

Το Πολυχάπι (Polypill) Στην Καρδιαγγειακή Προστασία

ΘΩΜΑΣ Κ. ΜΑΚΡΗΣ

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος
ΓΝΜ «Ελενα Βενιζέλου»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Πολυχάπι – καρδιαγγειακή προστασία

Θωμάς Κ. Μακρής

Καρδιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού
Τμήματος ΓΝΜ «Ελενα Βενιζέλου»

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ναζλίου 51 17122 Νέα Σμύρνη, Αθήνα
Τηλ: 6974053695
E-mail: makelena@yahoo.gr

Το 2011 για πρώτη φορά στην ιστορία του ανθρωπίνου είδους, οι μη μεταδοτικές ασθένειες ήταν η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως.¹ Η μεταβολή αυτή οφείλεται στο συνδυασμό πολλών παραγόντων και είναι εξαιρετικά πολύπλοκη αλλά και παράδοξη αν σκεφθεί κανείς ότι εμφανίζεται τη στιγμή κατά την οποία υπάρχει σημαντική κοινωνική, οικονομική αλλά και υγειονομική βελτίωση σε όλες τις χώρες της γης.

Την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή, η αύξηση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με την σημαντική μείωση της θνησιμότητας στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, έχει οδηγήσει σε επιτακτική ανάγκη για την δευτερογενή πρόληψη της ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Κάτω από αυτές τις συνθήκες και γνωρίζοντας ότι η κύρια αιτία της μειωμένης αποτελεσματικότητας στη δευτερογενή πρόληψη, είναι η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, ο ρόλος του καρδιαγγειακού πολυχαπιού (cardiovascular polypill) φαίνεται, ότι ίσως αποτελεί μια στρατηγική θεραπευτικής προσέγγισης ικανή να αυξήσει τα ποσοστά συμμόρφωσης και να βελτιώσει την κλινική πορεία και την υγειονομική φροντίδα.

Το καρδιαγγειακό πολυχάπι προτάθηκε από την WHO2 (World Health Organization) το 2001, σαν συνδυασμός σε ένα μόνο δισκίο τεσσάρων διαφορετικών φαρμάκων, τα οποία είχαν ήδη αποδείξει την ικανότητά τους να προλαμβάνουν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου (β-αποκλειστής + αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου + στατίνη + ασπιρίνη). Η πρόταση είχε σκοπό να χρησιμοποιηθεί το πολυχάπι σαν απλή, χαμηλού κόστους στρατηγική στον αγώνα για τη βελτίωση της πρόσβασης, στην συνταγογράφηση και της συμμόρφωσης των ασθενών στην αγωγή, με στόχο την δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Το πρώτο πολυχάπι δευτερογενούς καρδιαγγειακής προστασίας (ασπιρίνη + ραμιπρίλη + στατίνη) εγκρίθηκε από την EMA (European Medicine Agency) το 20143 και τώρα είναι εγκεκριμένο σε 48 χώρες του κόσμου και εμπορικά διαθέσιμο σε Ευρώπη και Λατινική Αμερική.

Το θέμα της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχει μεγάλη σημασία. Μετα-ανάλυση μελετών με περισσότερους από 400.000 ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν αγωγή για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη, έδειξε ότι μόνον το 57% των ασθενών συμμορφώνεται στην αγωγή.⁴

Αποτέλεσμα της πενιχρής αυτής συμμόρφωσης, είναι η αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η επιδείνωση της νόσου, η αύξηση των νοσηλείων, των θανάτων αλλά και του κόστους που ξεπερνά τα 125 δις ευρώ κατ'έτος.⁵

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών από διαφορετικές χώρες (Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Αγγλία, Ιρλανδία, Ολλανδία) με περισσότερους από 3.000 ασθενείς, η οποία συνέκρινε το πολυχάπι με τη

συμβατική φαρμακευτική αγωγή και έδειξε ότι τους πρώτους 12 μήνες της παρακολούθησης το καρδιαγγειακό πολυκάπι βελτίωσε σημαντικά τη συμμόρφωση, τα επίπεδα της συστολικής ΑΠ και της LDL-χοληστερόλης, ειδικά στην ομάδα υψηλού κινδύνου συγκρινόμενο με τη συνήθη αγωγή. Αξίζει να σημειωθεί, ότι ευνοήθηκαν από την αγωγή οι ασθενείς που κατά την είσοδό τους στη μελέτη βρίσκονταν σε υποθεραπευτικά επίπεδα.⁶

Ενώ τα στοιχεία για τη δευτερογενή πρόληψη είναι σημαντικά όπως προκύπτει από τις μελέτες και έχουν δώσει ήδη το στίγμα τους, τα στοιχεία αναφορικά με την πρωτογενή πρόληψη είναι περιορισμένα. Αφορούν κυρίως πληθυσμιακές ομάδες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και υπερλιπιδαιμία, οι οποίες απαιτούν διπλή ή τριπλή αντιυπερτασική αγωγή σε συνδυασμό με ασπιρίνη και υπολιπιδαιμικό. Από τα στοιχεία τα οποία υπάρχουν αναφορικά με την πρωτογενή πρόληψη, φαίνεται ότι το πολυκάπι βελτιώνει σημαντικά

