

P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno IX - N. 1, 2017

ISSN 2039-8360

DALLA MEDICINA DELLE EVIDENZE A QUELLA DELLE ESIGENZE:
È IL MOMENTO DI RIFLETTERE

ASPIRINA COMPIE 120 ANNI: ELISIR DI LUNGA VITA?

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
DA FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI

IL RUOLO DELLA FARMACIA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

RAZIONALE PER L'UTILIZZO DEI FARMACI
IN COMBINAZIONE - ADERENZA

TRIGLICERIDI: FIGLI DI UNO DIO MINORE O PROTAGONISTI
DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

POLYPILL E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: È GIUNTA L'ORA?



Dalla medicina delle evidenze a quella delle esigenze: è il momento di riflettere Claudio Borghi	4
Aspirina compie 120 anni: elisir di lunga vita? <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	6
Il rischio cardiovascolare da farmaci antiinfiammatori non steroidei <i>Fabio Marsico, Pasquale Perrone Filardi</i>	14
Il ruolo della farmacia in prevenzione cardiovascolare <i>Claudio Ferri</i>	19
Razionale per l'utilizzo dei farmaci in combinazione - aderenza (Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 1, 2017) <i>Riccardo Candido</i>	24
Trigliceridi: figli di uno dio minore o protagonisti del rischio cardiovascolare? <i>Angelo Raffaele, Pierpaolo D'Onofrio, Davide Grassi</i>	34
Polypill e prevenzione cardiovascolare: è giunta l'ora? <i>Enrico Occhiuzzi, Raffaella Bocale, Pierpaolo D'Onofrio</i>	41

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

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

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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 nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2017 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Dalla medicina delle evidenze a quella delle esigenze: è il momento di riflettere

Claudio Borghi
Università di Bologna, Bologna

Il significato clinico della medicina sta radicalmente cambiando e con esso le modalità di inquadramento della soluzioni che ad essa si applicano. Per molto tempo la adozione di soluzioni terapeutiche potenzialmente vincenti si è basata sul giudizio prevalente derivato da alcune (talora) geniali intuizioni che indirizzavano il sapere generale e la pratica clinica secondo una logica tipicamente di Medicina delle Eminenze (eminence-based medicine) che non prevedeva alcuna verifica delle informazioni se non l'indiscusso prestigio di chi le sosteneva presso la comunità medica.

Con l'avvento di David Sackett e del suo pensiero verificato si è aperta la era della medicina delle cosiddette evidenze (ma in italiano "prove" giacché la traduzione di "evidence" è quest'ultima come fanno gli appassionati di polizieschi di oltreoceano) che ha subordinato le scelte in ambito clinico e terapeutico al raggiungimento di una massa critica di informazioni obiettive e riproducibili dalle quali derivare un comportamento operativo con molte maggiori probabilità di successo rispetto a quello suggerito dalle eminenze. Elemento costitutivo di questa che è universalmente riconosciuta come "evidence-based medicine" sono gli studi clinici controllati (i famosi "trial") che a partire da una ipotesi di lavoro sostenibile sono stati in grado di dimostrare la efficacia di una serie innumerevole di approcci terapeutici che hanno radicalmente modificato la gestione clinica delle malattie aumentando le probabilità di efficacia e riducendo il rischio di futilità, tossicità e sviluppo di eventi avversi di varia natura. L'accumularsi di informazioni derivate dalle evidenze hanno contribuito alla crescita esponenziale dei documenti applicativi di consenso, le cosiddette "linee-guida", che hanno contribuito a raccogliere in maniera sistematica alcune regole di comportamento clinico ed

hanno migliorato significativamente la gestione clinica nell'ambito della medicina in generale e di quella cardiovascolare in particolare. Proprio l'ambito delle malattie cardiovascolari è quello che ha contribuito maggiormente allo sviluppo del legame tra studi clinici controllati, evidenze di efficacia e stesura di linee guida ed oggi tali documenti di consenso sono disponibili in modo capillare per moltissime delle singole condizioni cliniche che costituiscono il grande universo della medicina cardiovascolare e delle sue applicazioni.

Tuttavia la proliferazione di documenti di consenso, orientati alla malattia ("disease-oriented"), non ha tenuto conto della evoluzione congiunta della demografia e della patologia che oggi ha generato una complessità di popolazione che si riflette soprattutto sull'incremento della prevalenza di multimorbilità e con essa polifarmacoterapia, che hanno contribuito allo sviluppo di una nuova generazione di pazienti nei quali la applicazione delle evidenze correnti si applica con difficoltà o non si applica affatto, determinando la regressione verso la moderna versione della medicina delle eminenze rappresentata dall'incremento della percentuale di raccomandazioni del genere "expert opinion", che rappresentano la base per circa il 40% dei suggerimenti proposti dalle linee guida vigenti. Ciò significa che la medicina moderna si sta spostando verso un ambito nel quale le evidenze obiettive possono rappresentare solo una generica indicazione per una fetta non trascurabile di pazienti nei quali la necessità è diventata la medicina delle "esigenze" che possono essere soddisfatte solo attraverso la interazione tra le raccomandazioni dei diversi documenti di consenso, mettendo sullo stesso piano quelli che trattano la condizione clinica principale (o meglio momentaneamente principale) e tutta la lunga teoria di co-morbi-

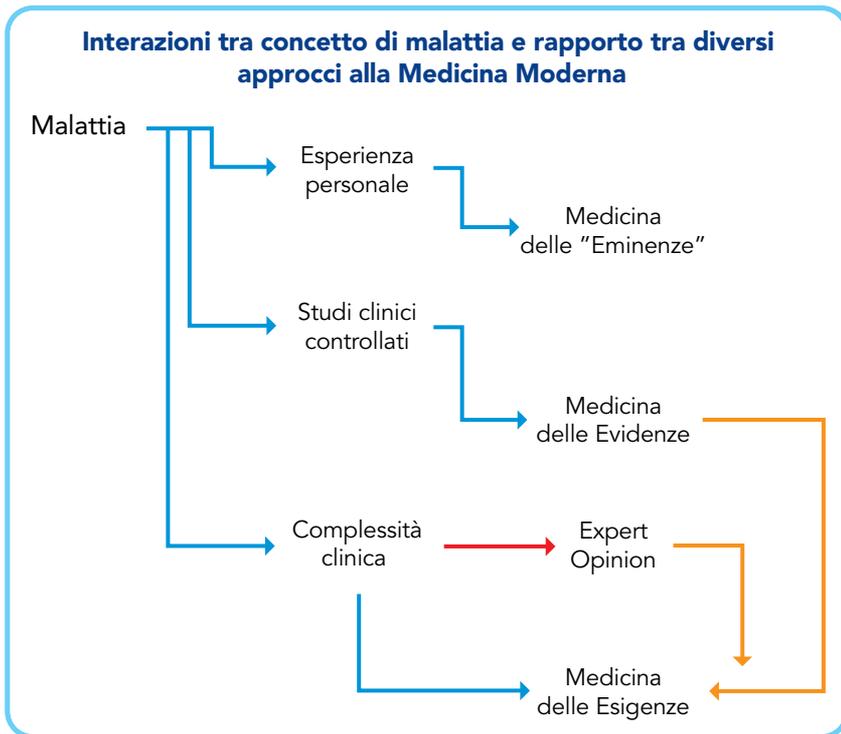


Figura 1

dità ciascuna in grado di influire sulla malattia di fondo e sulle sue modalità di gestione clinica e terapeutica. Oggi questo aspetto non può essere ignorato, nè si può fingere che il futuro della medicina sia legato a consenze che si applicano selettivamente ad una popolazione minoritaria di pazienti, mentre la maggior parte dei problemi

sono generati da soggetti che nelle linee guida trovano soluzioni parziali e presunte in quanto appartenenti a popolazioni non incluse negli studi clinici. La gestione delle malattie cardiovascolari rappresenta certamente uno degli aspetti di punta di tale problematica in ragione della prevalenza e dell'impatto che esse hanno sulla evoluzione storica naturale delle altre malattie la cui gestione corretta non può prescindere da un adeguamento della complessità di impiego della diagnostica e della terapia cardiovascolare.

Come profeticamente ipotizzato oltre 10 anni fa sul *New England Journal of Medicine* (1) il futuro sarà certamente dominato dallo sviluppo e dalla stesura di documenti di consenso che siano indirizzati al paziente e non alla malattia o alle sue malattie in quanto proprio il paziente con l'insieme dei suoi problemi rappresenterà il bersaglio della medicina moderna in cui il corretto trattamento di una sola condizione, anche affrontata in modo cor-

retto, potrebbe rappresentere una soluzione svantaggiosa nella economia più generale della gestione della salute per gli anni a venire.

Bibliografia essenziale

Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2870-4.

Aspirina compie 120 anni: elisir di lunga vita?

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento MESVA, Università dell'Aquila, UO Geriatria, Ospedale di Avezzano

² Università di Bologna, Bologna

Ippocrate nel V secolo a.C. descriveva gli effetti benefici di una polvere amara estratta dalla corteccia del salice usata per alleviare il dolore ed abbassare la febbre. Anche i nativi americani lo conoscevano e lo usavano per curare mal di testa, febbre, dolori muscolari, reumatismi e brividi

L'acido acetilsalicico per secoli è stato utilizzato per il trattamento dell'infiammazione, prima come componente naturale di estratto dalla corteccia del salice poi in forma purificata. Erodoto nelle Storie parla di un popolo aduso all'ingestione di foglie di salice che stranamente mostrava una certa resistenza rispetto nei confronti delle comuni malattie. Ippocrate nel V secolo a.C. descriveva gli effetti benefici di una polvere amara estratta dalla corteccia del salice usata per alleviare il dolore ed abbassare la febbre. Anche i nativi americani lo conoscevano e lo usavano per curare mal di testa, febbre, dolori muscolari, reumatismi e brividi. La sostanza attiva dell'estratto di corteccia del salice bianco (*Salix alba*), chiamato salicina, fu isolata in cristalli nel 1828 da Johann A. Buchner e in seguito da Henri Leroux, un farmacista francese, e da Raffaele Piria, un chimico napoletano emigrato a Parigi, che diede al composto il nome attuale (*acide salicylique*). Nel 1897 Felix Hoffmann, chimico della Friedrich Bayer & Co., esterificò il gruppo fenolico dell'acido salicilico con un gruppo acetile formando l'acido acetil-salicilico, composto che presentava gli stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico, ma con minori effetti collaterali (1). La molecola fu brevettata dalla Bayer il 6 marzo 1899 con il nome di *aspirin*, derivato dal prefisso "a", ad indicare il gruppo acetile, unito al suffisso "spir", dal fiore *Spiraea*, da cui si ricava l'acido spireico, ovvero l'acido salicilico, e al suffisso in, generalmente usato per i farmaci all'epoca (Fig. 1).

Nacque così il primo farmaco sintetico - una molecola nuova, non una copia di una molecola già esistente in natura - e la moderna industria farmaceutica. La Bayer perse il diritto di usare il proprio marchio in molte nazioni dopo che gli Alleati occuparono e rivendettero le sue proprietà dopo la prima guerra mondiale. Sul mercato fecero rapidamente la loro comparsa numerose aspirine prodotte da diverse case farmaceutiche finché nel 1921 una sentenza della corte federale degli Stati Uniti fece di "aspirin" un nome generico non più soggetto a brevetto. Vista l'efficacia di questo nuovo farmaco l'uso si diffuse rapidamente e, in assenza di dati certi sui possibili effetti collaterali, è lecito ipotizzare che spesso si eccedesse nel consumo fino ad assumere diversi grammi di aspirina al giorno. Presto divenne chiaro agli occhi dei medici che l'aspirina, soprattutto quando assunta a dosaggi elevati, poteva anche indurre effetti indesiderati, soprattutto a livello gastrointestinale (2). La ricerca farmaceutica volse allora l'attenzione verso nuovi farmaci antinfiammatori non steroidei che possedessero i benefici effetti dell'aspirina ma con una migliore tollerabilità a livello gastrointestinale. Ciò portò all'introduzione in commercio di una nuova generazione di farmaci antinfiammatori che rapidamente soppiantarono l'aspirina pur non mostrando, invero, differenze sostanziali rispetto all'acido acetilsalicilico in termini di effetti collaterali (3). L'aspirina era comunque destinata a vivere una seconda - che oggi potremmo anche



Flacone di aspirina conservato nel museo di Monaco di Baviera

Figura 1

L'efficacia di aspirina in prevenzione secondaria è stata dimostrata da un numero impressionante di evidenze scientifiche ed opportunamente recepita da tutte le linee guida internazionali che oggi ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento.

definire "eterna" - giovinezza con la scoperta del suo meccanismo d'azione e dei suoi effetti antiplastrinici a basse dosi. La scoperta del meccanismo d'azione dell'aspirina - l'acetilazione irreversibile della ciclo-ossigenasi a livello del residuo serinico 529 con conseguente blocco della produzione di prostaglandine e trombossani, molecole coinvolte in molteplici processi biochimici sia fisiologici che patologici - valse al londinese John Vane il premio Nobel per la medicina nel 1982 (4). Fino a tutti gli anni '50 l'aspirina era stata, infatti, l'emblema del farmaco certamente efficace ma di cui si ignorava il meccanismo di azione: il suo uso terapeutico, di conseguenza, è stato giustificato per molto tempo dall'evidenza dei risultati ottenuti e dagli effetti collaterali relativamente modesti piuttosto che dalle reali conoscenze delle sue caratteristiche farmacologiche. Oggi, a 120 anni dalla sua scoperta, l'aspirina rappresenta senza dubbio il farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare con una longevità che in campo farmacologico non conosce eguali. Ancor più sorprendente è constatare che questo farmaco continua ancora oggi a stupire i ricercatori ed i clinici grazie alle evidenze, sempre più robuste e convincenti, suggestive di potenzialità benefiche che vanno ben oltre i confini della protezione cardiovascolare.

Aspirina e prevenzione cardiovascolare secondaria: la certezza

L'efficacia di aspirina in prevenzione secondaria è stata dimostrata da un numero impressionante di evidenze scientifiche ed opportunamente recepita da tutte le linee guida internazionali che oggi ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento (5,6,7). Tra gli studi "pionieristici" che rappresentano ormai pietre miliari nell'entusiasmante percorso scientifico che ha portato all'uso dell'aspirina in prevenzione secondaria una "menzione speciale" va al *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)*, condotto in pazienti con infarto miocardico acuto randomizzati a ricevere entro 24 ore dall'evento acuto aspirina (160 mg/die per 1 mese), streptochinasi, entrambi i farmaci o placebo (8). Il trattamento con aspirina determinò una riduzione della mortalità cardiovascolare a 5 settimane del 23%, risultato sovrapponibile a quello osservato nei pazien-

ti trattati con streptochinasi (-25%). Lo studio fornì anche la dimostrazione che l'effetto protettivo dei 2 farmaci era sinergico, come evidenziato dalla riduzione della mortalità del 40% nei pazienti che avevano ricevuto entrambi i trattamenti. Questi risultati eccezionali hanno trovato successivamente conferma in numerosi altri studi che hanno dimostrato in modo inequivocabile l'efficacia dell'aspirina in prevenzione secondaria. La nota metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2002, che ha incluso 287 studi per un totale di oltre 210.000 pazienti, dimostrava l'efficacia protettiva di aspirina nella maggioranza dei pazienti ad elevato rischio di eventi vascolari occlusivi con una riduzione dell'outcome combinato (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e mortalità da cause vascolari) di circa un quarto, dell'infarto miocardico non fatale di un terzo, dello stroke non fatale di un quarto e della mortalità vascolare di un sesto (9). Una seconda metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2009, che includeva 16 studi per un totale di circa 17.000 pazienti, confermava l'efficacia dell'aspirina in prevenzione secondaria con una riduzione assoluta degli eventi vascolari seri (6.7% aspirina vs 8.2% controllo per anno, $p < 0.0001$) ed una riduzione di circa un quinto di tutti i casi di stroke (2.08% vs 2.54% per anno, $p = 0.002$) e degli eventi coronarici (4.3% vs 5.3% per anno, $p < 0.0001$) a fronte di un aumento non significativo dei casi di stroke emorragico (10). Queste solide evidenze scientifiche hanno portato all'indicazione da parte di tutte le linee guida di prevenzione cardiovascolare all'utilizzo dell'aspirina in prevenzione secondaria (5,6,7). Nei pazienti che hanno già avuto un evento vascolare, infatti, i vantaggi legati all'assunzione di aspirina sono nettamente superiori rispetto al rischio di complicanze, principalmente rappresentate dai sanguinamenti gastrointestinali.

Il (falso) dilemma della prevenzione primaria

Per gli esperti di logica una falsa dicotomia è un tipo di fallacia (o errore nascosto nel ragionamento) che consiste nel presentare due soluzioni a un problema come se fossero le uniche possibili, fra cui scegliere alternativamente, quando in realtà ce ne sono altre, violando in tal modo le regole di un confronto argomentativo corretto. Decidere se usare o

Nei pazienti che hanno già avuto un evento vascolare, infatti, i vantaggi legati all'assunzione di aspirina sono nettamente superiori rispetto al rischio di complicanze, principalmente rappresentate dai sanguinamenti gastrointestinali.

meno l'aspirina sulla scorta del fatto che un paziente abbia o non abbia avuto precedenti eventi cardiovascolari sembra configurarsi esattamente come una falsa dicotomia perché ci costringe a pensare solo "bianco o nero" escludendo ulteriori possibilità. Invero le acquisizioni scientifiche in tema di aterosclerosi ci hanno insegnato che il continuum fisiopatologico che va dall'esposizione ai fattori rischio, allo sviluppo di danno d'organo e successivamente di eventi cardio- e cerebrovascolari è lento e graduale e, per l'appunto, è un "continuum" perché, come diceva Gottfried Leibniz "Natura non facit saltus".

La comparsa di un evento segna indubbiamente un momento importante nella storia clinica del paziente ma non può essere considerato lo spartiacque tra una situazione di assoluta normalità (il bianco della falsa dicotomia) e una condizione di franca patologia (il nero). In altri termini, nella vasta ed eterogenea popolazione di soggetti che non hanno mai avuto eventi ce ne saranno alcuni in cui l'albero vascolare è in buone condizioni e le probabilità di sviluppare eventi sono basse ed altri in cui il processo aterosclerotico è ormai prossimo a trovare una sua estrinsecazione clinica (Fig. 2). Orbene, nei diversi studi che hanno testato l'efficacia di aspirina in prevenzione primaria (per un totale di circa 100 mila individui seguiti per un follow-up di circa 6 anni) sono stati arruolati soggetti che evidentemente si trovavano in fasi molto diverse del continuum cardiovascolare, come testimoniato dal fatto

... nell'evidenza di una maggiore protezione cardiovascolare dovuta all'aspirina in quei soggetti che nei diversi studi clinici di prevenzione primaria presentavano un più elevato profilo di rischio cardiovascolare.

che l'incidenza degli eventi nel braccio placebo variava nei diversi studi dal 0.5 al 2.4%. Parafrando la fallacia della falsa dicotomia potremmo quindi dire che i soggetti arruolati nei diversi studi di prevenzione primaria non erano tutti "bianchi" ma presentavano diverse tonalità di grigio, le più intense delle quali potevano evidentemente trarre dall'assunzione di aspirina un beneficio che sopravanzava il rischio emorragico.

