 5 mg + ramipril 5 mg, and delapril 30 mg + manidipine 10 mg) compared with extemporary combination of the same principles in the perspective of the Italian NHS. Daily acquisition costs are estimated based on current Italian prices and tariffs.

RESULTS: In three cases the use of fixed-dose combination instead of extemporary combination induces a lower daily cost. Fixed combination treatment with delapril 30 mg + manidipine 10 mg induces greater cost savings for the National Health System (95,47 €/pts/year), as compared to free drugs combination therapy.

CONCLUSIONS: Compared with free drug combinations, fixed-dose combinations of antihypertensive agents are associated with lower daily National Health Service acquisition costs.

Keywords

Hypertension, Fixed-dose combinations, Cost-minimization analysis

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è uno dei più frequenti fattori di rischio modificabili che correla in modo lineare con il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari. Il trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa riduce pertanto in modo significativo il rischio di sviluppare tali complicanze. Il controllo della pressione arteriosa è ancora insoddisfacente nella maggior parte dei paesi occidentali, tra cui anche l'Italia, costituendo un gravoso problema economico per il Servizio Sanitario Nazionale.

Le malattie cardiovascolari sono la causa di circa 17 milioni di morti/anno nel mondo, quasi un terzo del totale. Di queste, 9,4 mi-

lioni sono dovute a complicanze dell'ipertensione, che sarebbe responsabile di almeno il 45% delle morti per malattia cardiaca e del 51% delle morti per ictus [1].

In Italia i dati derivanti dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) evidenziano come le malattie cardiovascolari rappresentino la prima causa di ricovero e dimissione in acuto (14,6% del totale), con un periodo di degenza lievemente superiore alla media totale dei ricoveri (Tabella I) [2]. Inoltre, le malattie del sistema circolatorio, rappresentano la prima causa di morte in Italia con 374 casi/100.000 abitanti [3] e un tasso di mortalità di 30,69/10.000 abitanti [4].

Corresponding author

Marco Bellone
m.bellone@adreshe.com

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Bracco

MDC	Dimissioni		Degenza totale (gg)	Degenza media (gg)
	gg	%		
05 - Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio	1.027.529	14,6	7.235.731	7,0
Totale generale	7.046.481	100,0	47.986.993	6,8

Tabella I. Descrizione dell'attività per Major Diagnostic Category (MDC). Attività per acuti in regime ordinario – anno 2011 [2]

	Donne	Uomini
Residenti in Italia > 74 anni (n.) [6]	3.812.974	2.345.294
Prevalenza ipertensione [5]		
• %	77	75
• n.	2.935.990	1.758.971
Residenti in Italia 35-74 anni (n.) [6]	16.376.869	15.521.612
Prevalenza ipertensione [5]		
• %	42	52
• n.	6.878.285	8.071.238
Totale pazienti per sesso (n.)	9.814.275	9.830.209
Totale pazienti ipertesi in Italia (n.)	19.644.484	

Tabella II. Stima della prevalenza dell'ipertensione arteriosa (PAS/PAD > 140/90) in Italia per fasce d'età (indagine OEC anni 1998-2002)

I dati raccolti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), nel corso di un'indagine condotta tra il 1998 e il 2002, riportano la prevalenza dell'ipertensione, intesa come PAS/PAD > 140/90, per la popolazione italiana di età compresa tra i 35 e i 74 anni e per la popolazione più anziana (> 74 anni) [5]. L'applicazione di tali tassi alla popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2012 [6] ha permesso di stimare la presenza in Italia di 9.814.275 donne e di 9.830.209 uomini ipertesi, per un totale di più di 19.600.000 pazienti (circa il 33% della popolazione totale) (Tabella II), con un aumento,

Raccomandazione	Classe	Livello
PAS < 140 mmHg		
Raccomandata in:		
• pazienti a basso-moderato rischio CV	I	B
• pazienti con diabete	I	A
Dovrebbe essere considerata in pazienti con:		
• precedente ictus o TIA	IIa	B
• malattia coronarica	IIa	B
• danno renale con o senza diabete	IIa	B
PAD < 90 mmHg è sempre raccomandata a eccezione dei pazienti diabetici in cui sono raccomandati valori PAD < 85 mmHg	I	A

Tabella III. Gol pressori nei pazienti ipertesi [10]

rispetto ai risultati ottenuti dalla stessa analisi nel 2008 [7], del 2,12%. Esistono delle percentuali di prevalenza più recenti, derivanti da una seconda indagine dell'OEC condotta tra il 2008 e il 2012 su pazienti di età compresa tra 35-79 anni, e che sono molto simili a quelle emerse in precedenza nella fascia d'età 35-74 anni (43% per gli uomini e 56% per le donne). Non ci sono invece dati più recenti per quanto riguarda i soggetti over 79 anni [5].