να καταγράψει την συχνότητα των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των νοσηλείων και των επεμβάσεων επαναγγείωσης του μυοκαρδίου, αλλά και να τα συγκρίνει με τα αντίστοιχα υπό συνήθη φαρμακευτική φροντίδα. Στο πλαίσιο της μελέτης θα εκτιμηθεί και το κατά πόσο το πολυκάπι αποτελεί στρατηγική οικονομικά δλεαστική για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.¹

Ταυτόχρονα αναμένονται τα αποτελέσματα δυο μεγάλων μελετών πρωτογενούς πρόληψης α) της TIPS-3 η οποία θα συγκρίνει το πολυκάπι έναντι του placebo σε follow up 5 ετών σε πληθυσμό 5000 ατόμων χωρίς στεφανιαία νόσο με εκτιμώμενο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου μεγαλύτερο του 1% κατ' έτος σε Ινδία και Κίνα β) της HOPE-4, προοπτική μελέτη 6 ετών, η οποία θα διεξαχθεί σε 8 χώρες και θα περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής (polyrill) και συμβουλευτικής υγιεινοδιαιτητικής σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.¹

Κάτω από αυτές τις συνθήκες και γνωρίζοντας ότι η κύρια αιτία της μειωμένης αποτελεσματικότητας στη δευτερογενή πρόληψη, είναι η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, ο ρόλος του καρδιαγγειακού πολυκαπιού (cardiovascular polyrill) φαίνεται, ότι ίσως αποτελεί μια στρατηγική θεραπευτικής προσέγγισης ικανή να αυξήσει τα ποσοστά συμμόρφωσης και να βελτιώσει την κλινική πορεία και την υγειονομική φροντίδα.

την συμμόρφωση των ασθενών, κύριο παράγοντα αδυναμίας της επίτευξης των θεραπευτικών στόχων.

Παράλληλα υπάρχουν δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι πλεονεκτεί και ως προς το οικονομικό σκέλος (κόστος-όφελος) σε σχέση με την συνήθη ιδανική θεραπεία.

Επομένως φαίνεται, ότι η στρατηγική με το πολυκάπι, εφ' όσον το κόστος του διατηρηθεί σε χαμηλά επίπεδα πλεονεκτεί και οικονομικά συγκριτικά με την συμβατική θεραπεία.⁷

Αυτή τη στιγμή μια μεγάλη μελέτη η SECURE (The Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) βρίσκεται σε εξέλιξη. Έχει στόχο να εκτιμήσει την επίδραση του polyrill (ασπιρίνη + ατορβαστατίνη + ραμιπρίλη) σε ομάδα ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου (μελέτη δευτερογενούς πρόληψης) και

Δεν υπάρχει αμφιβολία, ότι τα πρώτα στοιχεία από τη χρησιμοποίηση του εργαλείου αυτού της φαρμακευτικής φαρέτρας είναι θετικά και ότι η στρατηγική αυτή προσέγγιση της καρδιαγγειακής νόσου είναι πολλά υποσχόμενη. Υπάρχουν όμως και αρκετά εμπόδια. Εμπόδια από την πλευρά των ιατρών με βάση το γεγονός ότι η συνταγογράφηση του polyrill περιορίζει την αυτονομία και την κλινική απόφαση του ιατρού. Επίσης ένας συνδυασμός για όλους τους ασθενείς δεν επιτρέπει την ευελιξία και περιορίζει την δυνατότητα επιλογής των συστατικών. Από την πλευρά των ασθενών, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών θα οδηγήσει σε διακοπή του καπιού, ενώ το κόστος της αγωγής με το πολυκάπι είναι ακόμη αβέβαιο. Από την πλευρά των φαρμακευτικών βιομηχανιών κίνδυνοι, οι οποίοι σχετίζονται με τις καινούριες θεραπευτικές στρατηγικές αλλά και αβεβαιότητες για τη διατήρηση της πατέντας των

ουσιών του συνδυασμού.⁸

Στον απόηχο όλων αυτών των γεγονότων η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις πρόσφατες οδηγίες της δίνει μεγάλη έμφαση στο θέμα της συμμόρφωσης στην φαρμακευτική αγωγή, με το πολυκάπι να προσφέρεται ως ιδανική λύση προς αυτή την κατεύθυνση. Πάντως προς το παρόν η χορήγησή του, σύμφωνα με τις οδηγίες δεν έχει ισχυρή ένδειξη.⁹

