



INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN
ISTITUTO DI MEDICINA GENERALE
ISTITUT DE MEDEJINA GENERELA

**CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA
GENERALE**

TESINA DI FINE CORSO

**"Le terapie combinate a pillola singola nella
prevenzione primaria e secondaria degli eventi
cardiovascolari nel setting della Medicina Generale"**

Specializzanda: Dr. Sofia Giudiceandrea

Tutor: Dr. Doris Gatterer

TRIENNIO 2021/2024

Abstract

Le terapie combinate a pillola singola nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nel setting della Medicina Generale

PREMESSA

L'utilizzo di associazioni tra diverse classi di farmaci cardiovascolari in una singola pillola, la polipillola, per la prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari è un argomento attuale in letteratura scientifica.

OBIETTIVI

Questo studio vuole valutare il potenziale della polipillola nella Medicina Generale, indagando la quota e inoltre la tipologia di pazienti della Medicina Generale candidabili ad una terapia combinata a pillola singola.

METODI

Tramite il database di un medico di Medicina Generale vengono individuati i pazienti che assumono almeno un farmaco ipolipemizzante e almeno un farmaco antipertensivo. Di questi si registrano inoltre una eventuale concomitante assunzione dell'aspirina, se i farmaci vengono assunti in prevenzione primaria o secondaria, sesso ed età.

RISULTATI

Dallo studio è emerso che il 25% dei pazienti presi in esame potrebbe beneficiare della polipillola. Di questi la maggior parte assumeva la terapia cardiovascolare in prevenzione primaria, con un'equa distribuzione tra pazienti di sesso maschile e sesso femminile e un'età media di 66 anni. Meno della metà assumeva anche l'acido salicilico.

CONCLUSIONE

La polipillola costituisce un valido strumento per il Medico di Medicina Generale. Sarebbe interessante svolgere ulteriori studi con un campione più grande e ampliarlo a diversi ambulatori di Medicina Generale.

Einzelpillen-Kombinationstherapien in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Allgemeinmedizin

HINTERGRUND

Die Verwendung von Kombinationen zwischen verschiedenen Klassen von Herz-Kreislauf-Medikamenten in einer einzigen Pille, der Polypille, zur Primär- und Sekundärprävention von Herz- Kreislauf-Erkrankungen ist ein aktuelles Thema in der wissenschaftlichen Literatur.

ZIELE

Diese Studie zielt darauf ab, das Potenzial der Polypille in der Allgemeinmedizin zu bewerten und den Anteil und auch die Art der Patienten in der Allgemeinmedizin zu untersuchen, die Kandidaten für eine Einzelpillen-Kombinationstherapie sind.

METHODIK

Durch die Datenbank eines Hausarztes werden Patienten identifiziert, die mindestens ein lipidsenkendes Medikament und mindestens ein blutdrucksenkendes Medikament einnehmen. Von diesen wird auch eine mögliche gleichzeitige Einnahme von Aspirin aufgezeichnet, ob die Medikamente in der Primär- oder Sekundärprävention eingenommen werden, Geschlecht und Alter der Patienten.

ERGEBNISSE

Die Studie ergab, dass 25 % der untersuchten Patienten von der Polypille profitieren könnten. Davon nahm die Mehrheit eine Herz-Kreislauf-Therapie zur Primärprävention ein, mit einer gleichmäßigen Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten und einem Durchschnittsalter von 66 Jahren. Weniger als die Hälfte nahm auch Salicylsäure ein.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Polypille ist ein wertvolles Hilfsmittel für den Hausarzt. Es wäre interessant, weitere Studien mit einer größeren Stichprobe durchzuführen und diese auf verschiedene Allgemeinarztpraxen auszudehnen.

Indice

1	PREMESSA	5
1.1	DEFINIZIONE.....	5
1.2	LA POLIFARMACOTERAPIA IN ITALIA.....	5
1.3	FARMACI CARDIOVASCOLARI	6
1.4	IMPATTO ATTUALE DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	6
1.5	EFFICACIA DELLA POLIPILLOLA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	7
1.6	GLI EVENTI AVVERSI DELLA FDC.....	8
1.7	VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA POLIPILLOLA	9
1.8	SITUAZIONE ATTUALE	13
2	OBIETTIVI.....	14
3	METODI	14
4	RISULTATI	15
5	CONCLUSIONE.....	15
	Bibliografia.....	16

1 PREMESSA

1.1 DEFINIZIONE

Il termine "polipillola", originariamente "Polypill", viene coniato da N. J. Wald e M. R. Law nel 2003 per indicare un'associazione fissa di farmaci per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.

In un articolo pubblicato sul British Medical Journal questi due autori presentano una strategia radicale per ridurre gli eventi cardiovascolari: propongono, infatti, di somministrare indiscriminatamente a tutte le persone occidentali di età pari o superiore a 55 anni una singola pillola al giorno contenente 1 statina, 3 farmaci antipertensivi, acido folico e aspirina per un totale di sei principi attivi. Prima di questa età, in caso di patologie cardiovascolari conclamate. Calcolano che con questa strategia il rischio di eventi cardiovascolari si ridurrebbe del 88% per l'infarto e del 80% per lo stroke e che una persona su tre posticiperebbe un evento cardiovascolare di almeno 11 anni. Preferiscono quindi una strategia di prevenzione rivolta a tutta la popolazione rispetto ad una volta all'identificazione dei singoli fattori di rischio, affermando che tutta la popolazione occidentale è a rischio CV.¹

In realtà, già nel 2001 l'OMS aveva auspicato lo sviluppo di una pillola combinata per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari.²

Attualmente si riscontrano diversi sinonimi della originaria "Polypill" in letteratura, tra i quali la "SPC" ("single pill combination") oppure la "FDC" ("fixed dose combination"), che contengono un numero minore di principi attivi ma alla base hanno lo stesso concetto della originaria "Polypill".

