

LA POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA: UNA VECCHIA CONOSCENZA CHE TORNA ALLA RIBALTA

*G. Di Pasquale, G. Vassiliki Coutsoumbas, G. Casella, C. Greco,
A.C. Musuraca, D. Calabrese, L. Riva*

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.

Nonostante gli avanzamenti della ricerca scientifica nello sviluppo di mezzi di prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari, queste continuano a rappresentare un'importante causa di morbilità e mortalità nel mondo occidentale e costituiscono un problema emergente nei Paesi in via di sviluppo. Circa nel 90% dei pazienti che vanno incontro ad eventi cardiovascolari si evidenziano fattori di rischio riconosciuti per questa patologia, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo, obesità o ridotta attività fisica¹. Appare dunque evidente che questi fattori di rischio non sono adeguatamente trattati nella popolazione generale e che una loro efficace correzione, attuata soprattutto in prevenzione primaria, potrebbe determinare una sostanziale riduzione degli eventi clinici.

Una differente modalità di prevenzione: un approccio di popolazione

Il modello di prevenzione cardiovascolare più noto e accettato dalla cultura medica occidentale è rappresentato da un approccio "individualizzato", ossia variabile da paziente a paziente in relazione ai fattori di rischio, volto a correggerli specificatamente con interventi mirati. Ovviamente questo approccio richiede l'esecuzione di accertamenti clinici ed esami strumentali, quali misurazioni pressorie, determinazione della colesterolemia e della glicemia, oltre che la raccolta di un'anamnesi personale per ricercare familiarità per cardiopatia ischemica o abitudini di vita scorrette. Sulla base di queste valutazioni si stabilisce quindi la necessità di iniziare una terapia farmacologica, talora con l'utilizzo di un numero elevato di farmaci.

Una visione completamente diversa è quella dell'attuazione della prevenzione secondo un approccio definito "di popolazione", che consiste nell'eguire interventi che riducano simultaneamente molti fattori di rischio nella po-

polazione, senza tener conto del profilo di rischio delle persone. Il presupposto di questa strategia consiste nel fatto che non esiste una linea di demarcazione netta tra un profilo di rischio “normale” e “patologico”. Esiste al contrario un “continuum” del rischio senza una precisa soglia oltre la quale intervenire.

Esempi di prevenzione cardiovascolare con approccio di popolazione sono costituiti dalle misure legislative di divieto del fumo nei luoghi pubblici di lavoro e da quelle di riduzione del sale negli alimenti di produzione industriale. La legge antifumo, per la quale l'Italia è stata, dopo l'Irlanda, il primo paese promotore, ha determinato a pochi anni dalla sua introduzione una riduzione di circa il 17% di ricoveri per infarto miocardico acuto nei Paesi nei quali ha trovato applicazione^{2,3}. Una riduzione dell'assunzione di sale nella popolazione di circa 5 grammi al giorno, quale quella che potrebbe essere attuata ad esempio tramite la riduzione della quantità di sale nella panificazione e nella produzione degli alimenti conservati, è in grado di comportare una riduzione della pressione arteriosa di 7/4 mmHg nei soggetti ipertesi e di 4/2 mmHg nella popolazione senza ipertensione, con conseguente riduzione del rischio di stroke ed infarto miocardico rispettivamente del 23% e del 17%⁴.

La proposta di una polipillola diretta contro più fattori di rischio cardiovascolare, indipendentemente dai loro livelli, da utilizzarsi in prevenzione primaria oltre una determinata fascia di età, rientra perfettamente in un approccio di popolazione, proponendosi di agire indiscriminatamente sul profilo di rischio dell'intera popolazione per ridurre gli eventi cardiovascolari.

Principi alla base delle associazioni farmacologiche

Uno dei problemi principali della medicina preventiva è rappresentato dal fatto che spesso una singola persona ha numerosi fattori di rischio, la cui correzione richiede l'assunzione quotidiana di molte compresse. Questo è difficilmente accettato, specie in prevenzione primaria. Anche i pazienti in prevenzione secondaria per la cardiopatia ischemica, con altre patologie cardiovascolari o con ipertensione arteriosa sono spesso costretti ad assumere più di un farmaco al giorno. Questo è spesso causa di una ridotta compliance alla terapia o di errori terapeutici. Per ridurre questi problemi già da tempo sono utilizzate in ambito cardiologico numerose associazioni farmacologiche precostituite. Le più note sono quelle con un diuretico tiazidico ed un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina o un beta-bloccante nella cura dell'ipertensione arteriosa o, più recentemente, dall'associazione della simvastatina con l'ezetimibe nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Altri ambiti medici fanno largo uso di associazioni precostituite; questo è il caso di numerose terapie antibiotiche, farmaci utilizzati per la cura del diabete mellito o della terapia antiretrovirale contro l'infezione da HIV.

