





La genetica buona: Terapie a RNA anche per il cuore? <i>Claudio Borghi</i>	4
La polipillola in prevenzione cardiovascolare: tutti per una, una per tutti.... <i>Giovambattista Desideri</i>	7
Farmacia, Integratori alimentari ed automisurazione della pressione. La nutraceutica: concetti generali e legislativi <i>Arrigo F.G. Cicero</i>	16
Osservatorio Real Life SICOA: Survey Nazionale sulla Fibrillazione Atriale nell'era della pandemia da COVID-19 <i>Francesco De Stefano</i>	22
Gli inibitori GLP-1RAs e SGLT2 riducono il rischio di decesso e disordini cardiovascolari: dati da uno studio real-world in Italia <i>a cura della Redazione</i>	31

### Editore

MEDIABOUT S.r.l.  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 83547230  
E-mail: [info@mediabout.it](mailto:info@mediabout.it)  
[www.mediabout.it](http://www.mediabout.it)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico** Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancina  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

### Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

### Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

### Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

### Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

### Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2021 MEDIABOUT S.r.l.

*Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.*

# La genetica buona: Terapie a RNA anche per il cuore?

Claudio Borghi

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*

Il trattamento efficace delle malattie rappresenta l'atto conclusivo della sintesi clinica che valorizza in pratica la adeguatezza della procedura diagnostica. La storia della medicina è largamente attraversata da intuizioni e scoperte che hanno contribuito a risolvere quadri patologici di varia natura con conseguente impatto sulla durata e qualità della vita. Tra le scoperte più incisive vanno certamente annoverate la terapia antibiotica, i farmaci antineoplastici ed i farmaci cardiovascolari il cui sviluppo ha coinciso con la identificazione di specifici meccanismi di malattia nei cui confronti è stato possibile sviluppare interventi antagonisti con impatto curativo. Ciascuna di queste soluzioni ha scandito una epoca di sviluppo della medicina riportando risultati risolutivi che hanno contribuito all'allungamento della vita media, permettendo, nel contempo, lo sviluppo di alcune ricerche collaterali su dosi, combinazioni, impieghi estensivi che hanno amplificato il messaggio iniziale di semplice interazione tra agonista e bersaglio. Oggi, la ricerca ci pone davanti alla fase di iniziale di crescita di scoperte che segneranno una nuova epoca nell'ambito delle terapie in medicina e cioè quella dei farmaci a base "genetica". Nella opinione pubblica non competente l'approccio genetico alla terapia ha tipicamente generato reazioni non univoche soprattutto tra coloro che intravedono dietro questa parola la possibilità di manipolare in modo pericoloso ed irreversibile il codice genetico della vita e dei singoli individui (una moderna versione di Frankenstein) e coloro che, invece, percepiscono come alcune malattie conseguenti ad un difetto del genoma potrebbero trovare la loro soluzione in questa modalità di approccio. Certamente la prima interpretazione è fantastica e romanzesca e non trova certamente applicazione in medicina. Per quanto riguarda la seconda, è una grande prospettiva di intervento, ma per un numero estrema-

mente limitato di soggetti e malattia e non arriverà mai ad impattare le grandi masse e soprattutto il mondo in crescente espansione delle malattie cronico degenerative (diabete, ipertensione, dislipidemie, malattie neoplastiche, ematologiche, ecc...). Per queste ultime, si sta concretizzando e consolidando la possibilità di interventi terapeutici basti sulle innumerevoli applicazioni di ciò che trascrive e sta a valle del codice genetico e cioè lo sviluppo ed utilizzo di farmaci basati sull'impiego delle potenzialità dell'RNA (1).

La sua natura trascrittiva lo rende in grado di interagire con il mondo della sintesi proteica in almeno due direzioni e cioè la possibilità di promuovere la sintesi di mediatori carenti o quella di inibire la produzione di altri potenzialmente pericolosi. In questo modo è possibile attivare funzione deficitarie o mancanti quando queste rappresentino un meccanismo di malattia o alternativamente si può impedire la produzione di sostanze in grado di contribuire allo sviluppo e progressione di quadri patologici in quanto presenti a livello circolante o tissutale o in ragione di una produzione eccessiva rispetto a quella fisiologica. Il grande vantaggio delle tecnologie terapeutiche basate sull'RNA è quello di poterle disegnare sulla base di uno specifico bersaglio coinvolto nel meccanismo di malattia con un impatto la cui precisione non potrebbe essere mai raggiunta con farmaci tradizionali in grado di interagire con il meccanismo di malattia (es. beta-bloccanti, ace-inibitori, ecc), ma anche di farlo con bersagli indesiderati che condividono genericamente la stessa popolazione recettoriale. Tutto ciò si traduce in una efficacia della terapia di rilevanza generica, imprevedibile in termini di risposta individuale, associata ad effetti indesiderati di tipo soggettivo e/o oggettivo e associata a costi che risentono della somministrazione a sottopopolazioni di pazienti che si mostrano non-responder e richiedono

soluzioni alternative. La terapia basata su RNA per contro ha la capacità di raggiungere bersagli che sarebbero inaccessibili ai farmaci tradizionali e cosiddetti "undruggable" in quanto in grado di interagire con la essenza biochimica endogena del meccanismo di malattia generando composti di natura fisiologicamente riconoscibili e come tali in grado di raggiungere target terapeutici con precisione e non per minore approssimazione. A questa ampia categoria appartengono sia oligonucleotidi anti-senso (ASO) che caratterizzano i farmaci definiti RNA-interferenti (RNAi) che riconoscono ed ibridizzano sequenze di RNA endogeno alterandone la trascrizione in senso espansivo o repressivo, sia RNA messaggero (mRNA) rappresentate da specifiche sequenze di RNA che sono in grado di entrare nelle cellule ed influenzare il meccanismo biochimico intracellulare in senso di sintetico per generare proteine deficitarie o altre in grado di attivare meccanismi di immunità endogena. Ovviamente la tecnologia a RNA è associata ad una parallela evoluzione tecnologiche per permettere la somministrazione dell'RNA stesso nell'organismo ed oggi esistono soluzioni in questo ambito estremamente efficaci. In aggiunta, i farmaci a RNA possono essere sviluppati in modo semplice, senza la necessità dell'apporto di grandi colossi farmaceutici nella fase di identificazione e sintesi, a prezzi molti più contenuti rispetto alla tecnologia ricombinante necessaria per la sintesi degli anticorpi monoclonali e

con la straordinaria potenzialità che in un futuro, non lontano, possano essere sintetizzati ad personam ossia disegnati per essere efficienti nel singolo individuo. Quindi la rivoluzione dietro l'angolo!

Esempi di farmaci efficaci in questo ambito ne esistono moltissimi nei due principali campi di applicazione ed ossia la oncologia e la ematologia, dove la ricerca degli ultimi anni ha identificato target intracellulari in grado di promuovere lo sviluppo e la progressione di malattia o di caratterizzare le cellule neoplastiche rispetto a quelle sane permettendo pertanto di superare il limite della chemioterapia tradizionale la cui tossicità derivava (e deriva purtroppo) soprattutto dalla incapacità di distinguere tra cellule derivate dalla stessa linea originaria. La applicazione più popolare, anche se bistrattata nel vissuto popolare e talora delle autorità preposte, della tecnologia a RNA sono i vaccini ed in particolare quelli in uso attuale contro la malattia da COVID 19. Due di essi quello prodotto da Pfizer-BioNTech e Moderna sfruttano propria la tecnologia dell'RNA per presentare al sistema immunitario quella proteina Spike che caratterizza i Coronavirus e che rappresenta in meccanismo di attacco del virus per infettare le cellule umane e dare inizio alla malattia (Figura 1). In questo caso l'RNA viene racchiuso in un involucro lipidico ed iniettato intramuscolo e dal sito di iniezione riesce a promuovere la sintesi della proteina incriminata ed a iniziare il processo di immunizzazione.

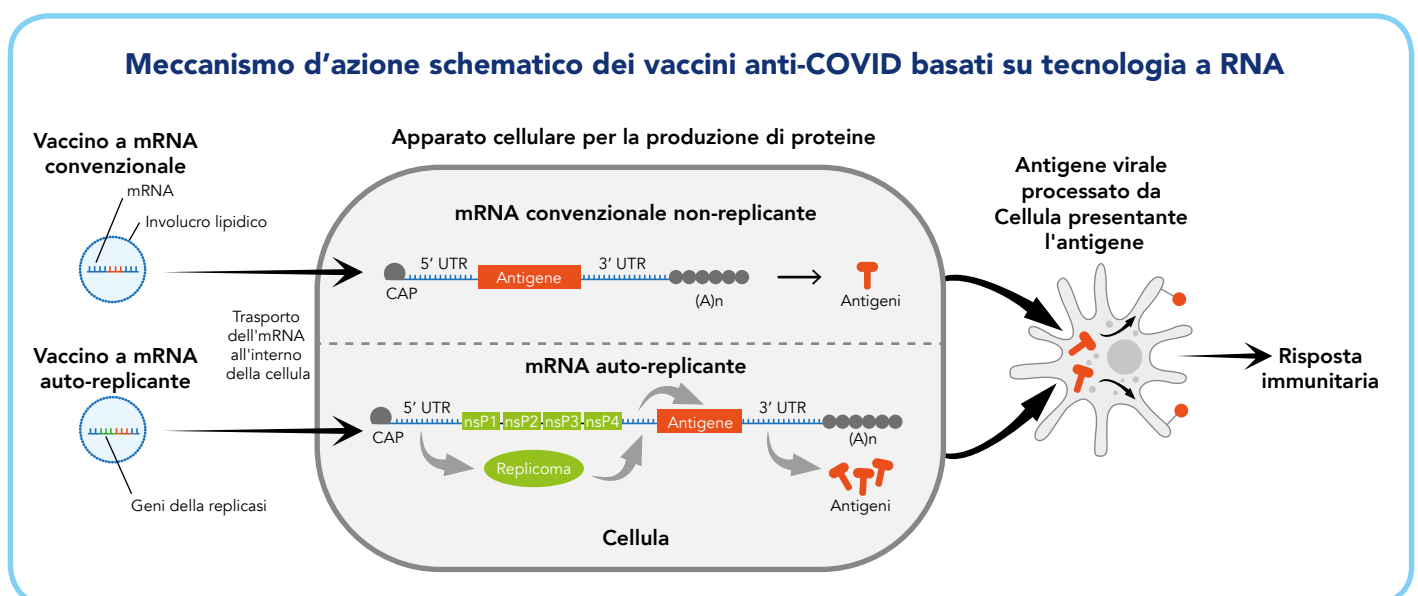


Figura 1

Tuttavia, la grande opportunità in senso lato nella prevenzione e trattamento delle malattie cronic-degenerative è la possibilità che la tecnologia terapeutica ad RNA sia impiegata nel trattamento e prevenzione delle malattie cardiovascolari. La impronta maggiore oggi viene da alcune soluzioni proposte nel trattamento delle dislipidemie ed in particolare nella riduzione dei livelli di colesterolo-LDL (inclisiran-Novartis Pharma) e della Lipoproteina (a). Soluzioni analoghe sono in sviluppo per il trattamento della ipetrigliceridemia attraverso la somministrazione di RNA in gradi di incrementare i livelli di lipoprotein-lipasi (Volanesorsen-IONIS Pharma) e ridurre quelli di TG nelle forme di iperchilomicronemia genetiche. Altri ancora sono in fase di avanzata sperimentazione per la cardiopatia ischemica in ragione della capacità di promuovere la angiogenesi nelle aree di miocardio ischemico (AZD6601-Moderna/Pfizer). Probabilmente, una delle prospettive più interessanti per le dimensioni della popolazione coinvolta è la possibilità che la tecnologia ad RNA entri nel trattamento della ipertensione arteriosa mediante il ricorso a modulatori della attività di componenti del sistema RAAS, il quale rappresenta già un bersaglio della terapia tradizionale, ma che secondo l'approccio più diretto che permettono le nuove tecnologia potrebbe essere inibito in maniera più selettiva ed efficiente con enormi vantaggi per quanto riguarda il controllo pressorio, la prevenzione del danno d'organo bersaglio e

la aderenza terapeutica. Quindi non c'è dubbio che siamo alle porte della ennesima rivoluzione nell'ambito dell'approccio alle malattie cronic-degenerative ed in particolare a quelle cardiovascolari e metaboliche. Lo sviluppo straordinario delle conoscenze della genetica in senso di utilizzo delle potenzialità dell'RNA sta colmando un grande vuoto tra la conoscenza dei meccanismi di malattia e la possibilità di disinnescarne il potere patologico attraverso la interazione con bersagli specifici. Il tutto fornendo soluzioni apparenti anche ai problemi insoluti della terapia tradizionale come la necessità di assunzione giornaliera dei farmaci, la necessità di una azione sincrona e combinata tra più apparati coinvolti nell'effetto farmacologico, la incidenza talora imprevedibile/insormontabile di effetti indesiderati ed il limite invalicabile della scarsa aderenza al trattamento.

La tecnologia terapeutica basata sull'RNA viene dalla vita e restituisce la vita, non è una intrusione indesiderata nel nostro patrimonio generico è solo il frutto di una genetica umana che la ha ideata certamente per permettere un ulteriore balzo in avanti nella protezione dell'uomo.

#### Bibliografia

1. Damase TR, et al. The limitless future of RNAS Therapeutics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 2021 (9): 1-23

# La polipillola in prevenzione cardiovascolare: tutti per una, una per tutti....

Giovambattista Desideri

*Dipartimento di Medicina Clinica Sanità Pubblica Scienze della Vita e dell'Ambiente  
Università degli Studi dell'Aquila*

Richard Peto ed i suoi collaboratori, in occasione di un meeting organizzato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2001, hanno proposto l'utilizzo di una combinazione a dose fissa a base di aspirina, statina, ACE-inibitore e beta-bloccante per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Facciamo il punto sull'approccio alla polipillola oggi.

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di mortalità e morbidità a livello globale. Sebbene nelle ultime decadi il burden delle patologie cardiovascolari si sia ridotto nei paesi a reddito più alto grazie alla disponibilità di terapie di provata efficacia (anche se l'aumento dell'obesità, la sedentarietà e gli stili di vita non corretti minacciano questo trend positivo), in quelli a reddito medio-basso si osserva un trend opposto e si stima che nel 2020 l'80% delle morti globali per malattie cardiovascolari avverrà in questi paesi (1,2).

