

### **La prevenzione cardiovascolare mediante polipillola; i risultati del Trial TIPS-3**

Una polipillola contenente simvastatina 40 mg, atenololo 100 mg, ramipril 10 mg e idroclorotiazide 25 mg, quando utilizzata insieme ad aspirina a basse dosi in prevenzione primaria, ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari in una larga coorte di pazienti a rischio intermedio. Questi i risultati del TIPS-3 trial, presentati lo scorso novembre durante il congresso dell'American Heart Association, che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale.

Lo studio è stato condotto con un disegno fattoriale 2x2, per cui i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere polipillola o placebo ed aspirina a bassa dose (75 mg) o placebo.

Sono stati arruolati 5713 pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari, sulla base dell'INTERHEART Risk Score. La durata media del follow-up è stata di 4.6 anni, l'età media dei pazienti era di 63.9 anni, i diabetici rappresentavano il 37% della popolazione. La maggior parte dei pazienti arruolati provenivano da aree del Sud-Est asiatico.

Per quanto riguarda il confronto polipillola contro placebo, l'outcome primario composito, rappresentato da morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, arresto cardiaco e rivascolarizzazione arteriosa, si è manifestato nel 4.4% dei pazienti del gruppo sperimentale e nel 5.5% del gruppo placebo (hazard ratio [HR] 0.79, intervallo di confidenza al 95% [CI] 0.63-1.00). La morte per cause cardiache si è verificata nel 2.9% dei pazienti del gruppo polipillola e nel 3.5% di quello placebo (HR 0.82, 95% CI 0.61-1.09), e la rivascolarizzazione arteriosa rispettivamente nello 0.4% e nello 0.9% (HR 0.48, 95% CI 0.24-0.95,  $p < 0.05$ ). La polipillola ha inoltre ridotto significativamente i valori pressori ed il colesterolo LDL.

L'aspirina da sola contro placebo non ha ridotto l'endpoint primario, che per questo confronto era stato attribuito ad un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus (HR 0.86, 95% CI 0.67-1.10), ma ha ridotto significativamente l'incidenza di ictus (HR 0.58, 95% CI 0.35-0.98).

Nel confronto polipillola più aspirina contro doppio placebo, l'endpoint primario si è ridotto del 31%, manifestandosi nel 4.1% dei pazienti del gruppo sperimentale e nel 5.8% del gruppo placebo (HR 0.69, 95% CI 0.50-0.97).

I risultati del trial indicano che la combinazione polipillola-aspirina è la strategia più efficace per prevenire futuri eventi in soggetti in prevenzione primaria a rischio cardiovascolare intermedio. Al di là dei numerosi fattori concettualmente a favore di questa strategia, su tutti l'ottimale aderenza alla terapia ed i costi contenuti, rimangono dubbi

nella comunità scientifica circa la sua applicabilità in paesi occidentali. Nell'era della medicina personalizzata, un'unica formulazione a dosaggio fisso non sembra essere la scelta più adeguata, in quanto potrebbe lasciare da una parte pazienti non a target dal punto di vista pressorio e del profilo lipidico, mentre dall'altra soggetti "sovratrattati" con possibili conseguenti effetti collaterali non bilanciati da un ragionevole beneficio. E' altresì possibile che in un prossimo futuro, diverse formulazioni, con farmaci e dosaggi diversi, possano diventare di uso comune per migliorare l'aderenza dei pazienti alla terapia, con potenziali importanti ripercussioni nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. Interessanti in questo studio i risultati relativi all'aspirina, che qui appare dimostrare efficacia in prevenzione primaria, con favorevole rapporto rischio-beneficio.

**Fonti:**

Yusuf S et al, N Engl J Med 2021;384:216-28.