Recenti revisioni dei dati raccolti in registri europei relativi al controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato come solo nel 20-30% dei pazienti in trattamento farmacologico si raggiungano gli obiettivi pressori raccomandati [8]. Secondo un'analisi condotta in Italia, tra il 2005 e il 2011, su circa 160 mila pazienti ipertesi, solo il 57% di essi verrebbe adeguatamente trattato, di cui solo il 37% raggiunge il controllo pressorio durante il trattamento [9], anche a causa della bassa aderenza alla terapia. L'utilizzo di combinazioni fisse di antipertensivi, semplificando il regime terapeutico e riducendo il numero di compresse da assumere giornalmente, può aiutare a migliorare la compliance, a raggiungere adeguati valori pressori e a ridurre la spesa sanitaria.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Obiettivo terapeutico

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è la riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine, mediante l'eliminazione o la riduzione di tutti i fattori di rischio modificabili e il raggiungimento di adeguati valori pressori. Secondo le linee guida ESH/ESC del 2013 [10] i target pressori da raggiungere con la terapia sono valori di pressione sistolica (PAS) e diastolica (PAD) < 140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi, indipendentemente dal rischio cardiovascolare (Tabella III).

Quando iniziare il trattamento

La decisione di intraprendere il trattamento farmacologico deve basarsi sui valori pressori e sulla presenza/assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di danno d'organo. Le linee guida ESH/ESC [10] raccomandano l'immediato inizio della terapia farmacologica antipertensiva nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 con ogni livello di rischio CV (livello di evidenza IA). L'utilizzo di farmaci antipertensivi è inoltre raccomandata in presenza di elevato rischio CV dovuto a danno d'organo, diabete, malattie cardiovas-

scolari o danno renale, anche nel caso di ipertensione di grado 1 (IB). Infine, il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato anche nei pazienti con ipertensione di grado 1 a basso-moderato rischio CV quando non si osservano riduzioni dei valori pressori nonostante le modifiche dello stile di vita (IIaB), e nei pazienti anziani con PAS ≥ 160 mmHg (IA) [10].

Razionale della terapia di associazione

Numerosi trial e anche le più recenti linee guida europee sono concordi nel sottolineare che in circa il 75% dei pazienti ipertesi, per raggiungere un controllo pressorio soddisfacente, è necessario somministrare la combinazione di due o più farmaci antipertensivi [10-17].

Il rationale dell'utilizzo di una combinazione di farmaci antipertensivi è la maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto all'utilizzo in monoterapia dei singoli componenti. Infatti, sebbene sia stato dimostrato che l'efficacia delle diverse classi di antipertensivi e dei singoli farmaci è pressoché equivalente [18,19], l'effetto risultante dalla somministrazione di due principi attivi varia notevolmente [20]. In generale l'obiettivo della terapia di associazione dovrebbe essere quello di raggiungere un effetto additivo della riduzione della pressione arteriosa scegliendo farmaci che agiscono su meccanismi pressori differenti oppure che siano in grado di bloccare la risposta adattiva che solitamente limita la monoterapia [20]. In Figura 1 sono riportate le possibili combinazioni fra diverse classi di farmaci antipertensivi e sono evidenziate le associazioni che inducono una risposta pressoria additiva e sono quindi da preferire: ACE inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina (ARB) in associazione con diuretico o calcio antagonista [8,10].