Bisogna precisare che esistono due tipologie diverse di polipillola: quella contenente almeno 2 principi attivi diretti contro un singolo fattore di rischio (polipillola "single purpose") e quella contenente almeno 2 principi attivi diretti contro almeno 2 fattori di rischio maggiori (polipillola "multi-purpose o cardiovascular").³

1.2 LA POLIFARMACOTERAPIA IN ITALIA

La definizione di polifarmacoterapia è l'assunzione da parte di un singolo paziente di almeno 5 principi attivi diversi.⁴

Nel 2020 in età geriatrica (soggetti di età pari o superiore a 65 anni) la media è stata di 7,4 principi attivi diversi per paziente. Il valore più basso con 5,8 principi attivi per paziente si

trovava nella fascia di età tra 65-69 anni e il valore più elevato con 8,4 principi attivi per paziente nei soggetti di età pari o superiore a 85 anni. Da precisare, inoltre, che il numero di principi attivi diversi assunti aumenta all'aumentare dell'età.⁵ In altri termini, ca. il 65% delle persone di età pari o superiore a 65 anni ha assunto almeno 5 principi attivi diversi e 1 paziente su 4 (ca. 26%) ha assunto almeno 10 molecole diverse.⁴

Questo fenomeno si può spiegare con l'invecchiamento della popolazione e la multimorbilità dei pazienti età-correlata: su 59 milioni di italiani uno su quattro ha più di 65 anni, con un trend in aumento nei prossimi anni. Il 75% dei sessantacinquenni e quasi il 100% degli ultraottantenni è affetto da due o più patologie.⁵ Per il medico di medicina generale questo significa che ha e sempre di più avrà pazienti anziani e in polifarmacoterapia.

1.3 FARMACI CARDIOVASCOLARI

Tra i farmaci più prescritti figurano soprattutto i farmaci per il sistema cardiovascolare: il rapporto OsMed 2021 dell'AIFA riporta che nel 2020 i farmaci più utilizzati (484,7 DDD) e a maggior spesa farmaceutica (49,05 euro pro capite) in Italia, nel canale della convenzionata, sono stati quelli dell'apparato cardiovascolare.⁴ Dati analoghi anche nell'anno precedente, nel 2019, quando i farmaci cardiovascolari sono stati i più utilizzati (474,3 DDD) e a maggior spesa farmaceutica (47,58 euro pro capite).⁶ In termini di spesa farmaceutica l'atorvastatina si è collocata al primo posto, mentre, in quanto a consumo, al primo posto troviamo il ramipril, al secondo l'atorvastatina e al terzo l'acido acetilsalicilico.⁶

1.4 IMPATTO ATTUALE DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Nonostante l'elevato consumo di farmaci, sono 18 milioni le morti ogni anno causate da patologie cardiovascolari, di cui l'80% nei paesi in via di sviluppo. Sono invece addirittura 3 volte tanto le patologie cardiovascolari non fatali.⁷

Un articolo pubblicato sul Journal of the American College of Cardiology nel 2020 afferma che le malattie cardiovascolari, in particolare l'infarto miocardico e lo stroke, sono la causa principale di morte a livello mondiale. Afferma, inoltre, che i casi di malattie cardiovascolari sono in grande aumento: da 271 milioni nel 1990 sono quasi raddoppiati con 523 milioni nel 2019.

I dati provengono dal "Globo Burden of Disease Study" pubblicato nel 2019 (GBD 2019) dal "Globo Burden of Disease", una collaborazione internazionale che ha raccolto dati sulla salute della popolazione di 204 paesi in tutto il mondo dal 1990 al 2019.⁸

Si tratta, quindi, di numeri molto alti, soprattutto considerando i molti farmaci a nostra disposizione.

1.5 EFFICACIA DELLA POLIPILLOLA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Quattro grandi trial clinici (TIPS-3, HOPE-3, PolyIran e SECURE) dimostrano che l'associazione preconstituita di farmaci antipertensivi e statine (con o senza aspirina) riducono il rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria.⁹⁻¹²

Lo studio TIPS-3 è uno studio randomizzato e a doppio cieco condotto in 9 paesi e 86 centri (India, Bangladesh, Filippine, Malesia, Indonesia, Colombia, Canada, Tanzania e Tunisia) con un follow-up di ca. 4 anni e con un campione di 5713 partecipanti di età uguale o maggiore di ca. 50 anni senza malattia cardiovascolare manifesta ma un INTERHEART Risk Score intermedio o alto. In questo studio la polipillola (40 mg di simvastatina, 100 mg di atenololo, 25 mg di idroclorotiazide e 10 mg di ramipril) associata all'aspirina è risultata in grado di ridurre il rischio relativo cardiovascolare del 31% rispetto al placebo in prevenzione primaria in soggetti a rischio cardiovascolare intermedio o alto.⁹ Si tratta di un risultato importante, ma lontano da quell'80% di riduzione di eventi cardiovascolari affermato da N. J. Wald e M. R. Law nel 2003.¹