Invero, le strategie di prevenzione cardiovascolare si sono fortemente sviluppate negli ultimi decenni soprattutto in relazione alle molteplici e convincenti dimostrazioni di efficacia dell'approccio farmacologico in aggiunta alle tradizionali modifiche dello stile di vita. Queste evidenze sono soprattutto riferite ad interventi con farmaci antiipertensivi, ipocolesterolemizzanti, antidiabete ed antiaggreganti, non di rado prescritti concomitantemente nelle stesso paziente in varie combinazioni in relazione al diverso profilo di rischio di volta in volta prevalente. L'estremizzazione concettuale di questo approccio polifarmacologico ha portato un paio di decenni orsono alla teorizzazione da parte di Richard Peto e dei suoi collaboratori, in occasione di un meeting organizzato dalla Orga-

nizzazione Mondiale della Sanità nel 2001 con l'obiettivo di migliorare la prevenzione cardiovascolare nei paesi economicamente più svantaggiati, dell'utilizzo di una combinazione a dose fissa di aspirina, statina, ACE-inibitore e beta-bloccante per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari (3). Un paio di anni dopo Wald e Law espansero ulteriormente il concetto di polipillola quale strumento di prevenzione cardiovascolare ipotizzando di usare una combinazione di farmaci e vitamine riuniti in una sola pillola da assumere giornalmente (4).

La finalità di questa polipillola era quella di intervenire simultaneamente su quattro potenziali determinanti degli eventi cardiovascolari - l'ipertensione, il colesterolo LDL, l'omocisteina e l'aggregazione piastrinica - indipendentemente dal livello pretrattamento di questi fattori. La formulazione che più di ogni altra sembrava poter garantire gli obiettivi di protezione (eventi coronarici ed ictus, anni di vita guadagnati) prevedeva una statina, tre farmaci antiipertensivi alla dose standard, acido folico ed aspirina a basse dosi. I due ricercatori stimarono una riduzione degli eventi coronarici dell'88% e dello stroke dell'80% (Figura 1).

L'assunzione della polipillola a partire dall'età di 55 anni avrebbe consentito di guadagnare 11 anni di vita libera

Le sinergie terapeutiche rappresentano uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci. In ambito ipertensiologico, ad esempio, il beneficio incrementale in termini di riduzione pressoria che si ottiene aggiungendo un secondo farmaco antipertensivo di una classe diversa è 5 volte superiore rispetto a quello che si ottiene raddoppiando la dose del singolo antipertensivo.

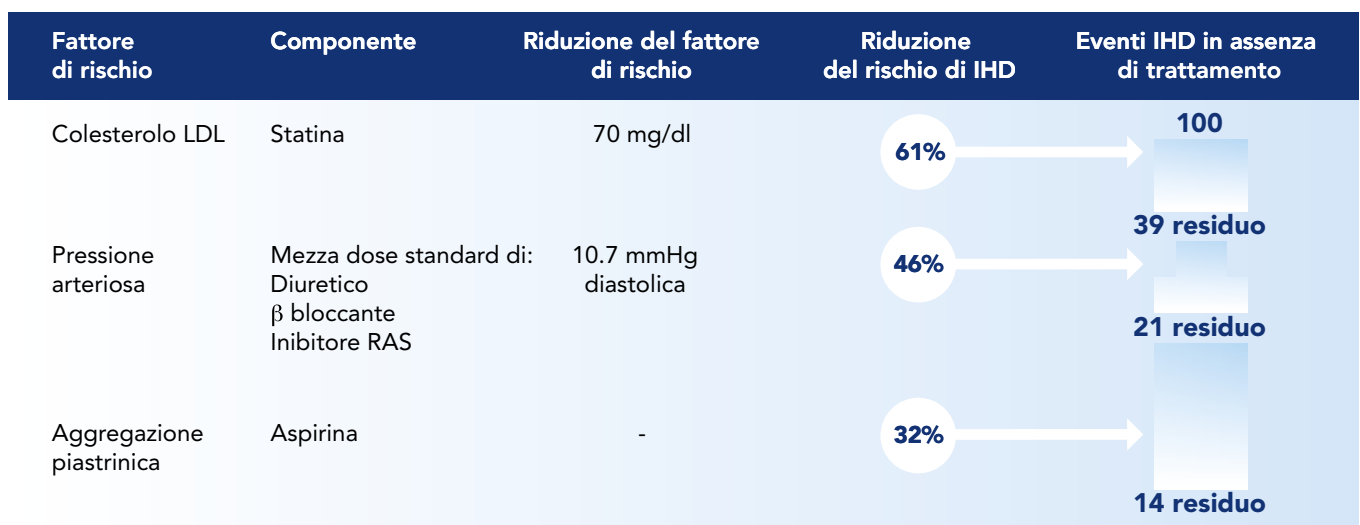
da eventi coronarici o ictus in circa un terzo degli individui trattati. Gli effetti indesiderati sarebbero invece occorsi in una percentuale stimata tra l'8% ed il 15% in relazione alla specifica formulazione considerata. L'approccio di Wald e Law si basa da un lato sulla sinergia tra le diverse classe di farmaci cardioprotettivi e dall'altro sulla elevata prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione generale, tale da giustificarne un trattamento a priori, ossia a prescindere dalla precisa misurazione dell'intensità dei diversi fattori di rischio considerati.

Le sinergie terapeutiche rappresentano senza dubbio uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci. In ambito ipertensiolo-

gico, ad esempio, il beneficio incrementale in termini di riduzione pressoria che si ottiene aggiungendo un secondo farmaco antipertensivo di una classe diversa è 5 volte superiore rispetto a quello che si ottiene raddoppiando la dose del singolo antipertensivo (5).

A questo riguardo appaiono di non trascurabile rilevanza i risultati di uno studio australiano recentemente pubblicato che prevedeva l'uso di una singola capsula contenente 4 farmaci antipertensivi, ognuno ad un quarto della dose raccomandata (irbesartan 37.5 mg, amlodipina 1.25 mg, idroclorotiazide 6.25 mg e atenololo 12.5 mg), somministrata per 4 settimane a 18 pazienti ipertesi mai trattati in precedenza (6). Al termine del periodo di studio è stata ottenuta una normalizzazione della pressione nel 100% dei pazienti che avevano completato lo studio con una riduzione della pressione sistolica delle 24 ore di 19 mmHg e della pressione ambulatoriale di 22 mmHg per la pressione sistolica e di 13 mmHg per la pressione diastolica. Il trattamento, come facilmente intuibile in ragione dei bassi dosaggi utilizzati, è risultato assai ben tollerato. È evidente che un trattamento che consenta il rapido raggiungimento ed il mantenimento nel tempo del target pressorio, che non necessiti di ripetute titolazioni delle dosi e con una tollerabilità simile al placebo, ha tutte le potenzialità per consentire l'ottimizzazione del controllo pressorio nella larga maggioranza dei pazienti

### Polipillola: una strategia per ridurre gli eventi cardiovascolari (IHD) di più dell'80%



modificata da ref. 4

**Effetto combinato 100-14= 86% prevenuti**

Figura 1



L'articolo di Wald e Law destò non poco interesse nel mondo scientifico, ma negli anni successivi l'attenzione dei riguardi dell'uso della polipillola in prevenzione cardiovascolare è rimasta piuttosto modesta nonostante alcune pubblicazioni di livello nel corso del tempo abbiano periodicamente riproposto questa interessante tematica.

ipertesi (7). Una ulteriore dimostrazione di efficacia della terapia antipertensiva di combinazione deriva dallo studio PIANIST, che ha reclutato pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato con ipertensione non adeguatamente controllata. Dopo 4 mesi di trattamento con la triplice terapia di combinazione perindopril/indapamide/amlodipina è stata osservata una significativa riduzione della pressione arteriosa, indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di trattamento precedentemente seguito (8). Queste evidenze di efficacia giustificano appieno l'uso della terapia di combinazione – preferenzialmente in associazione preconstituita - nella gestione dell'ipertensione nella generalità dei pazienti, anche come primo approccio terapeutico (9). Analogamente, in ambito lipidologico è ben nota la regola del 6% che prevede che per ogni raddoppio di dose di una statina si ottenga una riduzione incrementale della colesterolemia del 6% mentre l'aggiunta di un farmaco con un meccanismo di azione complementare, quale ezetimibe, determina un incremento della riduzione della colesterolemia del 15-20% (10).

La sinergia tra farmaci cardioprotettivi non riguarda soltanto l'implementazione del controllo di un determinato fattore di rischio ma ha anche importanti ricadute favorevoli in termini di protezione cardiovascolare addizionale. È ben noto, ad esempio, come i benefici derivanti dal trattamento con statine si sommino a quelli derivanti da altre strategie di prevenzione con un favorevole effetto di potenziamento reciproco dell'efficacia protettiva.

Una robusta evidenza di questa favorevole interazione protettiva deriva dallo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), condotto in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare trattati con la combinazione amlodipina/perindopril o atenololo/diuretico (11). La combinazione perindopril/amlodipina è risultata associata rispetto alla combinazione atenololo/diuretico ad un migliore controllo della pressione arteriosa (-2.9/-2.0 mmHg), ad una più ampia riduzione dei trigliceridi ed un più consistente aumento

del colesterolo HDL e concomitantemente ad una ridotta frequenza degli eventi cardiovascolari totali e delle procedure (9.1% vs 9.8%) e di stroke (2.0% vs 2.7%).

Il concomitante trattamento con atorvastatina ha ulteriormente migliorato l'outcome primario con una riduzione del 53% in corso di trattamento con la combinazione perindopril/amlodipina rispetto alla riduzione del 16% osservata con la combinazione atenololo/tiazidico. Queste evidenze trovano un robusto supporto fisiopatologico nell'evidenza che le LDL ossidate rappresentano un potente stimolo alla regolazione del recettore AT1 dell'angiotensina II esaltando, quindi, le potenzialità ipertensivanti e aterogene di angiotensina II (12).

La ricaduta pratica di questa interazione favorevole tra trattamento ipolipemizzante ed antipertensivo è evidente se si considera che l'ipercolesterolemia rappresenta il più importante amplificatore di rischio nel paziente iperteso in ragione dello spiccato sinergismo tra questi fattori di rischio nel determinare eventi cardio e cerebrovascolari (9). È interessante notare, peraltro, come molti eventi cardiovascolari e decessi attribuibili all'ipertensione e alla dislipidemia si verificano per livelli pressori e colesterolemici sostanzialmente normali o solo moderatamente aumentati. Il controllo dell'ipercolesterolemia rappresenta certamente uno degli elementi chiave nella gestione globale del paziente iperteso (9). Quanto sopra esposto rende ragione della validità del concetto di polipillola proposto da Wald e Law (4). Statine, farmaci che interferiscono con il sistema renina angiotensina e, ove indicata, aspirina a basse dosi costituiscono, invero, l'attuale "terapia di fondo" nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare (11).

Invero, l'articolo di Wald e Law destò non poco interesse nel mondo scientifico, anche in ragione del prestigio della rivista in cui era stato pubblicato, ma negli anni successivi l'attenzione dei riguardi dell'uso della polipillola in prevenzione cardiovascolare è rimasta piuttosto modesta nonostante alcune pubblicazioni di livello nel corso del tempo abbiano periodicamente riproposto questa interessante tematica (13). Tra queste merita menzione un trial randomizzato controllato con placebo, coordinato dal Programme to Improve Life and Longevity (PILL) Collaborative Group, che prevedeva la somministrazione di una polipillola contenente aspirina 75 mg, lisinopril 10 mg, idroclorotiazide 12.5 mg e simvastatina 20 mg in 378 individui arruolati in 7 Paesi (Australia, Brasile, India, Olanda, Nuova Zelanda, UK, USA), senza alcuna indicazione specifica all'assunzione dei diversi componenti della polipillola

Nella loro globalità i risultati dei trial sulla polipillola suggeriscono la possibilità di un bilancio sostanzialmente favorevole nel rapporto benefici/effetti indesiderati in ragione di una considerevole riduzione del livello di rischio cardiovascolare.

ma con un rischio cardiovascolare a 5 anni > 7.5% (14). Dopo 12 settimane di trattamento è stata osservata una riduzione della pressione sistolica di circa 10 mmHg e del colesterolo LDL di circa 31 mg/dl. A fronte di questa rimarchevole riduzione della pressione e della colesterolemia, il trattamento con la polipillola ha determinato la comparsa di effetti indesiderati in circa 1 paziente su 6. Nella loro globalità questi risultati suggeriscono la possibilità di un bilancio sostanzialmente favorevole nel rapporto benefici/effetti indesiderati in ragione di una considerevole riduzione del livello di rischio cardiovascolare. Certamente la polipillola si potrebbe configurare come uno strumento terapeutico di ampio utilizzo in prevenzione secondaria e negli individui in prevenzione primaria che presentino un elevato profilo di rischio (ad esempio, i pazienti con ipertensione severa o diabete mellito con fattori di rischio addizionali). In questi pazienti si potrebbe stimare una riduzione del rischio del 50-75% in corso di trattamento prolungato con una polipillola (14).

Nei pazienti con un profilo di rischio meno elevato l'indicazione d'uso dovrebbe derivare da una attenta analisi costi-benefici. Se si potesse ipotizzare una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in prevenzione primaria almeno del 40-50% anche nei soggetti a rischio moderato (ad esempio una riduzione del rischio a 10 anni dal 10% al 5%) con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità e, quindi, con un vantaggioso rapporto costi/benefici, allora la polipillola si potrebbe realmente configurare come un prezioso strumento anche in prevenzione primaria oltre che in prevenzione secondaria (14).

A questo riguardo, una analisi post-hoc dello studio PILL ha dimostrato come la riduzione della pressione e della colesterolemia fosse più spiccata in quei soggetti che di base presentavano più elevati valori dei singoli fattori rischio mentre l'occorrenza di effetti indesiderati prescindeva dall'intensità dei fattori di rischio al basale (15).

Nonostante questa influenza dei livelli pressori e colesterolemici di base sulla risposta al trattamento con la polipillola, la riduzione media del rischio cardiovascolare, pari al 48%, è risultata piuttosto omogenea nella popolazione studiata (intervallo di confidenza al 95% compreso

tra 43 e 52) a suggerire che l'effetto protettivo della polipillola possa risultare significativo anche nei soggetti con fattori di rischio solo moderatamente aumentati ma con un rischio cardiovascolare globale aumentato.