La terapia antipertensiva deve essere seguita per un periodo di tempo molto lungo pertanto la tollerabilità del trattamento è molto importante per ridurre il rischio di interruzione della terapia. Tra le varie classi di antipertensivi, gli ACE inibitori e gli ARB sono quelli maggiormente tollerati quando usati in monoterapia, mentre i diuretici sembrerebbero quelli associati a maggiori eventi avversi, tra i quali l'ipokaliemia. In alcuni casi è stato dimostrato che il profilo di tollerabilità di un farmaco può essere migliorato dall'aggiunta di un secondo. Per esempio, l'associazione di un ACE inibitore o un ARB a un diuretico, in virtù dell'effetto inibitorio sull'aldosterone, è in grado di ridurre l'incidenza e l'entità dell'ipokaliemia; analogamente, l'aggiunta di un ACE inibitore o un ARB a un calcio anta-

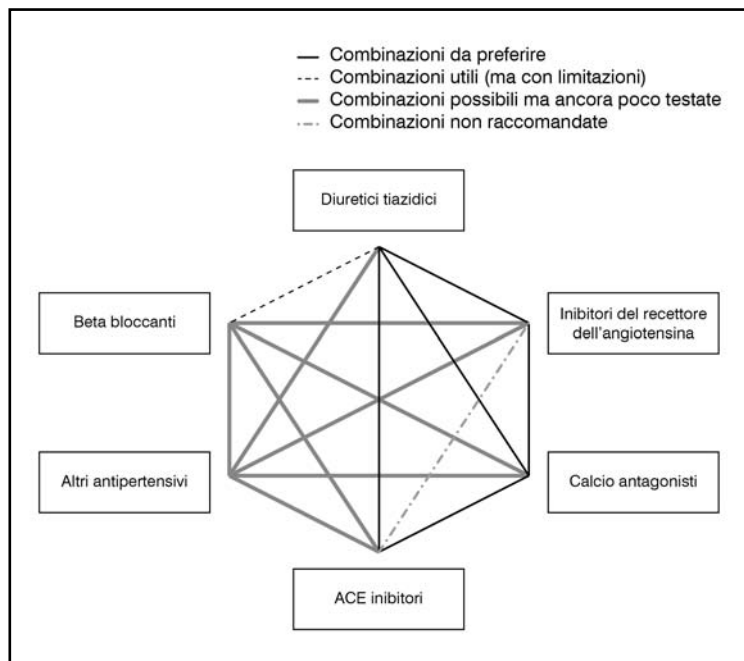


Figura 1. Possibili combinazioni tra classi di farmaci antipertensivi. Modificata da [10]

gonista diidropiridinico riduce l'incidenza e la gravità dell'angioedema che rappresenta uno degli eventi avversi principali della classe [20].

Nonostante la buona tollerabilità, spesso l'aderenza a lungo termine al trattamento è bassa, soprattutto in quei pazienti che devono assumere più farmaci [21]. In questo caso l'utilizzo di una singola compressa di un'associazione a dose fissa (AF) di antipertensivi può aiutare a migliorare l'aderenza riducendo il numero di farmaci da assumere e semplificando il regime terapeutico [15,22], come riportato in una metanalisi condotta su un totale di 17.175 pazienti in cui l'assunzione dell'associazione fissa, rispetto all'associazione estemporanea dei singoli componenti, ha migliorato il tasso di aderenza e permanenza al trattamento del 26% ($p < 0,0001$) [23]. Nei pazienti ipertesi inoltre è stato dimostrato che una buona compliance al trattamento è associata a un migliore controllo pressorio [24].

Le linee guida europee ESH/ESC raccomandano di considerare la combinazione di due farmaci antipertensivi, preferibilmente in unica preparazione, come primo approccio terapeutico nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare per favorire l'aderenza al trattamento e raggiungere il target terapeutico in breve tempo [10].

Consumo di farmaci antipertensivi

Negli ultimi anni è stato registrato un notevole incremento del consumo di farmaci per il trattamento delle malattie cardiovascolari

che a oggi rappresenta la prima categoria terapeutica sia in termini di spesa farmaceutica (4.350 milioni di euro) sia in termini di consumi (516 DDD/1.000 abitanti/die), con un onere in termini di spesa e consumi erogati a carico del SSN pari a 3.980 milioni di euro [25]. Per quanto riguarda i farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco negli ultimi anni è stato registrato un progressivo aumento, con le DDD (*Defined Daily Dose*) consumate in Italia che sono aumentate da 205 nel 2000, a 324 nel 2007 fino ad arrivare a 358/1.000 ab./die nel 2012 [25].

In particolare, tra le varie classi terapeutiche di farmaci antipertensivi i più utilizzati sono gli ACE-inibitori (118,2 DDD/1.000 ab./die), seguiti dagli ARB (94,5 DDD/1.000 ab./die), dai calcio antagonisti diidropiridinici (54,3 DDD/1.000 ab./die) e dai beta bloccanti (45,5 DDD/1.000 ab./die) (Tabella IV).