Alla base della costituzione delle associazioni farmacologiche vi sono fondamentalmente tre obiettivi:

- 1) *Efficacia*: moltiplicazione dell'efficacia dei singoli principi attivi. L'utilizzo contemporaneo di diverse molecole consente di moltiplicare l'efficacia dei singoli componenti con dosaggi inferiori.
- 2) *Effetti collaterali*: l'utilizzo di dosaggi inferiori rispetto a quelli necessari in monoterapia consente di ridurre gli effetti collaterali dei singoli principi attivi.

3) *Aderenza*: incremento dell'aderenza alla terapia prescritta, conseguenza della riduzione del numero di compresse giornaliere da assumere e degli effetti collaterali. Soprattutto nelle patologie croniche, infatti, la complessità prescrittiva e gli effetti collaterali dei farmaci sono responsabili di una documentata bassa aderenza, stimata in media fino al 50%⁵⁻⁷ (Figg. 1 e 2).

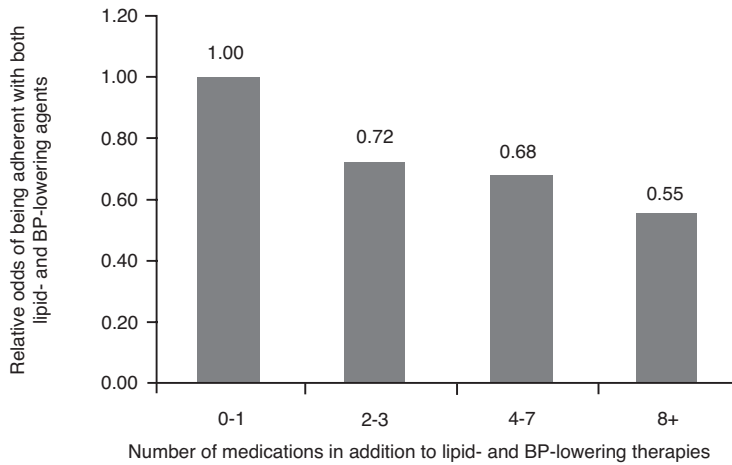


Fig. 1. Variazione dell'aderenza alla terapia ipolipemizzante ed antipertensiva in funzione del numero di farmaci aggiuntivi (Da: Chapman RH et al.⁷).

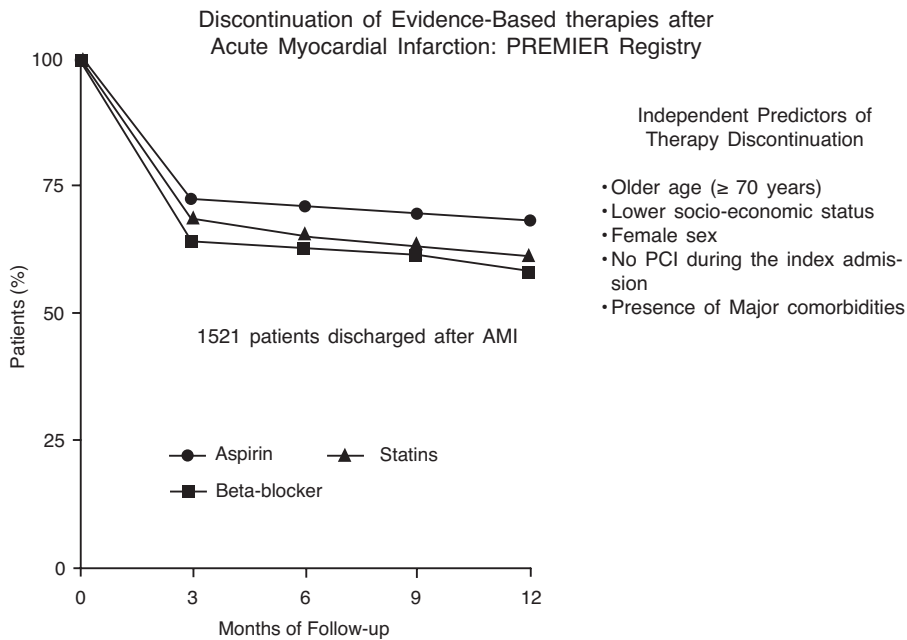


Fig. 2. Andamento dell'aderenza alla terapia con aspirina, statine e beta-bloccanti in pazienti dimessi dopo infarto miocardico nel registro PREMIER (Da: Ho PM et al.⁴⁴ modificato).

Questo determina sia una riduzione dei benefici per il paziente, sia una notevole difficoltà per il medico nel valutare l'efficacia ed il dosaggio appropriato della terapia, con conseguente incremento dei costi sanitari.

Caratteristica comune delle associazioni farmacologiche finora disponibili è rappresentata dalla coesistenza in un'unica compressa di farmaci che, pur con differenti meccanismi d'azione, agiscono sinergicamente modificando un singolo parametro di rischio, quale ad esempio la colesterolemia o la pressione arteriosa.