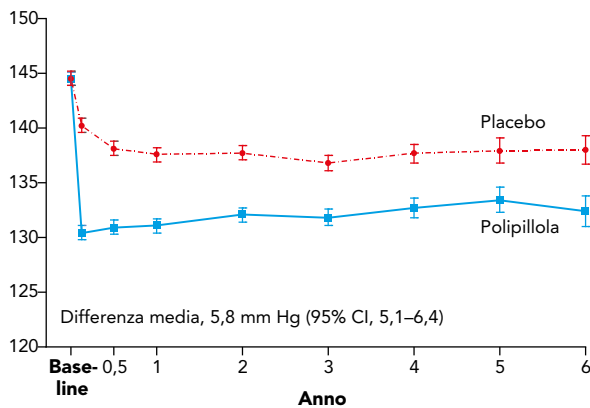
A questo riguardo appaiono meritevoli di menzione i risultati dello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3, che ha arruolato oltre 12 mila pazienti randomizzati a rosuvastatina 10 mg/die, terapia antipertensiva con candesartan 16 mg/die + idroclorotiazide 12.5 mg/die o la combinazione dei due interventi vs placebo. Lo studio ha dimostrato nel corso di un follow-up mediano di 5.6 anni una riduzione del primo outcome co-primario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale del 24% nel gruppo rosuvastatina (16). Il secondo outcome co-primario (composito del primo outcome co-primario + arresto cardiaco rianimato, scompenso cardiaco e necessità di rivascolarizzazione) confermava una tendenza analoga con una riduzione del rischio di eventi del 25%. In una sottoanalisi prespecificata, il trattamento attivo determinava una riduzione significativa del 27% del rischio del secondo outcome co-primario rispetto al placebo nei pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica nel tertile più alto (>143.5 mmHg), contro nessun beneficio nei pazienti con pressione arteriosa sistolica compresa tra 131.6 e 143.5 mmHg (17). Con lo studio HOPE-3 i benefici della politerapia farmacologica in prevenzione primaria sembrano estendersi, dunque, anche ai pazienti a rischio intermedio senza storia di patologia cardiovascolare.

Il ricorso alla polipillola, indicato una volta che sia stata stabilita la necessità d'impiego di ciascuno dei suoi componenti, non deve essere considerato solo in casi isolati ma come parte integrante della strategia per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (18). Non meno interessanti appaiono i risultati del recentissimo The International Polycap Study 3 (TIPS-3) che ha dimostrato una riduzione del 21% dell'outcome primario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus, arresto cardiaco rianimato, scompenso cardiaco o necessità di procedura di rivascolarizzazione nei pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con un elevato score di rischio INTERHEART trattati con una combinazione di simvastatina, atenololo, idroclorotiazide, ramipril ed aspirina (Figura 2) (19).

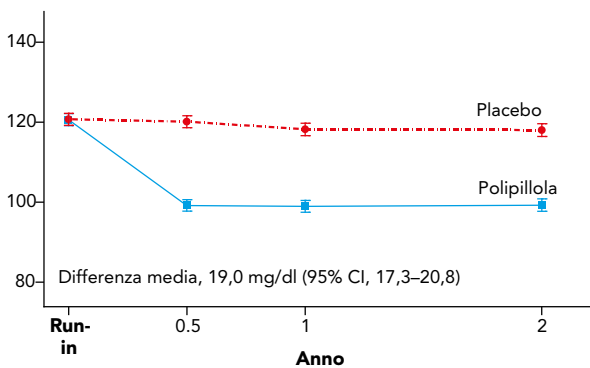
Innanzitutto il ricorso alla polipillola semplifica lo schema terapeutico nel paziente con polifarmacoterapie consentendo, quindi, di superare alcune rilevanti problematiche connesse al politrattamento, quali errori nell'as-

**Effetto del trattamento con una polipillola contenente simvastatina, atenololo, idroclorotiazide, ramipril ed aspirina in pazienti in prevenzione primaria ad elevato rischio cardiovascolare**

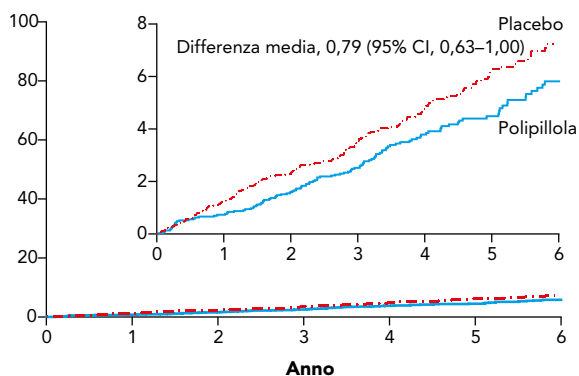
**Pressione sistolica (mmHg)**



**Colesterolo LDL (mg/dL)**



**Outcome primario (incidenza cumulativa %)**



modificata da ref. 19

L'uso diffuso della polipillola consentirebbe di trasferire efficacemente nella pratica clinica le robuste ed incontrovertibili evidenze di efficacia protettiva che numerose classi di farmaci cardiovascolari hanno dimostrato di saper garantire.

sunzione dei farmaci o interazioni farmacologiche indesiderate, criticità soprattutto rilevanti negli anziani, a tutto vantaggio della prevenzione cardiovascolare (20,21). Peraltro, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti considerano la polipillola estremamente conveniente e preferiscono assumere un singolo trattamento piuttosto che tanti trattamenti distinti (22). La polipillola, oltre a fornire al medico un efficace strumento per mettere in atto in modo semplice le indicazioni sempre più stringenti delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare (9,24) consente di estendere efficacemente le strategie di prevenzione cardiovascolare anche nelle realtà socio-economiche meno solide. Un elegante studio di Muñoz et al (23), ad esempio, ha dimostrato l'efficacia della terapia di combinazione con basse dosi di atorvastatina, amlodipina, losartan ed idroclorotiazide nel migliorare significativamente il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti economicamente vulnerabili ad un costo mensile di circa 26 dollari.

Recentemente l'importanza di un uso diffuso della polipillola è stata sottolineata da uno dei più eminenti esperti della prevenzione cardiovascolare, Valentin Fuster in una sua appassionata "call for action" per ridurre l'impatto delle malattie cardiovascolari sulla salute di ampie fasce di popolazione (25). L'uso diffuso della polipillola, infatti, consentirebbe di trasferire efficacemente nella pratica clinica le robuste ed incontrovertibili evidenze di efficacia protettiva che numerose classi di farmaci cardiovascolari (dai beta-bloccanti alle statine, dagli inibitori del sistema renina angiotensina all'aspirina) hanno dimostrato di saper garantire (9,24). La diffusa applicazione di queste evidenze, infatti, risente in misura rilevante da un alto della scarsa propensione del medico ad iniziare o intensificare il trattamento per raggiungere un determinato target terapeutico - atteggiamento comunemente noto con "inerzia terapeutica" - e dall'altro della non ottimale osservanza da parte dei pazienti delle prescrizioni terapeutiche. Quest'ultima, in particolare, rappresenta una delle maggiori criticità nel raggiungimento e nel mantenimento di una protezione cardiovascolare efficace.

Una buona aderenza al trattamento rappresenta, infatti,

Figura 2

il presupposto imprescindibile del successo di ogni strategia terapeutica perché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente. Se si considera che i dati del rapporto sull'uso dei farmaci in Italia del 2019 indicano una aderenza soddisfacente alla terapia antipertensiva ed ipolipidemizzante non superiore al 50%, non sorprende che la scarsa aderenza terapeutica rappresenti un vero e proprio fattore di rischio occulto. La polipillola ha certamente le potenzialità per influenzare favorevolmente sia l'inerzia terapeutica da parte del medico che l'aderenza da parte del paziente. La possibilità di ottenere rapidamente un significativo miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare con l'associazione di più farmaci nella stessa compressa rappresenta, infatti, uno stimolo per il medi-

co a raggiungere i target terapeutici ottimali, evitando quei fenomeni di "cristallizzazione terapeutica" che non di rado si osservano nella pratica clinica.

Nel corso degli ultimi anni alcuni interessanti studi hanno dimostrato in modo convincente come l'uso della polipillola possa aumentare in modo significativo l'aderenza al trattamento sia in confronto ai singoli trattamenti somministrati separatamente (26) che rispetto alla usual care (Tabella 1) (13,27,28,29). Lo studio Use of Multidrug Pill to Reduce Cardiovascular Events (UMPIRE) recentemente pubblicato è stato il primo studio randomizzato disegnato per valutare a lungo termine l'efficacia di una strategia basata sull'uso di associazioni precostituite nel migliorare l'aderenza dei pazienti ai farmaci nella prevenzione cardiovascolare. L'aderenza nel gruppo polipillola era

### Principali trial condotti sulla polipillola

Autore	Trial	Disegno	Partecipanti	Trattamenti	Durata	Outcome
Yusuf, 2009	TIPS 1	Randomizzato, doppio cieco	2053 soggetti senza MCV e con almeno un fattore di rischio CV	Polipillola vs terapie tradizionali	16 settimane	Colesterolo LDL, PAS, frequenza cardiaca, "discontinuation rate"
Malekzadeh, 2010	-	Randomizzato, doppio cieco	475 soggetti senza MCV	Polipillola vs placebo	12 mesi	Effetti su colesterolo LDL, PAS e PAD
Rodgers, 2011	PILL	Randomizzato, doppio cieco	378 soggetti con fattori di rischio CV da almeno 5 anni	Polipillola vs placebo	12 settimane	Tollerabilità del trattamento, colesterolo LDL, PAS
Wald, 2012	-	Randomizzato, doppio cieco, crossover	86 soggetti di età ≥50 anni senza MCV	Polipillola vs placebo	12 settimane	Riduzione del colesterolo LDL e della PAS a 12 settimane
Yusuf, 2012	TIPS-2	Randomizzato, doppio cieco	518 soggetti con MCV o diabete	Polipillola a dose singola o Polipillola a dose doppia + K <sup>+</sup>	8 settimane	Effetti su PAS, frequenza cardiaca, profilo lipidico ematico, K <sup>+</sup> ematico ed urinario, tollerabilità del trattamento
Thom, 2013	UMPIRE	Randomizzato, in aperto	2004 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	24 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Castellano, 2014	FOCUS Fase II	Randomizzato, in aperto	695 soggetti post-IMA	Polipillola vs terapia tradizionale	9 mesi	% di pazienti aderenti
Selak, 2014	IMPACT	Randomizzato, in aperto	513 soggetti ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	Almeno 12 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e pressione sistolica
Lafeber, 2015	TEMPUS	Randomizzato, in aperto, crossover	78 soggetti con MCV	Polipillola al mattino vs Polipillola alla sera vs terapia tradizionale	3-6 settimane per trattamento	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Patel, 2015	Kanyini GAP	Randomizzato, in aperto	623 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	34 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo totale e PAS
Chow, 2017	-	Randomizzato, doppio cieco, crossover	21 soggetti con ipertensione non trattata	Polipillola (quadpill) vs placebo	4 settimane	Effetti sulla PAS nelle 24 ore

CV, cardiovascolare; IMA, infarto miocardico acuto; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

Modificata da Ref 13

Tabella 1

dell'85%, rispetto al 60% nel gruppo standard di cura (30). In una grande revisione sistematica di 76 studi clinici, Claxton et al. (31) hanno rilevato che l'adesione era inversamente proporzionale alla frequenza di dose.

Nel caso dell'ipertensione arteriosa, le combinazioni fisse di farmaci antipertensivi migliorano l'aderenza del 33% rispetto alle terapie di associazione estemporanee (32).

Questo vale anche per l'associazione fissa di tre farmaci (solitamente un bloccante del RAS, un calcio-antagonista e un diuretico) il cui impiego sta aumentando nella pratica clinica quotidiana. Molti casi di ipertensione etichettata come "resistente" o "difficile" in realtà sono espressione di strategie terapeutiche non troppo razionali o di schemi terapeutici eccessivamente articolati che inevitabilmente finiscono per condizionare una riduzione di varia misura dell'aderenza al trattamento. La terapia di associazione rappresenta una opzione terapeutica da tenere sempre in considerazione nella gestione di questi pazienti, soprattutto quando sia necessario ottenere una riduzione pressoria piuttosto consistente.

L'approccio terapeutico basato sull'uso della terapia di combinazione in prevenzione cardiovascolare è attualmente agevolato dalla disponibilità di differenti associazioni precostituite di farmaci a dosaggi differenziati che consentono la personalizzazione dei target in relazione alle specifiche esigenze dei pazienti. La rilevanza pratica della polipillola è stata riconosciuta dalla nostra autorità regolatoria nella riformulazione della nota 13 che specificatamente prevede per la "prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti", che "limitatamente ai pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, ipertensione essenziale e/o malattia coronarica stabile, già stabilmente controllati, in modo adeguato, con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza e in modo estemporaneo, è ammessa la rimborsabilità della combinazione a dose fissa degli stessi principi attivi esclusivamente per i medesimi dosaggi e per il trattamento di dislipidemie già incluse nella Nota 13" (33). Invero, l'attuale disponibilità di formulazioni terapeutiche di combinazione a diversi dosaggi consente al clinico ampie possibilità di personalizzazione del trattamento per adattarlo al meglio ai diversi fenotipi di rischio cardiovascolare di volta in volta prevalenti.

Nonostante questi molteplici benefici che possono derivare dalla polipillola, l'uso di questo moderno approccio terapeutico risulta oggi meno ampio di quanto potreb-

be/dovrebbe essere. Ovviamente la polipillola non può e non deve essere vista come un echamotage del paziente per evitare di dover seguire una condotta di vita virtuosa che preveda la moderazione nell'alimentazione e una attività fisica regolare (34). I vantaggi derivanti da uno stile di vita adeguato, infatti, sono addizionali rispetto a quelli legati al trattamento farmacologico e si potenziano reciprocamente. Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'uso della polypill potrebbe essere un "best buy" come approccio preventivo in ambito cardiovascolare (35).