La fondatezza del ragionamento trova conferma nell'evidenza di una maggiore protezione cardiovascolare dovuta all'aspirina in quei soggetti che nei diversi studi clinici di prevenzione primaria presentavano un più elevato profilo di rischio cardiovascolare. Invero, analizzando i diversi studi di prevenzione primaria un elemento che balza agli occhi è la disomogeneità del profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti arruolati nei diversi studi, in alcuni casi molto basso in altri casi adeguatamente elevato da giustificare appieno l'uso dell'aspirina (11). A tale riguardo è interessante notare come nei pazienti arruolati negli studi Hypertension Optimal Treatment (HOT) e Physicians' Health Study (PHS) sia stata osservata una riduzione del

rischio della malattia coronarica totale, dell'infarto miocardico non fatale e degli eventi cardiovascolari totali mentre tale effetto non sia stato osservato nei partecipanti al Women's Health Study (WHS) e al British Doctors' Trial (BDT) che erano caratterizzati da un profilo di rischio più basso (11). A conferma di ciò, l'efficacia protettiva di aspirina nei pazienti arruolati nello studio HOT è risultata più evidente in presenza di una moderata compromissione delle funzione renale tale da conferire ai pazienti un ulteriore carico di rischio cardiovascolare (12). Analogamente, nel PHS il vantaggio legato all'assunzione di aspirina è risultato più evidente nei pazienti che presentavano aumentati livelli circolanti di proteina C reattiva (13). Per lo stesso ordine di motivi anche i dati derivanti dagli studi di prevenzione primaria condotti nella popolazione diabetica mostrano risultati non concordanti (14), probabilmente anche in ragione di alcune criticità degli studi medesimi quali,

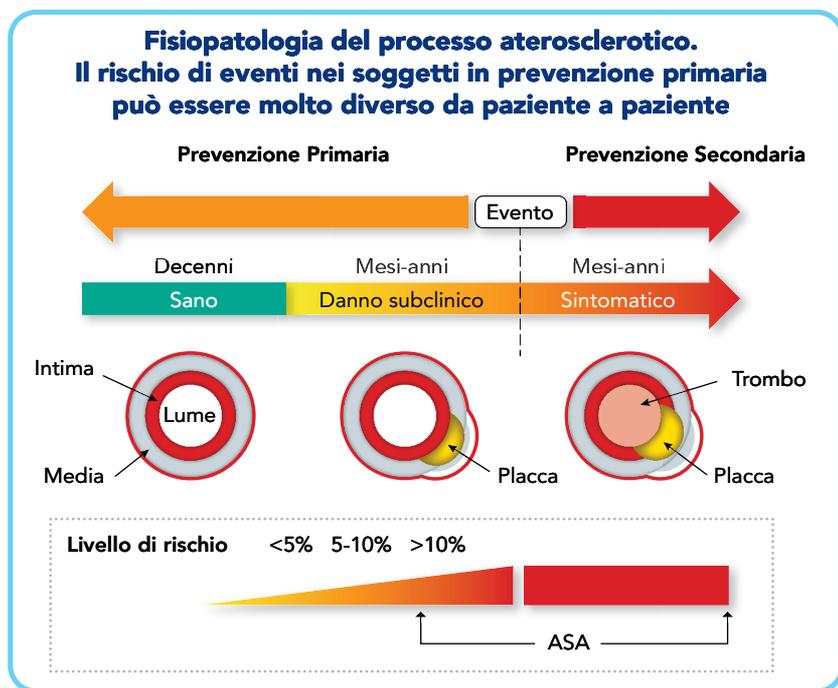


Figura 2

ad esempio, la ridotta dimensione campionaria dello studio Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) (15) e la breve durata del follow up nello studio Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD), evidentemente inadeguata per consentire il raggiungimento della significatività statistica all'interessante trend verso una riduzione degli eventi emersa nel corso dello studio (16). In questo studio, che ha arruolato 2539 pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressa storia di malattia aterosclerotica, seguiti durante un follow-up medio di 4.37 anni, la terapia con aspirina è risultata, infatti, associata ad una riduzione non significativa del 20% (hazard ratio: 0.80, 95% CI: 0.58-1.10) dell'endpoint primario cumulativo che comprendeva morte improvvisa, morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico, angina instabile, angina da sforzo di nuova insorgenza, attacco ischemico transitorio, vasculopatia periferica o aortica (16). È interessante notare come l'analisi per sottogruppi abbia dimostrato come il trattamento con aspirina fosse associato ad una riduzione significativa del rischio per l'endpoint primario nei soggetti di età 65 anni (hazard ratio: 0.68, 95% CI: 0.46-0.99) a suggerire la possibilità di una maggiore efficacia in presenza di un profilo di rischio più elevato, nel caso specifico evidentemente legato all'età più avanzata (16). La scarsa uniformità dei risultati dei diversi studi sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria e delle metanalisi derivate da questi studi si riflette nella non completa concordanza delle indicazioni delle diverse linee guida in tema di utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria. Infatti, se da un lato le linee guida della European Society of Cardiology relegano l'uso dell'aspirina alla prevenzione secondaria (5), quelle dell'American College of Chest Physician (6) e dell'American Diabetes Association (7) raccomandano l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria in presenza di un rischio cardiovascolare moderato o elevato (>10% a 10 anni). Probabilmente la valutazione del rischio cardiovascolare globale come elemento cardine nel percorso decisionale che deve guidare il clinico nella scelta se impostare o meno una profilassi con aspirina in chi non ha avuto ancora eventi cardiovascolari è quella che maggiormente corrisponde ad un ragionamento fisiopatologico che opportunamente porta a considerare diversi livelli di rischio nel sin-

Correlazioni tra entità del beneficio antitrombotico e del rischio emorragico connessi con l'uso dell'aspirina e il rischio cardiovascolare assoluto in varie categorie di soggetti in prevenzione primaria

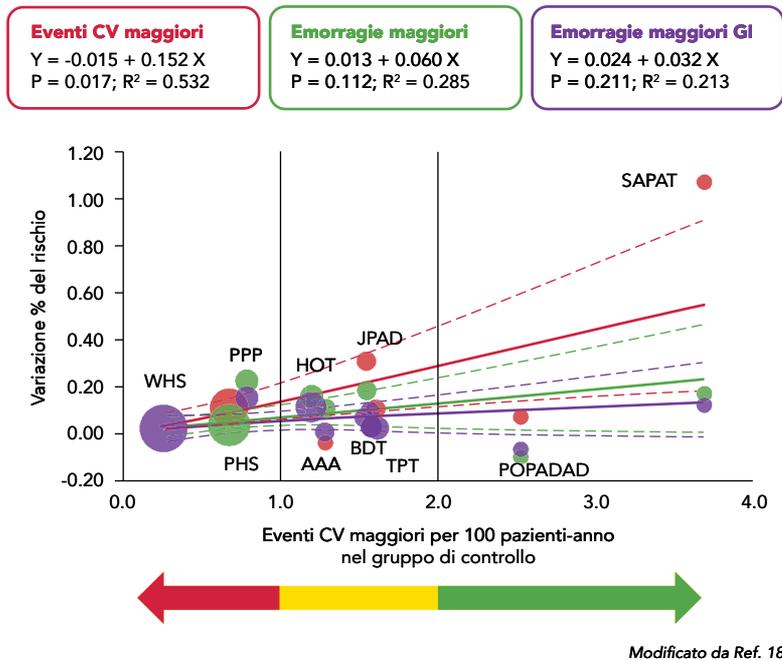


Figura 3

golo paziente. In linea con questo approccio le raccomandazioni della United States Preventive Services Task Force (USPSTF) del 2009 già evidenziavano in modo molto chiaro come per un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% il vantaggio derivante dall'assunzione di aspirina superi nettamente il rischio di effetti indesiderati (17). Questo tipo di approccio, peraltro, appare perfettamente in linea con quello comunemente usato per la gestione del rischio connesso ai livelli di colesterolo o di pressione arteriosa i cui target vengono, infatti, considerati non solo in base alla storia di pregressi eventi cardiovascolari ma, più in generale, sulla scorta del profilo di rischio cardiovascolare globale. In linea con queste evidenze, posizioni di consenso europee (18) e nazionali (19) opportunamente suggeriscono una attenta valutazione del rischio cardiovascolare e emorragico (Fig. 3) nel percorso decisionale del clinico che si trovi a valutare l'opportunità di prescrivere o meno aspirina in prevenzione primaria (Fig. 4).

... un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% il vantaggio derivante dall'assunzione di aspirina superi nettamente il rischio di effetti indesiderati.

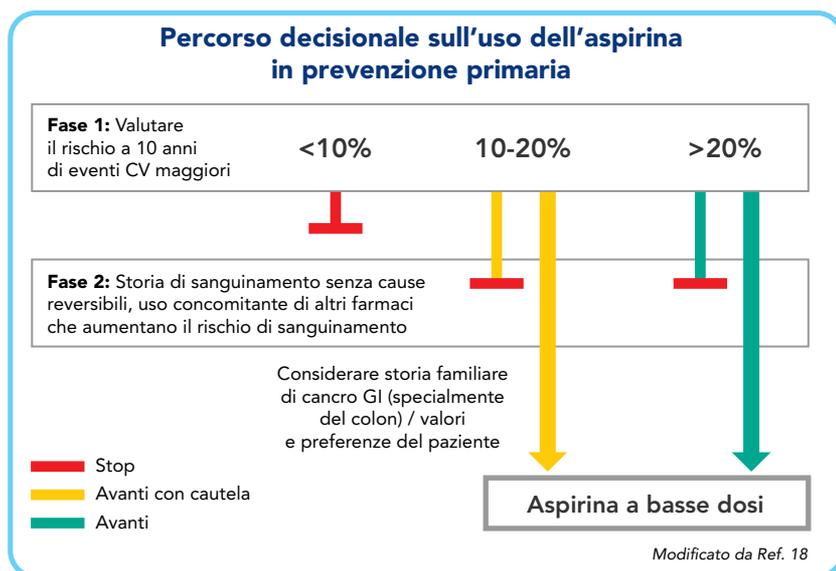


Figura 4

Aspirina e prevenzione oncologica

La pubblicazione su *Annals of Internal Medicine* della revisione da parte della USPSTF delle raccomandazioni del 2009 sull'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria e di quelle del 2007 sull'uso dell'aspirina e dei farmaci antinfiammatori non steroidei per la prevenzione del cancro del colon-retto (20) ha probabilmente segnato l'inizio di una nuova era nell'ambito della prevenzione oncologica. L'USPSTF raccomanda, infatti, di usare aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e - per la prima volta in una raccomandazione ufficiale - del cancro del colon-retto. L'indicazione (evidenza di grado B) riguarda i soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%, che non presentino un aumentato rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disponibili ad assumere aspirina per almeno 10 anni. L'emanazione di queste raccomandazioni è stata accompagnata dalla pubblicazione sullo stesso numero della prestigiosa rivista di una revisione sistematica delle evidenze della letteratura scientifica su queste affascinante tematica (21) e da una rigorosa analisi decisionale basata su una simulazione del bilancio netto dei benefici e dei rischi derivanti dall'uso di aspirina in relazione all'età, al genere e al livello del rischio cardiovascolare dei pazienti (22). L'analisi decisionale, coordinata da Steven P. Dhemer, ha utilizzato i dati di tre reviews sistematiche sull'argomento considerando una popolazione target di

individui di età compresa tra i 40 e i 79 anni con un rischio cardiovascolare a 10 anni del 20% o inferiore e senza storia di malattie cardiovascolari o di sanguinamento gastrointestinale o cerebrale o controindicazioni all'assunzione di aspirina (22). I ricercatori hanno valutato il bilancio netto del rapporto benefici (riduzione di infarto miocardico non fatale, stroke ischemico non fatale, eventi cardiovascolari fatali, incidenza di cancro del colon e mortalità per cancro del colon) e rischi (sanguinamenti gastrointestinali fatali e non fatali e stroke emorragico). L'analisi ha evidenziato un vantaggio netto in termini di anni di vita aggiustati per qualità derivante dall'assunzione di aspirina nella fascia di età compresa tra 40 e 69 anni, con un aumento dell'aspettativa di

vita in molti degli individui che inizino l'assunzione di aspirina tra i 40 e i 59 anni e in quelli di età più avanzata (dai 60 ai 69 anni) che presentino un più elevato rischio cardiovascolare. All'opposto, i rischi potrebbero sopravanzare i benefici negli individui che inizino ad assumere aspirina a partire dai 70 anni, soprattutto nei primi 10-20 anni di assunzione (22). I risultati di questa analisi decisionale dell'USPSTF indicano, quindi, che l'uso di aspirina in prevenzione primaria nella fascia di età compresa tra i 40 e i 69 anni e nei soggetti con più elevato rischio cardiovascolare ha le maggiori potenzialità di determinare un beneficio netto per i pazienti. Sulla scorta di queste evidenze le raccomandazioni dell'USPSTF suggeriscono che la decisione se iniziare o meno l'assunzione di aspirina in soggetti con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10% ma con un'età più avanzata (tra 60 e 69 anni) venga assunta sulla base delle specifiche caratteristiche del singolo paziente: gli individui che non presentino un aumentato rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disponibili ad assumere aspirina per almeno 10 anni verosimilmente potrebbero trarre vantaggio dall'assunzione di aspirina (20). Il trattamento con aspirina potrebbe essere previsto anche per gli individui che pongono maggiore attenzione ai possibili effetti preventivi di aspi-

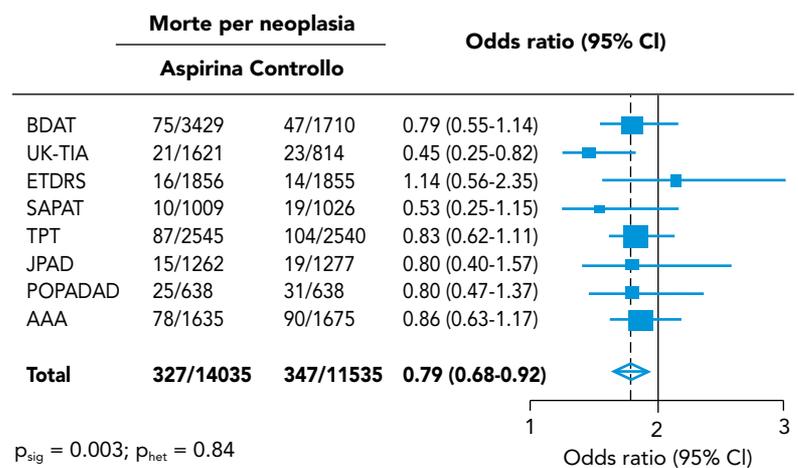
... l'uso di aspirina in prevenzione primaria nella fascia di età compresa tra i 40 e i 69 anni e nei soggetti con più elevato rischio cardiovascolare ha le maggiori potenzialità di determinare un beneficio netto per i pazienti.

rina rispetto al potenziale rischio emorragico (evidenza di grado C) (20). Le evidenze attualmente disponibili non sono invece sufficienti, secondo gli esperti dell'USPSTF, per una adeguata analisi del rapporto costi/benefici sull'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del cancro del colon-retto in individui di età inferiore ai 50 anni o superiore ai 70 anni (20). Lo statement della USPSTF ribadisce, quindi, l'importanza di una attenta valutazione del rapporto costi/benefici quando si decide di assumere aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare ed oncologica e sottolinea l'opportunità che l'uso di aspirina, quando raccomandato, venga iniziato precocemente per sfruttare appieno le potenzialità di questo farmaco in termini di prevenzione del cancro del colon-retto oltre che delle malattie cardiovascolari (20).

Le raccomandazioni dell'UPSTF enfatizzano opportunamente la concreta possibilità di un effetto chemopreventivo di aspirina nel carcinoma del colon-retto sulla scorta di una poderosa mole di evidenze epidemiologiche e sperimentali (20). Invero, queste evidenze suggeriscono che l'effetto chemopreventivo di aspirina probabilmente non sia limitato alle sole neoplasie del colon-retto ma interessi ampi ambiti di patologia oncologica sia in prevenzione primaria che secondaria. Le ormai "storiche" metanalisi dei ricercatori di Oxford, capitanati da Peter Rothwell, infatti, non avevano confinato al tratto gastroenterico il possibile effetto protettivo (23,24,25) (Fig. 5). La solidità dei dati che la ricerca scientifica continua a produrre sul possibile effetto chemopreventivo di aspirina è tale da avere destato anche l'attenzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che in una recente newsletter commentava i dati ottenuti dal Nurses' Health Study (1980-2010) e dall'Health Professionals Follow-up Study, due studi prospettici di coorte di ampie dimensioni che hanno seguito nel tempo 135.965 professionisti dell'area sanitaria (88.084 donne e 47.881 uomini, rispettivamente) di cui erano disponibili informazioni sull'assunzione di aspirina (26). Nel corso di un follow-up di 32 anni, sono stati registrati 20.414 casi di neoplasie tra le donne e 7.571 tra gli uomini. L'assunzione regolare di aspirina è risultata associata ad una riduzione significativa del rischio di cancro (rischio relativo, 0.97; intervallo di confidenza al 95%, 0.94-0.99), primariamente riconducibile ad una riduzione del rischio di neopla-

sie del tratto gastrointestinale (rischio relativo, 0.85; intervallo di confidenza al 95%, 0.80-0.91), soprattutto del colon-retto (rischio relativo, 0.81; intervallo di confidenza al 95%, 0.75-0.88). Questa riduzione del rischio di cancro del colon-retto è risultata evidente in caso di assunzione di almeno 0.5-1.5 dosi standard di aspirina ogni settimana, per un periodo di tempo della durata di almeno 6 anni. Negli ultracinquantenni l'assunzione di aspirina potrebbe prevenire 33 casi di carcinoma del colon-retto per ogni 100.000 anni-persona (rischio attribuibile di popolazione, 17.0%) tra i soggetti non sottoposti ad esame colonscopico e 18 casi di carcinoma del colon-retto per ogni 100.000 anni-persona (rischio attribuibile di popolazione, 8.5%) tra i soggetti sottoposti a colonscopia. Queste evidenze suggeriscono che l'assunzione di aspirina possa ridurre il rischio di carcinoma del colon-retto e configurarsi come un valido complemento agli esami di screening per questo tipo neoplasia. Le evidenze sul possibile effetto chemopreventivo di aspirina, sia pur molto affascinanti e supportate da robuste evidenze sperimentali e da una indiscutibile plausibilità biologica, devono essere necessariamente interpretate con la giusta cautela. Infatti, né la mortalità per cancro né l'incidenza di neoplasie erano outcome prespecificati della larga maggioranza degli studi che hanno affrontato questa tematica. Ciò, tuttavia, non sembra indebolire le evidenze medesime in quanto le dimensioni del

Effetto del trattamento con aspirina sulla mortalità per cancro in diversi studi clinici



BDAT, British Doctors Aspirin Trial; UK-TIA, UK transient ischaemic attack trial; ETDRS, Early treatment Diabetic Retinopathy Study; SAPAT, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial; TPT, Thrombosis Prevention Trial; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; POPADAD, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes. AAA, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis

Modificato da Ref. 23

Figura 5

L'assunzione regolare di aspirina è risultata associata ad una riduzione significativa del rischio di cancro (rischio relativo, 0.97; intervallo di confidenza al 95%, 0.94-0.99), primariamente riconducibile ad una riduzione del rischio di neoplasie del tratto gastrointestinale.

fenomeno sono tali da escludere ragionevolmente la possibilità di un risultato positivo "by chance".

What else?

