

La politerapia in prevenzione cardiovascolare: problemi aperti

Massimo Volpe^{1,2}, Giulia Pignatelli¹, Francesco Paneni^{1,2}

¹Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma "Sapienza", Ospedale Sant'Andrea, Roma
²IRCCS Neuromed, Polo Molisano, Università di Roma "Sapienza", Pozzilli (IS)

Despite the considerable advances in preventive treatment achieved over the last two decades, the increasing burden of cardiovascular disease represents an urgent need for new therapeutic strategies to reduce cardiovascular mortality and morbidity. The current pandemic of obesity, hypertension and diabetes, as a result of unhealthy lifestyle and dietary habits together with predisposing genetic backgrounds, is the main cause of increased cardiovascular mortality and raised overall health expenditure. Despite the growing number of cardiovascular prevention campaigns, the control of cardiovascular risk factors remains largely unsatisfactory worldwide. Unhealthy lifestyles lead to an increased consumption of drugs to achieve target levels of cardiovascular risk factors, namely blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol. This phenomenon results in a disproportionate increase in the number of cardiovascular drugs, already in the early stages of disease. Despite current guidelines encourage combination therapies in cardiovascular prevention, the adoption of polytherapy, commonly defined as the use of 5 or more drugs, is extremely frequent and is often paradoxically unsuccessful due to poor patient education and adherence, increased adverse effects and inappropriate drug prescribing. Moreover, increased life-expectancy resulting from early treatment of myocardial infarction and improved heart failure management has led to an older population characterized by an increased prevalence of comorbid conditions. This is a further reason for increased prescription of drugs leading to an impairment of patient adherence and increased adverse effects. In order to overcome the emerging problem of polytherapy, the use of a single "polypill" containing a combination of drugs for cardiovascular prevention has been postulated. Such an approach is providing promising results in the management of hypertension and dyslipidemia. However, available evidence is still preliminary and prospective data on cardiovascular outcomes are still lacking. This present article proposes a critical analysis of some open issues related to polytherapy in cardiovascular prevention.

Key words. Cardiovascular diseases; Cardiovascular prevention; Polytherapy.

G Ital Cardiol 2012;13(7-8):503-510

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità, essendo responsabili di circa l'80% dei decessi nei paesi industrializzati^{1,2}. Inoltre, la mortalità stimata per eventi cardiovascolari supererà i 17 milioni nel 2030². L'attuale pandemia di obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica e diabete mellito contribuirà notevolmente all'incremento delle malattie cardiovascolari previsto per il 2050. Basti pensare che la prevalenza di obesità negli Stati Uniti supera il 30% mentre un terzo della popolazione adulta risulta in sovrappeso, con un notevole rischio quindi di sviluppare obesità e insulino-resistenza nel breve termine³⁻⁸. Tale fenomeno è determinato in larga parte dallo stile di vita occidentale, caratterizzato da una dieta ipercalorica e ricca di gras-

si saturi, scarsa attività fisica e frequente abitudine al fumo di sigaretta. Inoltre lo sviluppo di obesità e insulino-resistenza si associa inevitabilmente ad un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare nel singolo individuo^{8,9}. L'aumentato profilo di rischio individuale comporta un incremento della spesa sanitaria, con una perdita della produzione economica pari a 84 miliardi di dollari per i paesi a reddito medio-basso nel decennio 2005-2015¹. Ad aggravare questo scenario va anche considerato il significativo aumento dell'aspettativa di vita media, che determinerà un incremento del 200% della popolazione di età >75 anni entro il 2050¹⁰. Tali stime epidemiologiche prospettano un ulteriore aumento delle comorbidità, e quindi la necessità di un incremento considerevole delle cure. Ciò può determinare uno sproporzionato consumo del numero di farmaci utilizzati per fronteggiare la coesistenza di diverse condizioni cliniche nello stesso individuo, soprattutto nell'ambito della prevenzione cardiovascolare.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore
 Ricevuto 07.12.2011; nuova stesura 20.12.2011; accettato 21.12.2011.
 Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Volpe Divisione e Cattedra di Cardiologia,
 Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma
 "Sapienza", Ospedale Sant'Andrea, Via di Grottarossa 1035-9,
 00189 Roma
 e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

NECESSITÀ DELLA POLITERAPIA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA

Il trattamento dei fattori di rischio si è dimostrato utile nel ridurre gli eventi cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Recenti evidenze dimostrano come la politerapia rappresenti un problema emergente nell'ambito della terapia cardiovascolare. Ampi studi epidemiologici e trial clinici dimostrano infatti che l'impiego di numerosi farmaci risulta estremamente frequente e spesso non si associa ad un beneficio bensì ad aumento degli effetti collaterali, prescrizioni inadeguate e scarsa aderenza al trattamento cui segue un controllo non ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare. Tale fenomeno si associa inoltre ad un sostanziale incremento delle ospedalizzazioni e della spesa sanitaria globale. I dati dello studio PURE, di recente pubblicazione, dimostrano infatti come meno del 50% dei pazienti con un pregresso evento cardiovascolare assuma una terapia cardiovascolare adeguata.

