

COMBINAȚII FIXE DE MEDICAMENTE ÎN CONTINUUM CARDIOVASCULAR

Moiseeva Anna - cerc. șt.¹, Carauș Alexandru - dr. hab. șt. med., prof. cercet.¹,
Sedaia Ecaterina - asist. univ.², Bîtca Angela - dr. șt. med.¹,
Carauș³ Mihaela - medic rezident Cardiologie

¹Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,
Clinica „Hipertensiuni arteriale”

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Recuperare Cardiovasculară

Tel. 069411641, annamoiseeva1983@mail.ru.

Rezumat

În articol este abordată utilizarea dozelor fixe de medicamente în prevenția secundară a patologiilor cardiovasculare. Sunt revizuite date epidemiologice recente privind morbiditatea, mortalitatea și cost-eficiența acestora la nivel european. Prin prisma acestor date este analizat rolul potențial al polypill-urilor, pozițiile actuale ale cercetărilor, punctele forte și limitările, dar și direcțiile de viitor pentru folosirea acestora.

Cuvinte cheie: combinațiile fixe de medicamente, polypill, patologiile cardiovasculare, hipertensiune arterială.

Summary. Fixed-dose combination therapy in the cardiovascular continuum.

The article discusses the use of fixed doses of drugs in the secondary prevention of cardiovascular pathologies. Recent epidemiological data on morbidity, mortality and cost-effectiveness at European level are reviewed. In the light of these data, the potential role of polypill, current research positions, strengths and limitations, as well as future directions for their use are analyzed.

Key words: Fixed-dose combination therapy, polypill, cardiovascular pathologies, hypertension.

Резюме. Фиксированные комбинированные препараты в сердечно-сосудистом континууме.

В статье обсуждается использование фиксированных доз лекарственных препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых патологий. Рассмотрены последние эпидемиологические данные о заболеваемости, смертности и экономической оценки эффективности на европейском уровне. В свете этих данных анализируется потенциальная роль «полипилла», текущих исследовательских позиций, сильных сторон и ограничений, а также будущих направлений их использования.

Ключевые слова: фиксированные комбинированные препараты, полипилл, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel mondial. Hiperten-

siunea arterială (HTA), cardiopatia ischemică (CPI), insuficiența cardiacă (IC) și atacul vascular cerebral (AVC) sunt factori de risc cardiovascular major pen-

tru mortalitate [1]. Anual, acestea sunt responsabile pentru 3,9 mln de decese sau 45% din totalul deceselor din țările europene. European Heart Network au estimat faptul că în anul 2015 BCV au cauzat 36% de ani de viață ajustați prin dizabilitate – DALY, un indicator statistic semnificativ pentru aprecierea stării de sănătate a populației calculat prin sumarea anilor de viață pierduți datorată decesului prematur și a celor trăiți cu dizabilitate. Costul estimativ al patologiilor cardiovasculare în Europa constituie 210 mln € per an, dintre care 53% se datorează costurilor directe de asistență medicală, 26% pentru pierderile de productivitate și 21% pentru suport informațional al persoanelor cu BCV [2]. Deși tratamentul medicamentos a atins progrese semnificative în prevenția patologiilor cardiovasculare, incidența acestora rămâne a fi înaltă.

Barierile către aderență la tratament pot fi legate de: 1) pacient – uitare de administrare a medicamentului, lipsa de cunoștințe, motive culturale/etnice, financiare, suport social; 2) medicamente – regimuri complexe, efecte adverse, administrarea simultană a mai multor medicamente, durata tratamentului; 3) medici/farmacisti - comunicarea nesatisfăcătoare între pacient și lucrători medicali, lipsa încrederii pacientului în recomandările lucrătorilor medicali, accentuarea aspectelor negative ale medicamentelor [3].

Utilizarea combinațiilor fixe de medicamente într-o singură pastilă ar putea fi o soluție în îmbunătățirea aderenței la tratament și controlul bolilor, precum și la alte efecte favorabile. Pot fi combinate diferite clase de medicamente pentru a spori eficacitatea, reducând în același timp riscul evenimentelor adverse legate de tratament, costurile medicale și îmbunătățind complianța pacientului.