In conclusione, la prevenzione cardiovascolare rappresenta ancora oggi un obiettivo prioritario di sanità pubblica per frenare la diffusione epidemica delle malattie cardiovascolari. L'approccio con la polipillola ha senza dubbio un grande potenziale di efficacia in prevenzione cardiovascolare e dovrebbe essere considerato una notevole innovazione terapeutica da parte dei medici, dei pazienti e dei sistemi di sanità pubblica in quanto rappresenta un chiaro esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare in cui il concetto di semplificazione terapeutica si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

#### Bibliografia

1. <http://www.who.int/gho/ncd/en/>
2. Rosengren A, Smyth A, Rangarajan S, et al.. Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: the Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2019 Jun;7(6):e748-e760.
3. World Health Organization, Wellcome Trust. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle income countries through communitybased and health service interventions. Geneva, 2002. In [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_MPN\\_CVD\\_2002.01.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf?ua=1)
4. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419.
5. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):290-300.
6. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389(10073):1035-1042.

7. Gradman AH. A quarter-dose quadpill for initial treatment of hypertension. *Lancet*. 2017;389(10073):989-990.
8. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):137-45.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
10. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Supplement E):E11-E16.
11. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):2982-8.
12. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2131-4.
13. Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, et al. Polypill, hypertension and medication adherence: the solution strategy? *Int J Cardiol* 2018;252:181-6.
14. Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation*. 2010 Nov 16;122(20):2078-88.
15. Lafeber M, Webster R, Visseren FLJ, et al. Programme to Improve Life and Longevity (PILL) Collaborative Group. Estimated cardiovascular relative risk reduction from fixed-dose combination pill (polypill) treatment in a wide range of patients with a moderate risk of cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(12):1289-97.
16. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31.
17. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20.
18. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(1):9-17.
19. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):216-228.
20. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:184-9.
21. Laba T, Howard K, Rose J, et al. Patient preferences for a polypill for the prevention of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):528-39.
22. Castellano J, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):613-21.
23. Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, et al. Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19;381(12):1114-1123. doi: 10.1056/NEJMoa1815359. PMID: 31532959; PMCID: PMC6938029.
24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
25. Fuster V, Frances G, Patriciello A, et al. et al. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017;18:10 DOI 10.1186/s40360-016-0102-9.
26. Chobanian AV. Impact of nonadherence to antihypertensive therapy. *Circulation* 2009;120:1558-60.
27. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, et al. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12:239-45.
28. Trimarco V, de Simone G, Izzo R, et al. Persistence and adherence to antihypertensive treatment in relation to initial prescription: diuretics versus other classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2012;30: 1225-32.
29. Perreault S, Dragomir A, Roy L, et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:74-84.
30. Thom S, Poulter N, Field J, et al. UMPIRE Collaborative Group. 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;310:918-29.
31. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 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 Aug 1;37(29):2315-81.
33. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n.238 del 10.10.2019*
34. Castellano J, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):613-21.
35. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010 – Executive summary. 2011.

Bracciale Intelli Wrap  
MISURAZIONE  
**SEMPLICE**  
PER RISULTATI  
**AFFIDABILI**

Così puoi dedicarti  
alle cose  
che ami fare.

## BRACCIALE INTELLI WRAP

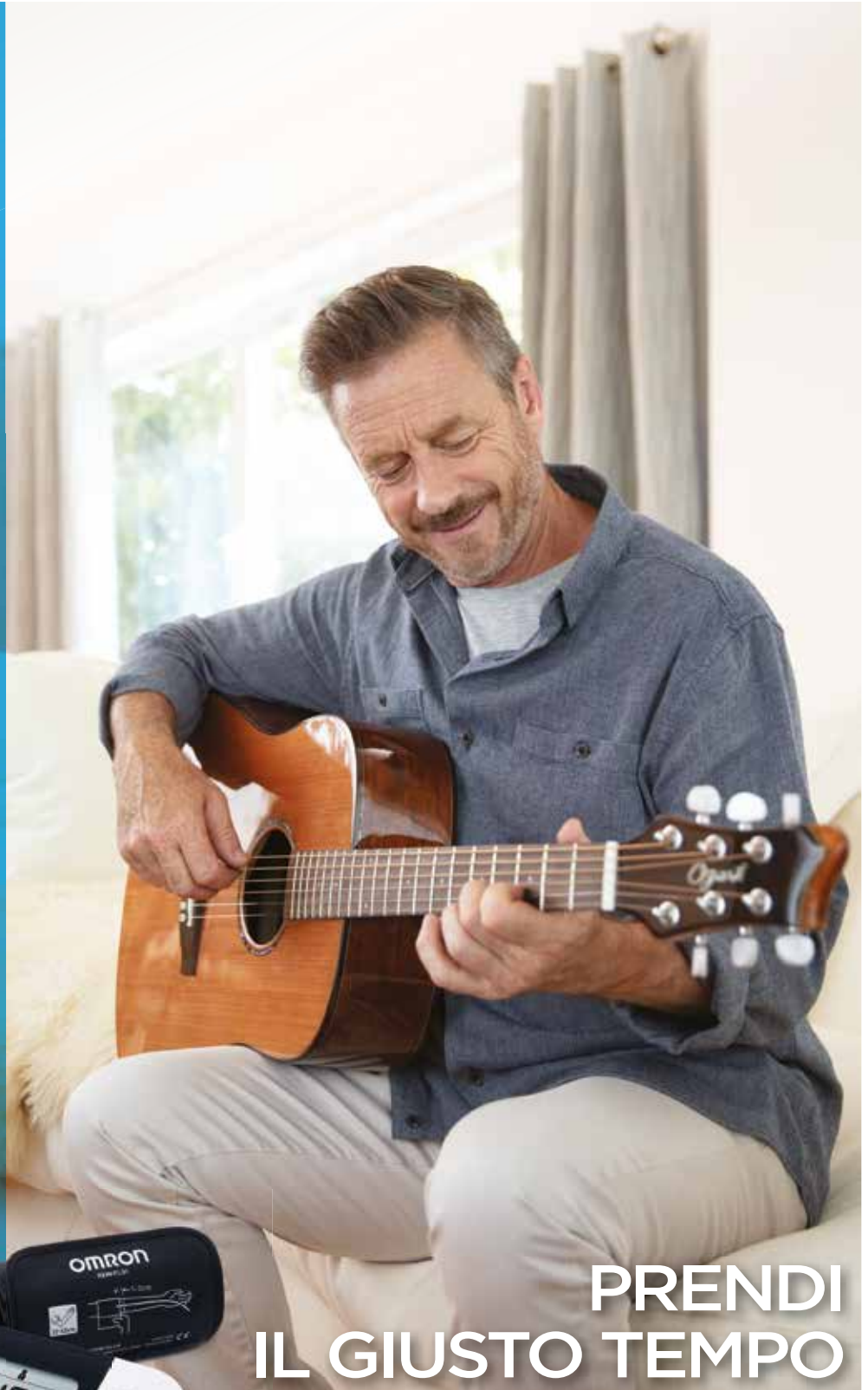
Risultati affidabili in tutte le posizioni intorno al braccio.

## AFib

Indica la possibile fibrillazione atriale e consente di monitorarla quotidianamente.

## OMRON Connect

Misurazioni sempre a portata di mano.



PRENDI  
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO  
CUORE**



## M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



\* Nei misuratori di pressione a domicilio in Europa (EU9), Kantar Health, indagine su cardiologi (2019)

# Farmacia, Integratori alimentari ed automisurazione della pressione. La nutraceutica: concetti generali e legislativi

Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Il nutraceutico è una sostanza di origine naturale con un'azione farmacologica nota sulla salute umana e lavorata farmaceuticamente per essere biodisponibile, attiva, efficace e sicura.

In un periodo storico in cui le innovazioni apportate alla farmaceutica tradizionale sono sempre più rare, specie nel settore della primary care, negli ultimi due decenni ha acquisito crescente rilevanza scientifica (e commerciale) il settore della *nutraceutica*. Il termine "Nutraceutico", un neologismo coniato nel 1989 dal Dr. Stephen De Felice, deriva dalla fusione delle parole "nutriente" e "farmaceutico". Il nutraceutico è quindi una sostanza di origine naturale (vegetale, animale o minerale) con un'azione farmacologica nota sulla salute umana e lavorata farmaceuticamente per essere biodisponibile, attiva, efficace e sicura (1). Ricadono quindi nell'area di studio e di applicazione della nutraceutica i principi attivi stessi, gli integratori alimentari ed erboristici, i preparati a base di piante officinali, gli alimenti funzionali, alcuni alimenti naturalmente ricchi di componenti bioattivi, fino ad arrivare agli alimenti ingegnerizzati (2). La maggior parte dei nutraceutici ha origine vegetale (fitochimici) (3), ad esempio fibre viscosi,  $\beta$ -glucani, proteine di soia, tocotrienoli e fitosteroli/fitostanoli, com-

posti glucosinolati o solforati, terpenoidi, polifenoli. Le loro attività biologiche sono numerose e spesso ben documentate in letteratura (4,5).

Il profilo di sicurezza dei nutraceutici è garantito dalla preselezione degli ingredienti commercializzabili e delle massime dosi impiegabili definite dal Ministero della Salute, rendendoli prodotti assumibili in cronico dalla maggior parte dei clienti/pazienti. La severità delle istituzioni è garanzia di un obiettivo virtuoso: la tutela del singolo cittadino che, per iniziativa personale diretta, o su consiglio del proprio medico, del nutrizionista o del farmacista di fiducia, consuma liberamente prodotti nutraceutici o integratori della propria dieta, per mantenere o raggiungere uno stato di benessere. Il libero accesso a questi prodotti deve essere frutto di un processo accurato di attenta valutazione scientifica.

Per garantire un elevato livello di tutela dei consumatori e facilitare le loro scelte, i prodotti immessi sul mercato devono essere sicuri e adeguatamente etichettati.

La normativa vigente sugli Health Claims relativi ai pro-



In Europa il mercato europeo dei nutraceutici è quantificato in miliardi di Euro, in costante crescita nell'ultimo decennio (anche negli anni della grande crisi economica). In questo quadro protagonista indiscusso è il mercato italiano.

dotti alimentari (inclusi i nutraceutici) (5) nella Comunità Europea (v. capitolo del trattato specificamente dedicato), indica espressamente la necessità di un adeguato supporto scientifico per le indicazioni sulla salute.

La procedura di approvazione è molto complessa, in quanto prevede che le richieste delle aziende vengano raccolte dalle istituzioni nazionali responsabili dei diversi Paesi membri (in Italia il Ministero della Salute) ed inviate alla Commissione Europea (EC) (6). Le decisioni dell'EC sono basate sulle "opinion" di un'Autorità esterna, la European Food Safety Authority (EFSA), che organizza periodicamente riunioni di *panel* di esperti, per stendere opinioni scritte relative a ciascun *Health Claim*, esprimendo un parere favorevole o sfavorevole (7).

Allo stato attuale, sono disponibili pareri su oltre 1000 prodotti, che sono stati trasmessi da EFSA alla Commissione Europea per i provvedimenti di competenza. La maggior parte dei pareri non è stata favorevole, perché la documentazione inviata era insufficiente per supportare la rivendicazione salutistica. Quasi tutti i pareri relativi ai probiotici ed agli integratori erboristici sono stati negativi, come del resto anche oltre il 50% di quelli espressi sugli integratori a base di vitamine e minerali. Attualmente il ricorso all'integrazione alimentare ed agli alimenti funzionali, per il mantenimento della salute e la prevenzione di patologie, è in continua espansione: a fronte di una crescente domanda, l'offerta è aumentata in maniera esponenziale. È la risposta ad una crescente richiesta di salute e della consapevolezza che il farmaco convenzionale nasce e viene sviluppato per la cura della patologia conclamata e non per la gestione di piccoli disturbi quotidiani.

In un contesto dove la popolazione invecchia e si ammalia, e dove le industrie del farmaco hanno più interesse ad investire denaro per lo sviluppo di farmaci di alta specializzazione che farmaci per la primary care, l'attenzione al mondo dei prodotti di origine naturale sta aumentando in modo esponenziale. Quindi oggi ricercatori universitari e aziendali stanno concentrando le loro forze nell'identificazione di nuovi principi attivi

di origine naturale per la prevenzione e gestione dei principali fattori di rischio per malattie cronico-degenerative e malattie allo stadio iniziale. Abbiamo quindi nutraceutici clinicamente testati per la gestione di ipercolesterolemia moderata, pressione normale-alta, disglucemia, prevenzione e trattamento delle infezioni urinarie, disturbi lievi della memoria, del sonno, disturbi funzionali dell'apparato gastroenterico, cefalea, artrosi, etc. L'Italia ha inventato un modello etico e commerciale di sviluppo e lancio di nutraceutici, essendo leader europeo ed uno dei principali leader mondiali per numero di studi clinici su integratore, sviluppo di nuove formule ed export.

### **Il mercato della nutraceutica e come orientarsi fra le proposte**

In Europa il mercato europeo dei nutraceutici è quantificato in miliardi di Euro, in costante crescita nell'ultimo decennio (anche negli anni della grande crisi economica). In questo quadro protagonista indiscusso è il mercato italiano. La fiducia italiana non dipende solo da fenomeni di marketing, ma anche dalla qualità media del prodotto in commercio, dal grado di innovatività e ricerca attiva nel nostro Paese e dalla sua tradizione.

È opportuno infatti, al riguardo, ricordare che il Fondatore, nonché Presidente Emerito della Società Italiana di Nutraceutica, il Professor Cesare R. Sirtori, ha pubblicato un lavoro sulla nutraceutica (quando ancora non si chiamava così) già nel 1977 (8). D'altro lato, è anche atto di stima dovuto nei confronti di alcune grandi aziende farmaceutiche, ma anche di alcune illuminate piccole-medie aziende italiane, di avere investito in biotecnologie finalizzate al miglioramento della biodisponibilità dei nutraceutici ed in ricerca clinica, nonché in costruzione di reti di informazione medico-scientifica professionale ed in eventi formativi di ottima qualità. Il mondo scientifico italiano peraltro ha risposto aprendo alla nutraceutica le porte degli istituti di ricerca e dei congressi societari nazionali in molte aree della medicina.

Ma come orientarsi, come prescrittori, dispensatori, o consumatori, di fronte a 20-30 prodotti contenenti principi attivi simili, variamente associati, che richiamano un'efficacia simile, ma con costi spesso molto diversi tra loro?

