Effetti della poli-pillola sui fattori di rischio cardiovascolari

Data 22 febbraio 2010
Categoria cardiovascolare

La formulazione della Polipillola (12.5 mg idroclorotiazide; atenololo 50 mg; ramipril 5 mg; simvastatina 20 mg; aspirina 100 mg) potrebbe essere utilizzata per ridurre i fattori di rischio multipli ed il rischio cardiovascolare, con una buona tollerabilità e scarsi effetti collaterali.

Beta-bloccanti, ACE-inibitori, aspirina e statine riducono il rischio cardiovascolare. Un'unica pillola contenente tutti i farmaci elencati potrebbe quindi potenzialmente ridurre il rischio di eventi vascolari di oltre l'80% in soggetti con patologie cardiovascolari. Queste evidenze erano già state pubblicate alcuni anni fa (BMJ 2003; 326: 1419-24-1427), suggerendo che una combinazione di tre diversi farmaci antipertensivi (ACE inibitore, beta-bloccante e diuretico) potrebbe ridurre di circa 11 mmHg la pressione diastolica di individui con valori pressori medi, senza particolari effetti collaterali. Inoltre, veniva proposta anche l'aggiunta di acido folico per ridurre i livelli di omocisteina, che tuttavia, non ha mai dimostrato la capacità di ridurre il rischio cardiovascolare.

Con queste premesse, lo studio TIPS (The Indian Polycap Study), di fase II, è stato disegnato per evidenziare se una combinazione di tre farmaci antipertensivi (ramipril, atenololo e idroclorotiazide), associati ad aspirina e simvastatina potesse ridurre significativamente il rischio di eventi cardio-cerebrovascolari.

Lo studio TIPS ha inoltre valutato:

1. se fosse possibile che una singola pillola con questi diversi componenti (Polycap) potesse avere effetti simili a quelli osservati somministrando un singolo farmaco per volta;

2. quale riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo LDL potessero essere raggiunti in soggetti con fattori di rischio a livelli normali;

3. la tollerabilità di una poli-pillola con 5 farmaci;

4. le eventuali interazioni farmacologiche fra i diversi farmaci combinati in una stessa pillola;

5. se l'aspirina potesse ridurre gli effetti ipotensivi dei tre farmaci antipertensivi.

Per rispondere a questi 5 quesiti, 2053 soggetti sono stati randomizzati in 9 gruppi diversi:

idroclorotiazide (n=205);
idroclorotiazide+ramipril (n=209); idroclorotiazide+atenololo (n=207);
ramipril+atenololo (n=205); idroclorotiazide+ramipril+atenololo (n=204); idroclorotiazide+ramipril+atenololo+aspirina (n=204); simvastatina (n=202);
aspirina (n=205);
Polycap (n=412).

Le dosi giornaliere dei singoli farmaci generici sono state: idroclorotiazide 12.5 mg; atenololo 50 mg; ramipril 5 mg; simvastatina 20 mg; aspirina 100 mg.

I soggetti coinvolti nello studio sono stati reclutati tra il 5 marzo 2007 ed il 5 agosto 2008 ed i criteri di inclusione erano: assenza di pregresse malattie cardiovascolari, età compresa tra 45 e 80 anni, la presenza di un fattore di rischio (diabete di tipo 2; pressione arteriosa >140 mmHg la sistolica o >90 mmHg la diastolica, ma <160/100 mmHg; abitudine al fumo nei 5 anni precedenti, aumentato rapporto tra circonferenza dell'addome e delle anche profilo lipidico anormale). Criteri di esclusione sono stati: terapia con uno dei farmaci in studio, terapia con >=2 antipertensivi; colesterolo LDL >4.5 mmol/L, creatinina >2 mg/dl, potassio >5.5 mM, funzionalità epatica anormale, asma, gravidanza o allattamento.