Per quanto riguarda le associazioni fisse di farmaci antipertensivi, analizzando i dati di vendita relativi al periodo compreso tra giugno 2012 e giugno 2013 per le classi ATC3 C09B (ACE inibitore + diuretico e ACE inibitore + calcio antagonista) e C09D (ARB + diuretico e ARB + calcio antagonista), che rappresentano le quattro associazioni raccomandate dalle linee guida, emerge un calo delle prescrizioni per le associazioni di ARB e ACE inibitori con un diuretico (-1,8% e -4,7%, rispettivamente) a fronte di un note-

vole incremento delle associazioni con calcio antagonista (+53% con ARB e +64% con ACE inibitori) [26].

ANALISI DI MINIMIZZAZIONE DEI COSTI

Allo scopo di valutare l'impatto economico indotto dall'utilizzo di associazioni fisse di antipertensivi, rispetto alle associazioni estemporanee dei medesimi principi, è stata condotta un'analisi di minimizzazione dei costi. Questo tipo di analisi farmacoeconomica viene generalmente condotta allo scopo di identificare l'alternativa terapeutica meno costosa a parità di efficacia clinica [27]; le associazioni fisse e le associazioni estemporanee presentano una sostanziale equivalenza in termini di efficacia, tuttavia le AF hanno dimostrato di migliorare la compliance e la persistenza in trattamento e sono associate a un miglior controllo pressorio [11,15,20,23,24]. Pertanto è stato possibile confrontare i costi giornalieri sostenuti dal SSN per il trattamento di pazienti ipertesi con un'unica compressa o con due singole compresse di antipertensivi.

Metodi

Farmaci

La scelta delle associazioni fisse da analizzare è stata basata sulle raccomandazioni delle linee guida europee che indicano come associazioni più efficaci, e quindi da preferire, quelle formate da ACE inibitore + calcio antagonista, ACE inibitore + diuretico, ARB + calcio antagonista e ARB + diuretico [10]. I diuretici hanno rappresentato per molti anni la pietra miliare del trattamento per l'ipertensione e ancora oggi figurano tra i farmaci di prima scelta con cui iniziare il trattamento [10]; tuttavia, sebbene siano ancora molto prescritte, le associazioni fisse con ACE inibitore e ARB, come evidenziato in precedenza, hanno mostrato un calo delle prescrizioni nel periodo giugno 2012-giugno 2013. Al contrario, le associazioni formate da calcio antagonista con ACE-inibitore o ARB, seppur con una spesa pro capite ancora relativamente bassa, dal 2012 hanno fatto registrare una forte crescita dei consumi; è quindi plausibile ipotizzare un progressivo aumento delle prescrizioni e dell'utilizzo di queste associazioni e, di conseguenza, un sempre maggiore impatto sul budget del SSN.

La scelta è stata pertanto orientata verso l'associazione con calcio inibitore e, nello specifico, verso i 5 farmaci presenti sul mercato che hanno evidenziato incrementi significativi delle prescrizioni: olmesartan 20 mg + amlodipina 5 mg, perindopril 5 mg + amlo-

Sottogruppo terapeutico	Spesa lorda pro capite (€)	DDD/1.000 ab./die
ACE inibitori	4,73	88,5
ACE inibitori + calcio antagonista	0,58	3,2
ACE inibitori + diuretico	3,84	26,5
Alfa bloccanti periferici	1,27	7,7
ARB	8,49	54,6
ARB + diuretico	9,09	39,9
Beta bloccante + diuretico	0,49	5,3
Beta bloccanti	4,35	40,2
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	4,94	54,3
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,64	4,1
Diuretici ad azione diuretica maggiore	0,84	24,3
Diuretici risparmiatori di potassio	0,44	3,6
Tiazidici e simili (incluse AF)	0,32	5,8
Altre sostanze con azione sul sistema renina-angiotensina	0,13	0,4
Totale	40,13	358,4
Totale nazionale*	2.383.489.526,91	21.286.883 DDD/die

Tabella IV. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, prescrizione totale e per sottogruppo terapeutico [25]

*Sulla popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2012 (59.394.207) [6]

dipina 5 mg, enalapril 20 mg + lercanidipina 10 mg, felodipina 5 mg + ramipril 5 mg e delapril 30 mg + manidipina 10 mg [26]. Per quanto riguarda le associazioni estemporanee sono stati valorizzati i singoli principi attivi allo stesso dosaggio in cui sono presenti nelle associazioni fisse.