Conceptul de "polypill" sau combinație fixă de medicamente, a fost propusă pentru a reduce sarcina cardiovasculară, într-o lucrare mult citată de Wald și Law în anul 2003 [4]. Aceștia au presupus că acest "polypill", care conține șase grupe de medicamente (aspirină, statină, beta-blocant, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), diuretic și acid folic), ar putea reduce povara BCV cu 80% la toți pacienții cu vârsta peste 55 ani și cei cu BCV constatată. Dovezile s-au bazat pe datele cercetărilor, acumulate de-a lungul anilor, privind beneficiile micșorării valorilor tensionale, nivelului de colesterol și utilizarea medicamentelor antiagregante în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. În ultimul deceniu povestea "polypill-ului" a progresat atât cu succes, cât și cu dezamăgiri [5].

Importanța politerapie în prevenția BCV

BCV rămân a fi o problemă majoră la nivel mondial, îndeosebi pentru țările în curs de dezvoltare [6].

Toate ghidurile recente recomandă aspirina și doze mari de statine pentru pacienți cu BCV stabilită [7, 8]. Adicional, la majoritatea pacienților cu patologii cardiovasculare este indicat tratament cu beta-blocante și IECA conform clasei de recomandare I sau IIA, cu excepția cazurilor specifice, când acestea sunt contraindicate [7]. Studiile experimentale au demonstrat că această combinație de remedii preconizează reducere cu 75% a mortalității la pacienți cu BCV recunoscută [9].

La pacienți fără BCV puterea dovezilor pentru politerapie nu este bine stabilită. Deși beneficiile managementului riscurilor individuale, precum HTA și dislipidemie sunt bine documentate, folosirea generală a aspirinei și statinelor rămâne controversată. În trialurile clinice de prevenție primară, aspirina reduce riscul de IM non-fatal, dar are un impact redus asupra mortalității, provocând, în același timp, în mod constant creșterea riscului de sângerare [10]. În mod similar, utilitatea/eficacitatea statinelor pentru prevenția primară nu este cert stabilită. Două studii clinice mari de prevenție primară au demonstrat beneficiile utilizării rosuvastatinei în reducerea evenimentelor cardiovasculare la persoane fără BCV [11, 12]. Cu toate acestea, în trialurile date a fost folosit un biomarker sau un identificator de risc clinic, pentru a determina grupul de indivizi cu risc înalt care necesită tratament cu statine. Analogic, o strategie adecvată de stratificare a riscurilor pentru a identifica persoane cu risc crescut pentru prevenirea primară cu polypill, trebuie să fie testată înainte de adopția acestuia. O asemenea stratificare poate fi bazată pe scorurile clinice [12] sau pe investigații noi, precum scorul de calciu, care a fost revendicat de către autori într-o lucrare experimentală, pentru a reduce substanțial numărul necesar de tratamente (NNT) [13], fiind bazat doar pe vârstă cum și a fost propus de către Wald și Law.

Punctele forte

Aderență

Una dintre provocările în managementul bolilor cardiovasculare este necesitatea aderenței la tratament pe o durată lungă. Polypill-ul este conceput pentru a reduce cantitatea medicamentelor, astfel îmbunătățind complianța la tratament. Acest lucru a fost confirmat atât în studiile pe termen scurt, cât și în cele intermediare și pe termen lung, realizate până în prezent. Două studii pe termen scurt de 12 săptămâni, care au comparat polypill cu placebo, au evidențiat rate înalte de aderență la polipill echivalentă cu placebo, sugerând că aderența, cel puțin pe termen scurt, pare a fi legată de numărul de pastile și nu de constituenții polypill-ului [14, 15]. Cele trei studii intermediare și pe termen lung cu durata de peste 12 luni: UMPI-