Questioni aperte. Nel tentativo di ovviare al problema della politerapia, negli ultimi anni si è assistito alla sperimentazione di formulazioni uniche contenenti diversi principi attivi al loro interno. È stato infatti postulato che l'impiego di una polipillola contenente aspirina, farmaci antipertensivi a dose ridotta, una statina e acido folico potesse ridurre drasticamente il rischio cardiovascolare nel lungo termine. Trial clinici quali lo studio TIPS hanno recentemente dimostrato come la polipillola determini un controllo soddisfacente dei fattori di rischio con un profilo di sicurezza accettabile. Tuttavia, nessuno degli studi pubblicati finora ha testato l'efficacia di tale strategia in termini di mortalità cardiovascolare.

Le ipotesi. Nonostante i risultati incoraggianti della polipillola nel controllo dei valori pressori e dei livelli di colesterolo, rimangono perplessità circa l'impiego di tale strategia su larga scala. Infatti, eventuali intolleranze ad uno o più principi attivi contenuti nel preparato potrebbero condurre alla sospensione della polipillola, con notevole impatto sul controllo dei fattori di rischio e quindi sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Sulla base di tali premesse, rimane compito del cardiologo, in collaborazione con il medico di medicina generale, controllare il tipo e il numero di farmaci assunti dal paziente, al fine di minimizzare la prescrizione di farmaci inappropriati a favore di strategie farmacologiche efficaci.

antiipertensivi, in termini di eventi cardiovascolari maggiori, ha completamente modificato l'approccio clinico alla prevenzione, la quale si basa prevalentemente sull'impiego di farmaci già dalle prime fasi. In realtà, proprio la persistenza di stili di vita incongrui caratterizzati da inattività fisica, abitudine tabagica, elevato consumo di grassi saturi, sale e carboidrati, ha determinato uno scarso controllo dei singoli fattori di rischio, con il ricorso frequente e precoce a strategie farmacologiche al fine di garantire un'adeguata protezione cardiovascolare. Inoltre, è dimostrato come lo scarso controllo di un singolo fattore di rischio si ripercuote inevitabilmente sul controllo degli altri, innescando un circolo vizioso. Un altro fattore precipitante è rappresentato dall'invecchiamento della popolazione e dalle patologie croniche ad esso correlate (broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, insufficienza renale, osteoporosi) le quali favoriscono la prescrizione di ulteriori farmaci¹⁴. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, l'ipertensione arteriosa e il diabete, a loro volta, favoriscono lo sviluppo di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e fibrillazione atriale in età avanzata, condizioni che richiedono l'impiego di numerosi farmaci nello stesso individuo¹⁵⁻¹⁷. Sulla base di queste considerazioni risulta comprensibile come si arrivi a prescrivere un numero medio di 4-5 farmaci in prevenzione primaria e più di 10 farmaci dopo un evento cardiovascolare^{18,19}.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI E NUMERO DI FARMACI

Studi epidemiologici ed osservazionali suggeriscono come nell'ambito della politerapia i farmaci cardiovascolari siano quelli maggiormente rappresentati²⁰⁻²⁴. Un'analisi retrospettiva effettuata su 4662 soggetti ha mostrato come il 39% della popolazione assumesse 5 o più farmaci ed i farmaci cardiovascolari rappresentassero la classe maggiormente utilizzata²⁰. Analogamente, uno studio longitudinale effettuato nei Paesi Bassi su 1544 pazienti ha dimostrato che il 20% assumeva più di 5 farmaci, in larga parte cardiovascolari. Dopo un follow-up di 4 anni, il numero medio di farmaci utilizzati aumentava ulteriormente e mediamente da 1.3 a 1.8. In questo studio, la malattia coronarica, il diabete, l'ipertensione arteriosa e la fibrillazione atriale erano le condizioni più frequentemente associate alla presenza di politerapia, confermando così il ruolo cruciale delle malattie cardiovascolari a tale riguardo²¹. Un'analisi trasversale effettuata in Germania su 466 pazienti anziani ha dimostrato come la sola ipertensione arteriosa rappresenti un forte determinante di politerapia²². Inoltre, un ampio registro svedese ha evidenziato come il numero medio di farmaci per persona è aumentato da 2.5 a 4.4 dal 1992 al 2002 con un incremento dei pazienti in terapia con più di 5 farmaci dal 18% al 42%²³. In questo studio, l'elevato numero di farmaci era principalmente legato alla prescrizione di betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e agenti antitrombotici. Anche in Italia, l'analisi di una coorte relativamente ampia di pazienti di età >75 anni ha confermato il ruolo preponderante dei farmaci cardiovascolari nell'ambito della politerapia²⁴. Dai più recenti trial clinici sul trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio è emerso come il 75% dei soggetti arruolati assumesse più di 5 farmaci e come di questi oltre il 70% fosse rappresentato da farmaci cardiovascolari²⁵⁻²⁹. Questi dati confermano del resto la posizione delle attuali linee guida internazionali, le quali raccomandano

secondaria¹¹⁻¹³. Il corretto stile di vita ha rappresentato fino a pochi anni fa l'unica tipologia di intervento consigliato per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Successivamente, la disponibilità di dati solidi a favore di un chiaro beneficio del trattamento con farmaci antipertensivi, antidiabetici, statine e

un approccio terapeutico combinato per il trattamento delle patologie cardiovascolari³⁰⁻³².