Ipotesi di una “polipillola” cardiovascolare

Nel 2003 Wald e Law ⁸, per primi, hanno pubblicato l'idea ambiziosa di associare in un'unica compressa, denominata “polipillola”, principi attivi con azioni farmacologiche completamente differenti, capaci di modificare differenti fattori di rischio per la malattia cardio-cerebrovascolare, ossia la pressione arteriosa, la colesterolemia, l'aggregazione piastrinica e l'omocisteinemia, con lo scopo finale comune di modificare la prognosi attraverso la prevenzione di eventi clinici maggiori. Il secondo elemento innovativo di questa proposta è costituito dalla popolazione oggetto di intervento, rappresentata da tutti i soggetti di età superiore a 55 anni, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio, con la finalità di ridurre gli eventi cardiovascolari globali nell'intera popolazione.

All'interno della polipillola gli Autori ipotizzavano la presenza di sei differenti principi farmacologici, rappresentati da tre differenti farmaci ipotensivi a bassa dose, costituiti da un ACE-inibitore, un beta-bloccante ed un diuretico tiazidico, una statina (atorvastatina 10 mg o simvastatina 40 mg), 75 mg di acido acetilsalicilico e 0.8 mg di acido folico. Alla base della scelta di questi principi attivi si ritrovano i dati di efficacia disponibili in letteratura sulla riduzione degli eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari:

- l'associazione di differenti farmaci antipertensivi consente un migliore controllo pressorio con minori effetti collaterali e, stimando un calo pressorio di circa 11 mmHg, dai dati disponibili gli Autori hanno previsto una riduzione del 46% degli eventi cardiovascolari e del 63% di stroke ⁹.
- la riduzione dei livelli di colesterolo ottenuta con le statine è strettamente correlata ad una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. In particolare, il beneficio stimato dopo due anni di trattamento è pari al 61% di riduzione del rischio relativo di eventi ischemici cardiaci ed al 17% di quelli cerebrali ¹⁰.
- l'utilizzo di acido acetilsalicilico (50-125 mg), sulla base dei dati di numerosi trials, determina una riduzione degli eventi ischemici cardiaci del 32% e cerebrali del 16%;
- la riduzione del 25% dei valori di omocisteina, ottenuta con la somministrazione di acido folico, determina una riduzione di eventi ischemici cardiaci del 16% e cerebrali del 24% ¹¹.

Utilizzando i risultati di oltre 750 studi nei quali era stata valutata la modifica dei singoli fattori di rischio, gli Autori hanno ipotizzato l'entità degli effetti cumulativi che l'assunzione in associazione di tali principi attivi comporterebbe in caso di utilizzo su larga scala in prevenzione secondaria oppure in prevenzione primaria in soggetti di età > 55 anni, fascia di età nella quale si

verifica il 96% delle morti cardio-cerebrovascolari. Moltiplicando la riduzione del rischio relativo ottenuto con i singoli interventi farmacologici, Wald e Law⁸ hanno stimato che l'introduzione della polipillola nella pratica clinica potrebbe determinare una riduzione dell'88% del rischio relativo di eventi ischemici cardiaci e dell'80% di stroke, con un guadagno medio di 11-12 anni liberi da infarto miocardico o stroke. La valutazione di questa nuova ipotesi terapeutica è stata completata con una stima dei possibili effetti avversi che tale associazione potrebbe determinare, ritenuta pari al 10-15%. Questi effetti avversi maggiori sono principalmente limitati al rischio emorragico dell'acido acetil-salicilico. La sua incidenza è comunque bassa e non altera il rapporto rischio-beneficio, ritenuto complessivamente favorevole.

La formulazione della polipillola proposta non è stata determinata utilizzando i dosaggi massimi efficaci per ogni singolo principio attivo, ma utilizzando le dosi con il rapporto rischio-beneficio e costo-efficacia più favorevole. Inoltre, differenti categorie di farmaci antipertensivi, quali gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, potrebbero aumentare ulteriormente la tollerabilità dell'associazione, ma questa sarebbe gravata da un maggiore costo. Proprio per questo l'utilizzo nella composizione della polipillola di farmaci generici è apparso agli Autori la scelta migliore per l'impiego del farmaco su vasta scala ad un favorevole rapporto di costo-efficacia.

Applicazioni cliniche della polipillola

A distanza di otto anni dalla prima promettente ipotesi di una polipillola cardiovascolare, solo pochi trials clinici sono stati pianificati e generalmente il loro disegno non appare idoneo a testare l'ipotesi iniziale di una terapia da utilizzarsi in prevenzione primaria su vasta scala oltre una certa fascia di età¹²⁻¹⁴. Un possibile motivo della carenza di studi in corso è rappresentato dallo scarso interesse dell'industria nello sviluppare trials su questa terapia, che per essere applicata richiede un basso costo di prodotto¹⁵. Governi ed assicurazioni sanitarie al contrario potrebbero avere tutta la convenienza nel promuovere uno studio su tale associazione. Ulteriori resistenze alla proposta dell'utilizzo di una polipillola sono rappresentate dalla "medicalizzazione" di massa e dal timore che una compressa "miracolosa" cancelli o renda meno pressanti le indicazioni a modificare le abitudini dietetico-comportamentali¹⁶.