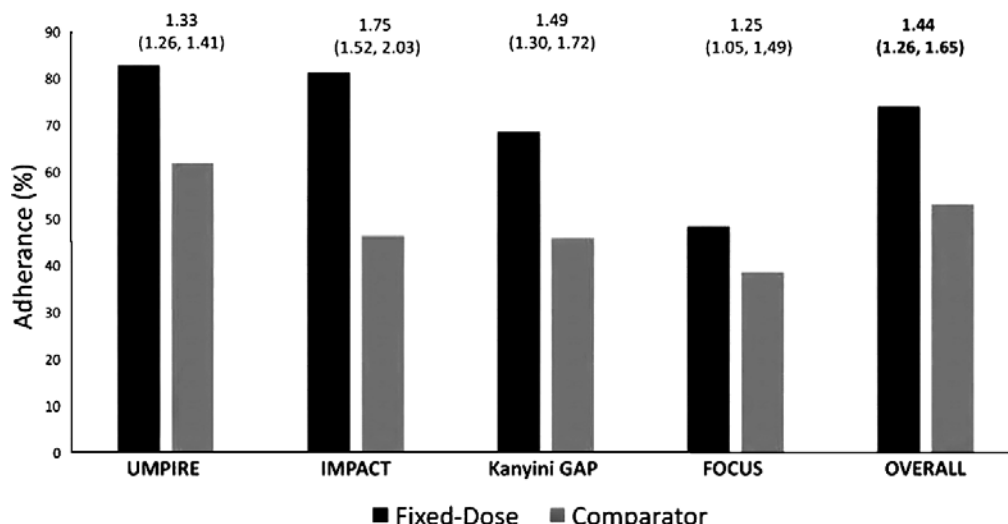


Fig.1. Aderența pacienților la tratament cu polypill în comparație cu grupul de tratament obișnuit în diferite trialuri clinice.

RE Trial [16], Kanyini GAP [17] și IMPACT [18] au demonstrat în mod clar o aderență mai mare în brațul de polypill. O meta-analiză a patru studii la pacienții cu BCV sau cu risc crescut de BCV a demonstrat o creștere cu 44% a ratei de aderență în rândul utilizatorilor de polypill în comparație cu tratamentul obișnuit [19] (fig. 1).

Analiza datelor din studiul SPACE a demonstrat faptul că participanții care inițial au avut aderență joasă la tratament au manifestat cea mai mare îmbunătățire a complianței (17% inițial versus 74% la sfârșitul studiului), comparativ cu participanți care au avut aderență bună la început de tratament (de la 86% la 90%) [20]. Interesant, dar indivizi fără BCV au avut o rată mai înaltă de aderență la polypill versus tratament obișnuit comparativ cu cei cu BCV stabilită în studiul SPACE [21]. De asemenea, ratele de aderență par a fi mai bune cu polypill în timp, precum reiese din studiul FOCUS [22].

Astfel, din datele disponibile se pare că polypill-ul îmbunătățește ratele de aderență, mai ales în cazul grupurilor de pacienți cu aderență scăzută inițial, cazurile cu risc crescut pentru prevenirea primară și subiecții cu terapie pe termen lung.

Controlul factorilor de risc cardiovascular

Polypill combină mai multe medicamente într-o singură tabletă /capsulă. Deși este fundamentală cunoașterea agenților farmacologici potriviți pentru prevenirea primară și secundară a BCV, este și mai important să fim siguri de compatibilitatea fizico-chimică a acestor agenți într-o pilulă combinată. Este indispensabil să se păstreze proprietățile biofarmaceutice și farmacocinetice ale fiecăruia dintre componentele sale pentru a avea efectele farmacodinamice dorite pentru controlul factorului de risc vizat. În

acest context, iarăși există mai multe trialuri clinice.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo condus de Wald și coautori s-a demonstrat o reducere mai semnificativă a valorilor tensionale și nivelului de LDL-colesterol în grupul de tratament cu polypill. Acest polypill, compus din amlodipină 2,5 mg, losartan 25 mg, hidroclorotiazidă 25 mg și simvastatină 40 mg, a condus la o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 17,9 mmHg, tensiunii arteriale diastolice cu 9,8 mmHg și LDL - colesterolului cu 54,1 mg/dl în comparație cu placebo. Efectul mai mare a fost probabil datorat alegerii și dozei de antihipertensive, doze mai mari de simvastatină și proiectarea încrucișată a studiului [23].