Tuttavia, se è vero che l'associazione di più farmaci si è rivelata una strategia vincente nel trattamento di diverse patologie cardiovascolari, come ad esempio l'ipertensione arteriosa, è anche vero che il concomitante utilizzo di diverse classi di farmaci nello stesso individuo non è scevro da ricadute sull'aderenza alle prescrizioni e ad un potenziale maggior carico di effetti avversi. Infatti, la politerapia si rivela spesso "un'arma a doppio taglio" essendo spesso causa di effetti collaterali indesiderati, inferiore aderenza al trattamento farmacologico e persino aumentata morbilità (Figura 1).

PROBLEMI APERTI NELL'IMPIEGO DELLA POLITERAPIA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: DALLA PRESCRIZIONE INADEGUATA ALLA SCARSA ADERENZA

Sebbene i farmaci cardiovascolari siano ampiamente rappresentati nell'ambito della politerapia, vi è di comune riscontro un paradossale sottoutilizzo o un impiego scorretto di tali farmaci, spesso a favore di trattamenti cosmetici e di importanza secondaria^{14,33}.

È stato dimostrato infatti come nei pazienti che assumono un numero elevato di farmaci, le malattie cardiovascolari vengano spesso trattate in modo inadeguato. Una morbilità residua elevata ed un aumento del rischio di eventi avversi in pazienti trattati con combinazioni multiple di farmaci si sono osservati soprattutto in relazione al sottoutilizzo o al dosaggio non ottimale di farmaci cardiovascolari (prevalentemente betabloccanti, ACE-inibitori e statine)³⁴⁻³⁸. La diffusione sempre più ampia di regimi terapeutici con più di 5 farmaci può accompagnarsi ad una inadeguata prescrizione farmacologica nel paziente car-

diologico. In altre parole, la necessità d'impiego di un regime di politerapia spinge il medico a valutazioni sulla scelta del farmaco non sempre congrue e spesso a scapito di farmaci realmente utili ed efficaci per quel determinato paziente. Tale fenomeno, noto come *sotto-prescrizione* o *prescrizione inappropriata* è uno degli aspetti negativi legati all'utilizzo di un numero sempre maggiore di farmaci nello stesso paziente³⁹. Steinman et al.³³ hanno valutato le prescrizioni inadeguate e il sottoutilizzo dei farmaci in 196 pazienti anziani con alta prevalenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito e cardiopatia ischemica, in terapia con più di 5 farmaci. In questo studio il 65% dei pazienti assumeva farmaci inappropriati mentre il 37% era in terapia con farmaci spesso inefficaci, non indicati o con effetti sovrapponibili ad altri farmaci già in uso. Inoltre, il 64% dei pazienti non risultava *compliant* al trattamento farmacologico. In particolare, tale studio ha dimostrato come i farmaci maggiormente sottoutilizzati fossero rappresentati dagli antipertensivi, anticoagulanti e ipoglicemizzanti orali, con una percentuale rispettivamente del 25%, 15% e 10%³³.

Uno studio di recente pubblicazione, che si poneva come obiettivo la valutazione della relazione tra politerapia e sotto-prescrizione, ha messo in evidenza che tra i pazienti in politerapia il 42.9% era significativamente sottotrattato rispetto al 13.5% dei pazienti che assumevano ≤ 4 farmaci. Il dato più allarmante era rappresentato dal fatto che le patologie cardiovascolari venivano trattate nella maggior parte dei casi in maniera inadeguata con un sottoutilizzo dei betabloccanti in più del 60% dei pazienti con cardiopatia ischemica, degli ACE-inibitori nel 47% dei pazienti con scompenso cardiaco, dei derivati cumarinici nel 42% dei pazienti con fibrillazione atriale, delle statine e dei farmaci antipertensivi nel 23% dei soggetti³⁴. Al contrario, i farmaci gastrointestinali, quelli neurologici, gli antinfiammatori non steroidei e i supplementi vitaminici, risultavano ampiamente utilizzati, nonostante la frequente assenza di una

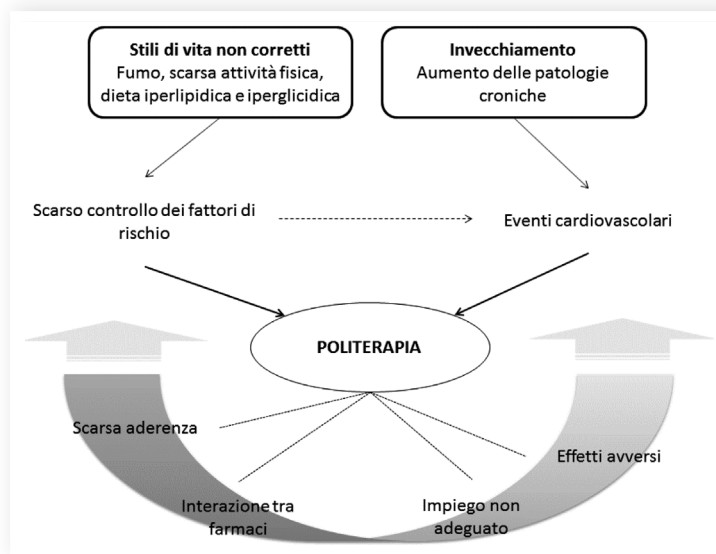


Figura 1. Conseguenze della politerapia in medicina cardiovascolare. Lo scarso controllo dei fattori di rischio cardiovascolare associato al progressivo invecchiamento della popolazione determina un inevitabile aumento del numero di farmaci prescritti al paziente. Numerose evidenze dimostrano come la politerapia, definita come l'assunzione di 5 o più farmaci al giorno, si associ a scarsa aderenza alla terapia, interazioni sfavorevoli tra farmaci, inappropriatezza prescrittiva, utilizzo non adeguato da parte del paziente ed effetti collaterali.