Finora gli studi in corso sono molto pochi e spesso non garantiscono un follow-up adeguato. Uno studio pilota attualmente in corso, promosso dall'Università di Auckland (Nuova Zelanda), si propone di arruolare 400 pazienti ad alto rischio ischemico randomizzati a ricevere una polipillola (contenente anti-pertensivo, statina e aspirina) vs placebo, seguiti con un follow-up di 12 settimane¹⁷. Considerando la preselezione di pazienti ad alto rischio, i risultati di questo studio non potranno essere generalizzati a tutta la popolazione. Un altro studio in corso, promosso dall'Ospedale Mount Sinai di New York, valuterà gli effetti di una polipillola (costituita da aspirina, statina, ACE-inibitore e beta-bloccante) in pazienti con pregresso infarto miocardico, allo scopo di valutare gli effetti sull'aderenza e l'accessibilità di una polipillola anche nei Paesi a basso reddito. Infine, sono in fase di elaborazione i dati di un trial pilota, condotto nell'Iran nord-orientale, che ha valutato gli effetti di una polipillola costituita da aspirina, statina, ACE-inibitore e diuretico tiazidico in 500 pa-

zienti in prevenzione primaria. In base ai risultati di questo studio pilota verrà decisa la pianificazione di un ulteriore studio con maggior potere statistico^{18,19}.

Una prova indiretta degli effetti sulla prognosi di una terapia combinata comprendente aspirina, statina e beta-bloccante, somministrati però singolarmente, in soggetti con cardiopatia ischemica è fornita da uno studio osservazionale caso-controllo che ha confrontato le terapie seguite da un gruppo di pazienti deceduti (“casi”) con quelle assunte da un gruppo di pazienti viventi (“controlli”). Questa analisi ha consentito di osservare un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che assumevano l’associazione dei tre farmaci, con una riduzione della mortalità totale dell’83%²⁰.

L’unico studio ad oggi disponibile sugli effetti clinici della polipillola è lo studio TIPS, trial randomizzato multicentrico di fase 2, condotto in India in 50 centri²¹. Sono stati arruolati 2053 pazienti di età compresa tra 45 e 80 anni con un fattore di rischio cardiovascolare (diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, obesità o abitudine al fumo), randomizzati in doppio cieco a ricevere “polycap” (costituita da atenololo 50 mg, ramipril 5 mg, idroclorotiazide 12.5 mg, simvastatina 20 mg, aspirina 100 mg) (412 pazienti) oppure (8 gruppi di 200 pazienti l’uno): (1) aspirina, (2) simvastatina, (3) idroclorotiazide, (4) idroclorotiazide + ramipril, (5) idroclorotiazide + atenololo, (6) ramipril + atenololo, (7) idroclorotiazide + ramipril + atenololo, (8) idroclorotiazide + ramipril + atenololo + aspirina. Tutti i pazienti sono stati seguiti con un follow-up di 12 settimane, periodo di tempo ritenuto adeguato ad ottenere l’azione di tutti i componenti farmacologici.

A differenza dell’ipotesi di Wald e Law⁸, Yusuf et al²¹ hanno scelto di eliminare dalla composizione l’acido folico, considerata l’assenza di effetti prognostici favorevoli di tale molecola nei trial disponibili²², di ridurre il limite inferiore di età a > 45 anni, data l’incidenza più precoce di eventi cardiovascolari nella popolazione indiana, e di non trattare tutti i soggetti indiscriminatamente, ma selezionare quelli con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, per aumentare l’accettazione al trattamento e quindi l’aderenza. A favore di questa strategia vi sono dati derivati dallo studio Framingham secondo i quali il 90% degli eventi cardiovascolari si verifica nei soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare²³.

Sono stati esclusi soggetti con severa ipertensione arteriosa o ipercolesterolemia, per i quali il trattamento con la formulazione proposta poteva non essere adeguato. Gli end-point primari di questo studio sono stati unicamente end-point surrogati, rappresentati dalla dimostrazione di non inferiorità dell’effetto dei componenti presenti nella polycap rispetto alle singole formulazioni (riduzione della pressione arteriosa, del colesterolo LDL, della frequenza cardiaca e dell’attività urinaria del 11-deidro-trombossano B2, espressione indiretta dell’attività piastrinica) e dall’incidenza di effetti collaterali che ne determinano l’interruzione di assunzione.

