



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# FLORE

## Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

### **Polypharmacotherapy in cardiovascular prevention**

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

*Original Citation:*

Polypharmacotherapy in cardiovascular prevention / Lombardi N.; Coppini R.; Mugelli A.. - In: GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA. - ISSN 1827-6806. - ELETTRONICO. - 19:(2018), pp. 67-68.

*Availability:*

This version is available at: 2158/1266516 since: 2022-05-04T12:11:04Z

*Terms of use:*

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

*Publisher copyright claim:*

(Article begins on next page)

## 20.

# La polifarmacoterapia in prevenzione cardiovascolare

Niccolò Lombardi, Raffaele Coppini, Alessandro Mugelli

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):675-685

### INTRODUZIONE

Le strategie di prevenzione primaria si sono fortemente sviluppate negli ultimi tre decenni soprattutto in relazione alle molteplici e convincenti dimostrazioni che, accanto alle tradizionali modifiche dello stile di vita, di fatto ancora interpretate come equivalenti di prevenzione primaria, hanno permesso di identificare l'efficacia dell'approccio farmacologico in questo contesto clinico. Queste evidenze sono soprattutto riferite ad interventi con farmaci antipertensivi, ipocolesterolemizzanti, antidiabetici ed antiaggreganti. Questo tumultuoso sviluppo che oramai caratterizza la pratica clinica si basa spesso sull'uso simultaneo di più farmaci (polifarmacoterapia) anche in prevenzione primaria. Questo problema necessita, a nostro avviso, uno specifico approfondimento in questo documento.

Il termine polifarmacoterapia viene in genere utilizzato per descrivere l'impiego di 5 o più farmaci; la polifarmacoterapia è estremamente frequente nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. La polifarmacoterapia si può paradossalmente associare ad insuccessi terapeutici che dipendono da numerosi fattori (es. interazioni farmaco-farmaco, interazioni farmaco-alimentazione, aumento degli effetti collaterali il cui rischio è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti, inadeguata comunicazione medico-paziente, inadeguata consapevolezza del paziente, ecc.). Per quanto riguarda il rischio di interazioni farmaco-farmaco, che è estremamente elevato quando si assumono numerosi farmaci, sono ormai disponibili applicazioni che guidano il medico nella prescrizione e che alertano sulla loro rilevanza clinica<sup>335</sup>.

### CONSEGUENZE DELLA POLIFARMACOTERAPIA NELLA PRATICA CLINICA

È noto che l'efficacia clinica e la sicurezza della maggior parte dei farmaci a disposizione non dipende solo da un'appropriata prescrizione, ma anche dalla capacità e volontà del paziente nell'aderire, in maniera corretta, al regime terapeutico prescritto.

Il concetto di aderenza va declinato in due componenti: compliance e persistenza, ossia qualità e durata dell'assunzione del farmaco. Il concetto di *compliance* fa riferimento alle modalità di assunzione di un farmaco in un numero sufficiente di dosi, in accordo con la prescrizione del medico. La *persistenza* riguarda invece il periodo di tempo in cui il paziente assume il farmaco prescritto in modo continuativo.

Per ottenere una copertura terapeutica ottimale, sia in termini di compliance che di persistenza, bisognerebbe avere un livello di adesione alla terapia pari ad almeno l'80% dell'intero periodo di trattamento. Chiaramente questo valore limite dipende strettamente dalla malattia che si vuole trattare.

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata ad un aumento degli interventi di assistenza sanitaria e della morbi-mortalità, rappresentando un danno in termini di salute dei pazienti e uno spreco di risorse con importante impatto sulla sostenibilità economica dei sistemi sanitari, acuito in un contesto di limitatezza delle risorse<sup>336</sup>. Un basso grado di aderenza si correla infatti ad un aumentato rischio di ospedalizzazione, di complicanze associate alla malattia, di minore sicurezza ed efficacia dei trattamenti. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si stima che, in Europa, il costo della non aderenza alle terapie farmacologiche sia pari a 125 miliardi di euro l'anno<sup>337</sup>.

Favorire e mantenere alto il grado di aderenza alle terapie farmacologiche risulta, pertanto, particolarmente importante in tutti i soggetti, soprattutto nei pazienti anziani affetti da malattie cardiovascolari.

Prima di discutere le iniziative rivolte alla promozione e al miglioramento dell'aderenza, è fondamentale insistere sul tema dell'appropriatezza d'uso, diffondendo tra gli operatori sanitari e la popolazione generale un'informazione rigorosa, comprensibile e scientificamente validata sul corretto utilizzo dei farmaci, da vedersi come strumenti importanti, ma non esclusivi, nelle strategie di prevenzione cardiovascolare.

### POLIFARMACOTERAPIA E SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Allo scopo di ridurre la complessità del regime farmacologico, soprattutto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, una valida strategia è costituita dal ricorso alle combinazioni di farmaci in pillola singola (o polipillola). L'impatto di questa strategia sull'aderenza al trattamento è stata valutata negli studi UMPIRE ((Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence Using Combination Therapy), Kanyini GAP (Guidelines Adherence with the Polypill) e FOCUS (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention), che hanno dimostrato come la polipillola aumenti significativamente l'aderenza al trattamento rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci separatamente o rispetto alla terapia standard<sup>338</sup>. Nella Tabella 34 sono riportati i principali studi clinici basati sull'impiego della polipillola pubblicati in letteratura<sup>330,339-349</sup>. È ragionevole pensare che la polipillola possa rappresentare una risorsa efficace nella prevenzione cardiovascolare non solo nei paesi a basso reddito o con sistemi sanitari poco sviluppati, ma anche nei paesi industrializzati in cui la prevenzione cardiovascolare ha un alto impatto economico. Devono ovviamente essere superate alcune problematiche farmacologico-regolatorie, ad esempio avere la disponibilità di