chiara indicazione clinica^{40,41}. Lo studio PURE è un'ampia e recente analisi epidemiologica che si è proposta di valutare l'utilizzo dei farmaci cardiovascolari in prevenzione secondaria in 153 996 pazienti di età compresa tra i 35 e i 70 anni, affetti da pregresso infarto miocardico o ictus, arruolati da 628 centri urbani o rurali⁴². Gli investigatori hanno osservato che soltanto il 25.3% dei soggetti risultava in terapia con farmaci antiplastrinici, il 17.4% con betabloccanti, il 19.5% con inibitori del sistema renina-angiotensina e il 14.6% con statine. Nei paesi ad alto reddito il 62.2% dei pazienti assumeva farmaci antiplastrinici, il 40% betabloccanti, il 49.8% ACE-inibitori o sartani e il 66.5% assumeva statine (Figura 2). Da questa analisi emerge come anche nei paesi a reddito più elevato solo la metà dei pazienti affetti da infarto o ictus riceva un trattamento adeguato. Nei paesi con reddito basso, meno del 10% dei pazienti assumeva farmaci cardiovascolari. Da queste osservazioni deriva la necessità di un crescente impegno da parte dei servizi sanitari nazionali per limitare il ricorso all'utilizzo di farmaci secondari e non indicati, cercando piuttosto di garantire l'assunzione dei farmaci di documentata efficacia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare per fronteggiare la patologia prioritaria.

In quest'ottica, la politerapia può persino rivelarsi controproducente in quanto pone il paziente nella condizione di assumere un numero elevato di farmaci spesso senza un'adeguata informazione che gli consenta tra l'altro di comprendere la priorità dei diversi trattamenti. La prescrizione inappropriata di nuovi farmaci si associa inoltre allo sviluppo di disturbi secondari, i quali richiedono ulteriori farmaci per il loro trattamento, alimentando così un circolo vizioso dettato dalla politerapia e noto come "prescribing cascade"^{43,44}. A tale riguardo negli Stati Uniti gli effetti negativi secondari a prescrizioni di

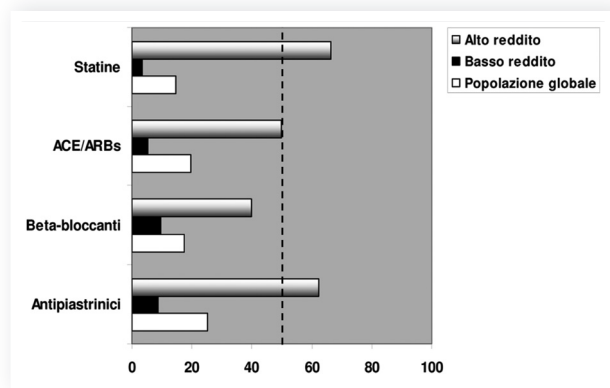


Figura 2. Prevalenza globale dei soggetti in trattamento con farmaci cardiovascolari nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e dell'ictus. Lo studio PURE è una analisi epidemiologica di carattere mondiale che ha valutato la prevalenza di soggetti in trattamento con farmaci cardiovascolari in prevenzione secondaria. Lo studio mostra risultati drammaticamente sorprendenti: la maggior parte dei pazienti con un pregresso infarto miocardico o ictus non assume alcuna terapia o assume una terapia cardiovascolare inadeguata. Anche nei paesi a più alto reddito, lo studio dimostra una prevalenza di soggetti in trattamento che supera di poco il 50%. In questo contesto la politerapia gioca un ruolo fondamentale nel ridurre l'aderenza al trattamento, aumentare gli effetti collaterali, il tutto a spese dei farmaci cardiovascolari fondamentali nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e dell'ictus. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina. Modificata da Yusuf et al.⁴².