Studiile IMPACT [18], TEMPUS [24] și Kanyini-GAP [17] care au comparat polypill cu tratament medicamentos obișnuit nu au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în reducerea LDL-colesterolului și TA, în pofida faptului de micșorarea numărului de medicamente și îmbunătățirea aderenței. Cu toate acestea, cele mai multe dintre ele au fost studii mici, fără o putere statistică semnificativă pentru a detecta acest beneficiu. Un mai mare trial clinic UMPIRE a demonstrat o mai bună scădere a TA și a colesterolului pe tot parcursul studiului, la sfârșitul studiului TAS și LDL-colesterol fiind cu 2,6 mmHg și, respectiv, 4,2 mg/dl mai mic în brațul polypill [16]. Aceste constatări au fost confirmate în meta-analiza SPACE care a relevat TAS cu 2,5 mmHg mai scăzută și cu 3,5 mg/dl mai mic LDL-colesterol în brațul polypill [21].

Astfel, polypill-ul pare să acționeze mai bine, decât tratamentul obișnuit, pentru a controla factorii de risc. Îmbunătățirea alegerii antihipertensivelor și utilizarea statinelor mai puternice în viitoarele studii clinice ar conduce la rezultate și mai bune.

Limitări

Titrare de doză

O problemă actuală pentru practicieni este ajustarea dozelor polypill-ului. Lipsa capacității de a controla o componentă a polypill-ului pentru atingerea unei ținte terapeutice rămâne o preocupare constantă. Cu toate acestea, unele ghiduri recente s-au modificat pentru un tratament bazat pe nivelul riscului, indiferent de nivelul inițial al colesterolului [25], iar altele – au susținut același lucru pentru TA [26]. Această abordare a fost testată pentru indivizi cu risc intermediar fără BCV în studiul HOPE-3. Studiul a inclus bărbați cu vârsta peste 55 de ani și femei cu vârsta peste 65 de ani cu un factor de risc cardiovascular suplimentar. Într-un design factorial de 2×2 , indivizii au primit rosuvastatină 10 mg/zi sau placebo și o combinație fixă de candesartan (16 mg pe zi) și hidroclorotiazidă (12,5 mg pe zi) sau placebo. Studiul a demonstrat că indivizii aflați în terapie duală comparativ cu cei tratați cu placebo dublu au avut o scădere de 29% (rata riscului, 0,71; 95% interval de încredere [CI], 0,56-0,90; $p = 0,005$) a mortalității din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral non-fatal. În timp ce brațul de scădere a lipidelor a avut o reducere de 24% (raportul riscului, 0,76; interval de încredere 95% [CI], 0,64-0,91; $p = 0,002$) în punctul final al terapiei duble [27].

Impactul intoleranței la medicamente

Cealaltă preocupare cu polypill a fost legată de efectele adverse a fiecăruia dintre componentele acestuia, ceea ce poate duce la abandonarea tratamentului. O analiză Cochrane a arătat că ratele de întrerupere a tratamentului au fost cu 26% (95% CI 1,02 până la 1,55) mai ridicate la participanții randomizați la polypill [28], comparativ cu participanții care au primit îngrijire obișnuită și placebo. Cu toate acestea, studiile pe termen lung care demonstrează un control al factorului de risc mai bun sugerează că această întrerupere a tratamentului a fost compensată de alte avantaje ale polipilului, inclusiv o mai bună aderență.

Acceptabilitate redusă în rândul medicilor

Deși există un număr suficient de studii pe polypill, utilizarea acestora pe larg încă nu există, iar motivele pentru acest fapt rămân să fie cercetate.

Concluzii

1. Există tot mai multe dovezi care susțin utilizarea dozelor fixe de medicamente într-o singură pastilă în continuumul cardiovascular de la hipertensiunea arterială până la boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă cronică.