Ulteriori conferme del fatto che ci si trovi di fronte ad un farmaco che, sia pur con una storia ultracentenaria, non finisce mai di sorprenderci in positivo è anche la dimostrazione di efficacia dell'aspirina nella prevenzione della preeclampsia (27) e del tromboembolismo venoso (28). Ancor più interessanti appaiono le evidenze di un possibile effetto proiettivo di aspirina nei riguardi del declino cognitivo, una tematica di crescente attualità in ragione del progressivo invecchiamento della popolazione e quindi dell'espansione di quelle fasce di età in cui lo sviluppo di deterioramento cognitivo e di demenza è maggiore (29). Nel Baltimore Longitudinale Study on Aging, che ha arruolato pazienti con una età media di 51 anni, l'assunzione di aspirina è risultata associata ad un migliore punteggio nei test neuropsicologici, incluso il Mini Mental State Examination (MMSE), suggerendo la possibilità di un effetto protettivo di aspirina (30). Si tratta di dati di indubbio interesse che non hanno tuttavia trovato conferma nei risultati del Women's Health Study, studio in doppio cieco controllato con placebo condotto in donne nella generalità dei casi sane e con un'età media di 66 anni, che non ha invece mostrato alcun effetto evidente di aspirina sulle funzioni cognitive nella popolazione generale (31). Va considerato che lo studio prevedeva la somministrazione di aspirina 100 mg a giorni alterni, regime terapeutico che probabilmente non era in grado di garantire un sufficiente grado di inibizione piastrinica tale da consentire da un lato una adeguata prevenzione in donne sostanzialmente sane e dall'altra una efficace azione protettiva sulle funzioni cognitive. È interessante tuttavia notare che lo studio ha evidenziato alcuni effetti favorevoli sulle funzioni cognitive in alcuni sottogruppi di individui quali le donne fumatrici o quelle dislipidemiche (31). Questo dato appare di non trascurabile rilevanza se si considera che il deterioramento cognitivo, dalle sue forme più lievi alla demenza conclamata, e le patologie cardiovascolari condividono sostanzialmente gli stessi fattori di rischio. A questo riguardo appaiono di gran-

de interesse le evidenze di uno studio svedese, che ha incluso 681 donne di età compresa tra 70 e 92 anni ad elevato rischio cardiovascolare (il 95.4% delle donne arruolate aveva un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%), 129 delle quali già in trattamento con aspirina a basse dosi (75-160 mg/die) (32). Al termine del follow-up della durata di 5 anni le donne che avevano assunto aspirina hanno presentato un minor declino cognitivo rispetto a quello che non l'avevano assunto. La differenza è risultata soprattutto evidente considerando le donne che avevano assunto aspirina per tutta la durata dello studio rispetto a quelle che avevano iniziato il trattamento nel corso del follow-up (n.66 vs n.338, p=0.004). Questi risultati confermano da un lato l'influenza sfavorevole della condizione di elevato rischio cardiovascolare sulle funzioni cognitive e dall'altro la possibilità di contrastare questa influenza sfavorevole con l'aspirina. Il fatto che lo studio non abbia invece evidenziato alcun effetto significativo di aspirina sullo sviluppo di demenza trova la sua plausibile interpretazione fisiopatologica nel fatto che la comparsa di questa condizione clinica nel corso di un follow-up di 5 anni, relativamente breve se misurato con la scala temporale della patogenesi della demenza (mediamente della durata di 20 anni), è espressione di un percorso fisiopatologico ormai avanzato, difficilmente arrestabile con un intervento preventivo e/o terapeutico.

Conclusioni

A centoventi anni dalla sua scoperta l'aspirina è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare. Le evidenze della letteratura scientifica forniscono l'interessante prospettiva che il "campo di azione" di questo farmaco possa aprirsi verso orizzonti fino ad un recente passato neanche immaginabili quali la prevenzione delle neoplasie e, più recentemente, della demenza. In attesa che siano disponibili i risultati degli studi clinici controllati finalizzati a provare l'efficacia di aspirina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio, nella riduzione del rischio oncologico e nella prevenzione del deterioramento cognitivo, la possibilità che l'aspirina possa esercitare effetti benefici anche in settori apparentemente distanti dalle problematiche cardiovascolari dovrebbe indurre il clinico ad una attenta riflessione sul suo possibile uso in quei casi di prevenzione primaria in cui una valutazione non adeguatamente ponderata del livello di rischio finirebbe per privare ingiustificatamente i pazienti dai benefici di un farmaco che oggettivamente non finisce mai di stupirci.

Bibliografia

1. Walter Sneader. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321:1591-4.
2. Day RO, Furst DE, Graham GG, Champion GD. The clinical pharmacology of aspirin and the salicylates. In: Paulus HE, Furst DE, Dromgoole SH, eds. *Drugs for rheumatic disease*. Churchill Livingstone New York 1987:227-263.
3. Furst DE, Dromgoole SH. Indomethacin and Sulindac. In: Paulus HE, Furst DE, Dromgoole SH, eds. *Drugs for rheumatic disease*. Churchill Livingstone New York 1987: 285-231.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*. 1971;231:232-235.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-68S.
7. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:S11-S63.
8. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
9. Trialist Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
11. Bartolucci AA, Howard J. Meta-Analysis of Data from the Six Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *Am J Cardiol*. 2006;98:746-750.
12. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:956-65.
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
14. Butalia S, Leung AA; Ghali WA et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
15. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
16. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 2134-41.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396-404.
18. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 22;64(3):319-27.
19. Volpe M, Abrignani M, Borghi C et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15(7-8):442-451.
20. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;21;164(12): 836-45.
21. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):814-25.
22. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottemesch TJ, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;21;164(12):777-86.
23. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377: 31-41.
24. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379: 1602-12.
25. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379:1591-601.
26. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Mar 3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396
27. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:141-146.
28. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.
29. Querfurth HW, La Ferla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44
30. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2010;1:38-43.
31. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ* 2007;7601:987-94.
32. Kern S, Skoog I, Östling S, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women. *BMJ Open* 2012;2:e001288. doi:10.1136/bmjopen-2012-001288.

Il rischio cardiovascolare da farmaci antiinfiammatori non steroidei

Fabio Marsico, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono una classe eterogenea di farmaci largamente utilizzata, dato il loro largo spettro di azione su numerosi sintomi, patologie e comorbidità nonché la dispensabilità non controllata da prescrizione medica

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono una classe eterogenea di farmaci largamente utilizzata, dato il loro largo spettro di azione su numerosi sintomi, patologie e comorbidità nonché la dispensabilità non controllata da prescrizione medica. Infatti, in numerosi Paesi (Stati Uniti, Germania, Svezia, Spagna ed altri) numerosi FANS (spesso ibuprofene, naprossene, diclofenac), rientrano tra i farmaci da banco e sono reperibili in grandi supermercati, stazioni di servizio e negozi generici, senza la necessità di una ricetta medica o di un parere da parte di un esperto (1). Attualmente, i FANS rivestono un ruolo rilevante per il trattamento di stati dolorosi ed infiammatori cronici, agendo con la duplice azione di analgesici e antinfiammatori (2,3). L'abuso di FANS rappresenta un problema emergente legato alla occorrenza di effetti collaterali spesso gravi, rappresentati principalmente dai sanguinamenti gastrointestinali (4) e dagli effetti sfavorevoli cardiovascolari (CV) (5).

Il meccanismo di azione dei FANS è legato alla inibizione delle due forme di cicloossigenasi, la COX-1 e la COX-2. L'inibizione di queste determina un blocco nella sintesi di prostaglandine e prostaciline, che giocano un ruolo chiave nel processo infiammatorio (Fig. 1) (6). Il blocco della COX-1 si è dimostrato efficace anche nel ridurre la produzione di trombosano (Fig. 1), contribuendo ad un effetto antiplastrinico, tipico dei farmaci che agiscono direttamente sulla COX-1, quali l'acido

acetilsalicilico (aspirina). Viceversa, il blocco della COX-2 determina un maggiore effetto antiinfiammatorio, antipiretico e analgesico (7) condiviso anche da altri FANS non selettivi quali l'ibuprofene, il naprossene, il diclofenac. Il sanguinamento gastrointestinale legato alla assunzione di FANS è causato prevalentemente, ma non solo, dall'inibizione diretta ed indiretta della COX-1, ed al conseguente effetto antiplastrinico, ed alla riduzione in circolo di prostaglandine, implicate nella riparazione delle mucose gastriche (8).

Gli effetti collaterali associati all'inibizione prevalente della COX-1, rispetto alla COX-2, sono legati al fatto che mentre la COX-1 è espressa in maniera costitutiva nella maggior parte dei tessuti, la COX-2 è indotta prevalentemente dall'infiammazione e in risposta allo stress di parete dei tessuti endoteliali (9). Pertanto, i FANS che inibiscono in maniera selettiva la COX-2, definiti coxib possono ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali mantenendo pari efficacia nell'effetto analgesico ed

Gli effetti collaterali associati all'inibizione prevalente della COX-1, rispetto alla COX-2, sono legati al fatto che mentre la COX-1 è espressa in maniera costitutiva nella maggior parte dei tessuti, la COX-2 è indotta prevalentemente dall'infiammazione e in risposta allo stress di parete dei tessuti endoteliali.

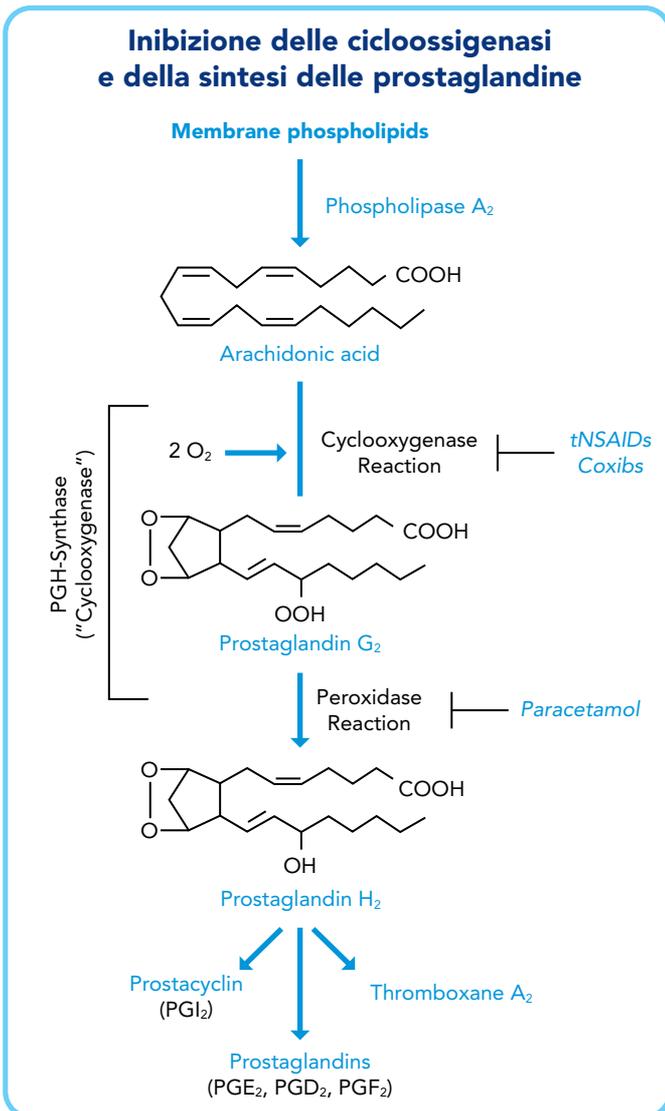


Figura 1

antiinfiammatorio in confronto ai FANS non selettivi (10,11). L'attenzione sui potenziali rischi di eventi CV associati alla assunzione di FANS è stata destata dalla aumentata incidenza di eventi CV ischemici, incluso l'infarto del miocardio, in trials clinici in pazienti con osteoartrite o trattati per la prevenzione degli adenomi colonrettali nei quali furono utilizzati il celecoxib ed il rofecoxib (12-18). In questi studi è stato anche osservato che il rischio di eventi ischemici CV risultava essere associato alla dose di farmaco ed al profilo di base di rischio CV dei soggetti trattati. A seguito di tali segnalazioni, il rofecoxib fu ritirato dal commercio su iniziativa dell'azienda produttrice nel 2004. In una metanalisi del 2007, Antman e coll. (19) riportarono un aumento del

rischio di infarto miocardico di circa due volte in pazienti che assumevano coxib, prevalentemente associato all'uso di celecoxib e rofecoxib. Successivamente, Trelle e coll. (20), in una metanalisi che investigava gli effetti CV dei FANS selettivi e non, hanno riportato un aumento del rischio di eventi CV ischemici associato all'intera classe di FANS, sia selettivi che non, con qualche differenza tra molecole. Infatti, tra i FANS non selettivi, il naprossene risultava essere la molecola meno associata ad eventi CV, in confronto ai coxib ed agli altri FANS non selettivi. Infine, nel 2013 una larga metanalisi dei "Coxib and traditional NSAID Trialist (CNT) Collaboration" (21) ha riportato i dati di sicurezza CV e gastrointestinale dei FANS, con analisi separate per i coxib e per i FANS non selettivi. In questa analisi, il rischio di eventi CV ischemici maggiori risultava aumentato del 37% dai coxib, con un aumento di oltre due volte del rischio di scompenso cardiaco, mentre il rischio di eventi gastrointestinali era anch'esso aumentato di quasi due volte. Tra i FANS non selettivi, una analisi separata riportava un aumento del rischio CV ischemico del 40% circa associato al diclofenac, che viceversa non si evidenziava per il naprossene. Tuttavia, sia il diclofenac che il naprossene risultavano associati in maniera significativa ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco e di eventi gastrointestinali, questi ultimi aumentati di circa 4 volte nei pazienti in trattamento con naprossene (21).

Numerosi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare gli effetti CV associati all'utilizzo di FANS. Studi sperimentali su modelli animali hanno dimostrato che i FANS che agiscono in maniera selettiva sulla COX-2 determinerebbero un riduzione di vasodilatatori quali prostaglandine e prostaciline, con una maggiore produzione di trombossano in circolo, che avrebbe un effetto vasocostrittore, conducendo ad un effetto pro trombotico (22,23). Inoltre, l'inibizione selettiva della COX-2 si assocerebbe ad una maggiore ritenzione di sodio e liquidi, incrementando i livelli di pressione arteriosa ed il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, determinando

... i FANS che agiscono in maniera selettiva sulla COX-2 determinerebbero un riduzione di vasodilatatori quali prostaglandine e prostaciline, con una maggiore produzione di trombossano in circolo, che avrebbe un effetto vasocostrittore, conducendo ad un effetto pro trombotico.

Rischio CV associato alla inibizione della COX-2

Possibili effetti collaterali CV dovuti alla inibizione di COX-2

- Infarto del miocardio
- Elevati valori di pressione arteriosa
- Aumentato rischio di scompenso cardiaco
- Ictus ischemico
- Rimodellamento cardiaco inverso

Tabella 1

inoltre rimodellamento cardiaco inverso (Tab. 1) (24-26). In aggiunta, in pazienti con cardiopatia ischemica che devono assumere aspirina, l'utilizzo dei FANS può ridurre a livello piastrinico l'efficacia dell'inibizione selettiva della COX-1, determinando un aumento del rischio trombotico (27,28).

L'impiego dei FANS può essere particolarmente sfavorevole nei pazienti a rischio CV elevato e molto elevato. Olsen e coll. (29) hanno studiato 61971 pazienti con infarto del miocardio, con un follow-up medio di 3.5 anni, dimostrando un incremento significativo degli endpoints trombotici (morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico, ed embolia sistemica) nei pazienti trattati con FANS. Da un'analisi del registro REACH, Kohli e coll. (9) hanno esaminato 44095 pazienti, valutando l'occorrenza di endpoints CV (morte per cause CV, infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico, scompenso cardiaco) in pazienti che assumevano FANS per 4 anni. I pazienti che assumevano FANS hanno dimostrato una maggiore incidenza di tutti gli endpoints CV, in confronto ai pazienti che non assumevano FANS ($p \leq 0.001$ per tutti gli endpoints). Sempre Olsen e coll. (30) in un altro studio, hanno valutato una coorte di 99187 pazienti, con un primo evento di infarto del miocardio. Lo studio ha dimostrato un aumento significativo di tutti gli endpoints (morte per tutte le cause, infarto del miocar-

L'emanazione da parte dell'agenzia italiana del farmaco (AIFA) della nota 66 del 2012 con la quale l'AIFA raccomanda che l'uso di qualunque FANS sia effettuato alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile.

dio fatale e non) tra i pazienti che assumevano FANS durante 5 anni di follow-up. In particolare, il diclofenac aveva dimostrato di avere un rischio maggiore per eventi CV, rispetto ad ibuprofene, e ai coxib, mentre il naprossene si confermava come il FANS con minor rischio CV (Tab. 2) (18,20,31,32). In accordo con questa ultima osservazione, Ray e coll. (33) in una coorte di 48566 pazienti ricoverati per infarto del miocardio, angina instabile o rivascolarizzazione coronarica hanno dimostrato una minore incidenza di eventi CV nei pazienti che facevano uso di naprossene in confronto a quelli che assumevano altri FANS, e senza un aumento significativo di eventi CV tra i pazienti che assumevano naprossene e quelli che non assumevano FANS. Tuttavia, anche in soggetti senza cardiopatia ischemica ma con fattori di rischio CV l'uso di FANS può aumentare il rischio di eventi CV. Infatti, Fosbøl e coll. (1) in 1028427 soggetti sani che assumevano FANS hanno riportato che l'assunzione di ibuprofene era associata ad un maggior rischio di morte per cause coronariche, infarto del miocardio non fatale e ictus ischemico mentre l'assunzione di diclofenac era associata ad un aumentato rischio di morte per cause CV, infarto del miocardio non fatale ed ictus ischemico, con un effetto dose-dipendente. L'inibitore selettivo della COX-2 rofecoxib era anch'esso associato ad un aumentato rischio di morte per cause CV e infarto del miocardio non fatale mentre il naprossene non era associato ad aumento del rischio CV.

L'evidenza di un aumentato rischio CV dovuto all'assunzione di FANS selettivi e non selettivi, ha generato una serie di raccomandazioni per la somministrazione in numerosi Paesi, ed in particolare, in Italia, l'emanazione da parte dell'agenzia italiana del farmaco (AIFA) della nota 66 del 2012 con la quale l'AIFA raccomanda che

Rischio di eventi cardiovascolari associati all'utilizzo dei FANS

FANS	Effetti collaterali CV
Diclofenac	Elevato rischio
Ibuprofene	Elevato rischio
Rofecoxib	Elevato rischio
Celecoxib	Elevato rischio
Naprossene	Basso rischio

Tabella 2

L'AIFA proibisce l'uso dei FANS selettivi e non nei pazienti con scompenso cardiaco e proibisce l'uso dei coxib nei pazienti con patologie ischemiche periferiche e coronariche, ribadendo il rischio di tossicità gastrointestinale per tutti i prodotti.

L'utilizzo dei FANS si associa con un elevato rischio di eventi CV e gastrointestinali avversi, che è tanto maggiore quanto maggiore è il dosaggio utilizzato, maggiore la durata del trattamento e maggiore il rischio CV basale del paziente.

l'uso di qualunque FANS sia effettuato alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile. Inoltre, l'AIFA proibisce l'uso dei FANS selettivi e non nei pazienti con scompenso cardiaco e proibisce l'uso dei coxib nei pazienti con patologie ischemiche periferiche e coronariche, ribadendo il rischio di tossicità gastrointestinale per tutti i prodotti. Successivamente, una nota dell' AIFA del 2013 ha esteso al diclofenac la controindicazione nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologie ischemiche periferiche. Parallelamente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato il passaggio dai FANS direttamente all'uso degli oppiacei forti in pazienti con dolori persistenti o ingravescenti. Tali raccomandazioni rimangono vigenti nonostante la pubblicazione, nel 2016, del primo grande studio clinico condotto su oltre 24000,00 pazienti ad elevato rischio CV e che richiedevano l'uso di FANS per osteoartrite, nel quale i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con celecoxib, naprossene o ibuprofene (34). Lo studio aveva come obiettivo la dimostrazione di non inferiorità del celecoxib in confronto agli altri due farmaci riguardo all'endpoint composito di ictus (ischemico o emorragico), infarto del miocardio e morte CV. I pazienti sono stati trattati per un periodo medio di 20 mesi con un follow up medio di 34 mesi, valutandone anche il profilo di sicurezza renale e gastrointestinale. Lo studio PRECISION (34) ha riportato un paragonabile profilo di sicurezza CV tra i tre farmaci utilizzati, mentre il celecoxib ha mostrato un migliore profilo di sicurezza gastrointestinale rispetto agli altri due FANS, ed un migliore profilo di sicurezza renale in confronto ad ibuprofene.