farmaci inappropriati rappresentano il 70% dei ricoveri ospedalieri correlati al farmaco⁴⁵ e il 12% dei ricoveri nei pazienti più anziani⁴⁶. Non è quindi sorprendente il dato che la politerapia si associ ad un sostanziale aumento dei costi legato alla prescrizione inappropriata, nonché un sottodosaggio di alcuni di essi e un possibile incremento di esami diagnostici e/o ricoveri per la comparsa di effetti avversi^{47,48}. Un ampio studio che ha esaminato gli schemi di terapia farmacologica e il rischio di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco, ha rivelato che i pazienti con elevato rischio di morte ad 1 anno assumevano con minore frequenza ACE-inibitori, sartani e betabloccanti³⁵. Inoltre, i pazienti ad alto rischio presentavano un più elevato tasso di comorbilità non cardiovascolari, che richiedeva quindi l'utilizzo di più farmaci. Infatti, nonostante l'impiego combinato di più farmaci abbia determinato una significativa riduzione della morbilità e mortalità legate allo scompenso cardiaco, il numero e le dosi via via crescenti dei farmaci, soprattutto in età avanzata, possono impattare fortemente sull'aderenza del paziente al trattamento nonché sul tasso di effetti collaterali. Riguardo all'utilizzo inappropriato di farmaci, l'analisi dello studio EASY ha dimostrato come nei pazienti con pregresso infarto miocardico l'utilizzo di statine risultasse addirittura inferiore rispetto ai pazienti a basso rischio cardiovascolare⁴⁹. Tale paradosso, secondo cui i pazienti ad alto rischio non vengono trattati adeguatamente, è vero anche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Infatti l'impiego di numerosi farmaci non consente una terapia mirata e adeguata contro i singoli fattori di rischio, contribuendo quindi allo scarso controllo dei valori pressori in prevenzione secondaria^{50,51}.

Nei pazienti che assumono più farmaci, l'aderenza alla terapia cardiologica è notoriamente più scarsa^{52,53}. Ad esempio, il 30-50% delle prescrizioni effettuate nei pazienti anziani con patologie croniche, non si associa al risultato terapeutico atteso. In 8406 pazienti in terapia antipertensiva e ipolipemizzante, seguiti per 1 anno, la percentuale dei pazienti aderenti alle due terapie risultava diminuita del 44.7%, 35.9% e 35.8% dall'inizio del trattamento a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente⁵². Tale analisi ha inoltre mostrato come il predittore più potente di scarsa aderenza al trattamento fosse rappresentato dal numero di farmaci assunti nell'anno precedente. Da tale studio è emerso che l'età rappresenta sicuramente un altro fattore alla base di una scarsa compliance. Infatti l'aderenza al trattamento risultava significativamente più alta nei pazienti di età compresa tra i 55-64 anni rispetto agli individui anziani⁵². Un'analisi retrospettiva condotta sulla stessa coorte di pazienti ha confermato che solo il 32% dei pazienti anziani continuava ad assumere i farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento⁵³.

LA POLIPILLOLA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: UNA SOLUZIONE?

I problemi associati alla politerapia diventano ancora più evidenti nell'ambito della prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. Nel tentativo di aggirare il problema della politerapia in prevenzione cardiovascolare, Wald e Law⁵⁴ hanno stimato i potenziali benefici di una combinazione di 3 farmaci antipertensivi a dosaggi dimezzati, un agente ipolipemizzante, aspirina e acido folico. Gli autori teorizzavano, in un articolo apparso nel 2000 sulle pagine del *British Medical Journal*, che quest'associazione avrebbe ridotto il rischio di infarto miocar-

dico e ictus rispettivamente dell'88% e 80% in individui di età ≥ 55 anni⁵⁴. In questo documento gli autori riportavano che tale polipillola, assunta quotidianamente, avrebbe determinato un aumento medio della sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari di 11 anni in almeno un terzo della popolazione. Nello stesso articolo Wald e Law ipotizzavano anche che tale strategia avrebbe mostrato un profilo di sicurezza ed efficacia più che soddisfacenti. In effetti, negli ultimi 20 anni i trial di intervento in prevenzione cardiovascolare ci hanno insegnato che la riduzione cumulativa di più fattori di rischio si traduce in beneficio sostanziale in termini di mortalità¹¹⁻¹³. Tuttavia, nonostante il loro potenziale effetto salvavita, i farmaci cardiovascolari non vengono utilizzati sistematicamente in modo ottimale. Infatti l'utilizzo di più farmaci, l'aumento degli effetti collaterali legato a questa strategia, la ridotta compliance alla terapia e la prescrizione inappropriata, rappresentano significativi ostacoli nei confronti dell'auspicato effetto sinergico volto a raggiungere gli obiettivi terapeutici con una terapia di associazione disegnata per ridurre il rischio cardiovascolare globale del singolo individuo.

I fattori di rischio cardiovascolare modificabili sono responsabili di circa il 90% del rischio di infarto miocardico sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo⁵⁵. Infatti, una riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) pari a 18 mg/dl può ridurre l'incidenza di infarto miocardico e di ictus rispettivamente del 61% e del 17%^{12,55}. Allo stesso modo, tutte le classi di farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa (diuretici tiazidici, betabloccanti, ACE-inibitori, sartani e calcioantagonisti) sono in grado di determinare un abbassamento dei valori pressori (mediamente 9.1 mmHg per la sistolica e 5.5 mmHg per la diastolica) con conseguente riduzione dell'incidenza di infarto e ictus del 46% e del 63% nei soggetti di età compresa tra i 60 ed i 69 anni⁵⁴. Tuttavia, l'associazione di 2 o 3 farmaci antipertensivi a dose dimezzata consente di ottenere riduzioni maggiori della pressione arteriosa e meno effetti collaterali rispetto ai singoli farmaci in monoterapia.