La fase di screening è durata 3 settimane, durante le quali sono state valutate le caratteristiche basali dei soggetti. Per evitare episodi di ipotensione in soggetti con pressione arteriosa normale, la terapia con ramipril è stata iniziata alla dose di 2.5 mg per una settimana, successivamente aumentata a 5 mg. Dopo la randomizzazione sono state effettuate visite periodiche al giorno 10 e successivamente dopo 4, 8, 12 e 16 settimane.
Dopo 12 settimane, i farmaci sono stati interrotti e la visita di termine studio è stata effettuata alla settimana 16.

Gli obiettivi primari dello studio sono stati: la valuatazione delle LDL, della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del 11-deidrotrombossano B2 e il tasso di abbandoni dello studio per eventi avversi.

L'analisi statistica è stata condotta sulla valutazione della non-inferiorità di Polycap rispetto alla combinazione dei tre farmaci antipertensivi, da soli o associati ad aspirina. È stato valutato anche l'effetto incrementale dell'aumento del numero di farmaci anti-ipertensivi sulla riduzione della pressione arteriosa. Successivamente è stata valutata la

non-inferiorità di Polycap rispetto a simvastatina in relazione alle modificazioni del colesterolo LDL, di apolipoproteina B, di colesterolo HDL e dell'apoproteina A1. I gruppi in combinazione con simvastatina sono stati poi confrontati con quelli senza statina, per valutare l'effetto delle statine. La riduzione della frequenza cardiaca è stata utilizzata come misura dell'effetto dell'atenololo, anche in questo caso in termini di non inferiorità di Polycap nei confronti degli altri gruppi con atenololo. Infine, è stata valutata la non-inferiorità di Polycap rispetto all'aspirina.

I risultati riportati hanno mostrato una percentuale di abbandono dello studio (n=326) sovrapponibile nei diversi gruppi, dovuta soprattutto dovuta alla percezione di scarsi effetti benefici del trattamento. La comparsa di eventi avversi è stata osservata nel 3.8% dei partecipanti, senza differenze significative fra i diversi gruppi.

L'analisi di non inferiorità per quanto riguarda l'effetto dei farmaci antipertensivi ha dimostrato che, rispetto ai gruppi senza antipertensivi, l'idroclorotiazide ha ridotto la pressione sistolica di 2.2 mmHg (95% CI 0.6-3.8, p=0.008) e la diastolica di 1.3 mmHg (95% CI 0.2-2.3, p=0.017), due farmaci antipertensivi hanno ridotto la pressione sistolica di 4.7 mmHg (95% CI 3.5-5.9, p=0.001) e la diastolica di 3.6 mmHg (95% CI 2.8-4.4, p <0.001), mentre la combinazione dei tre antipertensivi ha ridotto la pressione sistolica di 6.9 mmHg (95% CI 5.8-8.0, p=0.001) e la diastolica di 5.0 mmHg (95% CI 4.3-5.8, p <0.001). La presenza di aspirina non ha modificato la risposta alla terapia antipertensiva.
Il colesterolo LDL ha subito una riduzione di 0.83 mmol/L (95% CI 0.72-0.93, 27.7%) nel gruppo con la simvastatina da sola rispetto ad una riduzione di 0.70 mmol/L (95% CI 0.62-0.78, 23,3%) con la Polycap (simvastatina vs Polycap: p <0.041). La riduzione del colesterolo totale non è stata statisticamente diversa nei due gruppi, mentre la riduzione dei trigliceridi nel gruppo con simvastatina è stata significativamente minore rispetto alla Polycap (p=0.02).

Entrambi i trattamenti non hanno mostrato effetti sui livelli di colesterolo totale e di apolipoproteina A1. Gli effetti sulla riduzione dell'apoliproteina B sono stati leggermente meno evidenti nel gruppo con Polycap rispetto alla simvastatina (p=0.06), mentre in entrambi i gruppi la differenza è risultata statisticamente significativa rispetto ai gruppi senza statina (95% CI 0.17-0.21 mmol/L, p >0.001).