Nello studio HOPE-3 i risultati non si discostano molto da quelli dello studio precedente: in questo caso la polipillola (10mg di rosuvastatina, 16mg di candesartan e 12,5mg di idroclorotiazide) è stata in grado di ridurre il rischio relativo di eventi cardiovascolari del 29% rispetto al placebo in prevenzione primaria in persone a rischio cardiovascolare intermedio. Si tratta di uno studio randomizzato e a doppio cieco con un campione di ca. 12.000 partecipanti in 228 centri di 21 paesi in tutto il mondo e un follow-up di ca. 5 anni.¹⁰

Un altro grande trial è lo studio PolyIran: in questo caso le formulazioni della polipillola sono state due. La prima formulazione era a base di 12,5mg di idroclorotiazide, 81mg di aspirina, 20mg di atorvastatina e 5mg di enalapril. La seconda conteneva 40mg di valsartan al posto di 5mg di enalapril ed è stata utilizzata nei pazienti che con la prima svilupparono tosse. Questo studio ha messo a confronto interventi di prevenzione primaria non farmacologici (ad esempio counseling sul corretto stile di vita) con gli stessi associati alla somministrazione della polipillola. Si tratta di uno studio randomizzato a cluster, con ca. 6000 partecipanti provenienti da diversi villaggi iraniani e un follow-up di 5 anni. Il risultato si avvicina molto a quello degli studi precedentemente citati: 301 (8.8%) su 3417 soggetti nel gruppo di prevenzione non

farmacologica ha avuto eventi cardiovascolari maggiori, mentre 202 (5.9%) su 3421 nel gruppo della polipillola. Tradotto significa che il rischio relativo era del 34%.¹¹

Nel 2022 il "The New England Journal of Medicine" pubblica il trial SECURE ("Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly"), nel quale è stata utilizzata un'associazione fissa di aspirina, ramipril e atorvastatina in pazienti che avevano subito un infarto miocardico. In questo studio la polipillola si è dimostrata superiore al trattamento standard definito dalle linee guida attuali della European Society of Cardiology (ESC) nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari. Si tratta di uno studio randomizzato controllato di fase 3 con 2499 partecipanti in 113 centri distribuiti in Spagna, Italia, Francia, Germania, Polonia, Repubblica Ceca ed Ungheria, con un follow-up in media di 36 mesi. Lo studio è stato interamente finanziato dall'Unione Europea e l'unico ruolo della casa farmaceutica all'interno dello studio è stato quello di mettere a disposizione la polipillola.¹²

Una metanalisi del 2022, che ha incluso 18 RCT con un totale di ca. 26.000 partecipanti, conferma questo risultato dichiarando che la polipillola, rispetto alla cura standard, è associata ad un importante riduzione dei livelli di pressione sistolica, pressione diastolica, colesterolo totale e colesterolo LDL.¹³

1.6 GLI EVENTI AVVERSI DELLA FDC

Per quanto concerne gli effetti avversi di queste formulazioni lo studio originario di N. J. Wald e M. R. Law afferma che seppur sussistano degli eventi avversi di questi farmaci e che sono controindicati in alcune persone, la strategia della polipillola sia comunque da adottare, siccome il beneficio supera il rischio.¹

A dei risultati simili arrivano anche gli altri grandi studi sulla FDC: Il trial TIPS-3 non rileva un significativo aumento degli effetti collaterali nel gruppo della polipillola rispetto al placebo (5 e 7 casi rispettivamente per sintomi muscolari, 3 e 1 caso per sanguinamenti gastrointestinali, 3 e 3 casi per dispepsia, 19 e 22 casi per gastrite, 3 e 3 per ulcera peptica), eccetto vertigini o ipotensione (45 vs. 22 casi). Chiarisce, però, che gli eventi avversi potrebbero essere leggermente sottostimati.⁹ Nel trial HOPE-3 non risultano differenze significative per quanto concerne gli effetti avversi (diabete di nuova insorgenza, disfunzione renale, sincope, disfunzione epatica, problemi oculari o tumori) tra la polipillola e il placebo. Invece miastenia e vertigini sono risultati più frequenti nel gruppo della polipillola rispetto al placebo (rispettivamente 0.9 punti percentuali e 2.2 punti percentuali), ma risolti con la sospensione della polipillola. Gli autori segnalano, inoltre, un singolo caso di rabdomiolisi nel gruppo del farmaco identificato senza esami di laboratorio e affermano quindi la possibilità di evitare esami

di laboratorio di routine. Concludono, affermando la possibilità di iniziare l'associazione a bassi dosaggi semplicemente sulla base di età e fattori di rischio facilmente identificabili, evitando in questo modo il complesso screening attualmente utilizzato per identificare le persone a rischio CV.¹⁰ Il trial PolyIran riporta un basso numero di eventi collaterali.¹¹ Lo studio SECURE riporta un rischio di eventi collaterali della FDC inferiore rispetto alla terapia standard.¹²

Nella mia ricerca ho trovato solo uno studio che afferma il contrario: si tratta di uno studio condotto in Ghana, in fase 2, randomizzato e in aperto, con 148 partecipanti. L'efficacia della polipillola (5 mg ramipril, 50 mg atenololo, 12.5 mg idroclorotiazide, 20 mg simvastatina e 100 mg aspirina somministrata sotto forma di due compresse separate una volta al giorno) nel ridurre lo spessore intima-media carotidea in seguito ad uno stroke ischemico è stata confrontata con la terapia standard secondo linee guida e il follow-up è durato 12 mesi. Risulta un'efficacia simile dei due interventi a discapito di un maggior numero di eventi avversi nel gruppo della polipillola.¹⁴