In conclusione, l'utilizzo dei FANS si associa con un elevato rischio di eventi CV e gastrointestinali avversi, che

è tanto maggiore quanto maggiore è il dosaggio utilizzato, maggiore la durata del trattamento e maggiore il rischio CV basale del paziente. Pertanto, l'uso dei FANS dovrebbe essere limitato al minor tempo possibile ed alla dose minima efficace, ricorrendo a classi farmaci di classi diverse nei casi di dolore persistente in pazienti ad elevato rischio CV.

Bibliografia

1. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, Andersen SS, Rasmussen S, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:395-405.
2. Gargiulo P, Marsico F, Parente A, Paolillo S, Cecere M, Casaretti L, Pellegrino AM, Formisano T, Fabiani I, Soricelli A, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int J Cardiol*. 2014;170:286-290.
3. Marsico F, Parente A, Paolillo S, Casaretti L, Lo Iudice F, Pirozzi E, Conte S, Iardino E, Gambardella F, Della Ratta GL, Cirillo A, Vitagliano A, Filardi PP. Cardiovascular risk in systemic inflammatory diseases. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14:517-525.
4. Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, Fenn C, Schou M, Curnow KM. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust*. 2006;185:501-506.
5. Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1296-1304.
6. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med*. 2001;345:433-442.
7. Campbell CL, Moliterno DJ. Potential hazards of adding nonsteroidal anti-inflammatory drugs to antithrombotic therapy after myocardial infarction: time for more than a gut check. *JAMA*. 2015;313:801-802.
8. Harirforoosh S, AsgharW, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16:821-847.
9. Kohli P, Steg PG, Cannon CP, Smith SC Jr, Eagle KA, Ohman EM, Alberts MJ, Hoffman E, Guo J, Simon T, Sorbets E, Goto S, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med*. 2014;127:53-60.
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-1528.
11. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P,

Gimona A, Hawkey CJ; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:665-674.

12. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-1102.

13. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zuber A, Hawk E, Bertagnoli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-1080.

14. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:11.

15. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:360-369.

16. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;00:1-7.

17. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:266-274.

18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006;296:1633-1644.

19. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-1642.

20. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.

21. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

22. Cannon CP, Cannon PJ. Physiology. Cox-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science*. 2012;336:1386-1387.

23. Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, Tang SY, Grant G, Yu Z, Landesberg G, Crichton I, Wu W, Puré E, Funk CD, FitzGerald GA. Vascular Cox-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med*. 2012;4:132ra54.

24. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med*. 1984;310:347-352.

25. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:265-270.

26. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165:490-496.

27. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817.

28. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol*. 1995;2:637-643.

29. Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, Køber L, Torp-Pedersen C, Lamberts M. Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;313:805-814.

30. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardtsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Bjerring Olesen J, Lamberts M, Ruwald MH, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Long-Term Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2012;126:1955-1963.

31. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective non-steroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906-2913.

32. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

33. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, Daugherty JR, Arbogast PG, Garcia-Rodriguez LA. Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:155-163.

34. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375:2519-2529.

Il ruolo della farmacia in prevenzione cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari rappresentano - ormai da molte decadi - la prima causa di malattia, morte ed invalidità nel mondo globalmente inteso, in Europa e, purtroppo, anche nella nostra penisola

Claudio Ferri

*Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA - Ospedale San Salvatore
UOC Medicina Interna e Nefrologia - Coppito*

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari rappresentano - ormai da molte decadi - la prima causa di malattia, morte ed invalidità nel mondo globalmente inteso, in Europa e, purtroppo, anche nella nostra penisola (1,2). Questo fenomeno è legato ad errori sostanziali nel modello alimentare - improntato in chiave ipercalorica e caratterizzato sostanzialmente da un eccessivo apporto di zuccheri, grassi saturi e sale da cucina - alla eccessiva tendenza alla sedentarietà, allo stress psicosociale ed alla miriade di inquinanti ambientali in cui siamo quotidianamente immersi (1,3). Dall'inadeguata educazione sanitaria e dallo stile di vita non corretto che ne deriva origina nel tempo - come è noto ormai non raramente sin dall'età pediatrica - la comparsa dei più comuni fattori di rischio cardiovascolare: obesità, disglucemia, dislipidemia, iperuricemia ed ipertensione arteriosa.

In questo contesto, è ovviamente auspicabile che lo stile di vita, lo stress psicosociale e l'inquinamento ambientale vadano incontro ad un progressivo ma non certo insopportabilmente lento miglioramento. Nell'attesa che l'educazione sanitaria venga migliorata, ad esempio introducendola nella scuola dell'obbligo, è ben noto come l'uso appropriato dei farmaci possa riuscire ad abbattere il rischio cardiovascolare, normalizzando valori precedentemente anormali di pressione arteriosa (4), emoglobina glicata (5) ed LDL-colesterolemia (6). L'uso quotidiano di acido acetilsalicilico a basso dosaggio, in aggiunta, non agisce direttamente su una variabile di comune misurazione, ma è in grado egualmente di magnificare in modo

estremamente significativo la prevenzione cardiovascolare. Questo per se, ma soprattutto unitamente alla normalizzazione dei fattori di rischio cardiovascolare, può avere valenza fortemente protettiva non solo nei pazienti ad elevato rischio o in prevenzione secondaria, bensì anche nella popolazione generale, vale a dire anche in prevenzione primaria, purchè il rischio cardiovascolare basale sia almeno intermedio (7,8). Ciò anche considerando le recenti suggestioni - tutt'altro che infondate - sulla prevenzione operata dall'acido acetilsalicilico in territorio oncologico.

Il circolo vizioso aperto dall'apparentemente inarrestabile dilagare dei fattori di rischio cardiovascolare, pertanto, sembrerebbe venir chiuso dalla opportuna terapia farmacologica, in grado di nullificare il ruolo nocivo dei suddetti fattori.

Purtroppo, è a tutti ben noto come la realtà quotidiana sia ben lontana anche solo dall'avvicinarsi a quanto sopra scritto, che si può osservare forse solamente negli studi clinici controllati, ma non nella vita di tutti i giorni. La consapevolezza della reale esistenza e consistenza dei fattori di rischio, infatti, fa sì che molto spesso essi vengano scoperti o comunque presi operativamente in considerazione solo tardivamente, quando cioè le possibilità terapeutiche sono fortemente ridotte dalla comparsa di danno d'organo irreversibile. In modo molto più rilevante, la percezione relativa al rischio cardiovascolare reale da parte del medico è sovente "particolare", la prescrizione dei farmaci è spesso sub-ottimale, mentre la loro assunzione

Ruolo della farmacia nella co-gestione della prevenzione cardiovascolare

PREVENZIONE – TRE PALCOSCENICI PER LA FARMACIA

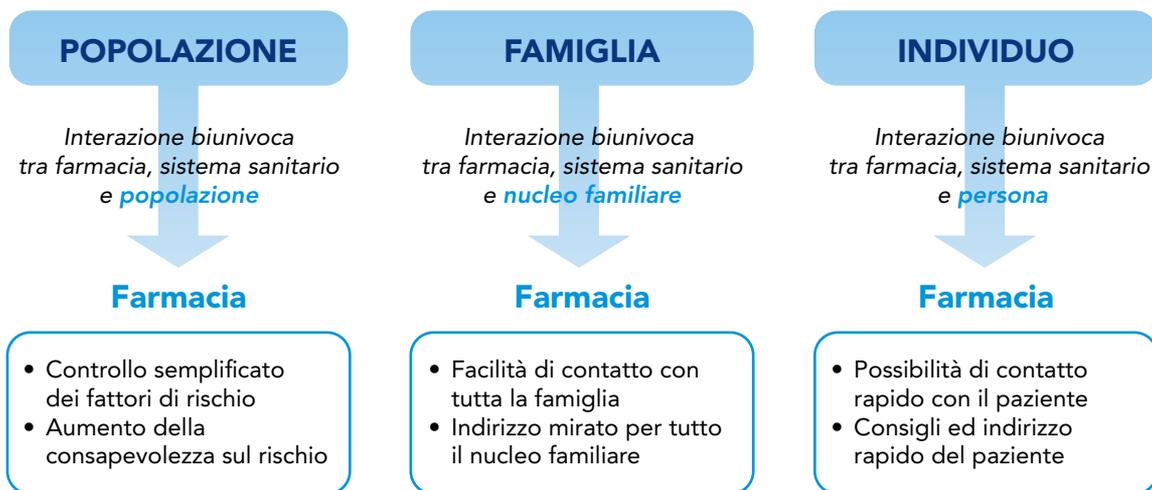


Figura 1

da parte del paziente è sovente discontinua (9,10). Da ciò deriva l'evidente necessità di migliorare la conoscenza del paziente e dei suoi familiari nei confronti dei fattori di rischio - incrementando così il numero di pazienti e familiari consapevoli - e rinforzare l'importanza del mantenimento nel tempo della più corretta assunzione dei farmaci prescritti (11,12).

In tale ambito, la farmacia si colloca come un luogo strategico ove implementare conoscenza, consapevolezza ed aderenza (Fig. 1). La farmacia, in altre parole, sta divenendo e/o può divenire un luogo di incontro, socializzazione e fattiva collaborazione in chiave sanitaria; ove favorire la comparsa di una vera e propria educazione promuovente la salute in tutta la popolazione. Molti cittadini, se non tutti, infatti, non sono adusi a frequentare gli ospedali a scopo preventivo, né tanto meno gli ambulatori del medico di famiglia. Tanti, al contrario, frequentano luoghi come le farmacie, magari per motivi non strettamente

La farmacia, in altre parole, sta divenendo e/o può divenire un luogo di incontro, socializzazione e fattiva collaborazione in chiave sanitaria; ove favorire la comparsa di una vera e propria educazione promuovente la salute in tutta la popolazione.

medici. E così, pertanto, che la farmacia può acquisire il ruolo di "attrattore" e determinante di buona salute e corretta prevenzione.

In una recente disamina della problematica (13), è stato enfatizzato come le farmacie siano il luogo dove "naturalmente" e senza ansie particolari tanto i soggetti sani quanto i pazienti cronici si recano comunemente, con

Vantaggi della misurazione pressoria mediante apparecchio elettronico in farmacia

- Scomparsa dell'effetto cosiddetto da "camicie bianco"
- Facilità della misurazione pressoria
- Facile ripetibilità della misurazione
- Definizione della pressione arteriosa nel tempo
- Valutazione semplificata degli effetti della terapia, almeno durante i periodi di veglia
- Basso costo della misurazione ed affidabilità dei misuratori
- Possibilità di stampare e/o memorizzare i valori misurati
- Valutazione anche della frequenza cardiaca e rilievo almeno grossolano di eventuali aritmie
- Possibilità di teletrasmissione delle misurazioni effettuate

Tabella 1

frequenza almeno doppia rispetto a quella con cui vedono un medico. In accordo con ciò, è stato dimostrato come la farmacia possa incrementare la consapevolezza del paziente sullo stato dei propri fattori di rischio cardiovascolare e migliorare l'aderenza al trattamento prescritto, verificando la terapia e discutendola con il paziente al fine di garantirne l'assunzione (14). Questo anche fornendo consigli e materiale divulgativo, di cui eventualmente può essere spiegato ulteriormente il significato (15) e sempre con il farmacista che opera in armonica squadra con gli altri operatori della salute (16). Ciò può condurre a migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e l'aderenza alla terapia, ma soprattutto consentendo facilmente misurazioni - ad esempio pressorie, ma anche glicemiche oppure dei lipidi - in momenti realmente "reali" del vivere quotidiano del paziente (Tab. 1).

Lungi dal poter risolvere ogni problematica, la farmacia deve però essere ormai considerata come uno degli attori coinvolti nel palcoscenico della prevenzione/cura. In tale palcoscenico, è necessario che il paziente sia posto veramente al centro e sia partecipe di una strategia condivisa. Unitamente alla semplificazione della terapia da parte del medico ed alla maggiore facilità di contatto tra questi ed il paziente attraverso la telemedicina, la farmacia può - in sintesi - svolgere il ruolo fondamentale di "controllore" dei fattori di rischio cardiovascolare nel tempo, rinforzo della necessità di assumere la terapia prescritta, educativo nei confronti del paziente. Questo non tanto nella popolazione ad elevato rischio cardiovascolare, in cui la farmacia ha pure il ruolo soprattutto, quanto in quella caratterizzata da un rischio cardiovascolare minore (Fig. 2). In questa popolazione, infatti, l'accesso ad ospedali e medici di famiglia è autolimitato dalle buone condizioni di salute. Pertanto, un soggetto che non abbia già manifestato una patologia classicamente sfugge ad ogni tipo di "rete", anche mirata ad identificarne precocemente un eventuale rischio cardiovascolare misconosciuto. La farmacia, ove un soggetto può misurare pressione arteriosa, glicemia, LDL-colesterolemia etc, senza perdere tempo ed in un ambiente a

Ruolo della farmacia in prevenzione cardiovascolare nella popolazione a rischio cardiovascolare non elevato: la più numerosa rispetto a quella a rischio elevato

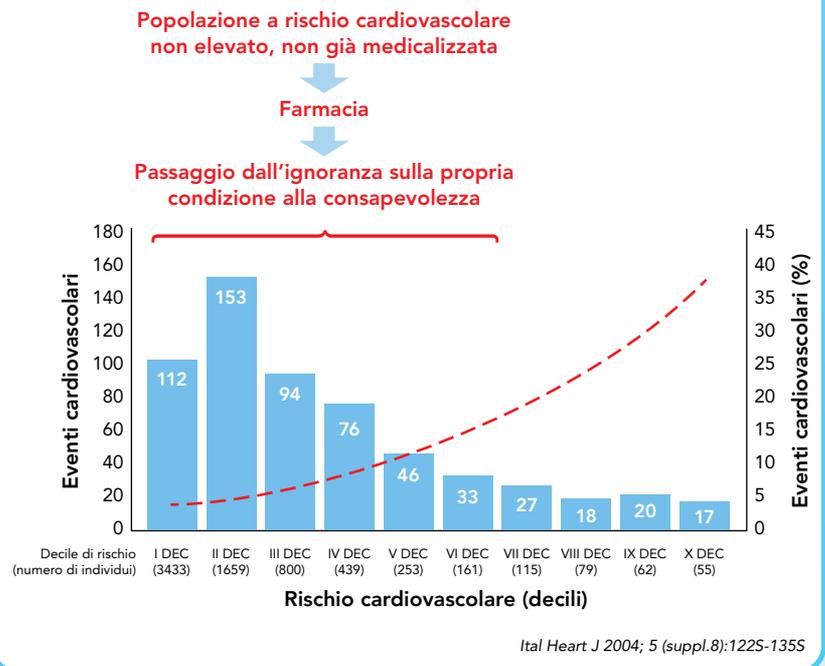


Figura 2

lui noto, familiare e vissuto come amichevole, magari in modo del tutto casuale, è il luogo ideale per intercettare questi soggetti.

Nessuno vuole, infatti, trasformare le farmacie in piccoli ospedali o trasformare il farmacista in un medico prescrittore. Pur tuttavia, è evidente come la familiarità e fiducia con cui il paziente approccia al proprio farmaci-

Ruolo della farmacia in prevenzione cardiovascolare

La valutazione del rischio cardiovascolare poggia su semplici parametri: può essere effettuata in **farmacia**

Nel contesto globale ed in settori specifici, è possibile usare la **farmacia** come perno su cui far ruotare armonicamente gli altri attori della prevenzione

La **farmacia** è il luogo ideale per intercettare il rischio cardiovascolare misconosciuto

Figura 3

È evidente come la familiarità e fiducia con cui il paziente approccia al proprio farmacista ed alla propria farmacia rendano non più eludibile l'uso della farmacia come luogo di cura.

In farmacia il paziente può - senza fare file, in un ambiente confortevole ed a lui noto, per di più a costo bassissimo - controllare con apparecchiature validate la propria pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la glicemia, l'emoglobina glicata ed il colesterolo in frazioni.

sta ed alla propria farmacia rendano non più eludibile l'uso della farmacia come luogo di cura. In farmacia il paziente può - senza fare file, in un ambiente confortevole ed a lui noto, per di più a costo bassissimo - controllare con apparecchiature validate la propria pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la glicemia, l'emoglobina glicata ed il colesterolo in frazioni. In presenza di rilevazioni anormali, il farmacista potrà investigare con facilità se la terapia è stata effettivamente assunta. In sintesi finale, quindi, la farmacia può - in co-gestione armonica - divenire un "perno efficiente ed a basso costo" su cui far ruotare gli altri attori della prevenzione cardiovascolare (Fig. 3).

Bibliografia

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724.
2. World Health Organisation. Noncommunicable diseases (NCD) country profiles 2014. Geneva: WHO; 2015.
3. Giorgini P, Di Giosia P, Petrarca M, Lattanzio F, Stamerra CA, Ferri C. Climate Changes and Human Health: a review of the Effect of Environmental Stressors on Cardiovascular Diseases across Epidemiology and Biological Mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2017 Mar 17.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 Jan 30.
5. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-24.
6. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
7. Sarbacker GB, Lusk KA, Flieller LA, Van Liew JR. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Consult Pharm*. 2016;31(1):24-32.
8. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017;34(3):316-327.
9. Smith SC Jr. Adherence to Medical Therapy and the Global Burden of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1516-8.
10. Webster RJ, Heeley EL, Peiris DP, Bayram C, Cass A, Patel AA. Gaps in cardiovascular disease risk management in Australian general practice. *MJA*. 2009;191:324-9.
11. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging*. 2017;34(3):191-201
12. Allemann SS, Nieuwlaat R, van den Bemt BJ, Hersberger KE, Arnet I. Matching Adherence Interventions to Patient Determinants Using the Theoretical Domains Framework. *Front Pharmacol*. 2016;7:429.
13. Hayek A, Joshi R, Usherwood T, Webster R, Kaur B, Saini B, Armour C, Krass I, Laba TL, Reid C, Shiel L, Hespe C, Hersch F, Jan S, Lo S, Peiris D, Rodgers A, Patel A. An integrated general practice and pharmacy-based intervention to promote the use of appropriate preventive medications among individuals at high cardiovascular disease risk: protocol for a cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*. 2016 Sep 23;11(1):129.
14. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(1):102-15.
15. Ho P, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:186-93.
16. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:2563-71.
17. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1748-55.
18. Jan S, Usherwood T, Brien JA, Peiris D, Rose J, Hayman N, et al. What determines adherence to treatment in cardiovascular disease prevention? Protocol for a mixed methods preference study. *BMJ Open*. 2011;1:e000372. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000372.