Δεν υπάρχει αμφιβολία, ότι τα πρώτα στοιχεία από τη χρησιμοποίηση του εργαλείου αυτού της φαρμακευτικής φαρέτρας είναι θετικά και ότι η στρατηγική αυτή προσέγγιση της καρδιαγγειακής νόσου είναι πολλά υποσχόμενη. Υπάρχουν όμως και αρκετά εμπόδια. Εμπόδια από την πλευρά των ιατρών με βάση το γεγονός ότι η συνταγογράφηση του poly pill περιορίζει την αυτονομία και την κλινική απόφαση του ιατρού

Συμπερασματικά, με βάση τα αποτελέσματα περισσότερων από 12 τυχαιοποιημένων μελετών, που περιέλαβαν περισσότερους από 9.000 συμμετέχοντες σε 32 χώρες του κόσμου, φαίνεται ότι το poly pill είναι αποτελεσματικό, ασφαλές, καλά ανεκτό και με μεγάλο όφελος σε σχέση με το κόστος του τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.⁸

Έχει ήδη εγκριθεί σε περισσότερες από 48 χώρες στον κόσμο. Παρ' όλα αυτά η εμπειρία από τη χρήση του πολυκαπιού είναι περιορισμένη συγκρινόμενη με τους συνδυασμούς σταθερής δόσης οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε άλλα νοσήματα όπως ο HIV, η φυματίωση ή η ελονοσία. Θα πρέπει το ενδιαφέρον να εστιαστεί στην εισαγωγή του φαρμάκου στην κλινική πράξη γιατί αποτελεί μια στρατηγική, η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πρώιμου θανάτου κατά 25% το 2025 σύμφωνα με υπολογισμούς, βελτιώνοντας την συμμόρφωση και την πρόσβαση στην φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον το πολυκάπι μπορεί να επιτύχει το μέγιστο δυνατό όφελος για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά στις χώρες χαμηλού ή μέσου εισοδήματος όπου και το οικονομικό βάρος της θεραπείας είναι μεγαλύτερο.¹⁰

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων των μελετών οι οποίες είναι σε εξέλιξη, πιστεύουμε και ελπίζουμε ότι η πολλά υποσχόμενη αυτή παρέμβαση μπορεί να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη και να βελτιώσει την παγκόσμια υγεία με τον ίδιο τρόπο τον οποίο και άλλοι σταθεροί συνδυασμοί πέτυχαν, όταν χρησιμοποιήθηκαν σε παγκόσμια κλίμακα για άλλα νοσήματα.

Βιβλιογραφία

1. Castellano JM, Fuster V, Jennings C et al. Role of the poly pill for secondary prevention in ischaemic heart disease. Research Article. European Journal of Preventive Cardiology 2017;24(35) 44-51
2. WHO, Wellcome Trust. Secondary Prevention of non communicable diseases in low and middle income countries through community-based data and health service interventions. Geneva: World Health Organization 2002 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42567/1/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf. (accessed Feb 13, 2017)
3. Webster R, Castellano JM, OnumaOK. Putting poly pills into practice. Challenges and lessons learned. Lancet 2017; 389:1066-1074
4. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012;125:882-887.e1
5. Medi-Voice Project, May 2008, http://cordis.europa.eu/docs/publications/1214/12140702-1-6_en.pdf
6. Webster R, Patel A, Selak V. Effectiveness of fixed dose combination medication (poly pills) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3,140 patients in six countries. Int J. Cardiology 2016;205:147-156
7. Jowett S, Barton P, Roal A et al. Cost effectiveness analysis of use of a poly pill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. PLoS ONE 12 (9): e 0182625 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182625>
8. Huffman DM, Xavier D, Perel P. Uses of poly pills for cardiovascular disease and evidence to date. Lancet 2017; 389:1055-65
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37: 2315–2381
10. WHO. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care 2016 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/heart/Hears_package.pdf (accessed Feb 21, 2017)

Role of the polypill in cardiovascular prevention

Thomas Makris

Elena Venizelou General and Maternity Hoospital, Cardiology Department

Cardiovascular disease is a major cause of disability and premature death. Despite European and American guidelines advocating the use of medical therapies in CVD, many patients still do not achieve the guideline recommended treatment, due to several reasons including poor or non-adherence to the prescribed therapy or high medication burden. It seems that is time for change and innovation in this field.

Polypill, or fixed dose combination, therapy has been advocated to improve prevention and control of atherosclerosis for more than 15 years. We summarize here, the efficacy and safety results for the recent polypill trials done in 32 countries. The published data suggest that polypills are largely safe and effective in improving adherence and risk factor levels. Polypill therapy could be one of the most scalable strategies to reduce the risk of premature mortality from atherosclerosis by 25% by 2025 by improving drug adherence and access. Future data from ongoing trials will be useful to determine how polypills can best implemented for broad use in order to achieve this goal.

Key words: Polypill – cardiovascular protection