**Tabella 34.** Principali trial condotti sulla polipillola.

Autore	Trial	Disegno	Partecipanti	Trattamenti	Durata	Outcome
Yusuf et al. <sup>340</sup> , 2009	TIPS 1	Randomizzato, doppio cieco	2053 soggetti senza MCV e con almeno un fattore di rischio CV	Polipillola vs terapie tradizionali	16 settimane	Colesterolo LDL, PAS, frequenza cardiaca, "discontinuation rate"
Malekzadeh et al. <sup>341</sup> , 2010	–	Randomizzato, doppio cieco	475 soggetti senza MCV	Polipillola vs placebo	12 mesi	Effetti su colesterolo LDL, PAS e PAD
Rodgers et al. <sup>342</sup> , 2011	PILL	Randomizzato, doppio cieco	378 soggetti con fattori di rischio CV da almeno 5 anni	Polipillola vs placebo	12 settimane	Tollerabilità del trattamento, colesterolo LDL, PAS
Wald et al. <sup>343</sup> , 2012	–	Randomizzato, doppio cieco, crossover	86 soggetti di età ≥50 anni senza MCV	Polipillola vs placebo	12 settimane	Riduzione del colesterolo LDL e della PAS a 12 settimane
Yusuf et al. <sup>344</sup> , 2012	TIPS-2	Randomizzato, doppio cieco	518 soggetti con MCV o diabete	Polipillola a dose singola o polipillola a dose doppia + K <sup>+</sup>	8 settimane	Effetti su PAS, frequenza cardiaca, profilo lipidico ematico, K <sup>+</sup> ematico ed urinario, tollerabilità del trattamento
Thom et al. <sup>330</sup> , 2013	UMPIRE	Randomizzato, in aperto	2004 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	24 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Castellano et al. <sup>345</sup> , 2014	FOCUS Fase II	Randomizzato, in aperto	695 soggetti post-IMA	Polipillola vs terapia tradizionale	9 mesi	% di pazienti aderenti
Selak et al. <sup>346</sup> , 2014	IMPACT	Randomizzato, in aperto	513 soggetti ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	Almeno 12 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e pressione sistolica
Lafeber et al. <sup>347</sup> , 2015	TEMPUS	Randomizzato, in aperto, crossover	78 soggetti con MCV	Polipillola al mattino vs polipillola alla sera vs terapia tradizionale	3-6 settimane per trattamento	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Patel et al. <sup>348</sup> , 2015	Kanyini GAP	Randomizzato, in aperto	623 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	34 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo totale e PAS
Chow et al. <sup>349</sup> , 2017	–	Randomizzato, doppio cieco, crossover	21 soggetti con ipertensione non trattata	Polipillola (quadpill) vs placebo	4 settimane	Effetti sulla PAS nelle 24 ore

CV, cardiovascolare; IMA, infarto miocardico acuto; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica. Modificata da Cimmaruta et al.<sup>339</sup>.

formulazioni con dosaggi diversi dei vari componenti in modo da renderla adattabile su base individuale e in grado quindi di sostituire i farmaci somministrati contemporaneamente a dosaggi adeguati al singolo paziente.

Come si combinano le modifiche dello stile di vita con l'utilizzo di polipillole in prevenzione cardiovascolare? Un rischio reale è che le modifiche dello stile di vita siano percepite come meno rilevanti quando al paziente sono prescritti farmaci, che il paziente ritiene siano in grado di avere un'attività di prevenzione sostitutiva invece che sinergica. Una meta-analisi su studi in cui si sperimentavano regimi di polipillole in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ha mostrato che l'inclusione nello studio non diminuiva l'aderenza ai programmi di allenamento aerobico e ai regimi dietetici consigliati<sup>350</sup>. Ovviamente, trattandosi di studi clinici, i pazienti sono seguiti regolarmente dal personale sanitario. A livello di pratica clinica è necessario che i curanti offrano periodiche consulenze sullo stile di vita, in particolare modo nei pazienti a più alto rischio e in polifarmacoterapia, per evitare un calo di aderenza ai regimi dietetici e di attività fisica. Inoltre, curanti e specialisti dovrebbero essere disposti a rivedere la terapia nel caso in cui determinati farmaci (es. beta-bloccanti a dosi medio-alte) impediscano al paziente lo svolgimento di regolare attività fisica.

## CONCLUSIONI

Per una corretta prevenzione cardiovascolare, il trattamento farmacologico deve essere accompagnato da periodiche revisioni dei trattamenti prescritti al fine di ottimizzare l'aderenza a quelli necessari e ridurre il rischio di interazioni farmacologiche (con i conseguenti eventi indesiderati che ovviamente impattano sull'adesione alle terapie) e dalla continua prescrizione di adeguati stili di vita.

### Take home messages

- L'efficacia e la sicurezza della polifarmacoterapia, intesa come l'assunzione di 5 o più farmaci, dipende da un'appropriata prescrizione e dal livello di aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto.
- Una scarsa aderenza alla terapia si traduce in un aumentato rischio di complicanze e ospedalizzazione, con ripercussioni anche sulla sostenibilità economica dei sistemi sanitari.
- L'uso della polipillola è una valida strategia per ridurre la complessità del regime farmacologico.