I risultati di questo studio hanno dimostrato come la “polycap” possa determinare effetti analoghi a quelli dei farmaci utilizzati singolarmente e risulti ben tollerata. I pazienti randomizzati a ricevere “polycap” infatti hanno mostrato una riduzione dei valori pressori (sistolica - 7.4 mmHg e diastolica - 5.6 mmHg) sovrapponibile ai gruppi di soggetti trattati con triplice terapia anti-pertensiva e significativamente superiore agli altri gruppi, una riduzione della

frequenza cardiaca (- 7 battiti/minuto) sovrapponibile ai gruppi trattati con atenololo e significativamente superiore agli altri gruppi, una riduzione della colesterolemia (- 0.70 mmol/l) solo lievemente inferiore rispetto al gruppo trattato con simvastatina da sola (- 0.84 mmol/l; $p < 0.04$) ma significativamente superiore agli altri gruppi e una riduzione dell'attività urinaria dell'11-deidrotrombossano B2 sovrapponibile ai gruppi trattati con aspirina e significativamente superiore agli altri gruppi. La tollerabilità della polycap è risultata sovrapponibile agli altri gruppi, senza evidenza di eccesso di effetti collaterali.

Considerazioni e potenziali vantaggi e limiti della polipillola

Il presupposto alla base della polipillola, quello della logica di una strategia preventiva di popolazione, è molto attraente in un'ottica di cardiologia di comunità. La logica della polipillola è del resto già di fatto ampiamente accettata per due ampie categorie di pazienti: i pazienti con malattia coronarica nota e i soggetti ad alto rischio. In accordo alle linee guida nella prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta, al paziente viene somministrato alla dimissione un pacchetto farmacologico la cui confezione è in linea di massima uguale per tutti, costituito da aspirina, beta-bloccante, statine, ACE-inibitori ed eventualmente N-3 PUFA. Le eventuali personalizzazioni sono costituite dai dosaggi diversi da titolare di alcuni dei singoli farmaci, oppure da sostituzione di singoli farmaci non tollerati (ad esempio sostituzione dell'aspirina con una tienopiridina o dell'ACE-inibitore con un sartano). Yusuf et al. hanno calcolato che se i farmaci raccomandati venissero prescritti regolarmente a tutti i pazienti coronarici in prevenzione secondaria, si potrebbe ottenere una riduzione del 70-80% degli eventi ricorrenti dopo infarto miocardico (Tab. I)²⁴.

Questa è oggi una strategia corrente, guardata con perplessità da autorevoli voci fuori del coro, come quella di Attilio Maseri che, attraverso la Fondazione Italiana per il Tuo Cuore dell'ANMCO, sta portando avanti una ricerca innovativa finalizzata ad una terapia personalizzata²⁵. Purtroppo al momento attuale non abbiamo strumenti per identificare i pazienti che non otterranno alcun giovamento dalla somministrazione di una delle componenti del pacchetto farmacologico, che quindi ancora per molto tempo continuerà ad essere somministrato a tutti i pazienti in prevenzione secondaria. L'attuale strategia

Tabella I - Potenziale impatto cumulativo di 5 semplici trattamenti di prevenzione secondaria dopo infarto miocardico.

Trattamento	RRR	Incidenza eventi a 2 anni
Nessuno	---	8%
Aspirina	25%	6%
Beta-bloccanti	25%	4.5%
Statine	30%	3.0%
ACE-inibitori	25%	2.3%
N-3 PUFA	20%	1.8%

Se tutti i 5 farmaci venissero utilizzati contemporaneamente, la riduzione del rischio relativo (RRR) stimata sarebbe circa dell'80% (Da: Yusuf S²⁴ modificato).

attuata nella pratica clinica non è pertanto molto diversa da quella della polipillola, se non per il fatto che i farmaci vengono somministrati separatamente. In questi pazienti la polipillola potrebbe costituire un sicuro vantaggio, dal momento che l'elevato numero di compresse da assumere giornalmente (5-7 pillole) costituisce una delle cause della non aderenza alla terapia farmacologica dopo infarto o sindrome coronarica acuta, a sua volta correlata ad una prognosi peggiore ^{26,27}.

Un approccio simile a quello della prevenzione secondaria dopo infarto sta emergendo anche per i soggetti cosiddetti ad alto rischio. Il superamento di una determinata soglia di rischio per futuri eventi cardiovascolari, valutata attraverso strumenti come la carta del rischio, identifica i soggetti per i quali è giustificata una prevenzione farmacologica con statine, aspirina e ACE-inibitori. Gli studi EUROASPIRE I, II e III hanno tuttavia ripetutamente riscontrato la presenza di un'ampia percentuale di pazienti con fattori di rischio cardiovascolare non adeguatamente trattati ²⁹. La presenza di diabete mellito da sola determina un passaggio del paziente in una categoria ad alto rischio cardiovascolare, paragonabile alla presenza di cardiopatia ischemica. Frequentemente, tuttavia, nei diabetici si riscontra un controllo insufficiente degli altri fattori di rischio cardiovascolari, primi tra tutti la pressione arteriosa ed il colesterolo, a causa di una visione "glucocentrica" del paziente, che tende a privilegiare il controllo glicemico, che da solo richiede un notevole numero di compresse e controlli, trascurando forzatamente altri aspetti ³⁰. In questo contesto l'utilizzo di una polipillola composta almeno da statina e aspirina troverebbe una logica collocazione ³¹.