La letteratura scientifica è oggi ricchissima di indicazioni circa l'efficacia di numerosissimi nutraceutici nella prevenzione e cura di diverse patologie e disturbi funzionali. Tuttavia spesso esistono fattori che limitano l'applicazione

**Fattori che limitano l'applicazione completa dei dati scientifici disponibili sui nutraceutici più ai prodotti attualmente in commercio**

Impossibilità legislativa di dichiarare l'efficacia testata (se non quando questa sia stata già definita da EFSA)
Dossier farmaco-tossicologici a volte carenti (non richiesti specificamente per legge)
Elevati costi delle materie prime di qualità o delle tecnologie atte a renderle biodisponibili
Necessità dell'industria di differenziarsi rispetto alla concorrenza
Necessità di un profilo di sicurezza massimale (non sempre compatibile con l'impiego di dosaggi pieni di principi attivi)

Tabella 1

cazione dei dati scientifici disponibili alla formulazione di prodotti ideali di alta efficacia. Questi sono riassunti in Tabella 1.

Anche quando i dossier farmaco-tossicologici sono abbastanza completi, in alcuni casi mancano dati fondamentali, in particolare quelli di efficacia e sicurezza dopo impiego prolungato nell'uomo, proprio perché la normativa attuale non prevede per nutraceutici ed integratori l'iter di sviluppo imposto per i farmaci ed articolato nelle fasi pre-cliniche e cliniche (I – IV), con la dimostrazione del meccanismo di azione e con l'ottenimento di risultati di efficacia e tollerabilità, emersi da casistiche controllate. Il nutraceutico, pertanto, è "efficace" perché la sua somministrazione è correlata al raggiungimento di una condizione clinica ottimale ed al suo miglioramento. È la medicina basata sull'evidenza che lo testimonia, nonostante la continua necessità di dati scientifici che siano frutto di studi controllati e pubblicati su riviste mediche accreditate.

In questo peculiare contesto, è inoltre cruciale, per eviden-

ti ragioni, la qualità della materia prima, che per un nutraceutico rappresenta non solo un costo molto impegnativo, ma soprattutto è alla base della sua unicità e della sua differenziazione (come mono-sostanza, o come associazione di nutraceutici), che le esigenze del mercato e la concorrenza industriale richiedono con pressione continua.

Quindi come riconoscere un nutraceutico serio?

Vale il criterio di un approccio culturale simile a quello adottato per i farmaci convenzionali, come riassunto in Tabella 2, sia che si tratti di un nutraceutico mono-componente, sia che si tratti di pluri-componenti, per i quali sarebbe inoltre ottimale anche la dimostrazione reale di un effetto sinergico (9).

Quanto sopra esposto rappresenta il criterio per disporre di una sostanza che effettivamente sia utile per la salute dei cittadini. Divulgarne le proprietà attraverso un'informazione scientifica e seria è compito di tutti coloro che hanno competenze in questo ambito, pur molto diverse: soprattutto gli operatori sanitari, i medici, i nutrizionisti, i farmacisti, ma anche i partner commer-

**Caratteristiche di un nutraceutico commercialmente ed eticamente "serio" (mono- e pluri-componente)**

Letteratura su meccanismo di azione, su dati farmaco-tossicologici e sul controllo di qualità (di tipo farmaceutico)
Indicazione di impiego coerente con il meccanismo farmacologico noto
Dose e durata del trattamento chiaramente specificate
Avvertenze di impiego chiaramente riportate
Tollerabilità e sicurezza

Tabella 2

ciali, con la loro attività promozionale leale, anch'essa utile ad offrire ed orientare le scelte nel *mare magno* dei prodotti sul mercato (10).

### La nutraceutica nell'ottica della farmacia dei servizi

Come tutti quanti ben sapete, la farmacia "di prossimità" (come recentemente definita dai documenti ministeriali) rappresenta il primo avamposto di salute dove l'utente finale cerca aiuto e supporto. I dati Federsalus ci confermano come ancora oggi l'80% degli utilizzatori di nutraceutici chiedono suggerimento (almeno per la prima prescrizione) a farmacisti o medici: l'automedicazione per fortuna è ancora un fenomeno estremamente contenuto in Italia.

Farlo restare un fenomeno contenuto spetta ai professionisti della salute che devono farsi garanti di un consiglio assennato, basato su evidenze scientifiche di qualità ed efficacia. Di sicuro il mercato della nutraceutica è cresciuto durante il periodo della grande crisi economica ed ha continuato trend positivi durante i lockdown correlati alla pandemia del COVID. Sicuramente sono cambiate le esigenze funzionali: in periodi standard cresce maggiormente la richiesta di prodotti finalizzati a prevenzione e gestione di fattori di rischio per malattie cronico degenerative (es.: nutraceutici ipocolesterolemizzanti, condroprotettori, pro-mnesici), mentre durante il lockdown vi è stato il boom di richieste circa integratori modulanti il tono dell'umore ed il sonno, le difese immunitarie, etc. Abilità del farmacista è anche quella di capire prontamente come varia la richiesta del cliente e farsi trovare pronto sia su prodotti consolidati che sulle novità (vere) del mercato.

La farmacia "di prossimità" (come recentemente definita dai documenti ministeriali) rappresenta il primo avamposto di salute dove l'utente finale cerca aiuto e supporto.

### Come si inserisce tutto questo nella così detta farmacia dei servizi? Il caso etico e standard della misurazione pressoria

Scegliamo l'esempio dell'ipertensione arteriosa perché almeno un soggetto adulto su 3 che entra in farmacia è iperteso ed almeno 2 su 3 hanno una pressione subottimale. In più il soggetto con pressione subottimale è facilmente identificabile perché viene a farsi misurare la pressione in farmacia e/o a reperire i suoi farmaci antiipertensivi. Inoltre la pressione normale/alta è associata ad una serie di outcomes di salute estremamente sfavorevoli, pur essendo una condizione apparentemente molto tranquilla (Tabella 3) (11).

**Quadro 1:** paziente tendenzialmente ansioso che si presenta in farmacia per richiedere misurazione della pressione arteriosa. Il paziente, giovane, non fumatore, normopeso mostra una pressione di 138/86 mmHg con una frequenza cardiaca di 84 battiti al minuto, regolari. Nella maggior parte dei casi questo soggetto esce dalla farmacia con una rassicurazione. In realtà, questo è un soggetto che ha uno o più problemi ai quali non è stata data una vera risposta. Infatti questo soggetto potrebbe meritare un elettrocardiogramma con diagnosi in telemedicina, un monitoraggio pressorio delle 24 ore, la vendita di uno sfigmomanometro validato per la

#### Pressione normale-alta come fattore di rischio: i numeri

Aumento del rischio di sviluppare ipertensione a breve termine (2-4 anni) dell'8-20%

Aumento del rischio di sviluppare ipertensione a lungo termine del 4-9%

È necessario trattare 10 adulti con preipertensione con modificazioni importanti dello stile di vita e 5 con farmaci per prevenire un caso di ipertensione incidente

Il rischio di eventi cardiovascolari in adulti di mezza età è dell'1%/anno in soggetti senza diabete o malattia cardiovascolare, mentre del 2-4% in soggetti con una o entrambe le comorbidità

Il rischio viene ridotto dalla terapia antiipertensiva in soggetti diabetici o in prevenzione secondaria, mentre è meno chiaro nei soggetti a rischio minore

modificato da ref 11

Tabella 3

misurazione pressoria a domicilio, eventuali esami del sangue per valutare la presenza contemporanea di altri fattori di rischio (come minimo colesterolo totale, HDL, trigliceridi, LDL, glicemia, ma anche funzionalità renale ed acido urico, per chi abbia la possibilità di misurarli.). Poi si apre lo spazio per il counseling nutraceutico: prodotti singoli o combinati con azione ansiolitica (es.: Magnesio, biancospino, valeriana, melissa, passiflora, etc.), vasodilatatrice diretta (es.: estratti di rapa rossa, L-arginina), drenanti (es.: ortosiphon, ibisco). Se la cliente fosse una signora in post-menopausa è lecito pensare ad una supplementazione con isoflavoni, mentre se è un soggetto sovrappeso-obeso sostanze insulino-sensibilizzanti come il resveratrolo.

**Quadro 2:** La seconda tipologia di cliente è quello che arriva in farmacia con una diagnosi e con una terapia già consolidate, ma che nonostante questo lamenta qualche forma di disagio, di scarsa qualità di vita percepita. Questo cliente/paziente può ottenere supporto da un cross-selling etico che possa per esempio puntare a deficit salini indotti dall'assunzione di diuretici ad alta dose (es.: magnesio), da nutraceutici antiastenici (es.: Coenzi-

ma Q10 ad alta biodisponibilità, L-carnitina, Carnosina, Beta-alanina), antisarcopenici (es.: aminoacidi essenziali), e molto altro. Ovviamente il disagio potrebbe derivare anche da un non controllo della pressione arteriosa, in basso o in alto, più o meno correlato all'assunzione delle terapie farmacologiche assunte, e da qua la necessità di un monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa.

**Quadro 3:** il cliente assume già nutraceutici per ottimizzare la pressione arteriosa e torna spesso per controllarne l'efficacia in farmacia. Occasione buona per proporgli l'acquisto di uno sfigmomanometro per l'automonitoraggio della pressione arteriosa, tanto più convincente quanto più il paziente presenta altri fattori di rischio cardiovascolari deducibili (ad esempio ipercolesterolemia per l'assunzione di nutraceutici e/o farmaci ipocolesterolemizzanti, fumo di sigaretta, sovrappeso/obesità) (Figura 1).

In tutti questi casi l'automisurazione pressoria domiciliare con apparecchi validati dovrebbe essere suggerita, come stressato dalle più recenti linee guida e consensus di esperti (12).

### Casi prototipici di soggetti identificati in farmacia che potrebbero avere un vantaggio dall'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

- Pazienti con altri fattori di rischio noti (familiarità per eventi cardiovascolari, fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, diabete)
- Pazienti che non sono sicuri di avere una pressione perfetta per riscontri occasionali di pressione normale-alta o alta
- Pazienti con sensazioni spiacevoli associate ad assunzione di farmaci antipertensivi
- Pazienti con forte componente emozionale che trovano la pressione elevata sia in farmacia che dal medico
- Pazienti con valori incostanti di pressione al monitoraggio pressorio delle 24 ore e che richiedono diversi adattamenti terapeutici



**Automonitoraggio domiciliare della pressione arteriosa**



Figura 1

## Conclusione

La nutraceutica è e sarà nei prossimi anni un motore portante per la farmacia. Uno dei parametri più facilmente identificabili in farmacia per un cross-selling etico è il riscontro di valori pressori normali-alti, che si prestano sia alla vendita di misuratori validati per l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, sia di eventuali nutraceutici ad azione normalizzante i livelli pressori o attivi su altri fattori di rischio cardiovascolari (es.: dislipidemia).

## Bibliografia

1. Sirtori CR, Arnoldi A. Introduzione. In: Borghi C, Cicero AFG "Nutraceutici ed alimenti funzionali in medicina preventiva". Bononia University Press, Bologna, 2011. Pp. 9-16.
2. Cicero AF. Trattato Italiano di Nutraceutica Clinica. Scripta Manent Ed., Milano, 2017
3. Bidlack WR, Omaye ST, Meskin MS, Topham DKW. Phytochemicals as bioactive agents. CRC press. UK, 2016
4. Woo HD, Kim J. Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-analysis. PLoS One. 2013 Sep 19;8(9):e75604.
5. Cicero AF, De Sando V, Parini A, Borghi C. Polyunsaturated Fatty Acids application in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. Arch Med Sci. 2012;8(5):784-793. doi: 10.5114/aoms.2012.31613.
6. Liuzzo G, Bentley S, Maggi E. Food safety and risk communication. Industrie Alimentari 2001:497-503.
7. van Kleef E, van Trijp HC, Luning P. Functional foods: health claim-food product compatibility and the impact of health claim framing on consumer evaluation. Appetite 2005;44:299-308.
8. Sirtori CR, Agradi E, Conti F, Mantero O, Gatti E. Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinaemia. Lancet. 1977;1(8006):275-7.
9. Cicero AFG, Petrini O, Prasad C. Clinical Studies with Nutraceuticals and How to Carry Them Out. Curr Topics Nutr Res. 2017;15(2):63-66
10. Cicero AFG, Borghi C. Come riconoscere un nutraceutico commerciale "serio": alcuni suggerimenti. In: Borghi C, Cicero AFG "Nutraceutici ed alimenti funzionali in medicina preventiva". Bononia University Press, Bologna, 2011. Pp. 463-466.
11. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. Nat Rev Cardiol. 2015 May;12(5):289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
12. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Agarwal R, Asayama K, Asmar R, Burnier M, De La Sierra A, Giannattasio C, Gosse P, Head G, Hoshida S, Imai Y, Kario K, Li Y, Manios E, Mant J, McManus RJ, Mengden T, Mihailidou AS, Muntner P, Myers M, Niiranen T, Ntineri A, O'Brien E, Octavio JA, Ohkubo T, Omboni S, Padfield P, Palatini P, Pellegrini D, Postel-Vinay N, Ramirez AJ, Sharman JE, Shennan A, Silva E, Topouchian J, Torlasco C, Wang JG, Weber MA, Whelton PK, White WB, Mancia G; Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2021 Jul 15. doi: 10.1097/HJH.0000000000002922.

# Osservatorio Real Life SICOA: Survey Nazionale sulla Fibrillazione Atriale nell'era della pandemia da COVID-19

Francesco De Stefano<sup>1</sup>, Alberto Maria Cappelletti<sup>2</sup>, Laura Dalla Vecchia<sup>3</sup>, Milena Sidiropulos<sup>4</sup>, Luciano Marullo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Cardiologia/UTIC - Ospedale Medico Chirurgico Accreditato "Villa dei Fiori" - Acerra (NA)

<sup>2</sup> Ospedale San Raffaele - Milano

<sup>3</sup> IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Milano

<sup>4</sup> Ospedale Medico Chirurgico Accreditato Villa dei Fiori - Acerra (NA)

<sup>5</sup> Ospedale Pineta Grande - Castel Volturno (CE)

Il progetto Osservatorio Real Life è nato allo scopo di valutare come viene gestita e monitorata la terapia con farmaci anticoagulanti orali di nuova generazione (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs), in considerazione del drammatico cambio di scenario imposto dall'emergenza sanitaria causata dalla pandemia di COVID-19.