Razionale per l'utilizzo dei farmaci in combinazione - aderenza

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 1, 2017

Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste

Il numero di classi di farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili è molto elevato ed ha visto un incremento esponenziale negli ultimi dieci anni

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia complessa in cui lo sviluppo dell'iperglicemia deriva da una combinazione di insulino-resistenza e disfunzione beta-cellulare. In aggiunta a questi due meccanismi patogenetici principali, si riconoscono diverse alterazioni che contribuiscono a determinare la gravità della patologia, sia dal punto di vista metabolico, sia per quanto riguarda lo sviluppo futuro di complicanze. Queste includono sovrappeso o obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia ed uno stato infiammatorio cronico. Dal momento che la terapia del DMT2 ha come obiettivo ultimo la prevenzione delle complicanze acute e croniche, è necessario che tutti gli elementi fisiopatologici della malattia siano tenuti in considerazione ed affrontati. Inoltre, la terapia farmacologica del DMT2 deve allo stesso tempo condurre al raggiungimento di tali obiettivi quanto più possibile in assenza di effetti avversi, quali ad esempio ipoglicemie ed incremento ponderale. Dopo la diagnosi, il primo approccio terapeutico nel DMT2 è costituito dall'intervento sullo stile di vita (alimentazione ed attività fisica), anche se alcuni algoritmi terapeutici suggeriscono l'inizio della terapia farmacologica con metformina fin dalla diagnosi in tutti i casi o in relazione alla gravità dell'iperglicemia (1). A causa della sua natura tipicamente progressiva, il DMT2 richiede nel tempo un costante monitoraggio del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi glicemici, cui consegue pressoché invariabilmente l'intensificazione della terapia farmacologica, mediante associazione di più farmaci ipo-

glicemizzanti con diversi meccanismi d'azione. Nello studio UKPDS, solo la metà dei pazienti erano in grado di mantenere il controllo glicemico con la monoterapia dopo 3 anni (2). Dopo 9 anni di trattamento, solo un quarto dei pazienti aveva una HbA1c <7.0% (53 mmol/mol), mentre il restante 75% necessitava dell'aggiunta di ulteriori agenti ipoglicemizzanti per raggiungere il controllo glicemico. Il numero di classi di farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili è molto elevato ed ha visto un incremento esponenziale negli ultimi dieci anni. Ciò fa della terapia del DMT2 un'attività complessa e di competenza squisitamente specialistica e fornisce al diabetologo diverse armi per contrastare contemporaneamente varie alterazioni fisiopatologiche della malattia. Esiste infatti un rationale specifico nella combinazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti per raggiungere gli obiettivi glicemici, fino anche all'utilizzo della triplice terapia d'associazione. La mancata progressiva e costante intensificazione della terapia ipoglicemizzante non appena il buon controllo glicemico non è più soddisfatto, pratica solitamente indicata con il termine di "inerzia terapeutica" si associa ad outcomes peggiori, come recentemente dimostrato per il rischio di eventi cardiovascolari (3).

Esiste infatti un rationale specifico nella combinazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti per raggiungere gli obiettivi glicemici, fino anche all'utilizzo della triplice terapia d'associazione.

L'obiettivo terapeutico per i pazienti con DMT2, soprattutto per quelli con una più lunga durata della malattia, è spesso difficile da raggiungere. Studi di popolazione, indicano che una consistente percentuale di soggetti con DMT2 non raggiungono gli obiettivi glicemici raccomandati dalle principali linee guida nazionali ed internazionali (4,5). Ad esempio, in un'analisi del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), Dodd et al. (5) hanno riportato che quasi la metà (48%) degli intervistati con diabete di tipo 2 aveva livelli di HbA1c al di sopra di quelli raccomandati dall'American Diabetes Association (ADA). Dati più recenti indicano che tra il 40 e il 60% dei pazienti diabetici in trattamento non raggiungano il target di controllo glicemico (6). Nello studio Panorama (7), una post-hoc analisi condotta in 9 paesi europei, su 5817 pazienti diabetici, di età media 65 anni, e durata di malattia in media di 8 anni, il 37,4% dei soggetti presentava una HbA1c > 7% e la difficoltà a raggiungere il target glicemico cresceva al crescere della complessità del trattamento.

L'intensificazione del trattamento con i farmaci ipoglicemizzanti disponibili in passato era spesso limitata dal possibile incremento di rischio ipoglicemico e di peso corporeo, il che tendeva a giustificare, sebbene solo in parte, l'inerzia terapeutica. I nuovi farmaci ipoglicemizzanti della classe delle incretine, (inibitori della DPP4 o DPP-4-I) e GLP1-agonisti recettoriali o GLP1-AR) nonché quelli della classe dei glicosurici (inibitori dei trasportatori sodio-glucosio o SGLT-2-I) hanno il vantaggio di non indurre ipoglicemie se non in associazione con farmaci quali le sulfaniluree e l'insulina, per il rischio ipoglicemico intrinseco di queste ultime, di essere neutri o vantaggiosi sul peso corporeo e di non peggiorare la disfunzione beta cellulare.

In questo contesto la terapia di combinazioni a dosi fisse di più farmaci offre un'alternativa alla assunzione separata dei singoli farmaci e ha quattro vantaggi chiave, che contribuiscono tutti direttamente al miglioramento della

aderenza (Tab.1). In primo luogo, essi offrono un mezzo attraverso il quale il numero di farmaci e il programma di dosaggio e dei tempi di somministrazione possono essere semplificate, il che riduce la frequenza della mancata assunzione della terapia. In secondo luogo, le dosi inferiori di due agenti in combinazioni fisse possono offrire maggiore efficacia in combinazione a quella ottenuta con una dose maggiore o massima di un singolo agente (8,9). In terzo luogo, quando gli obiettivi glicemici sono ottenuti utilizzando dosi più basse di agenti diversi in combinazione, il rischio di eventi avversi è significativamente inferiore di quello che può verificarsi con le dosi più elevate della monoterapia (10). Infine, dal punto di vista pratico, le combinazioni sono in genere meno costose dell'associazione separata di due agenti e dovrebbero offrire un vantaggio economico, in quanto il costo di combinazione fissa spesso non è altro che il costo di una delle monoterapie incluse nell'associazione.

Approccio a "step" o terapia di combinazione precoce?

Nella scelta del trattamento del DMT2 l'approccio graduale a "step" suggerito da diverse linee guida è spesso empirico e non tiene conto della complessità fisiopatologica del diabete (11), che, come sottolineato in precedenza, comprende molteplici alterazioni a livello di organi chiave che determinano lo sviluppo e la progressione dell'iperglicemia. A causa di questa complessità, affrontando solo uno dei tanti determinanti fisiopatologici della iperglicemia è improbabile che questo approccio possa fornire un controllo glicemico prolungato. Al contrario, può sembrare opportuno prendere in considerazione un intervento più 'fisiopatologico' per affrontare simultaneamente più di un meccanismo patogenetico (11,12), insieme a una gestione proattiva dell'iperglicemia (13).

La maggior parte delle linee guida nazionali ed internazionali (Fig. 1) suggerisce la terapia di combinazione iniziale per livelli di HbA1c ≥ 9% o comunque in pazienti con sintomi da iperglicemia (14-17), mentre l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE) è stata la prima linea guida a proporre di considerare la terapia di associazione precoce (Fig. 2) anche nei pazienti con livelli di HbA1c > 7,5% (18). La combinazione di molecole che hanno meccanismi d'azione complementari può fornire ulteriori benefici indipendentemente dal livello basale di HbA1c. L'utilizzo di farmaci in associazione precoce, essendo efficace a dosi più basse dei singoli agenti ipoglicemizzanti

Vantaggi dell'utilizzo dei farmaci in combinazione

- Maggiore efficacia
- Riduzione del rischio di eventi avversi
- Migliore aderenza terapeutica
- Riduzione dei costi

Tabella 1

Algoritmo di trattamento del diabete tipo 2 proposto dall'American Diabetes Association

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin ⁵	or GLP-1-RA	or Insulin ⁵	or GLP-1-RA
or Insulin ⁵	or Insulin ⁵		or Insulin ⁵		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

Figura 1

zanti orali in monoterapia, migliora potenzialmente la sicurezza e la tollerabilità.

Alcuni sostengono che la terapia di combinazione precoce comporti la prescrizione di farmaci che possono non essere necessari, esponendo molti pazienti con nuova diagnosi ad effetti collaterali anche in considerazione del fatto che la sicurezza a lungo termine, almeno dei farmaci ipoglicemizzanti di più recente introduzione in commercio, non è ancora stata completamente determinata. Tuttavia, la terapia di associazione che è già considerata una valida opzione per gli individui con alti livelli di HbA1c (14-18), può garantire anche per coloro che presentano iperglicemia lieve, un più pronto raggiungimento degli obiettivi terapeutici con una riduzione del rischio di effetti collaterali.

Efficacia della terapia di combinazione

Due studi hanno valutato la combinazioni a dose più bassa di saxagliptin e metformina con la massima dose di metformina in monoterapia. In uno studio che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di saxagliptin quando aggiunto a metformina, 743 pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia sono stati randomizzati a placebo o ad una delle tre dosi di saxagliptin per 24 settimane (19). Anche tra i pazienti trattati con la dose di 2,5 mg di saxagliptin (la dose raccomandata per i pazienti con insufficienza renale), c'era una riduzione dello 0,73% (8 mmol/mol) dei valori di Hb glicata. Saxagliptin è stato studiato anche in combinazione iniziale con metformina in 1306 pazienti con diabete tipo 2 "naive" alla terapia (20).

Algoritmo di trattamento del diabete tipo 2 proposto dall'American Association of Clinical Endocrinology (AACE)

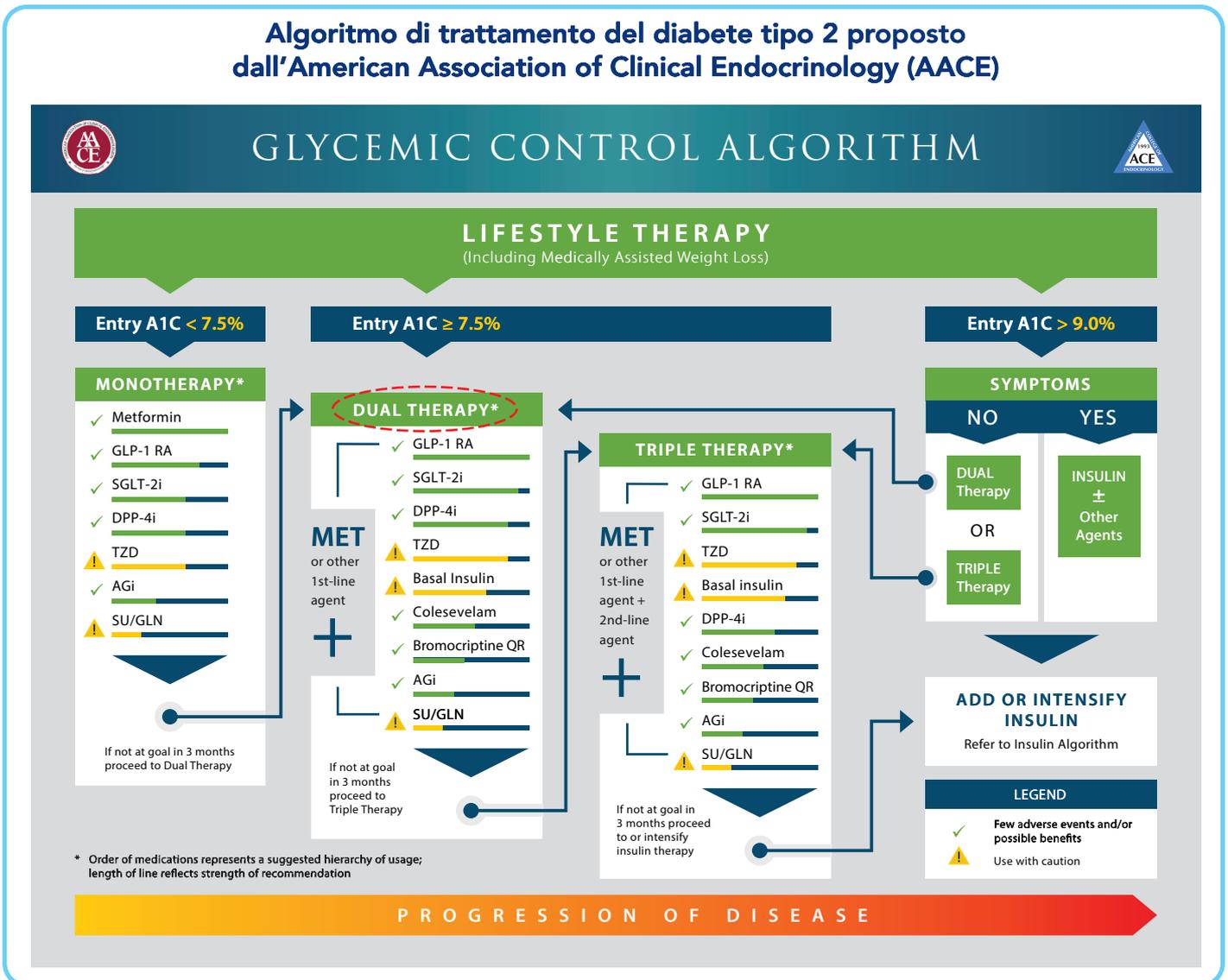


Figura 2

Dopo 24 settimane di trattamento, entrambi i gruppi in terapia combinata con saxagliptin e metformina, presentavano riduzioni medie di HbA1c significativamente migliori rispetto a quanto raggiunto con il saxagliptin e la metformina in monoterapia.

Dati recenti con il linagliptin supportano anche dei vantaggi della terapia di combinazione nelle fasi iniziali della malattia. In uno studio che ha coinvolto 791 pazienti con diabete di tipo 2, Haak et al. (21) hanno confrontato linagliptin e metformina in monoterapia versus la terapia di combinazione iniziale con i due farmaci. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con linagliptin in monoterapia (5 mg q.d.), linagliptin 2,5 mg q.d. in combinazione con metformina (500 o 1000 mg b.i.d.), o con metfor-

mina in monoterapia (500 o 1000 mg b.i.d). Al termine delle 24 settimane di trattamento, l'associazione linagliptin/metformina ha dimostrato una efficacia maggiore in termini di riduzione della HbA1c con un numero di eventi avversi (compresi l'ipoglicemia) che erano simili in tutti i bracci di trattamento (21).

Questi studi dimostrano che un controllo glicemico migliore può essere raggiunto con la terapia di combinazione con DPP-4 inibitori rispetto alla monoterapia. La dose minore di agenti in combinazioni a dose fissa può anche migliorare il profilo di tollerabilità con una riduzione del rischio di effetti collaterali.

In una metanalisi di 15 trial clinici randomizzati la terapia di combinazione iniziale di metformina con glitazonici, sulfani-

Uno degli obiettivi primari dell'uso precoce della terapia di combinazione è un controllo glicemico non solo più efficace ma anche sostenuto nel tempo.

luree, DPP-4 inibitori o SGLT2 inibitori rispetto alla metformina in monoterapia ha dimostrato un significativo vantaggio nel periodo di follow-up di 6 mesi (22).

Uno degli obiettivi primari dell'uso precoce della terapia di combinazione è un controllo glicemico non solo più efficace ma anche sostenuto nel tempo.

Mantenere il controllo glicemico nel tempo impedisce il progressivo deterioramento della funzione delle beta-cellule (23-25). Pertanto, le strategie terapeutiche che possono ritardare o impedire il deterioramento della funzione delle cellule beta dovrebbero essere preferite e attuate il più presto possibile.

Se l'utilizzo precoce di farmaci in combinazione possa prevenire o ritardare la perdita della funzione delle cellule beta rimane clinicamente ancora da dimostrare.

Tuttavia, in questo senso la combinazione tra SGLT-2 inibitori e DPP-4 inibitori è particolarmente interessante proprio per il meccanismo d'azione dei due farmaci. I DPP-4 inibitori bloccando l'enzima DPP4 aumentano il livello circolante del GLP1 nativo che stimola la secrezione di insulina e la soppressione di glucagone. L'uso degli SGLT-2 inibitori si associa invece ad una aumentata produzione epatica di glucosio (EGP) dovuta ad un aumento della produzione del glucagone in risposta alla glicosuria da essi provocata. L'aumento della secrezione di glucagone può essere contrastato dalla combinazione di SGLT-2 inibitori e DPP-4 inibitori ottenendo un effetto sinergico dei due farmaci con una maggiore riduzione della HbA1c rispetto all'uso dei singoli farmaci. L'associazione di saxagliptin e dapagliflozin a metformina è stata valutata in tre studi che hanno considerato sia l'approccio di combinazione precoce che quello sequenziale (27,28).

La combinazione in dose fissa dell'inibitore dell'SGLT2 empagliflozin e dell'inibitore della DPP-4 linagliptin ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore rispetto a quella di entrambi gli agenti utilizzati singolarmente (29,30) (Tab. 2). Inoltre, la combinazione dei due inibitori si è dimostrata ben tollerata e con un ottimo profilo di sicurezza complessivamente.

Recenti studi hanno dimostrato solidi dati di riduzione della mortalità e di protezione cardiovascolare con l'uso dell'empagliflozin in pazienti con DMT2 e precedente storia di malattie cardiovascolari (31). Ancora più recentemente

sono stati pubblicati i dati renale dello studio EMPA-REG OUTCOME che hanno dimostrato che gli effetti benefici dell'empagliflozin si estendono anche alla protezione del rene (32). Gli studi in corso con gli SGLT2-I (33,34) offriranno informazioni relative agli effetti cardiovascolari e renali di questa classe di farmaci anche nelle prime fasi della malattia ed in pazienti in prevenzione primaria. Se così fosse, l'utilizzo di farmaci in combinazione sia nelle fasi tardive ma anche in quelle iniziali della malattia avrebbe come razionale d'uso non solo la maggior efficacia ipoglicemizzante ma anche l'effetto protettivo su organi bersaglio, quali il cuore e il rene.

Questi dati spingono, quindi, a considerare la possibilità di un approccio di combinazione fin dalle fasi iniziali di malattia.

Riduzione del rischio di eventi avversi con la terapia di combinazione

I meccanismi complementari di azione dei farmaci in combinazione possono ridurre gli effetti collaterali dei singoli farmaci. Ad esempio, l'aumento del peso corporeo e la ritenzione idrica che accompagna l'uso di pioglitazone può essere ridotto dalla terapia concomitante con SGLT2 inibitori (35,36). In aggiunta, è stato osservato che il tasso di infezioni genitali, l'effetto indesiderato più comune di SGLT2 inibitori, è molto più bassa quando sono usati in combinazione con un DPP-4 inibitore, anche se il meccanismo di tale effetto non è del tutto chiaro (37).

Per quanto riguarda la tollerabilità, la terapia di associazione di sitagliptin con metformina ha dimostrato un miglior profilo di sicurezza rispetto alla monoterapia con metformina (38). Quest'ultima è stata associata ad una maggior frequenza di dolore addominale (1,1% vs 3,9%; $p=0,002$) e di diarrea (12,0% vs 16,6%; $p=0,021$) con un maggior grado di interruzione del trattamento (39).

Complessivamente, queste osservazioni suggeriscono che una combinazione di diversi agenti ipoglicemizzanti può essere selezionata non solo sulla base delle modalità d'azione complementari, ma anche in termini di riduzione dei

Una combinazione di diversi agenti ipoglicemizzanti può essere selezionata non solo sulla base delle modalità d'azione complementari, ma anche in termini di riduzione dei potenziali effetti collaterali. Ridurre gli effetti collaterali può anche offrire la possibilità di mantenere gli effetti ipoglicemizzanti più duraturi nel tempo anche come conseguenza di una maggiore aderenza terapeutica.