La strategia proposta dalla polipillola rappresenta un'estremizzazione di questa tendenza già di fatto attuale per la prevenzione secondaria e per i soggetti ad alto rischio. La differenza, non marginale, è che come unico fattore di rischio viene considerata l'età > 55 anni ⁸, oppure l'età > 45 anni associata ad un solo fattore di rischio quale anche soltanto il fumo o l'aumento del giro vita ²¹. Sulla base della nuova strategia che viene proposta, in tutti questi soggetti andrebbe prescritta la polipillola.

Numerosi sarebbero i potenziali vantaggi della polipillola, quali:

1. facilitazione dell'aderenza alla terapia;
2. semplificazione estrema della prescrizione, che non richiede screening costosi;
3. riduzione di eventi potenzialmente di enorme entità;
4. rapporto costo/beneficio apparentemente favorevole.

Questi vantaggi sembrerebbero particolarmente interessanti per i Paesi in via di sviluppo, in cui si prevede un'esplosione epidemica della malattia coronarica nei prossimi decenni ed in cui le campagne educazionali sono difficili da realizzare ³².

Lo studio INTERHEART ha infatti confermato che i fattori di rischio cardiovascolare riconosciuti nei Paesi occidentali sono ugualmente responsabili di questa patologia nei Paesi in via di sviluppo ¹. Considerando l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari nei Paesi meno sviluppati, da una parte sarebbero auspicabili interventi di prevenzione su larga scala, dall'altra vi è il timore di un'elevata spesa sanitaria talora insostenibile da fragili economie ³³. Lim et al ³⁴ hanno stimato un costo annuale di circa 108 dollari per soggetto trattato con aspirina, statina e due agenti antipertensivi ³⁴. Gaziano et al ³⁵ hanno eseguito una stima più precisa del rapporto costo-efficacia di una polipillola cardiova-

scolare da utilizzarsi in Paesi in via di sviluppo caratterizzati da un'elevata incidenza di malattie cardiovascolari ma scarse risorse economiche da dedicare alla prevenzione. Una polipillola costituita da ACE-inibitore, calcio-antagonista, aspirina e statina utilizzata in prevenzione primaria avrebbe un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) di 1039-1221 USD/QALY (anno di vita guadagnata corretto per un coefficiente di qualità della vita) per soggetti con rischio assoluto cardiovascolare a 10 anni del 5%, che scende a 746-890 USD/QALY considerando soggetti il cui rischio sia superiore al 25%. Si tratta di valori economici assolutamente convenienti in confronto ai costi degli interventi sanitari ritenuti sostenibili dalla comunità.

Se da una parte l'idea che un'unica pillola al giorno possa soddisfare completamente gli obiettivi di prevenzione primaria e secondaria delle patologie vascolari è estremamente allettante, purtroppo questa presunta panacea in grado di farci vivere più a lungo e con minori problemi ha sicuramente molti limiti. Essi sono sostanzialmente riassumibili come segue:

1. Assenza di flessibilità nella titolazione dei diversi principi attivi. Nella selezione dei pazienti da trattare con questa formulazione si dovrebbero probabilmente escludere a priori pazienti con severa ipertensione arteriosa o valori di colesterolo molto elevati per i quali si reputi con buona probabilità insufficiente il dosaggio dei principi attivi presenti nella polipillola.
2. L'intolleranza ad una singola molecola può determinare la sospensione dell'assunzione di tutti gli altri principi attivi presenti nella compressa. La presenza di nota intolleranza gastrica ad aspirina, mialgie da statine o asma bronchiale possono rappresentare un limite per questo approccio onnicomprensivo.
3. Possibilità di interazione farmacocinetica o farmacodinamica tra i diversi principi attivi, con conseguente alterazione della biodisponibilità. A conferma di ciò nello studio TIPS l'efficacia della statina sembra essere lievemente ridotta dalla coesistenza in un'unica capsula di altri principi attivi. Per escludere questo le autorità regolatorie potrebbero richiedere studi di farmacocinetica e farmacodinamica, con evidente dispendio economico. Tuttavia nel mondo reale i pazienti assumono spesso contemporaneamente numerose compresse contenenti differenti principi attivi.
4. Timore che la polipillola rappresenti un'alternativa alla modifica delle norme dietetico-comportamentali^{16,36}. Alcuni Autori hanno presentato come alternativa alla polipillola il "polipasto" ("polymeal"), rappresentato dall'assunzione giornaliera di un insieme di alimenti che hanno dimostrato singolarmente di possedere effetti cardioprotettivi, quali pesce, frutta, verdura, aglio, mandorle, cioccolato nero, vino rosso, al fine di ridurre gli eventi cardiovascolari³⁷. La polipillola in realtà non dovrebbe aspirare a sostituire le modifiche dell'alimentazione e dello stile di vita ma ad affiancarle. Non bisogna comunque trascurare l'enorme difficoltà che si incontra nella realtà nel modificare abitudini alimentari, incrementare l'attività fisica o convincere i pazienti a smettere di fumare. In un mondo ideale questi interventi sarebbero probabilmente più "salutari" di una polipillola, ma nel mondo reale in molti casi è difficile attendersi significative modifiche dello stile di vita del paziente.