Costi

Sono stati considerati unicamente i costi netti sostenuti dal SSN per l'acquisizione dei farmaci, mentre, a causa della disomogeneità dei dati a livello nazionale e regionale, non sono stati conteggiati i costi di terapia relativi a somministrazione del farmaco, monitoraggio del paziente, gestione effetti collaterali, costo del personale sanitario, i costi diretti a carico del paziente (ticket, copayment, ecc.), i costi di diagnosi ed eventuale ricovero e de-

genza ospedaliera e i costi indiretti a carico del paziente (trasporti, giornate di lavoro perse, ecc.).

La stima del costo giornaliero di acquisizione per ognuno dei farmaci considerati è basata sull'effettivo prezzo al pubblico (aggiornato a ottobre 2013) per i farmaci coperti da brevetto [28] e sul prezzo di riferimento riportato nelle liste di trasparenza dell'AIFA (aggiornato a ottobre 2013) per i farmaci a brevetto scaduto [29], al netto del payback dell'1,83% dovuto dalle aziende produttrici alle singole Regioni [30].

Risultati

In Tabella V sono riportati i costi giornalieri a carico del SSN per l'acquisizione delle associazioni fisse di antipertensivi, dei singo-

		Costo/confezione al pubblico (€)	Costo al netto del pay back (€)	Costo/pz/die (€)
Olmesartan + amlodipina				
AF	28 cpr olmesartan 20 mg + amlodipina 5 mg	27,46 [28]	26,96	0,96
AE	28 cpr olmesartan 20 mg	26,56 [28]	26,07	0,93
	28 cpr amlodipina 5 mg	3,74 [29]	3,67	0,13
	Totale			1,06
AF-AE				-0,10
Perindopril + amlodipina				
AF	30 cpr perindopril 5 mg + amlodipina 5 mg	14,70 [28]	14,43	0,48
AE	30 cpr perindopril 5 mg	7,14 [29]	7,01	0,23
	28 cpr amlodipina 5 mg	3,74 [29]	3,67	0,13
	Totale			0,36
AF-AE				0,12
Enalapril + lercanidipina				
AF	28 cpr enalapril 20 mg + lercanidipina 10 mg	15,04 [28]	14,76	0,53
AE	14 cpr enalapril 20 mg	3,26 [29]	3,20	0,23
	28 cpr lercanidipina 10 mg	5,63 [29]	5,53	0,20
	Totale			0,43
AF-AE				0,10
Ramipril + felodipina				
AF	28 cpr ramipril 5 mg + felodipina 5 mg	6,39 [28]	6,27	0,22
AE	14 cpr ramipril 5 mg	2,48 [29]	2,43	0,17
	28 cpr felodipina 5 mg	5,31 [29]	5,21	0,19
	Totale			0,36
AF-AE				-0,14
Delapril + manidipina				
AF	28 cpr delapril 30 mg + manidipina 10 mg	16,01 [28]	15,72	0,56
AE	28 cpr delapril 30 mg	12,14 [28]	11,92	0,43
	28 cpr manidipina 20 mg	11,33 [29]	11,12	0,40
	Totale			0,82
AF-AE				-0,26

Tabella V. Costi giornalieri delle associazioni fisse (AF) e dei monocomposti per associazioni estemporanee (AE) degli antipertensivi considerati nell'analisi

li principi attivi alla base delle associazioni estemporanee e la differenza tra i due costi. Dai risultati emerge che, eccetto le associazioni estemporanee perindopril + amlodipina ed enalapril + lercanidipina, per le quali è stato evidenziato un costo minore in caso di utilizzo dei monocomposti (0,12 €/pz/die e 0,10 €/pz/die in meno, rispettivamente), l'associazione fissa ARB + calcio antagonista formata da olmesartan 10 mg + amlodipina 5 mg e le associazioni ACE inibitore + calcio antagonista contenenti ramipril 5 mg + felodipina 5 mg e delapril 30 mg + manidipina 10 mg, sono associate a un risparmio giornaliero per paziente pari, rispettivamente, a 0,10, 0,14 e 0,26 €/pz/die.