## Introduzione

Il progetto Osservatorio Real Life è nato allo scopo di valutare come viene gestita e monitorata la terapia con farmaci anticoagulanti orali di nuova generazione (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs), in considerazione del drammatico cambio di scenario imposto dall'emergenza sanitaria causata dalla pandemia di COVID-19.

Molti Clinici si sono trovati, e si troveranno, a dover rivedere le modalità di prescrizione dei DOACs, e a dover riorganizzare le modalità con le quali monitorare efficacia e sicurezza della terapia in ciascun paziente: come per molte patologie, anche per la fibrillazione atriale (FA), la possibilità di controllare regolarmente i pazienti è significativamente ridotta, sia per il ridimensionamento dei servizi ambulatoriali per il follow-up, che per la scelta da parte di molti pazienti di non re-

carsi nelle strutture sanitarie per timore del contagio. È stata così stilata una survey, che comprendeva domande volte a conoscere se la gestione della FA avesse subito dei cambiamenti in epoca di pandemia, a valutare le modalità di scelta e monitoraggio del profilo di sicurezza/efficacia dei DOAC, ed i rapporti della patologia, così come della terapia anticoagulante, con l'infezione da SARS-CoV2.

Sono stati creati 11 gruppi di medici specialisti sparsi su tutto il territorio Italiano e sono stati organizzati due meeting virtuali. I primi incontri sono avvenuti prima di Luglio 2020 ed i secondi sono avvenuti nell'autunno seguente. La versione finale della survey è composta da 26 domande a risposta multipla ed è stata inviata ai 100 medici specialisti partecipanti, uniformemente distribuiti nel territorio Nazionale.

## RISULTATI DETTAGLIATI

1

### La gestione della fibrillazione atriale nel contesto della pandemia COVID-19 dovrebbe essere diversa dalla gestione di routine

Risposte	%	freq
Sono d'accordo	54,17	52
Non sono d'accordo	32,29	31
Solo la gestione della terapia anticoagulante	12,50	12
Solo la gestione della terapia per il controllo del ritmo	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Questa prima domanda evidenzia già una significativa mancanza di accordo sul tema: poco più della metà dei medici intervistati ritiene che la gestione della FA debba essere differente da quella di routine, ma circa un terzo non ravvede alcuna necessità di modificare il modo in cui vengono gestiti i pazienti.

2

### Come sono stati effettuati i controlli dei pazienti anticoagulati durante l'emergenza COVID-19 per esempio INR per inibitori della vitamina K (Vitamin K inhibitors, VKAs), o la funzione renale per i DOACs?

Risposte	%	freq
I pazienti hanno avuto paura di recarsi ai centri TAO	50,00	48
Non è stato possibile eseguire i controlli nel periodo indicato	33,33	32
Nessuna difficoltà	15,63	15
Molti pazienti hanno abbandonato la terapia	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Questa domanda fa emergere la difficoltà vissuta dai medici nel contesto dell'emergenza sanitaria: infatti, gran parte degli intervistati ha denunciato come sia stato, di fatto, impossibile garantire continuità nell'assistenza dei pazienti affetti da FA. Le principali cause sono legate alla scelta dei pazienti di non rivolgersi agli ambulatori, e dall'impossibilità di garantire il servizio ambulatoriale.

La distribuzione delle risposte date evidenzia il dramma profondo vissuto dai medici del settore nell'emergenza COVID-19 dove, di fatto, solo il 15.63% ha affermato di non aver avuto alcuna difficoltà nell'effettuazione dei controlli contro un 84% di rispondenti che hanno denunciato problemi, di cui un 1% ha visto l'abbandono della terapia da parte dei pazienti.

3

### I nuovi casi di fibrillazione atriale durante la pandemia COVID-19...

Risposte	%	freq
Sono rimasti invariati	42,71	41
Sono aumentati	36,46	35
Sono diminuiti	11,46	11
Non mi sono accorto di nulla	9,38	9
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Un aumento dei nuovi casi di FA durante la pandemia COVID-19 potrebbe essere giustificato così:

- fattori psicologici e di stress del periodo COVID-19 hanno, di fatto, causato maggiore insorgenza di fibrillazione atriale;
- la paura di essere COVID-19 positivi ha spinto pazienti con sintomi di FA a cercare consulto medico, cosa che non avrebbero fatto in tempi non COVID-19 (con conseguente sottostima dell'incidenza di FA in periodi non COVID-19).

Il 12% di rispondenti che hanno invece evidenziato una diminuzione del numero di nuovi casi è in linea con la paura del paziente di visitare ambulatori e/o ospedali: molti hanno deciso di ignorare i sintomi.

4

#### L'epidemia da COVID-19 potrebbe incentivare lo switch da VKA a DOAC, in modo da ridurre gli accessi ai Centri TAO ed evitare il controllo dell'INR?

Risposte	%	freq
I DOAC consentono un controllo periodico molto più facilitato rispetto al trattamento con AVK	55,21	53
Penso sia utile	42,71	41
Non lo farò	1,04	1
Ho avuto grandi difficoltà nel gestire i pazienti in TAO	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

La quasi totalità degli intervistati ritiene che l'epidemia da COVID-19 potrebbe incentivare lo switch da VKA a DOAC.

5

#### Cosa ne pensate della nuova nota ministeriale 97?

Risposte	%	freq
Potrebbe essere utile	68,75	66
Non mi convince	15,63	15
La applico sempre	14,58	14
Lascio che siano altri a fare la prescrizione	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Oltre il 75% degli intervistati è convinto dell'utilità della nota che disciplina la prescrivibilità dei DOAC nei pazienti affetti da FA. Da notare, però, come sia ancora ridotta la percentuale di medici che dichiarano di utilizzarla sistematicamente.

6

#### Quali criticità si riscontrano nella gestione del paziente post COVID-19?

Risposte	%	freq
Tutte le precedenti	80,21	77
Criticità di tipo organizzativo	13,54	13
Criticità legate allo stato psicologico del paziente	4,17	4
Criticità di tipo clinico	2,08	2
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Le criticità sono percepite a più livelli da parte della quasi totalità dei medici intervistati.

7

#### Nel paziente post COVID-19, in trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM), prima di passare ad un DOAC è indispensabile valutare:

Risposte	%	freq
Funzioni renale	100	96
Livello dei trigliceridi	0	0
Abitudine al fumo	0	0
Temperatura corporea	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Tutti i rispondenti hanno indicato la funzione renale come parametro indispensabile da valutare prima di passare ad un DOAC nel paziente post COVID-19, in trattamento con EBPM.



8

**Nel periodo pandemico la riduzione delle prestazioni specialistiche ha avuto delle sostanziali ripercussioni. Quali?**

Risposte	%	freq
Tutte le precedenti	72,92	70
Follow up mai eseguiti	14,58	14
Ritardi nelle diagnosi	11,46	11
Scarsa adesione dei pazienti alle terapie in corso	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Le risposte a questa domanda fanno comprendere come la pandemia ha esercitato un impatto profondamente negativo sulle nuove diagnosi, sulla compliance dei pazienti alla terapia, e, più in generale, sulla qualità del follow up.*

9

**Quanto estensiva ritieni debba essere una strategia di switch da VKA a DOAC in "era COVID-19"?**

Risposte	%	freq
In tutti i pazienti senza controindicazioni assolute	58,33	56
Nella vasta maggioranza di essi	34,38	33
Solo in casi selezionati	7,29	7
Solo in pochissimi casi	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*La quasi totalità delle risposte a questa domanda confermano come la terapia con DOAC sia percepita come attuabile ed auspicabile nella vasta maggioranza dei pazienti affetti da FA.*

10

**Qual è la principale caratteristica del paziente, clinica e/o organizzativa che sia, che maggiormente motiva una strategia di switch da VKA a DOAC?**

Risposte	%	freq
Tutte le precedenti a pari dignità	82,29	79
Maggior profilo di sicurezza	14,58	14
Difficoltà organizzative	1,04	1
Preferenza del paziente	1,04	1
Difficoltà a mantenere INR adeguato	1,04	1
Maneggevolezza in caso di procedure interventistiche	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

11

**Una volta operato lo switch, qual è la motivazione che porta a scegliere un farmaco piuttosto che un altro?**

Risposte	%	freq
Dati clinici di sicurezza	32,29	31
Minor interazioni farmacologiche	31,25	30
Monosomministrazione vs plurisomministrazione quotidiana	19,79	19
Dati clinici di efficacia	16,67	16
Costo del farmaco	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*La risposta che ha ricevuto il numero maggiore di preferenze (32.29%) è stata quella relativa ai dati clinici e di sicurezza, seguita dalle minori interazioni farmacologiche (31.25%).*

12

**Dato per associato un giudizio genericamente positivo sulla nuova nota 97, quale è l'aspetto da massimamente sottolineare/implementare?**

Risposte	%	freq
Adottare strategie di maggior connessione clinico-organizzativa fra ospedale e territorio	48,96	47
Riservare ai MMG solo i rinnovi e non le nuove prescrizioni	23,96	23
Adottare strategie di formazione per i MMG	17,71	17
Limitare l'estensione di prescrivibilità ai soli specialisti extraospedalieri e non ai MMG	8,33	8
Porre adeguata attenzione alle emergenti problematiche medico-legali	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

La risposta che ha ricevuto il maggior numero di preferenze sottolinea come tra i diversi attori della Sanità pubblica venga percepita ancora una distanza da dover colmare, così come in minor parte gli intervistati ritengono da dover disciplinare meglio il ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG).

13

**L'analisi di budget impact ha dimostrato che l'utilizzo di edoxaban su pazienti > 65 anni e affetti da fibrillazione atriale non valvolare può generare:**

Risposte	%	freq
Una riduzione di spesa sanitaria sia per il trattamento che per la gestione dei sanguinamenti	97,92	94
Nessun risparmio per il SSN	2,08	2
Risparmio solo legato al costo del farmaco	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Il 98% dei rispondenti sa che edoxaban è in grado di influire positivamente sulla riduzione della spesa sanitaria.

14

**La prescrizione di un DOAC è vincolata al rispetto delle indicazioni AIFA. Ti sembra preferibile prescrivere il dosaggio di un DOAC sulla base della filtrazione glomerulare piuttosto che dell'età?**

Risposte	%	freq
Mi affido alle indicazioni emerse dagli studi di registrazione	53,13	51
Ritengo che la filtrazione glomerulare sia il dato più rispettoso della fisiologia del singolo paziente	46,88	45
Penso che si possa scegliere indifferentemente filtrazione glomerulare o età	0	0
La filtrazione glomerulare può portare a decisioni scorrette	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Gli intervistati si distribuiscono in maniera quasi equilibrata tra chi valuta tutte le indicazioni emerse dagli studi di registrazione, e chi valuta la filtrazione glomerulare come il parametro principale.

15

**Nella prescrizione in un DOAC privilegi l'efficacia o la sicurezza?**

Risposte	%	freq
Ritengo che debba essere fatto un bilancio tra efficacia e sicurezza, in funzione del rischio trombotico e di quello emorragico del singolo paziente	90,63	87
Privilegio l'efficacia	2,08	2
Privilegio la sicurezza	6,25	6
Non valuto questo aspetto perché ritendo che tutti i NAO a disposizione abbiano parametri simili di efficacia e sicurezza	1,04	1
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Il 91% dei rispondenti ritiene che debba essere fatto un bilancio tra efficacia e sicurezza, in funzione del rischio trombotico e di quello emorragico del singolo paziente.

16

### La disponibilità di un antidoto specifico ti ha aiutato nella prescrizione di un NAO?

Risposte	%	freq
Si, in casi selezionati	55,21	53
Mai, perché la necessità di somministrare un antidoto è evenienza remota	23,96	23
Molto raramente, in genere perché l'attività lavorativa esponeva il paziente a rischio di trauma	15,63	15
Si, sempre	5,21	5
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Il 55% ha dichiarato che la disponibilità di un antidoto è stata utile nella prescrizione per alcuni casi selezionati, mentre il 24% ritiene che la necessità di somministrare l'antidoto sia remota.*

17

### Nella tua esperienza di prescrittore DOAC, quali sono le condizioni che sono state correlate a maggiori effetti indesiderati di trombosi ed emorragia?

Risposte	%	freq
Non avere implementato un punto informativo (telefono, email, SMS, segreteria telefonica) cui il paziente si potesse rivolgere per dubbi e chiarimenti	44,79	43
Non avere sufficientemente istruito il paziente sui rischi e sui benefici del farmaco	37,50	36
Non avere inviato al medico di base un promemoria sul farmaco	10,42	10
Non avere consegnato al paziente un promemoria sul farmaco	7,29	7
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Tutte le risposte date evidenziano in maniera generale come i rischi di eventi trombotici o emorragici risiedano in problemi di mancata o insufficiente informazione, al paziente stesso o al medico di base. In maniera significativa, la maggior parte degli intervistati punta l'attenzione sulla carenza di mezzi concreti di comunicazione delle informazioni al paziente, anche a distanza.*

18

### La pandemia da COVID-19 e le conseguenti disposizioni organizzative, hanno determinato un impatto sulla pratica clinica nel tuo centro per la gestione della FA in PS?