1.7 VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA POLIPILLOLA

Spesso i valori target dei fattori di rischio cardiovascolari prefissati dalle linee guida non vengono raggiunti, come dimostra lo studio EUROASPIRE IV, uno studio cross-sectional condotto dalla European Society of Cardiology in 24 stati europei e con 7998 partecipanti: solo il 57,6% dei pazienti affetti da malattia coronarica aveva raggiunto il target di pressione sistolica e diastolica.¹⁵

Una delle cause maggiori dello scarso controllo dei fattori di rischio cardiovascolari potrebbe essere la scarsa aderenza terapeutica ai farmaci cardiovascolari.¹⁶

Secondo una metanalisi pubblicata sull'European Heart Journal, l'aderenza terapeutica ai farmaci cardiovascolari è scarsa, senza grandi distinzioni tra le varie classi farmaceutiche e sempre secondo questo studio ca. 9% degli eventi cardiovascolari in Europa sono imputabili esclusivamente alla scarsa aderenza terapeutica.¹⁷ Che l'aderenza terapeutica sia bassa lo conferma anche uno studio italiano su più di 400.000 pazienti.¹⁸ Uno studio condotto in Canada riporta che in seguito ad un infarto miocardico acuto dopo 3 mesi dalla dimissione ospedaliera solo il 74% dei pazienti dimessi assumeva la terapia completa impostata alla dimissione e il 10% dei pazienti dimessi aveva addirittura abbandonato la terapia del tutto.¹⁹ Risultati analoghi vengono descritti in uno studio statunitense, dove a un mese di distanza dalla dimissione ospedaliera per infarto miocardico il 34% dei pazienti aveva smesso di assumere almeno 1 dei farmaci prescritti alla dimissione tra aspirina, statina e betabloccante.²⁰ Inoltre, l'aderenza

terapeutica sembra diminuire negli anni come dimostra uno studio con 34.501 pazienti di età pari o superiore a 65 anni nel quale è stata monitorata l'assunzione di una statina.²¹

Secondo una metanalisi pubblicata su "The Lancet" la polipillola potrebbe ridurre le morti che hanno in comune l'aterosclerosi del 25% migliorando l'aderenza terapeutica e migliorando l'accesso ai farmaci.²²

Uno dei maggiori vantaggi della polipillola è proprio quello di migliorare la compliance del paziente alla terapia farmacologica semplificandogli lo schema terapeutico. Si passerebbe da un paziente, probabilmente anziano, che deve ricordarsi di assumere 5 o più pillole al giorno, allo stesso paziente che con una sola pillola assumerebbe per intero la terapia giornaliera. Si tratta di un vantaggio ampiamente dimostrato: come dimostra, ad esempio, lo studio FOCUS Project pubblicato nel 2014 nel Journal of the American College of Cardiology. Si tratta di uno studio randomizzato controllato in aperto e in fase 2, che mette a confronto una triplice terapia con farmaci cardiovascolari (Simvastatina, Ramipril e ASA) post-IMA in forma di tre pillole singole e sotto forma di polipillola. Con un campione di 695 pazienti dopo un follow up di 9 mesi ca il 50% dei pazienti in polipillola a confronto di ca. il 40% dei pazienti in terapia standard si sono dimostrati aderenti alla terapia. Interessante, inoltre, notare che la differenza dell'aderenza aumenta con il passare dei mesi.²³ Ma non è l'unico studio ad arrivare alla stessa conclusione. Anche lo studio UMPIRE, pubblicato nel 2013 su JAMA arriva alla stessa conclusione: uno studio randomizzato controllato e in aperto. Viene condotto in India, Inghilterra, Irlanda e Olanda con un campione di ca. 2000 partecipanti (ca. 1000 partecipanti in India e ca. 1000 partecipanti in Europa) in prevenzione secondaria oppure ad alto rischio cardiovascolare. In modo randomizzato 1002 pazienti sono stati assegnati ad una FDC contenente 75 mg di aspirina, 40 mg di simvastatina, 10 mg di lisinopril e 50 mg di atenololo oppure contenente 75 mg aspirina, 40 mg di simvastatina, 10 mg di lisinopril e 12.5 mg idroclorotiazide. Gli altri 1002 pazienti sono stati assegnati alla terapia standard secondo linee guida. Dopo un follow-up in media di 15 mesi il gruppo FDC ha dimostrato un'aderenza dell'86%, mentre il gruppo terapia standard del 65%.²⁴ Particolarmente interessante per il Medico di Medicina Generale sono lo studio IMPACT e lo studio Kanyini GAP che valutano l'aderenza terapeutica nello specifico nel setting della Medicina Generale. L' IMPACT trial, pubblicato nel 2014 sul BMJ, è uno studio randomizzato controllato in aperto che ha coinvolto 56 studi medici di Medicina Generale in Nuova Zelanda. 513 pazienti con malattia cardiovascolare conclamata oppure ad elevato rischio cardiovascolare sono stati assegnati in modo randomizzato alla terapia standard oppure ad una terapia FDC (aspirina 75 mg, simvastatina 40 mg, e lisinopril 10 mg con, in alternativa, atenololo 50 mg oppure