Efficacia della combinazione in dose fissa dell'inibitore dell'SGLT2 empagliflozin e dell'inibitore della DPP-4 linagliptin

	E25/L5 STC	E10/L5 STC
N	134	135
HbA1c (%)		
Baseline	7.99 (0.95)*	8.04 (0.96)*
Change from baseline	-1.08 (0.06) [†]	-1.24 (0.06) [†]
Difference vs. mono-treatment (95% CI)	-0.14 (-0.33, 0.06) vs. E25 -0.41 (-0.61, -0.22) [¶] vs. L5	-0.41 (-0.61, -0.21) [¶] vs. E10 -0.57 (-0.76, -0.37) [¶] vs. L5
Patients with HbA1c < 7% (%)	55.4	62.3
Difference vs. mono-treatment (95% CI)	1.89 ^{§,¶} (1.1, 3.3)** vs. E25 3.1 ^{§,¶} (1.8, 5.3) [¶] vs. L5	2.96 ^{§,¶} (1.7, 5.2) [¶] vs. E10 4.3 ^{§,¶} (2.5, 7.5) [¶] vs. L5
FPG (mg/dl)		
Baseline	156.1 (35.8)*	157.2 (35.4)*
Change from baseline	-29.6 (2.7)	-28.2 (2.7)
Difference vs. mono-treatment (95% CI)	-5.3 (-12.7, 2.1) vs. E25 -23.6 (-31.1, -16.2) [¶] vs. L5	-5.8 (-13.3, 1.6) vs. E10 -22.3 (-29.7, -14.9) [¶] vs. L5
Body weight (kg)		
Baseline	87.9 (18.2)*	87.3 (18.4)*
Change from baseline	-2.0 (0.4)	-2.7 (0.4)
Difference vs. mono-treatment (95% CI)	0.1 (-0.9, 1.1) vs. E25 -1.2 (-2.2, -0.2)* vs. L5	-0.5 (-1.5, 0.5) vs. E10 -2.0 (-3.0, -1.0) [‡] vs. L5

STC, single-tablet combination; E25, empagliflozin 25 mg; E10, empagliflozin 10 mg; L5, linagliptin 5 mg.

* Data are mean (SD) in the full analysis set (patients who received ≥ 1 dose of the study drug and had baseline and ≥ 1 HbA1c measurement after treatment).

[†] Data are adjusted mean (SE) analysed using analysis of covariance (ANCOVA) model on the full analysis set using last observation carried forward (LOCF) method for imputation of missing values.

[§] Values are odds ratios for combination vs. the respective mono-treatments

[¶] $p < 0.001$. ** $p < 0.05$.

Adattato da Woo V (30)

Tabella 2

potenziali effetti collaterali. Ridurre gli effetti collaterali può anche offrire la possibilità di mantenere gli effetti ipoglicemizzanti più duraturi nel tempo anche come conseguenza di una maggiore aderenza terapeutica. Quest'ultima può anche essere facilitata dalla disponibilità di combinazioni precostituite di farmaci a dosi fisse.

Aderenza al trattamento ed utilizzo di farmaci in combinazione

Per aderenza (o compliance) del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitegli dal team di cura. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di far-

maci) e le indicazioni che gli sono state date (40). L'aderenza del paziente a quanto suggeritogli e/o prescrittogli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del trattamento, soprattutto quando tale trattamento è prolungato e complesso come nelle patologie croniche ed una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali nel DMT2.

I dati di letteratura evidenziano che non più del 50% dei pazienti con patologie croniche come il diabete manifesta aderenza costante al trattamento (41). Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera retrospettiva su databa-

se amministrativi, l'aderenza al trattamento orale era compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa variava dal 67 all'85%; in media circa 3/4 della popolazione con DMT2 assumeva correttamente gli ipoglicemizzanti orali prescritti (42). L'aderenza alla prescrizione di insulina, sempre nel DMT2, era più bassa e cioè del 63% (42).

Uno studio prospettico osservazionale, condotto in Francia su una coorte molto ampia (11.896 soggetti con DMT2, trattati con ipoglicemizzanti orali), ha dimostrato che l'aderenza era ottimale nel 37% dei pazienti, discreta nel 46%, modesta nell'11%, scarsa nel 6% ed era correlata con il numero di assunzioni di farmaci (43).

La compliance alla terapia con gli anti-iperglicemici orali diminuisce all'aumentare del numero di pillole (44), con conseguente peggioramento del controllo glicemico. Esiste, infatti, una relazione inversa tra aderenza al trattamento e controllo glicemico, con un aumento dello 0,1% nei valori di HbA1c per ogni diminuzione del 10% nell'aderenza (45). Farmaci in combinazione per il trattamento dell'iperglicemia nel DMT2 possono semplificare i regimi di trattamento e aumentare l'aderenza del paziente (46). I dati di un metanalisi su un totale di 70573 pazienti, hanno suggerito che l'aderenza terapeutica era maggiore utilizzando le associazioni precostituite che non con la somministrazione dei singoli farmaci, così come nel passaggio dalla monoterapia o dalla duplice terapia co-somministrata ad una terapia di associazione (47).

Fattori che influenzano l'aderenza e ricadute cliniche

L'aderenza al trattamento dipende da vari fattori, tra cui preminente è la complessità del trattamento stesso, intesa non solo come numero di farmaci da assumere ma anche e soprattutto come difficoltà a cambiare, spesso in maniera significativa, lo stile di vita: ai soggetti con DMT2 infatti non viene solo prescritto di assumere diversi farmaci, ma anche di seguire una dieta, di praticare esercizio fisico, di monitorare la glicemia e, cosa ancora più complicata, di effettuare gli opportuni aggiustamenti. Tutto questo sforzo, oltretutto, nella maggior parte dei casi non ha ricadu-

L'aderenza al trattamento dipende da vari fattori, tra cui preminente è la complessità del trattamento stesso, intesa non solo come numero di farmaci da assumere ma anche e soprattutto come difficoltà a cambiare, spesso in maniera significativa, lo stile di vita.

te immediate e soggettivamente percepibili e ciò rende ancor più difficile un'aderenza elevata. Infine, un altro importante livello di criticità è da individuare nella carente informazione/formazione fornita ai pazienti dai sanitari o dal team di cura (48).

Numerose evidenze documentano come in realtà il fattore che più di tutti influenza negativamente l'aderenza è la complessità della terapia farmacologica. Un'indagine molto ampia, condotta negli USA mediante l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche utilizzate per un periodo di 6 mesi da 6500 assistiti diabetici, ha dimostrato che nei pazienti in monoterapia che venivano trasferiti, per problemi di compenso, ad un trattamento con più farmaci l'aderenza era migliore (87%) in quelli trattati con gli schemi più semplici a base di combinazioni precostituite, rispetto a quelli che assumevano combinazioni estemporanee (71%) (49).

Come prevedibile, una scarsa aderenza ha ricadute negative sul controllo della malattia.

Ancor più preoccupante è l'osservazione che esiste un rapporto diretto tra aderenza al trattamento e ricoveri ospedalieri: secondo uno studio condotto su database amministrativi di 900 pazienti con DMT2, coloro che assumevano meno dell'80% degli ipoglicemizzanti orali prescritti avevano un rischio elevato di ospedalizzazione nell'anno successivo (50).

Come migliorare l'aderenza nel DMT2?

Sicuramente lo strumento migliore per migliorare l'aderenza di un paziente con DMT2 è il suo attivo coinvolgimento nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità della malattia, e di conseguenza del suo trattamento, assieme alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresentano la migliore motivazione per il paziente e di conseguenza ne rafforzano l'aderenza. Una recente metanalisi conferma che gli interventi educazionali sono efficaci nel migliorare l'aderenza al trattamento del paziente con DMT2, purché condotti in maniera strutturata e continuativa (51).

Un altro metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo laddove possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a trattamenti combinati e/o a lento rilascio, ma anche utilizzando farmaci con minori effetti collaterali (52).

Il miglioramento dell'aderenza con combinazioni a dosi fisse

I primi studi con terapie di associazione hanno dimostra-

to che l'uso di antipertensivi in combinazione a dose fissa si associava ad una aderenza terapeutica fino al 30% maggiore dei farmaci a singole dosi (53). Miglioramenti simili sono stati riportati in pazienti che assumevano farmaci ipoglicemizzanti in combinazione a dose fissa. Nel 2012, Benford et al. (54) hanno pubblicato uno studio retrospettivo dimostrando che l'uso di farmaci per il diabete in combinazione a dosi fisse si associava a livelli di HbA1c inferiori (-0,25%) e ad una maggiore aderenza terapeutica.

In una revisione sistematica della letteratura, Hutchins et al. (55) hanno esaminato l'aderenza tra i pazienti con diabete di tipo 2 che stavano assumendo terapie di combinazione. Gli autori hanno concluso che associazioni fisse di ipoglicemizzanti sono associate con una aderenza del 13% maggiore. Un altro studio ha confrontato il tasso di aderenza tra i pazienti (n = 2293) in trattamento con una combinazione di metformina e glibenclamide rispetto a quelli trattati con metformina e glibenclamide utilizzate singolarmente (56). Anche in questo caso, un tasso di aderenza del 13% più elevato è stato osservato nei pazienti trattati con la combinazione fissa. Questi risultati sono coerenti con quanto riportato da Cheong et al. in uno studio che ha dimostrato che l'aderenza terapeutica era aumentata del 12% quando i pazienti con DMT2 sono passati da associazioni singole di più farmaci alle corrispondenti formulazioni a dosi fisse combinate (57).

In uno studio retrospettivo in pazienti trattati con glibenclamide e metformina in combinazione, Blonde et al. (58) hanno dimostrato che i pazienti trattati con combinazioni fisse a bassi dosaggi dei due farmaci rispetto a quelli che ricevevano le singole terapie, presentavano una migliore aderenza (84 vs 76%) e raggiungevano una maggiore riduzione di HbA1c media [2,02% (22 mmol/mol) vs. 1,49% (16 mmol/mol)]. Pertanto, sulla base di questi studi, l'utilizzo della terapia di combinazione a dosi fisse offre chiaramente dei vantaggi nel migliorare l'aderenza nei pazienti con DMT2.

Una revisione sistematica di 21 studi clinici controllati che hanno valutato gli interventi atti a migliorare l'aderenza nei pazienti con DMT2, condotta dalla Cochrane Collaboration, ha confermato che le azioni efficaci in questo senso sono risultate anzitutto quelle educazionali condotte da personale dedicato, ma anche la semplificazione della terapia con effetti positivi sia sul controllo glicemico che sulla della progressione della malattia (59).

Riduzione dei costi

La prescrizione di combinazione a dosi fisse offre tre

potenziali vantaggi di costo (6). Innanzitutto, il prezzo medio è spesso paragonabile o inferiore alla somma dei due singoli componenti. In secondo luogo, i pazienti hanno un numero di prescrizioni inferiori quando utilizzano le combinazioni a dosi fisse (60). Infine i dati di miglioramento dell'aderenza riportati in precedenza si traducono direttamente ed indirettamente in una riduzione dei costi.

Conclusioni

Quattro sono gli aspetti fondamentali che supportano l'utilizzo di farmaci in combinazione come elementi chiave nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2: (1) maggiore efficacia rispetto alla monoterapia ad alto dosaggio, (2) riduzione del rischio di eventi avversi relativi, (3) migliore aderenza terapeutica e (4) riduzione dei costi. Alla luce di questi vantaggi, ancora discussa è la collocazione della terapia di combinazione nell'algoritmo terapeutico del diabete tipo 2. Secondo alcuni autori la terapia di combinazione dovrebbe essere iniziata precocemente nei pazienti con nuova diagnosi, considerato anche che la maggior parte di questi pazienti sono diagnosticati diversi anni dopo l'insorgenza di iperglicemia e spesso hanno già iniziato a sviluppare complicanze microvascolari legate allo scarso controllo glicemico. Considerato che il rapido raggiungimento del controllo glicemico è la chiave per la prevenzione delle complicanze, la maggiore efficacia con la terapia di combinazione può rappresentare una logica strategia iniziale del trattamento. In aggiunta, se la combinazione prevede l'utilizzo di farmaci che non determinano ipoglicemia e che hanno dimostrato effetti di protezione cardiovascolare e renale, questo rappresenta un ulteriore vantaggio.

È quindi verosimile che l'utilizzo di farmaci in combinazione possa diventare un approccio terapeutico sempre più frequentemente utilizzato per l'efficacia, la tollerabilità e la semplificazione di regimi di trattamento complessi con miglioramento dell'aderenza. Pertanto, la promozione di una strategia terapeutica che implichi l'uso di farmaci in

Quattro sono gli aspetti fondamentali che supportano l'utilizzo di farmaci in combinazione come elementi chiave nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2: (1) maggiore efficacia rispetto alla monoterapia ad alto dosaggio, (2) riduzione del rischio di eventi avversi relativi, (3) migliore aderenza terapeutica e (4) riduzione dei costi.

combinazione semplificherà ulteriormente il trattamento del diabete e potrà tradursi in un miglioramento dei risultati clinici e della qualità della vita per i pazienti con diabete di tipo 2.

Bibliografia

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:100.
- Vouri SM, Shaw RF, Waterbury NV, Egge JA, Alexander B. Prevalence of achievement of A1c, blood pressure, and cholesterol (ABC) goal in veterans with diabetes. *J Manag Care Pharm* 2011; 17: 304-312.
- Dodd AH, Colby MS, Boye KS, Fahlman C, Kim S, Briefel RR. Treatment approach and HbA1c control among US adults with type 2 diabetes: NHANES 1999-2004. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1605-1613.
- Bell DS. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:291-300.
- Garber AJ, Donovan DS Jr, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3598-3604.
- Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003; 25: 890-903.
- Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 565-574.
- Bell DS. The case for combination therapy as first-line treatment for the type 2 diabetic patient. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 131-137.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-95.
- DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 (Suppl. 2): S127-38.
- Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B, Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(11): 1345-55.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429-42.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016.
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S64-S74.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2016; 40(6): 484-486.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 Executive summary. *Endocr Pract*. 2016; 22(1): 84-113.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009; 32: 1649-1655.
- Jadzinsky M, Pflutzner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 611-622.
- Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 565-574.
- Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 410-7.
- Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl. 1): S109-16.
- Prospective UK, Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995; 44: 1249-58.
- Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of b-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006; 55: 1114-20.
- Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care* 2015; 38: 376-383.
- Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2009-17.
- Matthaei S, Catrinou D, Celinski A, Ekholm E et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2. *Diabetes Care* 2015; 38: 2018-24.

29. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 394-402.
30. Woo V. Empagliflozin/linagliptin single-tablet combination: first-in-class treatment option. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(12): 1427-37
31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-28.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 323-34.
33. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2013; 166(2): 217-23.
34. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=dapagliflozin?cardiovascular&cond=%22Myocardial?Infarction%22&rank=1>.
35. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012; 35(7): 1473-8.
36. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG PIOTM trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(2): 147-58.
37. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(12): 1407-17.
38. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 442-51.
39. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 30-7.
40. Mc Nabb WL. Adherence in diabetes: can we define it and can we measure it? *Diabetes Care* 1997; 20: 215-220.
41. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ.* 2016; 42(1): 34-71.
42. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1219-1224.
43. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combined therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460-467.
44. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-310.
45. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008; 14(2): 71-5.
46. Li J, Lian H. Recent development of single preparations and fixed-dose combination tablets for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a comprehensive summary for antidiabetic drugs. *Arch Pharm Res.* 2016; 39(6): 731-46.
47. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(6): 969-77.
48. Wilson W, Ary DV, Biglan A, Glasgow RE, Toobert DJ, Campbell DR. Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance) and glycemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9: 614-622.
49. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-1517.
50. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication non adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2149- 2153.
51. Wens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Lindenmeyer A, Biot Y, Van Royen P. Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2008; 79: 377-388.
52. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli PH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-719.
53. García-Donaire JA, Segura J, Cerezo C, Ruilope LM. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. *Blood Press* 2011; 20(6): 322-34.
54. Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* 2012; 29: 26-40.
55. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1157-1168.
56. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 611-614.
57. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008; 30: 1893-1907.
58. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424-431.
59. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD003638.
60. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460-467.

Trigliceridi: figli di uno dio minore o protagonisti del rischio cardiovascolare?

Nonostante l'indiscutibile efficacia della riduzione del colesterolo LDL nel prevenire le malattie cardiovascolari, resta una certa quota di rischio residuo che espone il paziente ad una aumentata probabilità di sviluppare eventi e che suggerisce la possibilità che "fattori lipidici" addizionali possano comunque intervenire nel determinismo del profilo di rischio cardiovascolare

Angelo Raffaele¹, Pierpaolo D'Onofrio², Davide Grassi²

¹ UO Geriatria, Ospedale di Avezzano (AQ)

² Dipartimento MESVA, Università dell'Aquila

Il controllo della colesterolemia rappresenta il fondamento di ogni strategia di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria (1). Tuttavia, nonostante l'indiscutibile efficacia della riduzione del colesterolo LDL nel prevenire le malattie cardiovascolari, resta una certa quota di rischio residuo che espone il paziente ad una aumentata probabilità di sviluppare eventi e che suggerisce la possibilità che "fattori lipidici" addizionali possano comunque intervenire nel determinismo del profilo di rischio cardiovascolare (2,3,4,5). A questo riguardo, per decenni il rischio cardiovascolare attribuibile all'assetto lipidico, al di là del colesterolo LDL, è stato ricondotto pressochè esclusivamente al colesterolo HDL in ragione di una considerevole mole di studi che dimostravano una associazione inversa tra colesterolo HDL e rischio cardiovascolare (6). Invero, gli studi di intervento finalizzati ad aumentare il colesterolo HDL per implementare la protezione cardiovascolare hanno fornito risultati deludenti (6). In linea con le evidenze di inefficacia (o forse di potenziale pericolosità) delle strategie di incremento dei livelli circolanti di HDL, recenti studi di genetica hanno gettato dubbi piuttosto concreti sulla possibilità che le HDL possano influire in modo rilevante sul profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti (7). Comunque il colesterolo HDL è rimasto a lungo sotto i riflettori dei clinici e dei ricercatori, mentre i trigliceridi sono stati troppo spesso confinati dietro del quinto del rischio cardiovascolare. L'aggiustamento per i livelli di colesterolo HDL e per gli altri potenziali fattori di confondimen-

to nei diversi studi epidemiologici, infatti, ha sempre portato ad una sostanziale attenuazione o addirittura all'annullamento della relazione tra livelli circolanti di trigliceridi e rischio cardiovascolare (8,9). Invero proprio questo "aggiustamento" ha contribuito a celare, o quantomeno ad attenuare, il peso dei trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare. I livelli circolanti di colesterolo HDL e di trigliceridi, infatti, tendono a variare in modo speculare. Ne sono un esempio emblematico i criteri identificativi della sindrome metabolica che prevedono un aumento dei trigliceridi e/o una riduzione del colesterolo HDL. Elevati livelli di trigliceridi tendono, quindi, ad associarsi a bassi livelli di colesterolo HDL e proprio su questi ultimi si è a lungo concentrata l'attenzione come determinanti del rischio. Invero nel corso degli ultimi anni evidenze derivanti da studi epidemiologici e di genetica hanno portato a rivalutare il contributo dei trigliceridi alla definizione del rischio cardiovascolare (6). Nei soggetti con trigliceridemia a digiuno particolarmente elevata (580 mg/L), ad esempio, il rischio di infarto miocardico rispetto a soggetti con una trigliceridemia pari a 70 mg/dL è aumentato di 5.1 volte, quello di malattia coronarica di 3.2 volte, quello di stroke ischemico di 3.2 volte e

Evidenze derivanti da studi epidemiologici e di genetica hanno portato a rivalutare il contributo dei trigliceridi alla definizione del rischio cardiovascolare.