Uno studio prospettico ha infatti dimostrato che la somministrazione di una capsula contenente 4 differenti classi di farmaci antipertensivi, ciascuno ad un quarto del dosaggio standard, è più efficace nel ridurre la pressione rispetto agli stessi farmaci usati singolarmente a piena dose⁵⁶. Un ulteriore studio ha esaminato l'effetto individuale e combinato di 3 dei componenti della polipillola su 11 330 pazienti con malattia coronarica ed ha mostrato che la mortalità è risultata inferiore nei pazienti che assumevano una combinazione di 3 farmaci rispetto a quanto ottenuto con i singoli agenti⁵⁷. Recentemente, un trial randomizzato di fase II ha testato l'efficacia e la tollerabilità di una polipillola (Polycap) contenente un diuretico tiazidico (12.5 mg), atenololo (50 mg), ramipril (5 mg), simvastatina (20 mg) e aspirina (100 mg) sulla pressione arteriosa, sui lipidi e sulla frequenza cardiaca nei pazienti senza malattia cardiovascolare e con un singolo fattore di rischio. Dopo 12 settimane di trattamento, la Polycap non risultava inferiore ai singoli componenti nel ridurre i fattori di rischio, mostrando inoltre un buon profilo di tollerabilità⁵⁸. Tuttavia, nonostante le interessanti informazioni preliminari fornite da questo trial risultino di vitale importanza, ancora mancano dati relativi all'efficacia della polipillola in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare. Un altro trial randomizzato in doppio cieco ha dimostrato in 378 soggetti senza indicazione a nessuno dei componenti della polipillola ma con un rischio cardiovascolare a 5 anni del 7.5%, che l'associazione di aspirina (75 mg), lisinopril (10 mg),

idroclorotiazide (12.5 mg) e simvastatina (20 mg) in un'unica somministrazione ha ridotto significativamente i livelli pressori e di colesterolo LDL a fronte di un aumento degli effetti avversi (1 paziente su 6)⁵⁹. Infine, un trial di sicurezza condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dimostrato una buona tollerabilità della polipillola⁶⁰.

Il rapporto rischio-beneficio di alcuni dei componenti della polipillola, così come fu proposta Wald e Law⁵⁴, non è stato pienamente convalidato nei pazienti senza un precedente evento cardiovascolare. Ad esempio, anche se l'aspirina si è dimostrata efficace nella prevenzione primaria negli uomini⁶¹ il suo vantaggio non è stato confermato nelle donne⁶². Inoltre, nei pazienti a rischio basso, il rischio di sanguinamenti legati all'assunzione cronica di aspirina può di gran lunga superare i suoi benefici.

Accanto ai possibili effetti collaterali legati ai singoli principi attivi presenti nella polipillola, non può non essere menzionato l'indice di futilità che nel caso della polipillola è elevato in quanto non si può escludere che uno dei componenti (ad es. il diuretico o il betabloccante) non abbia alcun effetto benefico in uno specifico paziente. D'altra parte, i vantaggi ovvi e non secondari legati alla polipillola sono la garanzia di una maggiore aderenza, con il superamento di un limite importante della politerapia, ed il basso costo che rende tale soluzione molto appetibile soprattutto in prevenzione primaria e specialmente in considerazione del fatto che tutti i principi attivi sono generici.

Anche se in prevenzione secondaria si ottiene il più basso rapporto costo-beneficio, l'obiettivo prioritario nelle prossime decadi è rappresentato dalla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari negli individui ad alto rischio. In quest'ottica, una terapia di associazione di farmaci generici (aspirina, ACE-inibitore, calcioantagonista e statina) nei paesi in via di sviluppo si è rivelata di gran lunga più vantaggiosa nei pazienti ad elevato rischio rispetto a quelli a basso rischio cardiovascolare⁶³. Dato che l'80% dei decessi cardiovascolari si verifica nei paesi in via di sviluppo, il trattamento di tutti i pazienti ad alto rischio potrebbe ridurre notevolmente l'incidenza di eventi cardiovascolari nelle prossime decadi. Come detto sopra, l'aspetto più importante è comunque legato al fatto che l'utilizzo di una polipillola in prevenzione primaria può rivelarsi vantaggioso per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico più rapidamente rispetto alla monoterapia⁶⁴. Tale strategia potrebbe inoltre consentire una gestione più completa del rischio cardiovascolare globale nel singolo individuo, riflettendo una visione moderna della prevenzione cardiovascolare⁶⁵. Tuttavia, nonostante i suoi potenziali benefici, il trattamento con una terapia di associazione a dose fissa come nella polipillola potrebbe non essere accettabile per molti medici e per i pazienti stessi. Infatti i diversi principi attivi hanno diversi profili farmacocinetici e proprietà chimico-fisiche differenti che possono renderli incompatibili all'interno della medesima formulazione. A questo proposito, sebbene trial preliminari abbiano fornito dati sufficienti sulla tollerabilità della polipillola in prevenzione primaria, potenziali interazioni tra farmaci e loro effetti sulla biodisponibilità del farmaco dovranno essere valutati su un lungo periodo di follow-up. Inoltre, potenziali effetti collaterali derivanti anche da un singolo componente della polipillola possono creare gravi problemi di compliance, con ripercussioni sul trattamento di più fattori di rischio⁶⁶. Ad esempio, un sanguinamento cronico legato all'aspirina porterebbe a sospendere la polipillola con la perdita conseguente anche dei benefici derivanti dagli altri principi attivi inclusi nel prodotto.