idroclorotiazide 12.5 mg). Dopo un follow-up di 12 mesi i risultati hanno confermato la superiorità della polipillola rispetto alla terapia standard.²⁵ L'altro studio importante per la Medicina Generale è il Kanyini-GAP trial: sono stati arruolati 623 pazienti australiani di studi di Medicina Generale con patologia cardiovascolare conclamata oppure ad elevato rischio cardiovascolare. Come nei due studi precedenti un braccio ha proseguito con la terapia standard a pillole separate come prescritte dal proprio Medico di Medicina Generale e l'altro braccio ha assunto la FDC (aspirina 75 mg, simvastatina 40 mg, e lisinopril 10 mg con, in alternativa, atenololo 50 mg oppure idroclorotiazide 12.5 mg). Dopo un follow-up di in media 18 mesi l'aderenza terapeutica è risultata nettamente a favore della polipillola con una compliance del 70% nel braccio FDC in confronto al 47% nel braccio della terapia standard, confermando i risultati degli studi di cui sopra.²⁶ I tre studi nominati precedentemente (l'UMPIRE trial, l'IMPACT trial e il Kanyini-GAP trial) hanno utilizzato un protocollo di studio molto simile, ma in setting diversi. Sono stati svolti contemporaneamente perché hanno fatto parte di un progetto, la "SPACE Collaboration", che poi, nel 2016, ha condotto una metanalisi analizzando i dati raccolti dai tre studi.²⁷

A volte in letteratura viene riportato come un ulteriore importante vantaggio la semplificazione della prevenzione degli eventi CV: rispetto ad una strategia di prevenzione rivolta alla ricerca dei singoli fattori di rischio con successiva stratificazione del rischio CV ("high-risk strategy"), consigliata attualmente dalla maggior parte delle linee guida, una strategia di prevenzione rivolta all'intera popolazione ("population-based strategy") risulta più realizzabile nella pratica evitando, ad esempio, esami di laboratorio e visite mediche.³

La strategia della FDC è stata definita in letteratura più volte un intervento costo-efficace per la politica sanitaria, un fatto che rappresenta un ulteriore vantaggio: a partire da uno studio pubblicato sul BMJ su un campione di partecipanti inglesi. Questo studio è particolarmente interessante per il Medico di Medicina Generale perché è stato svolto in un setting di Medicina Generale nel Regno Unito. In questo caso la costo-efficacia della polipillola (100 mg aspirina, 20 mg atorvastatina e 2.5, 5, o 10 mg ramipril) viene confrontata con la costo-efficacia della stessa terapia ma a pillole multiple. Emerge che la polipillola non solo costituisce un intervento costo-efficace rispetto alla terapia standard, ma in grado di prevenire nel Regno Unito 3260 eventi CV e 590 morti CV nell'arco di 10 anni con un'applicazione di questa strategia del solo 10%.²⁸ In uno studio su una popolazione spagnola che ha messo a confronto la strategia della polipillola con una terapia a pillole multiple, la prima è risultata addirittura "dominante"/"cost-saving", significa non solo più efficace ma anche meno costosa.²⁹ Alla stessa conclusione arriva un altro studio svolto sempre su un campione spagnolo.³⁰

Grazie alla sua costo-efficacia, la polipillola acquista particolare importanza nei LMIC ("low and middle income countries"), dove le risorse economiche sono limitate maggiormente³¹ e dove avvengono ogni anno l'80% delle 18 milioni di morti da patologie cardiovascolari.⁷ Infatti molti studi sulla costo-efficacia della polipillola sono stati svolti in questi paesi: uno studio condotto in America Latina mette a confronto la polipillola con l'assenza di un intervento di prevenzione primaria e calcola 34-36\$ per QALY ("quality-adjusted life year") guadagnato trattando il 26% della popolazione, concludendo che questa strategia potrebbe essere costo-efficace anche nei paesi più poveri.³² Inoltre, confrontando diversi interventi di sanità pubblica in Argentina, tra quelli costo-efficaci si conferma la strategia della polipillola, anche se solo nelle persone con un rischio cardiovascolare a 10 anni superiore al 20%.³³ Diversamente afferma uno studio condotto su un campione thailandese dove la polipillola si è dimostrata costo-efficace anche nelle persone con rischio cardiovascolare tra il 5-9.9%³⁴. The Lancet in un articolo del 2019 riporta che l'ICER ("incremental cost-effectiveness ratio) della FDC in confronto alla terapia standard è risultata di 172\$ per DALY ("disability adjusted life year") evitati in Cina, di 169\$ in India, di 90\$ in Messico, di 372\$ in Nigeria e di 65\$ in Sudafrica, definendola un intervento costo-efficace.³⁵ Di particolare impatto è uno studio pubblicato sull'International Journal of Cardiology. Infatti, mentre gli studi sulla costo-efficacia precedentemente citati sono delle stime, questo studio utilizza i dati raccolti da un grande trial sulla compliance e la polipillola, lo studio UMPIRE²⁴, e da questi dati la polipillola si è dimostrata in grado di ridurre i costi per il paziente stesso.³⁶

Una metanalisi pubblicata nel 2022 su PLOS ONE analizza gli studi precedentemente citati²⁸ e altri concludendo che la polipillola sembrerebbe essere un intervento costo-efficace sia in prevenzione primaria che secondaria e questo sia in paesi a basso che ad alto reddito.³⁷