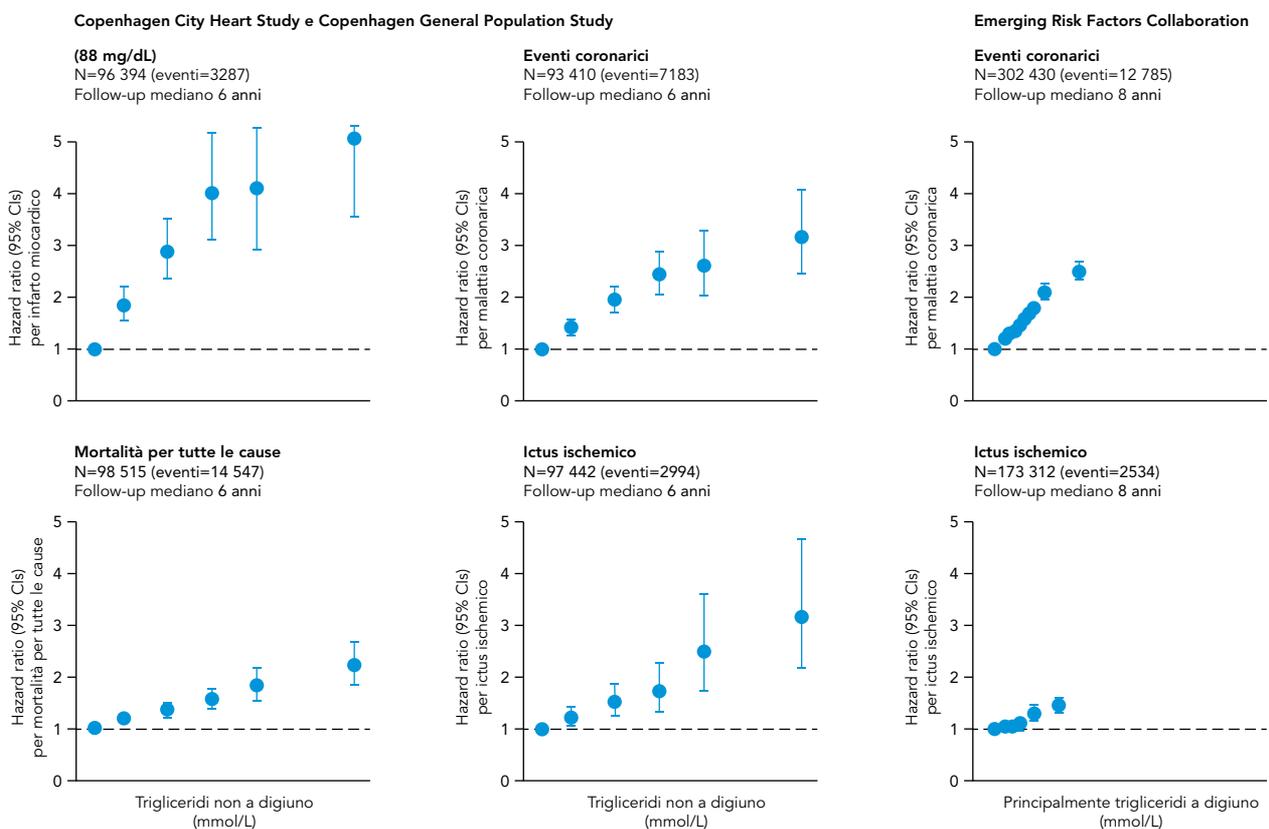
la mortalità per tutte le cause di 2.2 volte (10). La tematica è certamente di non trascurabile rilevanza se si considera l'elevata prevalenza dell'ipertrigliceridemia. Nella popolazione americana circa il 47% degli individui presenta livelli circolanti di trigliceridi >150 mg/dL, principalmente dovuti allo stile di vita improntato all'iperalimentazione e alla sedentarietà (11). Dati recentemente pubblicati relativi alla popolazione europea indicano che circa il 27% degli individui presentano livelli di trigliceridi non a digiuno >176 mg/dL (11). In Italia le evidenze del Progetto Cuore indicano una prevalenza dell'ipertrigliceridemia, definita da livelli di trigliceridi >150 mg/dL, pari al 15.5% delle donne e al 30.3% delle donne (12)

Evidenze epidemiologiche

Nel corso degli ultimi decenni si sono andate accumulando numerose evidenze suggestive di un ruolo dei triglice-

ridi come fattore di rischio indipendente (13,14,15,16) con una "pionieristica" metanalisi di 6 studi che dimostrava un aumento del rischio di malattia coronaria per ogni aumento di 1 mmol/L della trigliceridemia pari a 1.32 negli uomini e a 1.76 (88 mg/dL) nelle donne, rischio che veniva attenuato dalla correzione per i diversi fattori di confondimento pur rimanendo sempre significativo (1.14 e 1.37, rispettivamente) (17). Negli anni successivi diversi studi si sono occupati della relazione tra ipertrigliceridemia e rischio cardiovascolare giungendo a risultati non univoci (18,19,20). Una metanalisi dell'Emerging Risk Factors Collaboration, pubblicata nel 2009, ridimensionò molto l'attenzione della comunità scientifica nei confronti dei trigliceridi come potenziali determinanti del rischio cardiovascolare in quanto dimostrava che la correzione dei dati per i livelli di colesterolo HDL e non HDL finiva per abolire ogni relazione tra gliceridi ed eventi (21) (Fig. 1).

Associazione osservazionale tra aumentati livelli di trigliceridi, malattie cardiovascolari e mortalità per tutte le cause nel Copenhagen City Heart Study, Copenhagen General Population Study combinati e nell'Emerging Risk Factors Collaboration



da Ref. 20

Figura 1

Le evidenze più solide e convincenti di un importante ruolo fisiopatologico dei trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare derivano dai recenti studi di genetica.

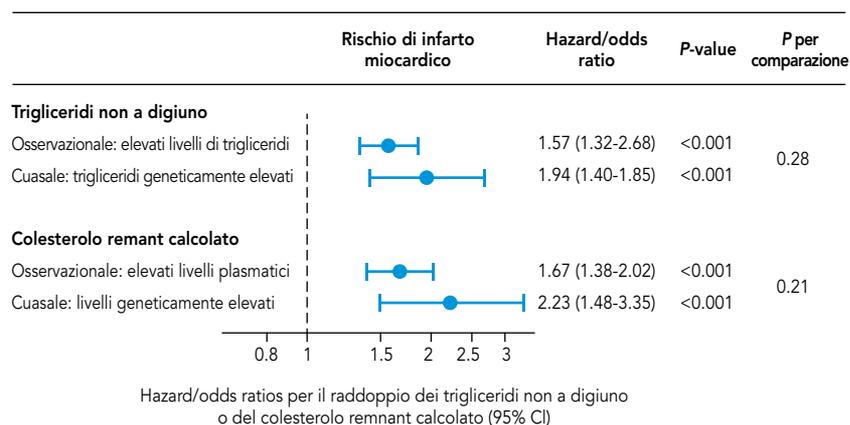
Sempre nel 2009, tuttavia, sono stati pubblicati i dati del Copenhagen City Heart Study (22,23) e del Copenhagen General Population Study (20,24) che dimostravano invece un aumento del rischio per 4 diversi endpoints al crescere dei livelli di trigliceridi non a digiuno (Fig. 1). Peraltro, nel 2010 veniva pubblicata una analisi di 101 studi sempre realizzata dall'Emerging Risk Factors Collaboration che dimostrava in modo decisamente convincente un'associazione causale tra trigliceridi e malattia coronarica (9). Nel 2016 è stato pubblicato il primo studio che dimostrava, nei pazienti in terapia ipolipemizzante, che livelli di trigliceridi >200 mg/dL, anche in presenza di livelli di colesterolo LDL ben controllati, erano associati ad una più rapida progressione delle placche coronariche e che la riduzione della trigliceridemia era associata ad una regressione della placca in ampio range di categorie di rischio cardiovascolare (25). Nella loro globalità queste evidenze epidemiologiche dimostrano in modo piuttosto convincente il coinvolgimento fisiopatologico dei trigliceridi negli eventi cardiovascolari.

Studi genetici

Le evidenze più solide e convincenti di un importante ruolo fisiopatologico dei trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare derivano dai recenti studi di genetica (26). Uno studio di randomizzazione mendeliana relativo a 10.280 individui del Copenhagen City Heart Study ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause in individui con bassi livelli di trigliceridi geneticamente determinati (27). La finalità di questo studio era di valutare se i livelli trigliceridemic non a digiuno fossero associati alla mortalità per tutte le cause nell'analisi osservazionale (13957 individui) e se varianti genetiche della lipoproteinlipasi - enzima coinvolto nella degradazione dei trigliceridi - associate a bassi livelli di trigliceridi non a digiuno e del colesterolo "remnant", fossero associate ad una ridotta mortalità per tutte le cause (10280 individui). Ciò in ragione del fatto che i livelli trigliceridemic, sia a digiuno

che non a digiuno, sono predittori di eventi cardiovascolari anche nei soggetti che in corso di terapia ipolipemizzante raggiungono un adeguato controllo del colesterolo LDL (28,29). In linea con queste evidenze i risultati di un altro studio di randomizzazione mendeliana, che prevedeva anche molteplici variabili strumentali, hanno confermato un effetto indipendente dei trigliceridi sul rischio di malattia coronarica. Del tutto recentemente i ricercatori dell'European ancestry in the DiscovEHR human genetics study hanno dimostrato che i portatori della mutazione E40K di angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) - inibitore endogeno della lipoproteinlipasi - presentano più bassi livelli di trigliceridi e un minore rischio di eventi coronarici rispetto agli individui non portatori di queste varianti genetiche (odds ratio pari a 0.81 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.70 e 0.92, $p=0.002$) (30). Utilizzando anticorpi monoclonali di derivazione umana specificamente diretti contro ANGPTL4 i ricercatori hanno anche dimostrato una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi nell'animale da esperimento (30). Risultati sostanzialmente sovrapponibili sono stati ottenuti anche dai ricercatori del Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators che hanno dimostrato una associazione tra varianti con perdita di funzione di ANGPTL4, compresa E40K, bassi livelli di trigliceridi (-35%, $p=0.003$) e ridotto rischio di infarto miocardico (odds ratio, 0.47; $P = 0.04$) (31). L'evidenza ottenuta dai ricercatori del Copenhagen City Heart study, derivata ancora una volta con una approccio di randomizzazione

Rischio osservazionale e causale di infarto miocardico connesso al raddoppio dei livelli di trigliceridi e di colesterolo remnant calcolato nel Copenhagen City Heart Study



da Ref. 32

Figura 2

L'impatto dei trigliceridi sul rischio cardiovascolare è evidentemente non trascurabile se solo si considera che circa il 35% dei pazienti con malattie cardiovascolari presentano ipertrigliceridemia.

mendeliana, che varianti genetiche di APO A5 associate con un aumento dei livelli di trigliceridi non a digiuno e del colesterolo remnant calcolato siano anche associate ad aumento del rischio di infarto miocardico (Fig. 2) fornisce agli studi sopra citati la controprova di un nesso patogenico tra ipertrigliceridemia ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari (32).

La posizione delle linee guida

Le linee guida ESC/EAS del 2001 per la gestione delle dislipidemie (33) e quelle europee del 2012 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica (34) non hanno previsto l'inclusione dei trigliceridi nella stima del rischio e non raccomandano uno specifico target di trigliceridemia pur suggerendo che gli individui con livelli di trigliceridi >150 mg/dL debbano essere considerati ad aumentato rischio cardiovascolare. Le linee guida ACC/AHA del 2013 non fanno menzione dei trigliceridi (35). Questa attenzione ancora modesta delle linee guida al rischio cardiovascolare connesso all'ipertrigliceridemia probabilmente riflette alcune controversie che ancora animano il dibattito su questa affascinante tematica (36). Invero, proprio questa scarsa attenzione sia dei medici che della popolazione nei riguardi dei trigliceridi e del basso colesterolo HDL è probabilmente uno dei principali determinanti del rischio residuo che in una quota non trascurabile potrebbe dipendere proprio da queste alterazioni lipidiche (37,38), disattenzione che persiste nonostante la tematica sia stata affrontata da importanti position paper negli ultimi anni (39-42).

La gestione dell'ipertrigliceridemia

L'impatto dei trigliceridi sul rischio cardiovascolare è evidentemente non trascurabile se solo si considera che circa il 35% dei pazienti con malattie cardiovascolari presentano ipertrigliceridemia (43). Il trattamento dell'ipertrigliceridemia come intervento di protezione cardiovascolare addizionale oltre la riduzione del colesterolo LDL (10,44,45), invero, non viene ancora immediatamente percepito. Tuttavia, le linee guida ECS/EAS del 2016 (46) ed un position paper dell'International Atherosclerosis Society (47) raccomandano come

secondo target di riferimento, dopo che è stata ottenuta una adeguata riduzione del colesterolo LDL, il colesterolo non-HDL che rappresenta la somma del colesterolo presente non solo nelle LDL e nelle IDL ma anche nelle VLDL, principale vettore dei trigliceridi.

Le strategie di intervento prevedono prima di tutto un approccio non farmacologico eventualmente associato ad un trattamento farmacologico nel caso in cui il primo non risulti completamente efficace (18,20). La perdita di peso attraverso una riduzione dell'introito calorico e una regolare attività fisica è senza dubbio l'intervento più efficace (25). La finalità dell'approccio non farmacologico è di ridurre le calorie che diversamente verrebbero depositate come eccesso di grasso corporeo.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, le statine sono indiscutibilmente efficaci nel ridurre il colesterolo LDL ma le evidenze della metanalisi VOYAGER dimostrano che anche utilizzando statine ad alte dosi o ad alta intensità circa il 50% dei pazienti non raggiunge un target di trigliceridi <150 mg/dL (48).

I fibrati sono efficaci nel ridurre i trigliceridi grazie alla loro capacità di interagire con il *peroxisome proliferator-activated receptor-α* (PPARα) (40). I fibrati sono generalmente ben tollerati, con lievi effetti collaterali gastrointestinali riportati nel 5% dei pazienti ed eruzioni cutanee nel 2%. In generale, miopia, innalzamento degli enzimi epatici e colelitiasi rappresentano i più noti eventi avversi associati a questa terapia. Può verificarsi anche un potenziale incremento dei valori di creatinemia e omocisteinemia. Tra gli effetti avversi delle statine, invece, sono noti l'incremento delle transaminasi (solitamente dose-dipendente e che si manifesta entro i primi 3 mesi dell'inizio della terapia) e le miopatie, che possono evolvere in rhabdomiolisi ed insufficienza renale (40,49-53).

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (PUFA N-3), in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), sono in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose-dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi in partenza più elevati (Fig. 3) (54). I PUFA N-3 diminuiscono

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (PUFA N-3), in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), sono in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose-dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi in partenza più elevati.

Effetti dose-risposta del consumo di PUFA N-3 sui livelli plasmatici di trigliceridi a digiuno negli studi clinici controllati

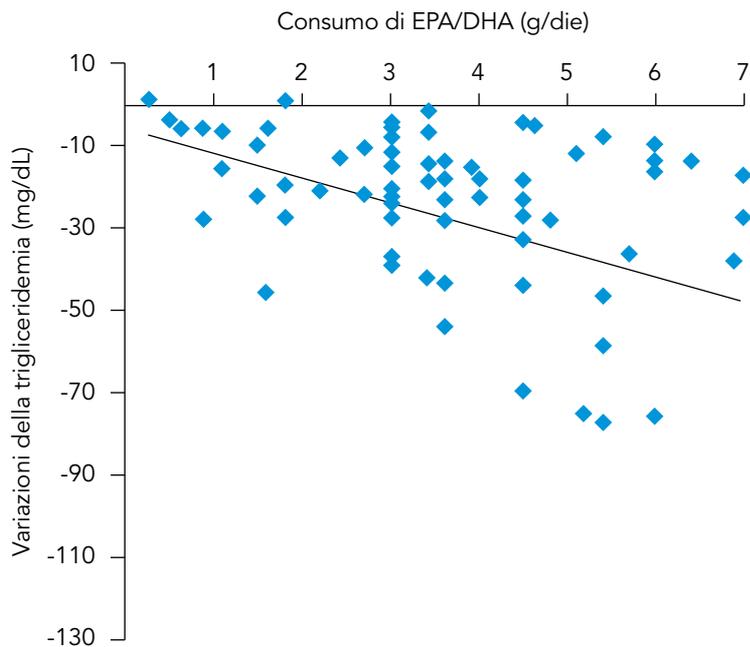


Figura 3

no le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi inibendo la loro sintesi epatica e la secrezione delle VLDL, diminuendo la concentrazione di trigliceridi nelle VLDL, aumentando l'ossidazione degli acidi grassi, promuovendo la conversione delle VLDL in IDL e inibendo l'APOC-III - inibitore endogeno della lipoprotein lipasi - favorendo in tal modo la clearance delle VLDL dal circolo (54-59). Il dosaggio suggerito dai trial per ottenere un effetto significativo è superiore ai 2 grammi al giorno (in genere tra i 3 ed i 4 grammi al giorno) (54). A questo dosaggio, gli studi hanno evidenziato una riduzione del 25-52% dei livelli plasmatici di trigliceridi, maggiore nei pazienti con elevati valori basali di trigliceridi (≥ 500 mg/dL), una riduzione del colesterolo non HDL ed un aumento del colesterolo HDL (54,55-57). L'effetto benefico si è dimostrato aggiuntivo rispetto alla terapia con le statine. L'ESPRIT trial, condotto in 647 pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con livelli di trigliceridi a digiuno ancora elevati (tra 200 e 500 mg/dl) nonostante già in trattamento con statine al massimo dosaggio tollerato, ha dimostrato nei pazienti che assumevano un dosaggio di PUFA N-3 di 2 e 4 g al giorno rispetto al controllo, una significativa riduzione del colesterolo

non-HDL (rispettivamente del 3.9% e 6.9%) e dei trigliceridi (del 14.6% e 20.6%) (58). Lo studio ha evidenziato un aumento delle LDL del 4.6% rispetto al controllo nei pazienti trattati con un dosaggio da 2 grammi al giorno, ma non in quelli trattati con il dosaggio di 4 grammi al giorno (58). Diversi studi hanno evidenziato, a fronte di un complessivo miglioramento del profilo lipidico, un incremento nel livello delle LDL, spesso direttamente correlato al livello basale dei trigliceridi (58-60). In realtà questo modesto aumento delle LDL in corso di trattamento con PUFA N-3 sembra soprattutto riflettere un cambiamento nel profilo delle LDL, che assumerebbero caratteristiche meno aterogeniche (61).

Conclusioni

Le evidenze che un aumento dei livelli circolanti di trigliceridi possa determinare un cosiderevole aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause sono sempre più convincenti. Gli

studi epidemiologici e, più recentemente, gli studi genetici sono concordi nell'attribuire ai trigliceridi un ruolo patogenetico importante nelle malattie cardiovascolari. Manca ancora la "prova provata" che una riduzione della trigliceridemia nei pazienti ipertrigliceridemicici possa tradursi in una riduzione di tale rischio. Nelle more che trial disegnati ad hoc forniscano indicazioni definitive sul target di trigliceridemia da raggiungere e sugli strumenti terapeutici più idonei al raggiungimento di suddetto target, è opportuno rivolgere comunque una maggiore attenzione a questi "fratelli poveri" del colesterolo LDL che probabilmente sono "meno poveri" di quanto possa sembrare perché possono esigere un "balzello" in termini di eventi cardiovascolari ben superiore di quanto fino ad un recente passato si potesse immaginare (18,20).

È opportuno rivolgere comunque una maggiore attenzione a questi "fratelli poveri" del colesterolo LDL che probabilmente sono "meno poveri" di quanto possa sembrare perché possono esigere un "balzello" in termini di eventi cardiovascolari ben superiore di quanto fino ad un recente passato si potesse immaginare.