Risposte	%	freq
Abbiamo riscontrato maggiori difficoltà nel programmare le visite di follow up per i pazienti con FA in PS a causa della chiusura degli ambulatori specialistici	44,79	43
Abbiamo registrato una riduzione del numero di pazienti che accedevano in PS per l'FA	38,54	37
Si, è diventato molto più complesso eseguire un ecocardiogramma transesofageo per cui più spesso è stata privilegiata una strategia di controllo delle frequenza e cardioversione dilazionata nei pazienti con accesso in PS per FA	22,92	22
No, non è cambiato nulla	11,46	11
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Quasi la metà degli intervistati riferisce come sia stato impossibile gestire il follow up a causa della chiusura degli ambulatori, anche nei pazienti con prima diagnosi di FA che accedevano in Pronto Soccorso. Parallelamente, una porzione significativa degli intervistati ha evidenziato come lo stesso accesso in PS del paziente con FA si sia ridotto in epoca pandemica.*

19

**La pandemia da COVID-19 e le conseguenti disposizioni organizzative, hanno determinato un impatto sulla pratica clinica nel tuo centro per la gestione della FA alla gestione ambulatoriale sul territorio**

Risposte	%	freq
essendo stato chiuso l'ambulatorio abbiamo iniziato a prescrivere e rinnovare i piani terapeutici dei DOAC per via telematica tramite servizio di telemedicina	50,00	48
No, non è cambiato nulla	25,00	24
essendo stato chiuso l'ambulatorio aritmologico dedicato non abbiamo potuto programmare le visite di follow up per i pazienti sottoposti a cardioversione in reparto, rimandandoli sul territorio	19,79	19
si, è stato chiuso il day hospital e non abbiamo potuto smaltire la lista delle cardioversioni elettriche elettive	18,75	18
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Nel complesso, il 75% dei rispondenti ha sperimentato problemi, limitazioni o chiusure.*

20

**La pandemia da Covid-19 e le conseguenti disposizioni organizzative, hanno determinato un impatto sull'accesso alle cure al paziente elettivo?**

Risposte	%	freq
Si, abbiamo continuato a ricoverare i pazienti elettivi ma con molte difficoltà a causa della necessità di fargli eseguire i tamponi prima del ricovero e dei ritardi nell'ottenere le risposte degli stessi	42,71	41
Si, l'elezione è stata di fatto bloccata	37,50	36
Si, in quanto a causa della difficoltà a far eseguire i tamponi ai pazienti elettivi e dell'assenza di percorsi differenziati, abbiamo dovuto inviare i casi più urgenti in PS	12,50	12
Non abbiamo avuto problemi in quanto i percorsi differenziati previsti hanno funzionato perfettamente	7,29	7
No, non è cambiato nulla	4,17	4
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Durante la pandemia, 9 specialisti su 10 testimoniano significative difficoltà nel ricoverare pazienti in elezione, che ha subito quindi una riduzione importante degli accessi. I casi più urgenti sono stati addirittura "dirottati" in PS per garantire la continuità delle cure necessarie.*

21

**Ritenete che la pandemia abbia determinato come "effetto collaterale" un ritardo nella diagnosi e nella terapia per molti pazienti?**

Risposte	%	freq
Si, la paura dei pazienti di contagiarsi in ospedale ha determinato una significativa riduzione degli accessi in PS anche per malati con patologie gravi	50,00	48
Si, la paura dei pazienti di contagiarsi in ospedale ha determinato una significativa riduzione degli accessi in PS ma solo per quadri clinici meno gravi	30,21	29
Si, ma solo nella prima ondata in primavera, nella seconda fase dell'epidemia, quella autunnale, l'accesso dei pazienti in PS è addirittura aumentato ma con quadri clinici più gravi ed uno stato di malattia più avanzato a causa del ritardo nell'accesso alle cure	26,04	25
Non abbiamo registrato nulla di diverso da sempre	0	0
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

*Tutti i rispondenti hanno sperimentato un ritardo nella diagnosi e nella terapia per molti pazienti. Il 50% dei rispondenti ha indicato che la riduzione degli accessi al PS è da ricondursi alla paura dei pazienti di contagiarsi e che questa tendenza si è vista anche in malati con patologie gravi.*

22

### Il tuo centro a causa della pandemia da COVID-19 ha implementato il numero di pazienti in telemedicina? E se sì in che percentuale?

Risposte	%	freq
Si, tra il 10 e il 50%	37,50	36
No, non è cambiato nulla	36,46	35
Si, ma meno del 10%	21,88	21
Si più del 50%	5,21	5
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

I servizi di telemedicina sono stati implementati in più della metà dei casi dei Clinici intervistati, ma in misura molto variabile per quanto riguarda il numero effettivo dei pazienti che ne hanno fatto concretamente utilizzo. In circa 3 casi su 10, i servizi di telemedicina non sono stati implementati.

23

### Cosa è cambiato nel tuo centro riguardo la prescrizione dei DOAC durante la pandemia?

Risposte	%	freq
Nulla, proseguiamo come sempre	42,71	41
Essendo stati chiusi gli ambulatori, abbiamo avviato la prescrizione per via telematica mediante televisite, come da documento regionale sulle linee di indirizzo in telemedicina	42,71	41
Abbiamo inviato un numero significativo di pazienti ai medici di famiglia per la prescrizione tramite la nota 97	16,67	16
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Una minima parte dei rispondenti afferma di aver inviato un numero significativo di pazienti ai medici di famiglia (16.67%), mentre i restanti si dividono equamente in chi ha avviato la prescrizione per via telematica (42.71%) ed in chi non ha subito cambiamenti di alcun genere e ha proseguito come sempre (42.71%).

24

### La Telemedicina dovrebbe essere maggiormente implementata come teleconsulto e televisita per la gestione del paziente con patologie croniche CV?

Risposte	%	freq
Si, per teleconsulto e televisita	41,67	40
Si, solo però per il teleconsulto	35,42	34
No, preferisco la visita in presenza	16,67	16
No, il paziente preferisce la visita in presenza	6,25	6
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

Globalmente il "Si" è stato scelto dal 77% dei rispondenti. Nel fronte del "No" c'è chi indica la sua preferenza per visitare in presenza (16.6%) e chi ha pazienti che preferiscono la visita in presenza (6.25%).

25

### Il paziente con FANV deve essere anticoagulato con dosaggi appropriati del DOAC da Scheda tecnica?

Risposte	%	freq
Si, sempre	85,42	82
No, dipende dalla fragilità del paziente	6,25	6
Non sempre, mi attengo dati dei Trial	6,25	6
No, al paziente anziano dò il dosaggio ridotto	2,08	2
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

La maggior parte dei rispondenti (85.4%) ha scelto la risposta "Si, sempre". Una piccola parte dei rispondenti (14.58%) ha invece evidenziato delle particolarità per i pazienti fragili (6.25%) e per gli anziani (2%).

26

### Qual è la percentuale di incidenza di FA di prima insorgenza in pz con infezione da COVID-19?

Risposte	%	freq
Non ci sono ancora dati	53,13	51
10%	30,21	29
5%	16,67	16
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>96</b>

La maggior parte dei rispondenti ha evidenziato l'assenza di dati sull'incidenza di FA in pazienti positivi al COVID-19.

### Conclusioni

Dalle risposte che il gruppo di medici specialisti ha dato ai quesiti della survey, emerge prima di tutto quanto sia stato decisivo l'impatto che la pandemia da COVID-19 ha esercitato sulla gestione dei pazienti affetti da FA, e sulla qualità dei servizi che potevano essere offerti. Questo scenario, così profondamente diverso da quello nel quale si era agito fino a pochi anni fa, ha imposto a quasi tutti i medici intervistati un cambiamento nell'approccio terapeutico e di follow up dei pazienti: gli ambulatori hanno subito chiusure in tutto il territorio Nazionale, i pazienti hanno smesso di recarsi presso gli Ospedali nel timore del contagio; si è osservato un calo delle visite di follow up, ma anche un apparente riduzione dell'incidenza di nuove diagnosi di FA, inevitabilmente dovute al fatto che gli stessi pazienti non si rivolgevano ai servizi ospedalieri. Nel migliore dei casi, si è cercato di fronteggiare queste limitazioni implementando i servizi di telemedicina, con risposte però molto variabili in termini di numero di pazienti che effettivamente ne usufruivano.

Nel contesto dell'emergenza sanitaria causata dal COVID-19, i medici intervistati ritengono che la gestione della FA debba essere differente rispetto all'epoca pre-pandemica, in diversi modi:

- è da incentivare, quando possibile, il passaggio dalla terapia con VKA a DOAC, anche indipendentemente dal TTR, questo soprattutto per la necessità di molti meno controlli di follow up per i pazienti trattati con DOAC;
- molti di questi controlli di follow up può essere attuato anche mediante servizi di telemedicina, ed, in minor misura, anche coinvolgendo i MMG nella gestione dei

pazienti trattati con DOAC;

- è riconosciuto dalla quasi totalità del campione intervistato come l'edoxaban permette una razionalizzazione della spesa sanitaria, per il suo impatto positivo sulla riduzione dei costi della terapia;
- è essenziale mantenere un canale informativo efficace, dato che per la gran parte del campione intervistato, molti dei casi di eventi avversi (trombotici ed emorragici) nascono da scarsa comunicazione e/o scarsa formazione del paziente riguardo alla terapia che sta assumendo;
- non vi è ancora sufficiente conoscenza scientifica riguardo il nuovo scenario del COVID-19, ed, in particolare, il rapporto con l'incidenza di FA e se sottoporre anche i pazienti asintomatici a profilassi antitrombotica.

Gli specialisti che hanno risposto alle domande della survey sono sostanzialmente d'accordo sulla necessità di avere una gestione diversa della FA nel contesto della pandemia COVID-19, e di incentivare il passaggio da VKA a DOAC se possibile, nel rispetto della sicurezza del paziente. Vi è grande accordo nel favorire un bilancio fra efficacia e sicurezza, in funzione del rischio trombotico e di quello emorragico del singolo paziente. La Nota 97 che viene vista come potenzialmente utile, a condizione di sviluppare la connessione clinico-organizzativa fra ospedale e territorio e di definire con precisione il ruolo ricoperto dai MMG.

Molti auspicano che le nuove tecnologie applicate alla telemedicina potranno finalmente entrare nella routine dell'ambulatorio e dell'ospedale, riducendo notevolmente i tempi di attesa e semplificando di molto il lavoro dei clinici e la vita dei pazienti.

# Gli inibitori GLP-1RAs e SGLT2 riducono il rischio di decesso e disordini cardiovascolari: dati da uno studio real-world in Italia

a cura della Redazione

Commento a: Baviera M, Genovese S, Lepore V, Colacioppo P, Robusto F, Tettamanti M, D'Ettoe A, Avanzini F, Fortino I, Nicolucci A, Roncaglioni MC, Giorgino F. Lower risk of death and cardiovascular events in patients with diabetes initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A real-world study in two Italian cohorts. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jul;23(7):1484-1495. doi: 10.1111/dom.14361.

Fino a poco tempo fa la terapia antiiperglicemica non si era dimostrata risolutiva nel diminuire gli eventi macrovascolari legati al diabete di tipo 2 e si riteneva perfino che alcuni farmaci potessero indurre danni cardiovascolari o aumentare la mortalità

## Introduzione

È noto come i pazienti con diabete presentino un più alto rischio di sviluppare malattie aterosclerotiche vascolari, scompenso cardiaco e malattie renali (1-3). Fino a poco tempo fa la terapia antiiperglicemica non si era dimostrata risolutiva nel diminuire gli eventi macrovascolari legati al diabete di tipo 2 e si riteneva perfino che alcuni farmaci potessero indurre danni cardiovascolari o aumentare la mortalità (4). Dati in letteratura hanno dimostrato l'efficacia di nuovi farmaci antiiperglicemici (antihyperglycaemic agents, AHAs) come gli antagonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) e gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2). Questi farmaci sono attualmente raccomandati come terapia per la gestione di pazienti con malattie cardiovascolari o che ne sono ad alto rischio, con malattie

renali, e con scompenso cardiaco come terapia per il controllo della glicemia (5,6). Gli inibitori degli SGLT2 (SGLT2i) si sono dimostrati efficaci nel diminuire il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e di decessi, mentre i GLP-1RAs sono associati ad una riduzione dell'incidenza di ictus e di eventi aterosclerotici (7-9). La maggior parte degli studi si sono concentrati sulla valutazione degli SGLT2i rispetto agli altri farmaci AHAs, mentre l'efficacia dei GLP-1RAs è stata valutata in un numero minore di studi (10,11). Per sopperire a questa mancanza e per ottenere dati in real-life sulla sicurezza della somministrazione degli SGLT2i, dimostrata prevalentemente in trial clinici randomizzati, lo studio qui descritto ha utilizzato dati provenienti dai database amministrativi sanitari di Lombardia e Puglia, due tra le regioni italiane più densamente popolate.

Lo studio, osservazionale, è stato condotto utilizzando dati sanitari di pazienti con diabete di tipo 2 con età pari o maggiore a 50 anni definiti come "first-time users" per la terapia con AHAs tra gennaio 2010 e dicembre 2018. I dati derivanti da Lombardia e Puglia sono stati successivamente suddivisi in due gruppi a seconda del farmaco che era stato somministrato ai

pazienti: SGLT2 con 11683 pazienti e GLP-1RAs con 18719 pazienti per la Lombardia, e SGLT2 con 6046 pazienti e GLP-1RAs con 9772 pazienti per la Puglia. I dati sono stati analizzati e comparati ai dati derivanti dalla somministrazione di altri agenti anti iperglicemizzanti, tra cui metformina e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). I pazienti "first-time users"