Lo stile di vita, l'attività fisica regolare, il controllo del peso corporeo, l'eliminazione del fumo e le abitudini alimentari corrette rappresentano fattori

protettivi fondamentali per ridurre il rischio cardiovascolare³⁸. Il progetto HA-LE eseguito in Europa ha dimostrato come l'aderenza ad una dieta mediterranea, associata a moderata attività fisica, astensione dal fumo e limitato consumo di alcol determini una riduzione del 50% della mortalità totale in una popolazione di 70-90 anni seguita con un follow-up di 10 anni³⁹. Di fronte a questi dati appaiono preoccupanti i dati di uno studio osservazionale eseguito in USA nel 2000, che ha documentato come solo il 3% della popolazione contemporaneamente non fumi, svolga regolare attività fisica, mantenga il peso-forma ed assuma regolarmente le giuste quantità di frutta e verdura⁴⁰.

La polipillola e le modifiche dietetico-comportamentali non devono necessariamente costituire delle strategie alternative; al contrario il loro utilizzo concomitante può consentire di potenziare l'effetto di riduzione degli eventi cardiovascolari delle singole strategie preventive⁴¹. A tal proposito uno studio ha stimato la riduzione di eventi cardiovascolari che si otterrebbe in prevenzione secondaria con un "portfolio" costituito dall'associazione di terapia farmacologica e norme dietetico-comportamentali, stimando una riduzione degli eventi cardiovascolari dopo un infarto miocardico del 91%⁴².

Conclusioni

Negli ultimi anni, in cardiologia, si è osservata l'assenza di farmaci veramente innovativi da affiancare ai trattamenti esistenti di comprovata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Di fronte ai dati allarmanti di scarsa aderenza all'assunzione dei farmaci prescritti osservabile nel mondo reale, una strategia terapeutica in grado di migliorare sensibilmente l'aderenza dei pazienti avrebbe le potenzialità di rappresentare un vero intervento innovativo.

I limiti di utilizzo nella pratica clinica della polipillola potrebbero in parte essere superati tramite l'elaborazione meno ambiziosa di una serie di capsule comprendenti un numero inferiore di principi attivi. A tal proposito una proposta di polipillola in via di sviluppo prevederebbe l'utilizzo unicamente di aspirina, statina e differenti dosi di ACE-inibitore da utilizzarsi nei pazienti con cardiopatia ischemica in prevenzione secondaria, escludendo i beta-bloccanti gravati da maggiori problemi di titolazione e tollerabilità⁴³. La sostituzione nella polipillola dell'ACE-inibitore con un sartano generico potrebbe ovviare al problema di un'interruzione di tutti i trattamenti a causa dell'effetto collaterale della tosse in corso di terapia con ACE-inibitori⁴⁴.

In conclusione, l'idea di una polipillola che possa ridurre l'impatto della malattia cardiovascolare è sicuramente attraente soprattutto in un'ottica di cardiologia di comunità, in particolare per i pazienti in prevenzione secondaria e per quelli ad alto rischio, categorie per le quali non esistono a nostro parere remore ideologiche per l'utilizzo di una polipillola. L'implementazione nella Medicina Generale della carta del rischio potrebbe migliorare l'identificazione dei soggetti ad alto rischio e la prescrizione di una polipillola contenente aspirina, ACE-inibitore e statina costituirebbe una comoda strategia preventiva per questa categoria di popolazione.