La frequenza cardiaca si è ridotta di 7 battiti al minuto (95% CI 6-8) nel gruppo con Polycap, sovrapponibile a quanto osservato negli altri gruppi con atenololo.
La riduzione media di 11-deidrotrombossano B2 nel gruppo con aspirina, nel gruppo con i tre antipertensivi+aspirina e nel gruppo con Polycap è stata sovrapponibile; la riduzione di 11-deidrotrombossano B2 nei tre gruppi citati è stata significativamente maggiore rispetto ai gruppi senza aspirina (p <0.001).

Successivamente è stata condotta un'analisi per sottogruppi per valutare se il livello basale di un fattore di rischio poteva influenzare la risposta alla terapia. È stata osservata una riduzione di colesterolo LDL maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto a quelli senza diabete. Infine, la valutazione della riduzione totale del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari in seguito a trattamento con Polycap ha suggerito che la Polycap può potenzialmente ridurre del 62% gli eventi cardiovascolari e del 48% quelli cerebrovascolari.

> Gli autori concludono che la formulazione di Polycap utilizzata in questo studio può essere impiegata per ridurre fattori di rischio multipli e per ridurre il rischio cardiovascolare.

La riduzione di colesterolo LDL e di trigliceridi è stata leggermente inferiore con la Polycap rispetto alla simvastatina da sola, ma non è stato possibile spiegare questa osservazione.

Gli effetti della Polycap sui livelli di colesterolo LDL è stata maggiore nei soggetti con diabete, suggerendo quindi che i benefici della Polycap probabilmente erano maggiori nei soggetti ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio.

Un limite dello studio è l'elevato numero di abbandoni, dovuti al fatto che i soggetti non percepivano un beneficio immediato ed erano consapevoli di essere a basso rischio cardivoascolare. Probabilmente studi condotti con una popolazione a rischio più elevato potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia e migliorare anche l'efficacia.

> La formulazione della Polycap (12.5 mg idroclorotiazide; atenololo 50 mg; ramipril 5 mg; simvastatina 20 mg; aspirina 100 mg) potrebbe essere utilizzata per ridurre i fattori di rischio multipli ed il rischio cardiovascolare, con una buona tollerabilità e scarsi effetti collaterali.

Commento

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che si tratta del primo studio clinico nel quale sono stati valutati gli effetti della poli-pillola, anche se sono necessari studi di fase III con un follow-up più lungo, per poter affermare che la poli-pillola riduce la mortalità cardio-cerebrovascolare. I vantaggi di questo studio sono sicuramente l'evidenza della tollerabilità di questa associazione, mentre il problema della minor efficacia della simvastatina in combinazione rispetto alla somministrazione isolata potrebbe essere spiegata con una ridotto metabolismo della simvastatina nella poli-pillola. Tuttavia, dato che la dose utilizzata era bassa, potrebbero essere intrapresi studi con una dosaggio di simvastatina maggiore (o con l'utilizzo di statine più potenti, presto disponibili come farmaci generici).

Secondo l'editorialista, molte sfide aspettano la poli-pillola, fra queste anche la difficoltà, in caso di comparsa di effetti collaterali, nell'identificare con facilità il farmaco responsabile. Inoltre, anche dal punto di vista delle Autorità Regolatorie,

dovrebbero essere messe in commercio poli-pillole con diverse combinazioni dei dosaggi dei singoli farmaci, in modo da poterle prescrivere in base alle caratteristiche (ed ai fattori di rischio principali) del paziente. Infine, viene sottolineato il rischio che, con la poli-pillola a disposizione, la popolazione non segua le indicazioni sugli stili di vita per ridurre il rischio cardiovascolare.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato da Cadila Pharmaceuticals, Ahmedabad, India. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Cadila o di essere depositari di un brevetto per la determinazione del trombossano urinario.

Dottoressa Sandra Sigala

Riferimenti bibliografici

The 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.

Cannon CP. Can the polypill save the world from heart disease? Lancet 2009; 373: 1313-14.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]