Secondo una review uno dei principali svantaggi consiste nella difficoltà di titolazione dei singoli principi attivi contenuti nella polipillola. Inoltre, il verificarsi di effetti collaterali di uno dei principi attivi della polipillola significherebbe la sospensione di tutta la compressa e quindi di tutti gli altri principi attivi.³⁸ A tal proposito si rende necessario sottolineare, però, che secondo la Nota AIFA 13 l'adozione della FDC è da utilizzare solo se il paziente è già in trattamento ottimale con i singoli principi attivi.³⁹ Volendo poi attuare il concetto della polipillola come pensato in origine da N. J. Wald e M. R. Law¹, che proposero di somministrare la polipillola a tutte le persone di età pari o superiore a 55 anni, il timore diventa quello di somministrare ad alcune persone un farmaco di cui non avrebbero bisogno, la "medicalizzazione" di massa³⁸ e quindi quello di allontanarsi da una medicina personalizzata per il paziente, concetto altrettanto attuale.⁴⁰

Emergono, inoltre, dubbi di tipo pratico: riguardo, ad esempio, alla corretta ora del giorno per assumere la polipillola. Contenedo principi attivi che singolarmente vengono assunti ad orari del giorno diversi, ci si è chiesto l'orario ideale per la sua assunzione. A questo dubbio risponde un trial del 2015 che afferma una maggiore efficacia nella riduzione del colesterolo LDL se la polipillola viene assunta la sera, mentre per quanto riguarda la pressione arteriosa i risultati non sono statisticamente significativi.⁴¹

Un ulteriore limite consiste nel fatto che alcune FDC contengono anche l'acido acetilsalicilico mentre la sua assunzione è ancora dibattuta in prevenzione primaria.⁴²

Si tratta di farmaci attualmente ancora poco disponibili sul mercato e questo perché non destano particolare interesse da parte delle case farmaceutiche. Una situazione che però potrebbe cambiare in futuro con la scadenza dei brevetti e l'immissione in commercio di farmaci equivalenti.⁴³

Infine sussiste la preoccupazione da parte di alcuni medici che la polipillola rischi di ridurre la promozione di un corretto stile di vita da parte degli operatori sanitari.⁴³

1.8 SITUAZIONE ATTUALE

Le evidenze a favore della polipillola sono consistenti, sia a livello nazionale che a livello globale, tantoché le più importanti organizzazioni mondiali e nazionali si sono espresse favorevolmente: l'OMS ha inserito diverse associazioni fisse nella lista ufficiale delle medicine essenziali⁴⁴, la FDA, l'ente regolatorio americano dei farmaci, ritiene sufficiente studi sulla farmacocinetica e farmacodinamica per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci nel proprio paese⁴⁵, le linee guida ESC del 2017 per la gestione del infarto miocardico prendono in considerazione la polipillola per migliorare l'aderenza terapeutica in prevenzione secondaria⁴⁶ e l'AIFA ha autorizzato con la Nota 13 le seguenti associazioni fisse, ma solo se il paziente è già in trattamento adeguato con i singoli principi attivi e agli stessi dosaggi contenuti nelle associazioni fisse³⁹:

- atorvastatina, perindopril e amlodipina
- rosuvastatina e amlodipina
- rosuvastatina e acido acetilsalicilico
- rosuvastatina e ramipril
- ramipril, amlodipina e atorvastatina

La possibilità di prescrizione della polipillola costituisce quindi già una realtà per il Medico di Medicina Generale.

2 OBIETTIVI

Ma quanti pazienti in un ambulatorio di Medicina Generale sono possibili candidati per la polipillola? L'obiettivo primario dello studio è stato quello di stabilire il numero di pazienti in un ambulatorio di Medicina Generale che assumevano un farmaco ipolipemizzante e allo stesso tempo almeno un farmaco antipertensivo. In quanto tipizzazione si è voluto individuare tra questi pazienti un'eventuale concomitante assunzione di cardioaspirina, se i farmaci venivano assunti in prevenzione primaria o secondaria, sesso ed età.

3 METODI

Per definire l'obiettivo primario ho utilizzato il seguente metodo:

in data 18.5.2024 ho eseguito l'accesso alle cartelle cliniche tramite un gestionale di un medico di medicina generale. Ho utilizzato un filtro di ricerca incorporato nel suddetto gestionale.

I dati inseriti nel filtro sono stati i seguenti:

- intervallo di ricerca dal 1.1.2010 al 1.1.2024
- Farmaci classificazione ATC C (farmaci per il Sistema Cardiovascolare)
- età \geq 40 anni

Successivamente ho controllato ogni singola cartella clinica dei pazienti che sono risultati positivi al filtro inizialmente utilizzato procedendo in senso alfabetico e ho aggiunto i seguenti criteri:

- che il paziente assumesse della classe farmacologica ATC C: la sottoclasse C10 (sostanze modificatrici dei lipidi) + almeno una delle sottoclassi tra C09 (sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina)/C03 (diuretici)/C08 (calcio-antagonisti)/C07 (betabloccanti)
- nonostante rientri nella classe farmacologica C09 ho escluso "Entresto", perché non presente negli studi attuali
- pazienti che assumevano i farmaci in oggetto in cronico (indicati nel gestionale con un segno verde)
- sono stati presi in considerazione i pazienti inseriti nel gestionale come "pazienti attivi", "pazienti non + assistiti" e "pazienti libera professione"

- tutti i dati sono stati segnati su una tabella Excel e successivamente analizzati

Per la successiva tipizzazione:

Tra i pazienti che sono risultati positivi all'obiettivo primario ho estrapolato dalle cartelle cliniche:

- se concomitante assunzione dell'aspirina

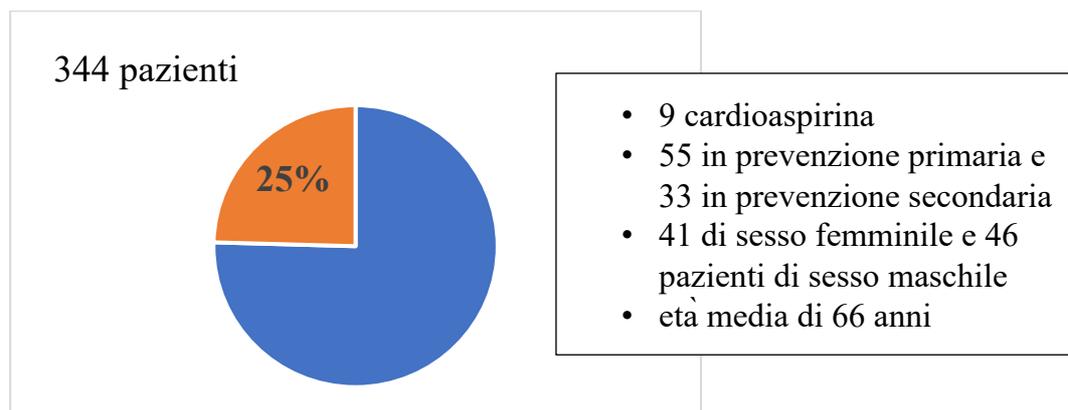
- sesso

- età

- se i farmaci venivano assunti in prevenzione primaria o secondaria verificando se alla voce "problemi" nel gestionale fosse segnato almeno un evento cardiovascolare maggiore

4 RISULTATI

In seguito al filtro iniziale il numero totale è risultato di 344 pazienti su 1608 pazienti totali in archivio, il 35.28% dei pazienti totali. Il numero di pazienti positivi all'obiettivo primario è stato di 87 pazienti che corrisponde al 25% dei pazienti analizzati di un medico di Medicina Generale. Di questi 39 assumevano anche la cardioaspirina, 55 pazienti assumevano la terapia in prevenzione primaria e 33 in prevenzione secondaria, 41 pazienti erano di sesso femminile e 46 pazienti di sesso maschile con un'età media di 66 anni.



5 CONCLUSIONE

Dai risultati emerge chiaramente che la strategia della FDC costituisce un valido strumento per il Medico di Medicina Generale nel trattamento farmacologico delle patologie cardiovascolari. Il limite centrale di questo studio consiste chiaramente nella rappresentatività del quadro

attuale. Infatti, nonostante 344 pazienti sia un numero considerevole, sarebbe interessante aumentare le dimensioni del campione da analizzare. L'altro limite è rappresentato dal fatto che nello studio sono stati analizzati i dati di un singolo Medico di Medicina Generale. Sarebbe, quindi, interessante aumentare il campione in studio ed estenderlo a più studi di Medicina Generale.

In conclusione come futuro Medico di Famiglia vedo nella polipillola un grande potenziale, ma non se utilizzato con le modalità inizialmente pensate ai suoi albori 20 anni fa, quando si proponeva di somministrarla a tutti i pazienti indistintamente, esclusivamente in base all'età, senza considerare gli altri fattori di rischio CV.¹ In particolare temo che in questo caso la polipillola andrebbe a sostituire il ruolo centrale della prevenzione primaria nelle patologie CV e quindi le raccomandazioni sul corretto stile di vita, ribadito dalle stesse linee guida (linee guida ESC 2018 concernenti l'ipertensione arteriosa e le linee guida ESC 2019 concernenti la dislipidemia) e alla base di qualsiasi intervento farmacologico. Prevenzione primaria, per la quale il Medico di Medicina Generale gioca un ruolo chiave.

Bibliografia

1. Wald, N. J. & Law, M. R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br. Med. J.* (2003) doi:10.1136/bmj.326.7404.1419.
2. World Health Organization. Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions: World Health Organization-Wellcome Trust meeting. *Geneva World Heal. Organ.* (2002).
3. Sukonthasarn, A. *et al.* The feasibility of polypill for cardiovascular disease prevention in Asian Population. *Journal of Clinical Hypertension* (2021) doi:10.1111/jch.14075.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.L'uso dei Farmaci in Italia.Rapporto Nazionale Anno 2020. *Roma Agenzia Ital. del Farm.* (2021).
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. *Roma Agenzia Ital. del Farm.* (2021).
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei

- Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma Agenzia Ital. del Farm. (2020).
7. Yusuf, S. & Pinto, F. J. The polypill: from concept and evidence to implementation. *The Lancet* (2022) doi:10.1016/S0140-6736(22)01847-5.
 8. Roth, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology* (2020) doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
 9. Yusuf, S. *et al.* Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* (2021) doi:10.1056/nejmoa2028220.
 10. Yusuf, S. *et al.* Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* (2016) doi:10.1056/nejmoa1600177.
 11. Roshandel, G. *et al.* Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* (2019) doi:10.1016/S0140-6736(19)31791-X.
 12. Castellano, J. M. *et al.* Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N. Engl. J. Med.* (2022) doi:10.1056/nejmoa2208275.
 13. Mohamed, M. M. G. *et al.* Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* (2022) doi:10.1016/j.ijcard.2022.04.085.
 14. Sarfo, F. S., Voeks, J., Adamu, S. & Al., E. A cardiovascular polypill for secondary stroke prevention in a tertiary centre in Ghana (SMAART): a phase 2 randomised clinical trial. *Lancet Glob Heal.* (2023) doi:10.1016/S2214-109X(23)00347-9.
 15. Cífková, R. *et al.* Blood pressure distribution and control in coronary patients from 24 European countries in the European Society of Cardiology EURoObservational Research Programme European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. EUROASPIRE IV Registry. *J. Hypertens.* (2019) doi:10.1097/HJH.0000000000002130.
 16. Coca, A., Castellano, J. M., Camafort, M. & Fuster, V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Polish Archives of Internal Medicine* (2023) doi:10.20452/pamw.16460.
 17. Chowdhury, R. *et al.* Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J.* (2013) doi:10.1093/eurheartj/eh295.
 18. Corrao, G. *et al.* Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among