Quindi, la migliore strategia di prevenzione cardiovascolare resta ancora oggi quella disegnata sul profilo del singolo paziente, dopo aver considerato una serie di aspetti tra i quali il metabolismo individuale, le intolleranze farmacologiche del paziente, le comorbidità, il rischio cardiovascolare, le abitudini di vita e le preferenze individuali.

PROSPETTIVE FUTURE

Nei prossimi decenni, le autorità sanitarie internazionali dovranno necessariamente prestare maggiore attenzione al problema della politerapia nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Tra queste, soprattutto la malattia coronarica e le sue conseguenze sono ampiamente prevedibili e pertanto devono essere messe in campo nuove strategie atte a ridurre le malattie cardiovascolari ed il loro impatto socio-economico, ancora oggi in crescita. L'obiettivo futuro è quello di creare la consapevolezza che la prescrizione di un elevato numero di farmaci può rivelarsi una strategia inefficace e può compromettere paradossalmente il raggiungimento del *target* dei singoli fattori di rischio cardiovascolare. L'aumento delle comorbidità facilita la prescrizione di nuovi farmaci, talora in assenza di una chiara indicazione clinica. L'aumento del numero di farmaci assunti dal paziente ha un impatto notevole sulla qualità della vita, sull'aderenza stessa al trattamento, sugli effetti collaterali e non ultimo, sulla possibilità che il paziente attribuisca una personale priorità ai diversi farmaci sulla base della loro tollerabilità.

Prima di prescrivere un nuovo farmaco, il medico dovrebbe considerare con cautela il numero di farmaci assunti dal paziente e valutare scrupolosamente la reale utilità clinica di ciascun nuovo intervento. Sulla base di tali premesse, è compito del cardiologo, in collaborazione con il medico di medicina generale, controllare il tipo e il numero di farmaci assunti dal paziente, nel tentativo di eliminare farmaci non strettamente indispensabili o inappropriati ed eventualmente introdurre o titolare farmaci mirati a ridurre il livello di rischio cardiovascolare.

Pertanto, se da un lato una strategia basata sull'uso della polipillola può rivelarsi una strategia efficace nel lungo termine, dall'altro l'educazione del medico rappresenta una tappa cruciale per minimizzare il ricorso alla politerapia. Cardiologi, internisti e medici di medicina generale dovrebbero dedicare più tempo all'implementazione delle modifiche dello stile di vita e ridurre al minimo la necessità di ricorrere ad ulteriori farmaci. Infatti, lo scarso controllo dei fattori di rischio secondario a stili di

vita scorretti, causa il ricorso ad un numero maggiore di farmaci per il controllo del singolo fattore di rischio cardiovascolare richiedendo quindi uno schema terapeutico complesso anche nelle fasi iniziali della prevenzione nel singolo paziente. In ultima istanza, va sottolineato che sarà comunque interessante analizzare i risultati degli studi di morbi-mortalità condotti con la polipillola, il cui impiego potrebbe, in caso di dati positivi, essere incoraggiato almeno in alcune realtà socio-economiche.

RIASSUNTO

Nonostante i considerevoli progressi nel trattamento delle malattie cardiovascolari, i nuovi casi di infarto miocardico, ictus cerebrale e scompenso cardiaco sono in continuo incremento. L'attuale pandemia di obesità, ipertensione e diabete, è fortemente responsabile dell'attuale carico di malattie cardiovascolari, nonché della crescente spesa sanitaria globale. Nonostante l'attuazione di numerose campagne di prevenzione cardiovascolare, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare risulta ancora insoddisfacente. Tra l'altro, una inadeguata attuazione di modifiche virtuose dello stile di vita comporta un aumento del consumo di farmaci antipertensivi e ipocolesterolemici. Ne deriva un impiego spesso sproporzionato del numero di farmaci cardiovascolari già in fase di prevenzione o nei primi stadi di malattia. Il termine politerapia, utilizzato per descrivere l'impiego di 5 o più farmaci, risulta estremamente frequente nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. Tra l'altro, la politerapia si associa paradossalmente ad un insuccesso terapeutico spesso derivante da una scarsa aderenza ad un trattamento complesso, aumento degli effetti collaterali, prescrizione inappropriata, scarsa comunicazione medico-paziente e scarsa educazione del paziente. L'aumento dell'aspettativa di vita collegato al trattamento tempestivo dell'infarto miocardico e ad una migliore gestione dello scompenso cardiaco sta determinando un progressivo invecchiamento della popolazione ed un aumento delle comorbidità. Ciò comporta la prescrizione di più farmaci con peggioramento della compliance e incremento degli effetti collaterali. Negli ultimi anni è stato proposto l'impiego di una "polipillola" allo scopo di limitare il numero di compresse previste negli schemi di politerapia in fase di prevenzione. L'impiego di diversi principi attivi in un'unica pillola potrebbe contribuire al raggiungimento dei *target* nell'ipertensione arteriosa e nelle dislipidemie. Tuttavia, i risultati in prevenzione primaria sono ancora preliminari e mancano dati prospettici sull'efficacia di tale strategia in termini di morbi-mortalità. Questo articolo propone un'analisi critica dei problemi collegati alla politerapia soprattutto nell'ambito della prevenzione cardiovascolare.