La somministrazione indiscriminata di una polipillola a tutti i soggetti che hanno come rischio solo quello di avere più di 55 anni di età, eventualmente in associazione ad un aumento del giro vita, non ci sembra al momento una strategia raccomandabile. Come per ogni nuovo trattamento è necessario che effi-

cazia e sicurezza vengono dimostrati da ampi studi clinici prospettici randomizzati e con adeguato follow-up, che non sembrano essere oggi all'orizzonte.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
- 2) Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation* 2008; 117:1183-88
- 3) Meyer DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1249-55
- 4) Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Br Med J* 2009; 339:b4567
- 5) Morrison A, Wertheimer A, Berger M. Interventions to improve antihypertensive drug adherence: A qualitative review of trials. *Formulary* 2000; 35:234-255
- 6) Benner J, Glynn R, Mogun H, Neumann P, Weinstein M, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288:455-461
- 7) Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Circulation* 2003; 108:IV-757
- 8) Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003; 326:1419-23
- 9) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *Br Med J* 2003; 326:1427-31
- 10) Law MR, Wald NJ, Rudnicka A. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326:1423-27
- 11) Wald NJ, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002; 325:1202-06
- 12) Xavier D, Pais P, Sigamani A, Pogue J, Afzal R, Yusuf S. The need to test the theories behind the Polypill: rationale behind the Indian Polycap Study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6:96-97
- 13) *Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group*. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:593-599
- 14) Reddy KS. The preventive polypill-much promise, insufficient evidence. *N Engl J Med* 2007; 356:363
- 15) Franco OH, Steyerberg EW, de Laet C. The polypill: at what price would it become cost effective? *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:213-217
- 16) Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, Montano N. Prevention of cardiovascular disease with a polypill. *Lancet* 2007; 369:185-186
- 17) *University of Auckland Clinical Trials Research Unit*. PILL pilot: programme to improve life and longevity. 2008 www.ctr.u.auckland.ac.nz/content/view/37/35/
- 18) Barth JH. News of polypill. *British Medical Journal* 2008; 337:948
- 19) Watts G. What happened to the polypill? *Br Med* 2008; 337:786
- 20) Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *Br*

- Med J 2005; 330:1059-63
- 21) *The Indian Polycap Study (TIPS)*, Yusuf S, Pais P, Afzal R *et al.* Effects of a poly-pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomized trial. *Lancet* 2009; 373:1341-51
 - 22) *Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77
 - 23) *Vasan RS, Sullivan LM, Sempos CT et al.* Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005; 142:393-402
 - 24) *Yusuf S.* Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet* 2002; 360:2-3
 - 25) *Maseri A.* Nuovi target della prevenzione: l'identificazione di specifici meccanismi di malattia. *G Ital Cardiol* 2009; 10 (Suppl 3):39S-42S
 - 26) *Hlatky MA.* Underuse of evidence-based therapies. *Circulation* 2004; 110:644-645
 - 27) *Jackevicius C, Li P, Tu JV.* Prevalence, predictors and outcomes of primary non-adherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1028-36
 - 28) *Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA.* A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Br Med J* 2006; 333:18-26
 - 29) *Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. for the EUROASPIRE Study Group.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys IN EIGHT European countries. *Lancet* 2009; 373:929-940
 - 30) *Brown LC, Johnson JA, Majumdar SR, Tsuyuki RT, McAlister FA.* Evidence of suboptimal management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis. *Can Med Assoc J* 2004; 171:1189-92
 - 31) *Wienbergen H, Senges J, Gitt AK.* Should we prescribe statin and aspirin for every diabetic patient? Is it time for a polypill? *Diabetes Care* 2008; 31:S222-S225
 - 32) *Cannon CP.* Can the polypill save the world from heart disease? *Lancet* 2009; 373: 1313-14
 - 33) *Mathers CD, Lopez A, Stein C, et al.* Working paper 18. Bethesda, MD: Disease Control Priorities Project; 2005. Deaths and disease burden by cause: global burden of disease estimates for 2001 by World Bank Country Groups
 - 34) *Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E et al.* Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and cost. *Lancet* 2007; 370:2054-62
 - 35) *Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC.* Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006; 368:679-686
 - 36) *Sleight P, Pouleur H, Zannad F.* Benefits, challenges and registrability of the polypill. *Eur Heart J* 2006; 27:1651-56
 - 37) *Franco OH, Bonneux L, de Laet C et al.* The polymeal: a more natural, safer and probably tastier (than the polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *Br Med J* 2004; 329:1447-50
 - 38) *Estruch R, Martinez-Congales MA, Corella D et al.* Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11
 - 39) *Knoops KTB, de Groot L, Kromhout Daan et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors and 10-year mortality in elderly European men and women. The HALE project. *JAMA* 2004; 292:1334-1439
 - 40) *Reeves MJ, Rafferty AP.* Healthy lifestyle characteristics among adults in the United States 2000. *Arch Intern Med* 2005; 165:854-857
 - 41) *Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO.* A cardioprotective "polypill"? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004; 94:162-166

- 42) *Robinson JG, Maheshwari N.* A “poly-portfolio” for secondary prevention: a strategy to reduce subsequent events by up to 97% over five years. *Am J Cardiol* 2005; 95: 373-378
- 43) *Sanz G, Fuster V.* Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drug and target population. *Nature Clinical Practice* 2009; 6:101-110
- 44) *Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al.* Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166:1842-47