- newly-treated patients: A population-based study in Italy. *J. Hypertens.* (2008) doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
19. Jackevicius, C. A., Li, P. & Tu, J. V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* (2008) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706820.
 20. Simon, S. T., Kini, V., Levy, A. E. & Ho, P. M. Medication adherence in cardiovascular medicine. *The BMJ* (2021) doi:10.1136/bmj.n1493.
 21. Benner, J. S. *et al.* Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* (2002) doi:10.1001/jama.288.4.455.
 22. Huffman, M. D., Xavier, D. & Perel, P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *The Lancet* (2017) doi:10.1016/S0140-6736(17)30553-6.
 23. Castellano, J. M. *et al.* A Polypill Strategy to Improve Adherence: Results From the FOCUS Project. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2014).
 24. Thom, S. *et al.* Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: The UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* (2013) doi:10.1001/jama.2013.277064.
 25. Selak, V. *et al.* Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: Randomised controlled trial in primary care. *BMJ* (2014) doi:10.1136/bmj.g3318.
 26. Patel, A. *et al.* A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur. J. Prev. Cardiol.* (2015) doi:10.1177/2047487314530382.
 27. Webster, R. *et al.* Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int. J. Cardiol.* (2016) doi:10.1016/j.ijcard.2015.12.015.
 28. Becerra, V. *et al.* Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open* (2015) doi:10.1136/bmjopen-2014-007111.
 29. Arrabal, N., Kaskens, L., Garcia-Alonso, F. & Gracia, A. A Polypill Intervention To Improve Adherence For Secondary Cardiovascular Disease Prevention In Spain: A Cost-Effectiveness Study. *Value Heal.* (2015) doi:10.1016/j.jval.2015.09.883.
 30. Barrios, V. *et al.* Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study. *Rev. Española Cardiol.*

- (English Ed. (2017) doi:10.1016/j.rec.2016.05.009.
31. Sarfo, F. S., Nichols, M., Opare-Addo, P. A. & Ovbiagele, B. Polypill Programs to Prevent Stroke and Cut Costs in Low Income Countries: Moving from Clinical Efficacy to Pragmatic Implementation. *Stroke* (2023) doi:10.1161/STROKEAHA.122.039567.
 32. Bautista, L. E. *et al.* A 'Polypill' aimed at preventing cardiovascular disease could prove highly cost-effective for use in Latin America. *Health Aff.* (2013) doi:10.1377/hlthaff.2011.0948.
 33. Rubinstein, A., García Martí, S., Souto, A., Ferrante, D. & Augustovski, F. Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina. *Cost Eff. Resour. Alloc.* (2009) doi:10.1186/1478-7547-7-10.
 34. Khonputsra, P. *et al.* Generalized Cost-Effectiveness Analysis of Pharmaceutical Interventions for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Thailand. *Value Heal. Reg. Issues* (2012) doi:10.1016/j.vhri.2012.03.019.
 35. Lin, J. K. *et al.* Cost-effectiveness of a fixed-dose combination pill for secondary prevention of cardiovascular disease in China, India, Mexico, Nigeria, and South Africa: a modelling study. *Lancet Glob. Heal.* (2019) doi:10.1016/S2214-109X(19)30339-0.
 36. Singh, K. *et al.* Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int. J. Cardiol.* (2018) doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.082.
 37. Jahangiri, R. *et al.* Cost-effectiveness of fixed-dose combination pill (Polypill) in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic literature review. *PLoS ONE* (2022) doi:10.1371/journal.pone.0271908.
 38. Roy, A., Naik, N. & Srinath Reddy, K. Strengths and Limitations of Using the Polypill in Cardiovascular Prevention. *Current Cardiology Reports* (2017) doi:10.1007/s11886-017-0853-y.
 39. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 13. (aggiornata al 19 gennaio 2023) <https://www.aifa.gov.it/nota-13>.
 40. O'Sullivan, J. W. *et al.* Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* (2022) doi:10.1161/CIR.0000000000001077.
 41. Lafeber, M. *et al.* Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; A randomized crossover trial. *Int. J. Cardiol.* (2015) doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.176.

42. Zheng, S. L. & Roddick, A. J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* (2019) doi:10.1001/jama.2018.20578.
43. Teo, K. & Yusuf, S. Polypill Variants (Quarter Pill Trials). *American Journal of Hypertension* (2018) doi:10.1093/ajh/hpy040.
44. World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *Geneva World Heal. Organ.* (2023).
45. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, F. and D. A. Hypertension: Developing Fixed-Dose Combination Drugs for Treatment Guidance for Industry. *United States Natl. Libr. Med.* (2018).
46. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Kardiol. Pol.* (2018) doi:10.5603/kp.2018.0041.