2. Este nevoie de îmbunătățire de eficacitate, acceptabilitate, tolerabilitate și aderență în medicina cardiovasculară. Formulele combinate cu doze fixe

oferă multe dintre aceste avantaje potențiale. Mai mult, polypill-ul oferă avantaje în ceea ce privește eficiența costurilor, făcându-le o opțiune atractivă în țările cu venituri mici. Cu toate acestea, combinațiile de comprimate unice pot avea, de asemenea, dezavantaje, cum ar fi o mai mică flexibilitate în modificarea dozelor și diferențele în durata de acțiune a medicamentelor combinate.

3. Combinațiile unice de pilule sunt recomandate de ultimele ghiduri internaționale ca tratament de primă linie în hipertensiunea arterială [29].

Bibliografie

1. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D. et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012, 380(9859), pp. 2224–2260.
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels, 2017.
3. Ruth Webster, Jose M. Castellano, Oyere K. Onuma. *Putting polypills into practice: challenges and lessons learned*. The Lancet, 2017, 389(10073), pp. 1066–1074.
4. Wald N. J., Law M. R. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%*. BMJ, 2003, 326(7404), pp. 1419.
5. Bramlage P., Sims H., Minguet J. et al. *The polypill: an effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk*. Eur J Prev Cardiol., 2017, 24(3), pp. 297–310.
6. *GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015*. Lancet, 2016, 388(10053), pp. 1459–1544.
7. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. *2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J., 2016, 37(29), pp. 2315–2381.
8. Smith S. C., Benjamin E. J., Bonow R. O. et al. *AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update*. Circulation., 2011, 124(22), pp. 2458–73.
9. 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(7499), pp. 1059–63.
10. Ostergaard L., Fosbøl E. L., Roe M. T. *The role*

of antiplatelet therapy in primary prevention. *Curr Pharm Des.*, 2017, 23(9), pp. 1294–1306.

11. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. et al. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.* *N Engl J Med.*, 2008, 359(21), pp. 2195–207.

12. Yusuf S., Lonn E., Pais P. et al. *Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease.* *N Engl J Med.*, 2016, 374(21), pp. 2032–2043.

13. Bittencourt M. S., Blaha M. J., Blankstein R. et al. *Polypill therapy, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events—implications for the use of preventive pharmacotherapy.* *J Am CollCardiol.*, 2014, 63(5), pp. 434–443.

14. PILL Collaborative Group. Rodgers A., Patel A., Berwanger O. et al. *An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill (“polypill”) in people with raised cardiovascular risk.* *PLoSOne.*, 2011, 6(5), e19857.

15. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J. *Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over.* *PLoS One.*, 2012, 7(7), e41297.

16. Thom S., Poulter N., Field J. 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, 310(9), pp. 918–929.

17. Patel A., Cass A., Peiris D. 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 PrevCardiol.*, 2015, 22(7), pp. 920–930.

18. Selak V., Elley C. R., Bullen C. 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, 348, g 3318.

19. Huffman M. D. *THEpolypill: from promise to pragmatism.* *PLoS Med.*, 2015, 12(8), e1001862.

20. Thom S., Poulter N., Field J. 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, 310(9), pp. 918–929.

21. Webster R., Patel A., Selak V. 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, 205, pp. 147–156.

22. Castellano J. M., Sanz G., Peñalvo J. L. et al. *A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project.* *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 64(20), pp. 2071–2082.

23. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J. *Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over.* *PLoS One.*, 2012, 7(7).

24. Lafeber M., Grobbee D. E., Schrover I. 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, 181, pp. 193–199.

25. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H. et al. *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.* *Circulation.*, 2014, 129(25), suppl. 2, S1–45.

26. *Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data.* *Lancet*, 2014, 384(9943), pp. 591–8.

27. Lonn E. M., Bosch J., López-Jaramillo P. et al. *Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease.* *N Engl J Med.*, 2016, 374(21), pp. 2009–2020.

28. De Cates A. N., Farr M. R. B., Wright N. et al. *Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease.* *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014, 4.

29. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* *Eur Heart J.*, 2013, 34, pp. 2159–219.