Parole chiave. Malattie cardiovascolari; Politerapia; Prevenzione cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2007;370:1929-38.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
4. Ghandehari H, Le V, Kamal-Bahl S, Bassin SL, Wong ND. Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks in US adults. *Int J Obes* 2009;33:239-48.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
6. Hossain P, Kawan B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
7. Paneni F, Palano F, Testa M. Novel lipids targets in the era of metabolic syndrome: toward a better prediction of cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2009; 16:93-100.
8. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-36.
9. Alexander CM. The coming of age of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:3180-1.
10. Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

12. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
13. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
14. Gurwitz JH. Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004;164:1957-9.
15. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008;26:1477-86.
16. Aronow WS. Management of the older person with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:740-8.
17. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
18. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
19. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
20. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardssudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001;35:1004-9.
21. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract* 2000;17:261-7.
22. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007;24:14-9.
23. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulka-va R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging* 2009;26:493-503.
24. Nobili A, Tettamanti M, Frattura L, et al. Drug use by the elderly in Italy. *Ann Pharmacother* 1997;31:416-22.
25. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ON-TARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
26. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
27. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.
28. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
29. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
30. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
31. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
32. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
33. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1516-23.
34. Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (Old people Drugs & dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:130-3.
35. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, et al. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA* 2005;294:1240-7.
36. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, Ross-Degnan D, Normand SL, Soumerai SB. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ* 2006;332:141-5.
37. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-70.
38. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115-21.
39. Aronson JK. A prescription for better prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:487-91.
40. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
41. Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1241-7.
42. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.

Lo studio PURE, di recente pubblicazione, è una analisi epidemiologica di carattere mondiale che ha valutato la prevalenza di soggetti in trattamento con farmaci cardiovascolari in prevenzione secondaria. Lo studio mostra risultati drammaticamente sorprendenti: la maggior parte dei pazienti con un pregresso infarto miocardico o ictus non assume alcuna terapia o assume una terapia cardiovascolare inadeguata. Anche nei paesi a più alto reddito, lo studio dimostra una prevalenza di soggetti in trattamento che supera di poco il 50%. In questo contesto la politerapia gioca un ruolo fondamentale nel ridurre l'aderenza al trattamento, aumentare gli effetti collaterali, il tutto a spese di farmaci cardiovascolari fondamentali nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e dell'ictus.

43. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096-9.

Questo lavoro è il primo ad introdurre il fenomeno della "prescribing cascade". Il lavoro descrive il circolo vizioso instaurato dall'assunzione di molteplici farmaci. Infatti, l'insorgenza di effetti collaterali legata ad un farmaco viene spesso curata con nuovi farmaci. È questo il caso dell'iperuricemia secondaria all'utilizzo di diuretici tiazidici oppure dell'ipertensione arteriosa in seguito ad assunzione cronica di farmaci antinfiammatori non steroidei.

44. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-5.

45. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1092-8.

46. Schmadre KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and sub-optimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.
47. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
48. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001;41:192-9.
49. Rapezzi C, Biagini E, Bellis P, et al.; EASY Investigators. Exploring the gap between National Cholesterol Education Program guidelines and clinical practice in secondary care: results of a cross-sectional study involving over 10 000 patients followed in different specialty settings across Italy. *J Cardiovasc Med* 2008;9:878-87.
50. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
51. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997;10(7 Pt 1):697-704.
52. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147-52.
53. Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, Schwartz JS, Tang SS. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008;25:885-92.
54. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2000;326:1419. **Questa metanalisi mostra una proiezione del potenziale beneficio derivante da una combinazione di farmaci per la prevenzione cardiovascolare. Per la prima volta Wald e Law teorizzano il concetto di una "polipillola" nel tentativo di ovviare al problema emergente della politerapia. Tale strategia, secondo gli autori, avrebbe ridotto il burden di malattia cardiovascolare di circa l'80% nei soggetti adulti con età >55 anni.**
55. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
56. Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents - a preliminary report. *Hypertension* 2007;49:272-5.
57. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330:1059-63.
58. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al.; Indian Polycap Study (TIPS). **Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373:1341-51. Questo studio è il primo vero trial di fase II che ha testato l'efficacia e la tollerabilità di una polipillola (Polycap) contenente 3 antipertensivi a mezza dose, una statina e aspirina sui valori di pressione arteriosa e i livelli di colesterolo**
- in pazienti senza malattia cardiovascolare e con un singolo fattore di rischio. Dopo 12 settimane di trattamento, la Polycap non risultava inferiore ai singoli componenti nel controllo dei fattori di rischio, mostrando inoltre un buon profilo di tollerabilità.**
59. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al.; PILL Collaborative Group. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011;6:e19857.
60. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, et al. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials* 2011;12:3.
61. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
62. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
63. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679-86.
64. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27:1651-6.
65. Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: the need for change. *J Hum Hypertens* 2008;22:154-7.
66. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:9-17.