CONCLUSIONI

Il trattamento delle patologie cardiovascolari rappresenta una delle voci più onerose nella spesa sanitaria dei paesi industrializzati. In Italia è stata stimata una spesa annua a carico del SSN pari a 17 miliardi di euro nel 2003, di cui il 69% (circa 12 miliardi) dovuto ai costi sanitari (4,5 miliardi associati ai farmaci), il 14% alla produttività persa e il 17% alle cure informali [25].

L'ipertensione rappresenta il principale fattore di rischio modificabile di malattie cardiovascolari, quali infarto del miocardio, ictus e scompenso cardiaco [8]. In particolare, il rischio di sviluppare tali condizioni aumenterebbe del 12, 18 e 15%, rispettivamente, per ogni aumento di 3 mmHg della pressione sistolica [8]. La riduzione dei valori pressori nei pazienti ipertesi, che si ottiene attraverso un'assunzione costante nel tempo della terapia farmacologica, rappresenta pertanto la via più efficace per ridurre non solo l'incidenza degli eventi cardiovascolari, ma anche i costi

sanitari a essi correlati (ospedalizzazioni, prestazioni sanitarie, consumo di farmaci, ecc.) [31,32]. L'aderenza al trattamento riveste un ruolo fondamentale nella gestione del paziente iperteso e nella storia clinica ed economica della patologia cardiovascolare; il basso livello di compliance, infatti, è una delle principali cause del fallimento terapeutico e, sul piano economico, è stato dimostrato come l'aumento dell'aderenza alla terapia determini una riduzione dei costi sanitari totali [24,33]. L'utilizzo di combinazioni fisse di antipertensivi, semplificando il regime terapeutico e riducendo il numero di compresse da assumere quotidianamente, può migliorare la compliance, per raggiungere più velocemente il target pressorio ed infine ridurre la spesa sanitaria [15,22,23].

Nella presente analisi di minimizzazione dei costi abbiamo valutato il potenziale risparmio indotto dall'utilizzo di associazioni fisse di antipertensivi, rispetto alle associazioni estemporanee dei medesimi principi, in termini di costo di acquisto dei farmaci da parte del SSN.

Come riportato in Figura 2 dai risultati è emerso che, per tre delle cinque associazioni considerate, il trattamento con farmaci antipertensivi in associazione fissa rappresenta un'alternativa economicamente vantaggiosa per il SSN rispetto all'associazione estemporanea delle singole molecole, anche per quelle a brevetto scaduto, escludendo le associazioni estemporanee perindopril + amlodipina ed enalapril + lercanidipina, per le quali è stato evidenziato un costo minore in caso di utilizzo dei monocomposti. Infatti, considerando unicamente i costi farmaceutici e ipotizzando un'aderenza al trattamento del 100%, le associazioni fisse permetterebbero un risparmio annuo al SSN che va da un mi-