Bibliografia

1. 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
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.
5. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:1-10.
6. Libby P. Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw? *European Heart Journal* 2015;36:774-776.
7. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-580.
8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
9. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375: 1634-1639.
10. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63.
11. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545-54.
12. Progetto Cuore, <http://www.cuore.iss.it>
13. Stensvold I, Tverdal A, Urdal P, et al. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. *BMJ*. 1993 Nov 20;307(6915):1318-22.
14. Tverdal A, Foss OP, Leren P, et al. Serum triglycerides as an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men. *Am J Epidemiol*. 1989;129(3):458-65.
15. Stavenow L, Kjellström T. Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12,510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):243-7.
16. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97(11):1029-36.
17. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.
18. Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology* (2017) doi:10.1038/nrcardio.2017.31
19. Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):e3-9.
20. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384(9943):626-635.
21. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
22. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
23. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1220-5.
24. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799-807.
25. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Nov;36(11):2220-2228.
26. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345-52.
27. Thomsen M, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, et al. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem*. 2014;60(5):737-46.
28. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
29. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30.
30. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1123-33.
31. Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortium Investigators. Coding Variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the Risk of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(19): N Engl J Med 2016; 374:1134-1144.
32. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(24):1826-33.
33. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC

- Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees.. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
34. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
35. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
36. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(15):960-8.
37. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):598-603.
38. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: the PERCRO survey. *Prev Med*. 2010;51(6):494-6.
39. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319-35.
40. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel.. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
41. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
42. Ferrari R, Arguía C, Alegria E et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl* 2016;18(suppl C):C2-C12.
43. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators.. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:243-50.
44. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 171-183.
45. Reiner Ž. Are Elevated Serum Triglycerides Really a Risk Factor for Coronary Artery Disease? *Cardiology*. 2015;131(4):225-7.
46. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members.; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058
47. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
48. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1444-8.
49. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(Suppl. 1):44-7.
50. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-81.
51. Rade N. Pejic, MD, and Daniel T. Lee, MD. EVIDENCEDBASED CLINICAL MEDICINE. Hypertriglyceridemia. 2006;19:3.
52. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.
53. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67.
54. Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. *Prog Lipid Res*. 2014 Jul 30;56C:47-66.
55. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of Omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
56. Chan EJ, Cho L. What can we expect from Omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med* 2009;76:245-51.
57. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.040.
58. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ et al. A highly bioavailable Omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther*. 2013 Sep;35(9):1400-11. e1-3. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420.
59. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
60. Pownall HJ, Brauchi D, Kiling C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by Omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-97.
61. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1981S-90S.

Polypill e prevenzione cardiovascolare: è giunta l'ora?

Correva l'anno 2003 quando Wald e Law (1) teorizzarono la possibilità di ridurre gli eventi cardiovascolari dell'80% usando una combinazione di farmaci e vitamine riuniti in una sola pillola da assumere giornalmente. La finalità di questa "polypill" era quella di agire simultaneamente su quattro potenziali determinanti degli eventi cardiovascolari ...indipendentemente dal livello di pretrattamento di questi fattori

Enrico Occhiuzzi¹, Raffaella Bocale², Pierpaolo D'Onofrio³

¹ SC Cardiologia e UTIC, Ospedale di Ciriè, Ivre

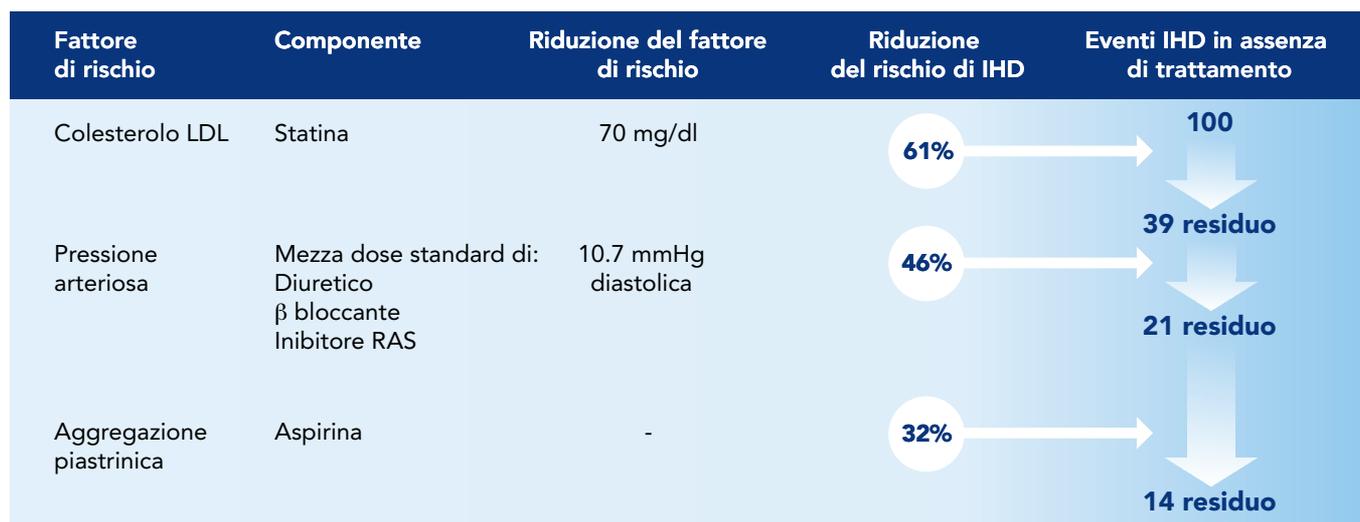
² Unità di Chirurgia Endocrina, Fondazione Policlinico "Agostino Gemelli", Roma

³ Dipartimento MESVA, Università dell'Aquila

Correva l'anno 2003 quando Wald e Law (1) teorizzarono la possibilità di ridurre gli eventi cardiovascolari dell'80% usando una combinazione di farmaci e vitamine riuniti in una sola pillola da assumere giornalmente. La finalità di questa "polypill" era quella di agire simultaneamente su quattro potenziali determinanti degli eventi cardiovascolari - l'ipertensione, il colesterolo LDL, l'omocisteina e la funzione piastrinica - indipendentemente dal livello di pretrattamento di questi fattori. I due ricercatori pensarono di quantificare efficacia e potenziali effetti indesiderati di questa innovativa formulazione terapeutica analizzando i dati delle metanalisi degli studi randomizzato e di coorte e di una metanalisi di 15 trial relativi all'assunzione di aspirina a basse dosi (50-125 mg/die). La formulazione che più di ogni altra sembrava poter garantire gli obiettivi di protezione (eventi coronarici e stroke, anni di vita guadagnati) prevedeva a) una statina (ad esempio atorvastatina 10 mg/die, o simvastatina 40 mg/die, b) tre farmaci antipertensivi (ad esempio un diuretico tiazidico, un beta-bloccante ed un inibitore del sistema renina-angiotensina), ognuno alla dose standard, c) acido folico (0.8 mg/die) e d) aspirina 75 mg/die. I due ricercatori stimarono una riduzione degli eventi coronarici dell'88% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 84% e 91%) e dello stroke dell'80% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 71% e 87%) (Fig. 1). L'assunzione della polypill a partire dall'età di 55 avrebbe consentito di guadagnare 11 anni di vita libera da eventi coronarici o stroke 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 era del tipo "fire and forget", sostanzialmente ripreso in tempi più recenti dalle raccomandazioni americane sulla gestione delle dislipidemie (2) e si basava sulla elevata prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione generale tale da giustificare un trattamento a priori, ossia a prescindere dalla precisa misurazione dell'intensità dei diversi fattori di rischio considerati. Wald e Law concludevano il loro articolo asserendo che un uso diffuso della polypill a partire dall'età di 55 anni avrebbe potuto determinare un impatto sulla prevenzione della malattie cardiovascolari nel mondo occidentale ben più ampio di ogni altro intervento singolo. L'articolo 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 polypill in prevenzione cardiovascolare è rimasta piuttosto bassa nonostante alcune pubblicazioni di livello nel corso del tempo abbiamo periodicamente riproposto questa interessante tematica. Tra queste merita menzione un trial randomizzato controllato con placebo, coordinato dal PILL (Programme to Improve Life and Longevity) Collaborative Group, che prevedeva la somministrazione di una polypill contenente aspirina 75 mg, lisinopril 10 mg, idroclorotiazide 12.5 mg e simvastatina 20 mg in 378 individui di 7 Paesi (Australia, Brasile, India, Olanda, Nuova Zelanda, UK, USA), senza alcuna indicazione specifica l'assunzione dei componenti della polypill ma con un rischio cardiovascolare a 5 anni > 7.5% (3). Dopo 12 settimane di trattamento è stata

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



Da ref. 1

Effetto combinato 100-14= 86% prevenuti

Figura 1

osservata una riduzione della pressione sistolica di 9.9 mmHg (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 7.7 e 12.1) e del colesterolo LDL di 0.8 mmol (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.6 e 0.9). A fronte di questa rimarchevole riduzione della pressione e della colesterolemia, il trattamento con la polypill ha determinato la comparsa di effetti indesiderati in circa 1 paziente su 6. Nella loro globalità questi risultati suggerivano la possibilità di un bilancio sostanzialmente favorevole nel rapporto benefici/effetti indesiderati in ragione di una considerevole riduzione del rischio cardiovascolare.

Certamente la polypill si potrebbe configurare come uno strumento terapeutico di ampio utilizzo in prevenzione secondaria ed in soggetti senza storia di eventi cardiovascolari ma con 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 polypill (4). Nei pazienti in prevenzione primaria 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 even-

ti 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 costo benefici, allora la polypill si potrebbe realmente configurare come un prezioso strumento in prevenzione primaria e secondaria (4). A questo riguardo, una analisi post-hoc dello studio PILL ha dimostrato come la riduzione della pressione e della colesterolemia fosse più spiccata in questi 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 (5). Nonostante questa influenza dei livelli pressori e colesterolemici di base sulla risposta al trattamento con la polypill, 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 polypill possa risultare significativo anche nei soggetti con fattori di rischio solo moderatamente aumentati ma con un rischio cardiovascolare globale aumentato.

Del tutto recentemente si è fatta sentire su questa interessante tematica anche la voce autorevole di Valentin Fuster che in una entusiasmante "call for action" per ridurre l'impatto della malattie cardiovascolari sulla salute di ampie fasce di popolazione ha sottolineato l'importanza dell'uso della polypill in prevenzione cardiovascolare (6). Il punto di partenza delle riflessioni dell'eminente scienziato sono

Certamente la polypill si potrebbe configurare come uno strumento terapeutico di ampio utilizzo in prevenzione secondaria ed in soggetti senza storia di eventi cardiovascolari ma con un elevato profilo di rischio.

Le linee guida sull'ipertensione arteriosa suggeriscono l'opportunità di considerare anche l'uso della terapia di combinazione "ab initio" nel caso in cui si debbano raggiungere riduzioni pressorie piuttosto consistenti o il paziente presenti un profilo di rischio cardiovascolare elevato.

ovviamente le robuste ed incontrovertibili evidenze che numerose classi di farmaci cardiovascolari (dai beta-bloccanti alle statine, dagli inibitori del sistema renina-angiotensina all'aspirina) si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari (7). La traslazione di queste evidenze scientifiche nella pratica clinica risente inevitabilmente dell'inerzia terapeutica del medico e della scarsa aderenza ai trattamenti prescritti da parte del paziente (6). La scarsa propensione ad iniziare o intensificare il trattamento per raggiungere un determinato target terapeutico viene definita "inerzia terapeutica", sempre più spesso riconosciuta come uno dei principali ostacoli al raggiungimento del controllo ottimale di un gran numero di fattori di rischio. Il secondo protagonista del successo (o dell'insuccesso) terapeutico è il paziente, che in alcuni casi intenzionalmente non assume il trattamento prescritto (non aderenza intenzionale) mentre in altri avrebbe un'esplicita volontà di seguire la terapia ma ha difficoltà nel farlo (aderenza non intenzionale). Il terzo protagonista del successo (o dell'insuccesso) terapeutico è il trattamento che dovrebbe essere il più possibile efficace e ben tollerato e semplice da seguire. Uno schema troppo articolato, infatti, finisce inevitabilmente per favorire una scarsa aderenza da parte del paziente. A questo riguardo nel corso degli ultimi anni alcuni interessanti studi hanno dimostrato in modo convincente come l'uso della polypill possa aumentare in modo significativo l'aderenza al trattamento sia in confronto ai singoli trattamenti somministrati separatamente (8) che rispetto alla usual care (9,10,11). Lo studio UMPIRE (Use of Multidrug Pill to Reduce Cardiovascular Events) recentemente pubblicato è stato il primo studio randomizzato disegnato per valutare a lungo termine l'efficacia di una strategia "fixed-dose combination" nel migliorare l'aderenza dei pazienti ai farmaci nella prevenzione cardiovascolare. L'aderenza nel gruppo polipillola era dell'85%, rispetto al 60% nel gruppo standard di cura ($p < 0.001$) (12). In una grande revisione sistematica di 76 studi clinici, Claxton et al. (13) hanno rilevato che l'adesione era inversamente proporzionale alla frequenza di dosaggio.

Nel caso dell'ipertensione arteriosa, le combinazioni fisse di farmaci antipertensivi migliorano l'aderenza del 33% rispetto alle terapie di associazione estemporanee (14). 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. Lo studio PIANIST, che ha reclutato pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato con ipertensione non adeguatamente controllata, ha dimostrato una notevole riduzione della pressione arteriosa dopo 4 mesi di trattamento con la triplice terapia di combinazione perindopril/indapamide/amlodipina, indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di trattamento precedentemente seguito (15) (Fig. 2). Peraltro le linee guida sull'ipertensione arteriosa suggeriscono l'opportunità di considerare anche l'uso della terapia di combinazione "ab initio" nel caso in cui si debbano raggiungere riduzioni pressorie piuttosto consistenti o il paziente presenti un profilo di rischio cardiovascolare elevato (16). L'uso di combinazioni di

Riduzione della pressione arteriosa sistolica con la triplice combinazione perindopril/indapamide/amlodipina in ipertesi a rischio elevato o molto elevato distinti in base al grado di ipertensione

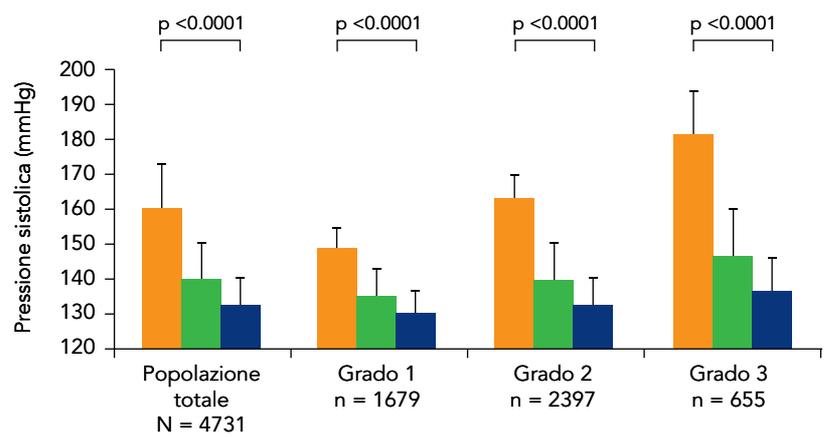


Figura 2

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 ipertesi.

farmaci che agiscono con meccanismo di azione complementare e sinergico consente di massimizzare la resa dell'intervento terapeutico utilizzando dosaggi ridotti dei singoli trattamenti a tutto vantaggio della tollerabilità. A questo riguardo sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio australiano randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con disegno crossover 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 atenolol 12.5 mg) somministrata per 4 settimane a 18 pazienti ipertesi (età media 58±11 anni) non trattati in precedenza (17). Al termine del trattamento 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 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 14 e 23 mmHg) e della pressione office di 22/13 mmHg ($p<0.0001$). Il trattamento, come era lecito attendersi in ragione dei bassi dosaggi utilizzati, è risultato assai ben tollerato. E' 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 ipertesi (18).

Questo approccio terapeutico è attualmente agevolato dalla disponibilità di differenti associazioni precostituite di farmaci antipertensivi a diversi dosaggi. Peraltro, una ulteriore semplificazione della strategia terapeutica di volta in volta più opportuna nel paziente iperteso è garantita dalla disponibilità di combinazioni fisse di alcuni antipertensivi con una statina e una bassa dose di acido acetilsalicilico, con il razionale che il paziente iperteso spesso presenta anche dislipidemia e frequentemente ha un elevato rischio cardiovascolare (16). Ciò consente anche di sfruttare appieno le sinergie tra i diversi trattamenti di corrente utilizzo in prevenzione cardiovascolare come dimostrato, ad esempio, dalla superiore efficacia protettiva della combinazione perindopiril/amlodipina nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare dello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-LLA) che con-

comparativamente assumevano anche atorvastatina (19). Analogamente, nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3, che ha arruolato 12705 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, ha dimostrato ad follow-up mediano di 5.6 anni una riduzione del primo outcome co-primario composto di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale del 24% nel gruppo rosuvastatina (hazard ratio 0.76, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.64 e 0.91, $p=0.002$) (20). Il secondo outcome co-primario (composito del primo outcome co-primario + arresto cardiaco rianimato, scompenso cardiaco e necessità di rivascolarizzazione) confermava una tendenza analoga (hazard ratio 0.75, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.64 e 0.88, $p<0.001$). In una sottoanalisi prespecificata, il trattamento attivo ha determinato una riduzione significativa del 27% del rischio del secondo outcome co-primario rispetto al placebo nei pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica nel terzile più alto (>143.5 mmHg), contro nessun beneficio nei pazienti con pressione arteriosa sistolica compresa tra 131.6 e 143.5 mmHg (21). 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 ciascun suo componente, non deve essere considerato solo in casi isolati ma come parte integrante della strategia per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (22). Innegabilmente il ricorso alla polypill semplifica lo schema terapeutico consentendo quindi di superare alcune rilevanti problematiche connesse al politrattamento, soprattutto negli anziani, che spaziano dagli errori dell'assunzione all'autogestione della terapia, dalle interazioni farmacologiche agli errori di assunzione (23,24), a tutto vantaggio della prevenzione cardiovascolare. Peraltro, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti considerano la polypill estremamente conveniente e preferiscono assumere un singolo trattamento piuttosto che tanti trattamenti distinti (25). La polypill, inoltre, fornisce al medico un efficace strumento per mettere in atto in modo semplice le indicazioni sempre più stringenti delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare (6).

Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'uso della polypill potrebbe essere un "best buy" come approccio preventivo in ambito cardiovascolare.

Nonostante questi molteplici benefici che possono derivare dalla polypill, l'uso di questo moderno approccio terapeutico risulta oggi meno ampio di quanto potrebbe/dovrebbe essere. Ovviamente la polypill 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 (25). 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 (26).

Conclusioni

La prevenzione cardiovascolare rappresenta ancora oggi un obiettivo prioritario di sanità pubblica per frenare la diffusione epidemica delle malattie cardiovascolari. L'approccio con una polypill 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.

Bibliografia

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
3. PILL Collaborative Group., Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One*. 2011;6(5):e19857. doi:10.1371/journal.pone.0019857.
4. 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.
5. 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.
6. Fuster V, Frances G, Patriciello A et al. et al. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017;18:10 DOI 10.1186/s40360-016-0102-9.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278.
8. Chobanian AV. Impact of nonadherence to antihypertensive therapy. *Circulation* 2009;120:1558-60.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
14. 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.
15. 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.
16. Mancia G, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281-357.
17. 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.
18. Gradman AH. A quarter-dose quadpill for initial treatment of hypertension. *Lancet*. 2017;389(10073):989-990.
19. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-2988.
20. 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.
21. 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.
22. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(1):9-17.
23. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, Messerli F. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:184-9.
24. Laba T, Howard K, Rose J, Peiris D, Redfern J, Usherwood T. Patient preferences for a polypill for the prevention of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):528-39.
25. Castellano J, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):613-21.
26. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010 – Executive summary. 2011.