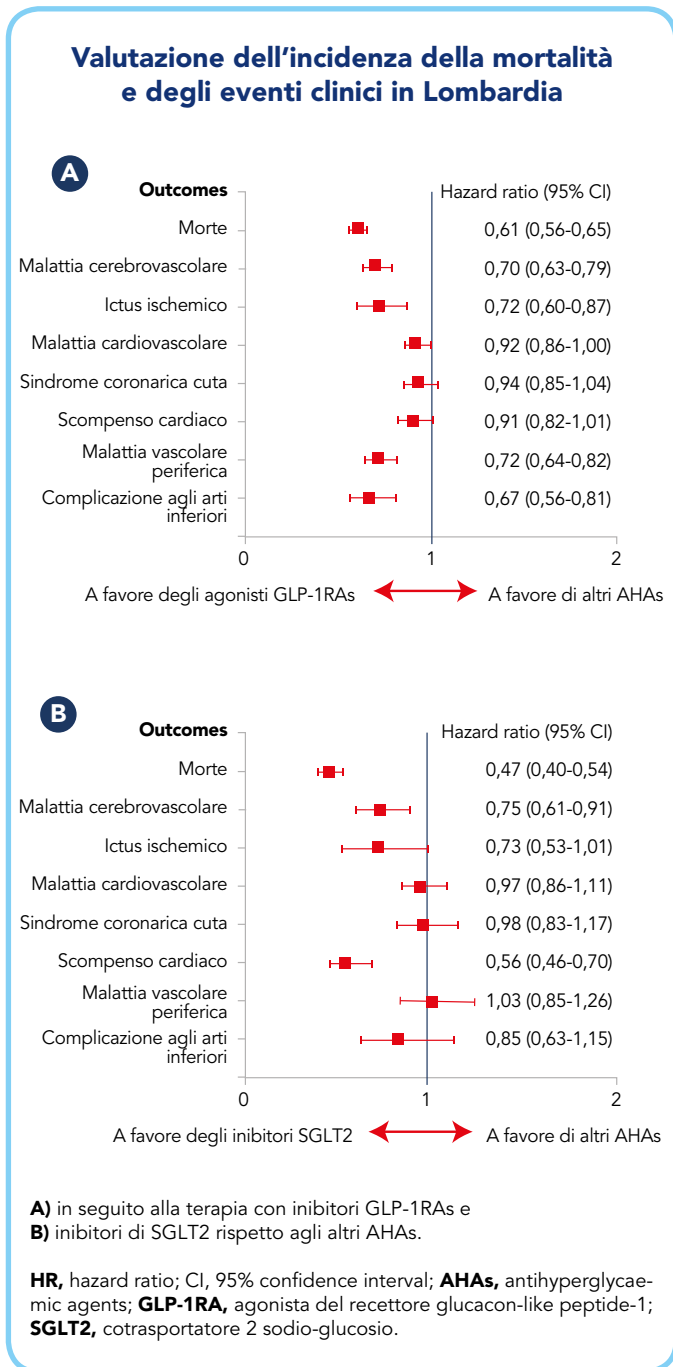


Figura 1

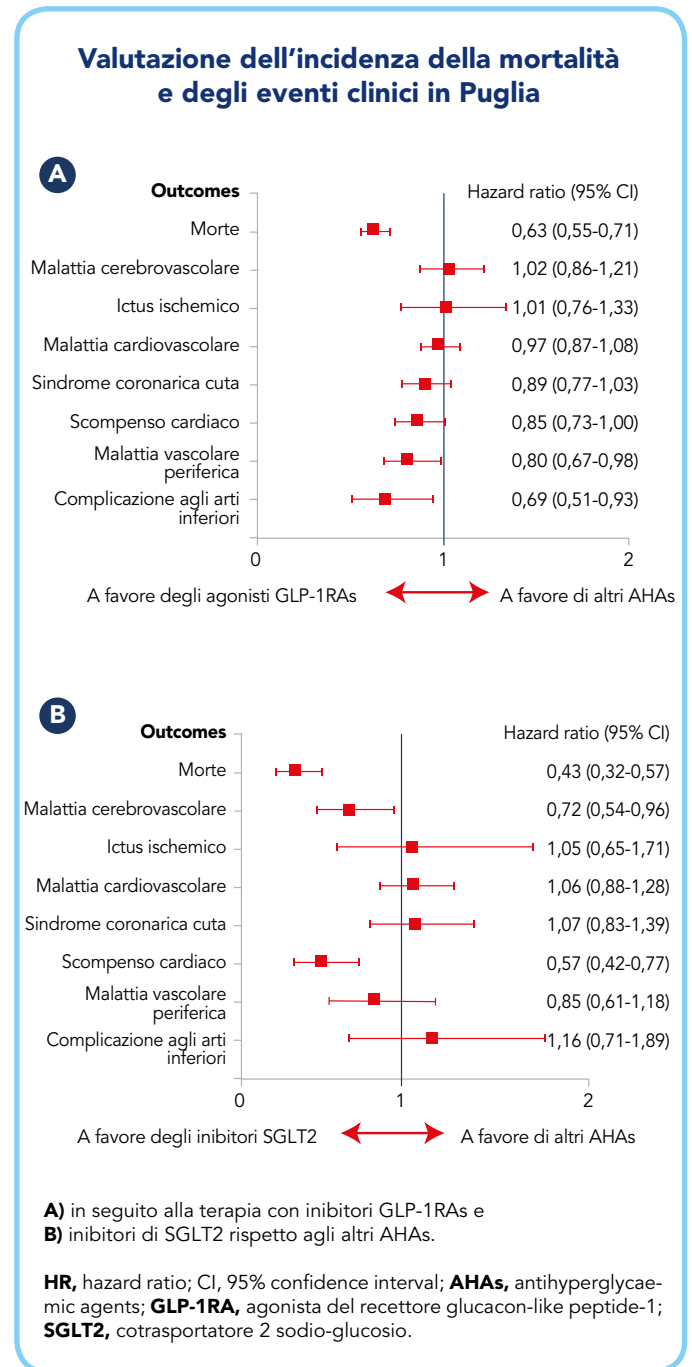


Figura 2



erano definiti come coloro che avevano aggiunto alla terapia in atto un AHA, oppure che iniziavano la terapia con un AHA senza averne mai assunti in precedenza o sostituivano un AHA precedentemente presente in terapia con uno nuovo.

Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari, ricovero ospedaliero, morte, ed eventi avversi gravi, come amputazione, coma diabetico, ipoglicemia grave e insufficienza cardiaca. La percentuale di eventi verificatisi in ciascun gruppo è stata calcolata come rapporto tra il numero di eventi incidenti diviso per il numero totale di persone a rischio.

### Risultati

I dati provenienti dalla coorte della Lombardia mostravano una diminuzione della mortalità (HR 0,61, 95% CI 0,56-0,65), dell'incidenza di malattia cerebrovascolare (HR 0,70, 95% CI 0,63-0,79), di ictus ischemico (HR 0,72, 95% CI 0,60-0,87), di malattia vascolare periferica (HR 0,72, 95% CI 0,64-0,82), di complicazioni a carico degli arti inferiori (HR 0,67, 95% CI 0,56-0,81) (Figura 1A) nei pazienti in terapia con GLP-1Ras rispetto al gruppo che assumeva altri AHAs.

La terapia con SGLT2i risultava associata ad una ancora più evidente riduzione della mortalità (HR 0,47, 95% CI 0,40-0,54), nonché di malattie cerebrovascolari (HR 0,75, 95% CI 0,61-0,91), e di scompenso cardiaco (HR 0,56, 95% CI 0,46-0,70) (Figura 1B).

L'analisi dei dati clinici provenienti dalla Puglia rifletteva l'andamento riscontrato in Lombardia in seguito alla terapia con GLP-1RAs. Infatti, è stata osservata la riduzione della mortalità (HR 0,63, 95% CI 0,55-0,71), di disturbi vascolari periferici (HR 0,80, 95% CI 0,67-0,98), di complicazioni a livello degli arti inferiori (HR 0,69, 95% CI 0,51-0,93) rispetto al gruppo di riferimento in terapia con altri AHAs (Figura 2A). Anche nei pazienti che in terapia con SGLT2i si riscontrava una diminuzione della mortalità (HR 0,43, 95% CI 0,32-0,57), di malattie cerebrovascolari (HR 0,72, 95% CI 0,54-0,96), e di scompenso cardiaco (HR 0,57, 95% CI 0,42-0,77) (Figura 2B). Da notare che in entrambe le regioni non sono stati osservati gravi effetti collaterali dovuti all'assunzione degli inibitori GLP-1RAs e SGLT2. Tuttavia, l'incidenza di questi eventi era leggermente più bassa in chi assumeva inibitori SGLT2 rispetto a GLP-1RAs e agli altri AHAs (Tabella 1).

Considerando i dati presentati, l'assunzione degli GLP-1RAs e SGLT2i in entrambe le regioni considerate è associata a diminuzione della mortalità e dell'incidenza di eventi vascolari, similmente a quanto riportato dai dati presenti in letteratura. Tuttavia, lo studio non è privo di limitazioni. Anzitutto, l'analisi è stata effettuata con dati amministrativi in cui è impossibile distinguere tra pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, sebbene sia stato stimato che il 95% della coorte fosse composta da pazienti con diabete di tipo 2 (12). Inoltre, non è stato

### Frequenza degli effetti collaterali avversi nelle popolazioni di Lombardia e Puglia sottoposte allo studio

Events	Lombardia, n (%)				Puglia, n (%)			
	GLP-1RAs <sup>a</sup> (N = 18 716)	Altri AHAs (N = 18 716)	Inibitori SGLT2 <sup>b</sup> (N = 11 683)	Altri AHAs (N = 11 683)	GLP-1RA <sup>a</sup> (N = 9772)	Altri AHAs (N = 9772)	Inibitori SGLT2 <sup>b</sup> (N = 6046)	Altri AHAs (N = 6046)
Hypoglycaemia	22 (0.12)	20 (0.11)	2 (0.02)	11 (0.09)	8 (0.08)	10 (0.10)	1 (0.02)	4 (0.07)
Ketoacidosis	8 (0.04)	12 (0.06)	5 (0.04)	3 (0.03)	14 (0.14)	14 (0.14)	1 (0.02)	1 (0.02)
Diabetic coma	6 (0.03)	11 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)	2 (0.02)	6 (0.06)	0	0
Amputations	121 (0.65)	208 (1.11)	54 (0.46)	63 (0.54)	44 (0.45)	69 (0.71)	15 (0.25)	24 (0.40)
Acute renal failure	17 (0.09)	10 (0.05)	2 (0.02)	2 (0.02)	14 (0.14)	16 (0.16)	4 (0.07)	6 (0.10)
Syncope	91 (0.49)	99 (0.53)	27 (0.23)	29 (0.25)	28 (0.29)	57 (0.58)	6 (0.10)	17 (0.28)
Fractures	462 (2.47)	517 (2.76)	150 (1.28)	176 (1.51)	224 (2.29)	249 (2.55)	44 (0.73)	78 (1.29)

**A)** Dati raccolti dal 2010 al 2018 per gli inibitori GLP-1RA e altri AHAs

**B)** dati raccolti dal 2015 al 2018 per gli inibitori SGLT2

**AHAs**, antihyperglycaemic agents; **GLP-1RA**, agonista del recettore glucagon-like peptide-1; **SGLT2**, cotrasportatore 2 sodio-glucosio.

Tabella 1

possibile ottenere dati relativi ai pazienti quali test clinici effettuati in laboratorio o il loro stato socio-economico che meriterebbero di essere considerati in questo tipo di analisi.

Nonostante ciò, i risultati presentati suggeriscono che farmaci GLP-RAs e SGLT2i dovrebbero essere considerati preferenzialmente rispetto ad altre terapie ipoglicemizzanti in una popolazione più ampia di pazienti con diabete di tipo 2 e non solo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

#### Bibliografia

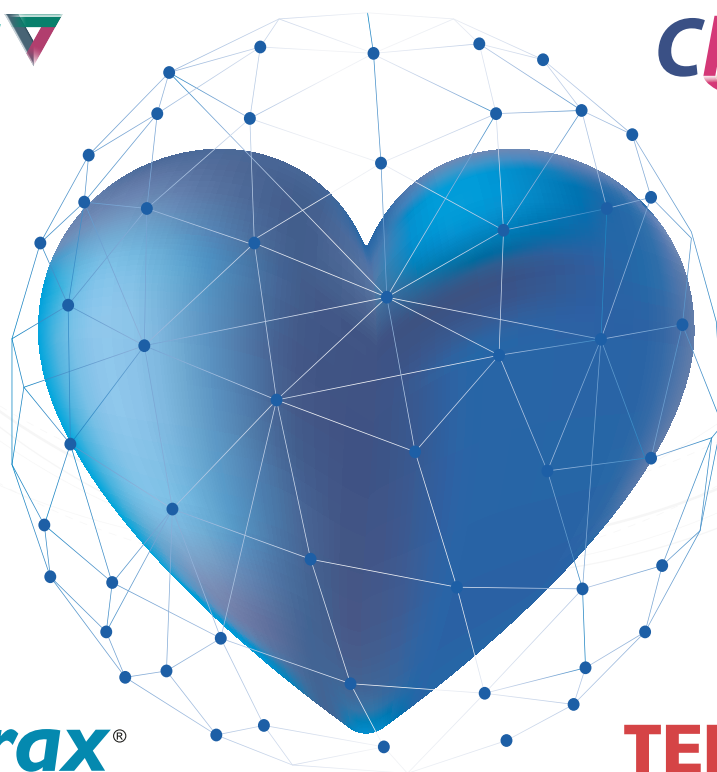
1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
2. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail*. 2016;4(12):911-919. doi:10.1016/j.jchf.2016.08.001
3. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127-1133. doi:10.1056/NEJM199910073411506
4. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):938-953. doi:10.1111/dom.12116
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
7. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-113. doi:10.1016/S2213-8587(17)30412-6
8. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:118-128. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.027
9. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2\_suppl):73-80. doi:10.1177/2047487319880040
10. Patorno E, Everett BM, Goldfine AB, et al. Comparative cardiovascular safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus other antidiabetic drugs in routine care: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):755-765. doi:10.1111/dom.12665
11. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Better cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):74. doi:10.1186/s12933-020-01049-w
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42. doi:10.2337/diacare.28.suppl\_1.s37



# INSIEME PER MIGLIORARE L'ADERENZA

**TRIPLIAM**   
perindopril / indapamide / amlodipina

**Cholecomb** <sup>rosuvastatina/ezetimibe</sup>  

**COVERLAM**   
perindopril / amlodipina

**COSYREL**®  
Bisoprololo fumarato | Perindopril arginina

**Preterax**®  
perindopril arginina / indapamide

**TERAXANS**   
PERINDOPRIL / INDAPAMIDE

**TRIVERAM**®  
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

Depositato in AIFA in data 19/07/2021 - Cod. Az. M-CHOLE-IT-00046

REGIME DI FORNITURA. Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR), Classe A. TRIVERAM e CHOLECOMB con Nota 13.

PREZZO AL PUBBLICO. TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg: € 13,98 - TRIVERAM 20 mg/10mg/10mg: € 15,20 - TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg: € 15,20 • TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/5 mg: € 13,36 - TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/10 mg: € 13,36 - TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/5 mg: € 13,03 - TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/10 mg: € 13,84 • COSYREL 5 mg/5 mg: € 10,48 - COSYREL 5 mg/10 mg: € 10,48 - COSYREL 10 mg/5 mg: € 10,89 - COSYREL 10 mg/10 mg: € 10,89 • COVERLAM 5 mg/5 mg: € 15,15 - COVERLAM 5 mg/10 mg: € 15,15 - COVERLAM 10 mg/5 mg: € 15,70 - COVERLAM 10 mg/10 mg: € 17,41 • CHOLECOMB 5 mg/10 mg: € 16,04 - CHOLECOMB 10 mg/10 mg: € 18,14 - CHOLECOMB 20 mg/10 mg: € 18,14 • PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg: € 14,90 - PRETERAX 5 mg/1,25 mg: € 14,90 • TERAXANS 10 mg/2,5 mg: € 15,59.

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.