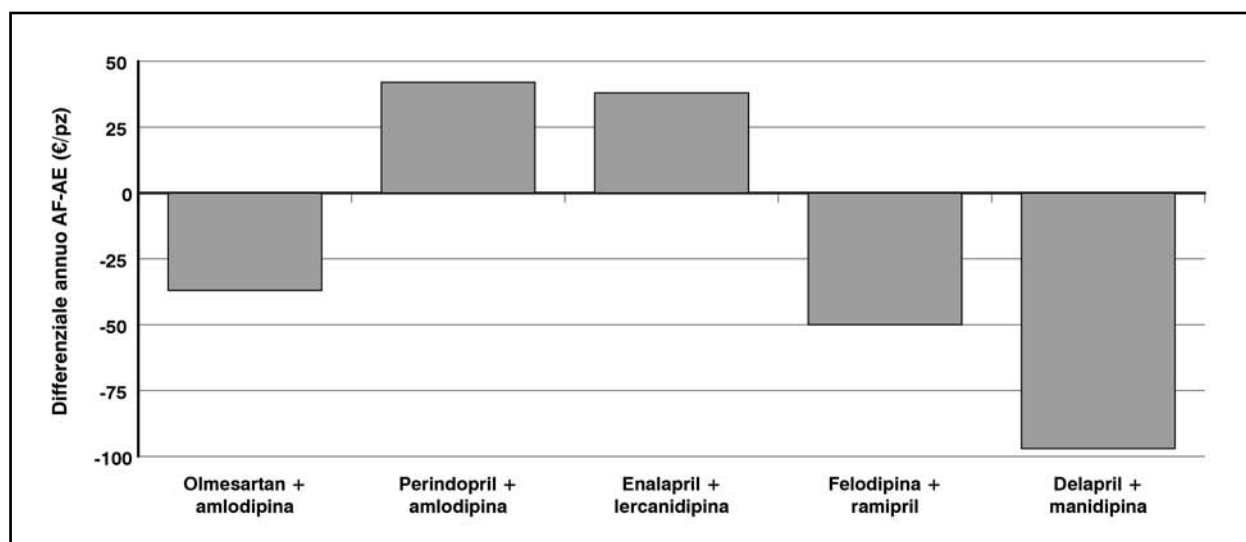


Figura 2. Differenziale annuo spesa farmaceutica associazione fissa (AF) – associazione estemporanea (AE)

nimo di 36,34 €/pz per la combinazione olmesartan 10 mg + amlodipina 5 mg fino a un massimo di 95,47 €/pz per delapril 30 mg + manidipina 10 mg.

Come già evidenziato i farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco rappresentano circa il 75% del consumo totale di farmaci cardiovascolari e sono associati a una spesa farmaceutica che supera i 3 miliardi di euro all'anno [25], appare pertanto evidente, in un'ottica di razionalizzazione e ottimizzazione delle risorse di-

sponibili per la terapia del paziente iperteso, l'importanza di avere a disposizione alternative terapeutiche che non siano solo efficaci e sicure, ma che permettano un vantaggio economico.

Alla luce di quanto esposto e dei risultati di questa analisi le associazioni fisse di antiipertensivi, in virtù del minor costo farmaceutico rispetto alle associazioni estemporanee, rappresentano una valida alternativa terapeutica in grado di determinare notevoli risparmi complessivi alla spesa sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension. World Health Day, 2013. Disponibile on line all'indirizzo http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en (ultimo accesso ottobre 2013)
2. Ministero della Salute. Tavole Rapporto SDO, 2011. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.salute.gov.it> (ultimo accesso ottobre 2013)
3. ISTAT. Italia in cifre. Edizione 2012. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.istat.it/it/archivio/30329> (ultimo accesso ottobre 2013)
4. I.Stat. Disponibile on line all'indirizzo <http://dati.istat.it/Index.aspx> (ultimo accesso ottobre 2013)
5. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC). Disponibile on line all'indirizzo <http://www.cuore.iss.it/fattori/distribuzione.asp> (ultimo accesso ottobre 2013)
6. Banca dati ISTAT. Popolazione Residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio Anno 2012. Disponibile on line all'indirizzo <http://demo.istat.it/pop2012/index.html> (ultimo accesso ottobre 2013)
7. Zaniolo O, Pradelli L. Valutazione dell'impatto sul budget del Sistema Sanitario Nazionale dell'utilizzo di aliskiren nel trattamento dell'ipertensione. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2009; 10: 5-18
8. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013; 20: 45-52; <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-013-0007-2>
9. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1065-74; <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283535993>
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925-38; <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328364ca4c>
11. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2499-506; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr177>
12. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
13. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
15. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399-407; <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.109.139816>

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52; <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
17. Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, et al. Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 751-60; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.00015.x>
18. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
19. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03307-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03307-9)
20. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 90-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2010.03.001>
21. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 376-82; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00138.x>
22. Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2877-87; <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.534129>
23. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>
24. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1190-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.04.006>
25. OsMed. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2012. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2012.pdf (ultimo accesso ottobre 2013)
26. IMS Health. Dati forniti da Bracco e aggiornati al 30 giugno 2013
27. Eandi M, Pradelli L, Zaniolo O. Farmacoeconomia: principi di base. Torino: SEEd, 2006
28. Codifa. La banca dati de L'informatore farmaceutico (ultimo accesso ottobre 2013)
29. Liste di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 ottobre 2013
30. D.L. n.78 del 31 maggio 2010 (G.U. n.125 del 31 maggio 2010) coordinato con la legge di conversione n. 122 del 30 luglio 2010 (G.U. n.176 del 30/07/2010, recante: Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica)
31. Hodgson TA, Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med Care* 2001; 39: 599-615; <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-200106000-00008>
32. Hansson L, Lloyd A, Anderson P, et al. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press* 2002; 11: 35-45; <http://dx.doi.org/10.1080/080370502753543945>
33. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30; <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af>