



**Newsletter numero 200 del 15.11.2016**

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

Sommario

- Incidenza e fattori di rischio della cardiotoxicità indotta da capecitabina: uno studio retrospettivo di 452 pazienti con cancro del mammella metastatico
- Studi clinici di Fase I: cosa imparare da tragici fallimenti
- Persistenza d'uso degli anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: evidenze scientifiche dalla reale pratica clinica
- Efficacia e sicurezza dell'amitriptilina e del topiramato vs placebo nel trattamento dell'emicrania in pediatria
- Sospensione e ripresa della terapia in pazienti trattati con statine: risultati di uno studio di coorte prospettico
- Costituenti anti-aging presenti nei prodotti erboristici e nutraceutici usati nella medicina tradizionale cinese: meccanismi d'azione ed implicazioni per il drug discovery

**Incidenza e fattori di rischio della cardiotoxicità indotta da capecitabina: uno studio retrospettivo di 452 pazienti con cancro del mammella metastatico***A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

La capecitabina è un precursore del 5-fluoruracile (5-FU), somministrato per via orale, convertito in 5-FU attraverso un processo a 3 stadi che coinvolge diversi enzimi. L'ultimo step della reazione di trasformazione è catalizzato dall'enzima timidina fosforilasi. Questo enzima è espresso in molti tessuti ma in alcuni carcinomi i livelli di espressione risultano maggiori rispetto ai tessuti normali circostanti. Questo fenomeno dovrebbe, in teoria, aumentare la concentrazione di 5-FU nel sito tumorale e diminuirla nei tessuti circostanti riducendo gli effetti collaterali. La capecitabina ha ricevuto autorizzazione per il trattamento adiuvante dei pazienti con cancro del colon allo stadio III, per il trattamento del cancro coloretale metastatico, del cancro della mammella metastatico e del cancro gastrico avanzato (terapia di combinazione). Il principale effetto collaterale della capecitabina sono: sindrome della mano e del piede, diarrea, stomatite, affaticamento, anoressia, nausea e vomito, dolore addominale, mielosoppressione, iperbilirubinemia e cardiotoxicità.

Le descrizioni di cardiotoxicità riportate dopo somministrazione della capecitabina sono simili a quelle che si manifestano dopo somministrazione intravenosa di 5-FU, con dolore al petto come principale manifestazione e con un'incidenza pari allo 0.55-19.9%. Pochi studi sono disponibili sulla cardiotoxicità della capecitabina che ha un'incidenza compresa tra il 3% e il 35%.

Scopo di questo studio è stato quello di determinare l'incidenza della cardiotoxicità sintomatica indotta da capecitabina in donne con cancro metastatico della mammella e di identificare potenziali fattori di rischio.

Nello studio erano incluse donne con cancro della mammella metastatico, trattate con capecitabina, dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2012 consecutivamente. I criteri di inclusione erano i seguenti: donne con cancro metastatico della mammella trattate con capecitabina ( $\pm$ trastuzumab). Il regime chemioterapico era: capecitabina 2000mg/m<sup>2</sup> divisa in due dosi giornaliere, somministrata per per 14 giorni con 1 settimana di intervallo. Prima dell'inizio della chemioterapia e dopo ciascun ciclo gli eventi avversi erano valutati secondo il NCI/CTCAE V.3.0. Gli ECG erano eseguiti prima del primo ciclo di capecitabina e al sospetto clinico di cardiotoxicità. La cardiotoxicità era definita come comparsa di sintomi significativi di probabile origine cardiaca (dolore al petto o infarto acuto del miocardio confermato da un aumento della troponina, palpitazioni, dispnea di origine cardiaca) e/o cambiamenti nell'ECG che iniziavano durante il trattamento con capecitabina e che non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. Un totale di 452 donne con cancro metastatico della mammella erano eleggibile per l'analisi. L'età media era di 63 anni, 333 pazienti (74%) ricevevano il 100% della dose, mentre 84 pazienti (19%) erano trattate con il 75% della dose e 26 pazienti (6%) erano trattate con il 50% della dose. In totale, 242 pazienti (54%) avevano ricevuto un trattamento precedente con antracicline, 54 pazienti (12%) erano trattate precedentemente o contemporaneamente con trastuzumab, mentre 132 pazienti (29%) avevano ricevuto radioterapia. Quarantadue pazienti (9.3%) avevano comorbidità cardiaca precedente.

I risultati dello studio sono i seguenti: 22 pazienti (4.9%) (95% CI 2.9% to 6.9%) mostravano sintomi di cardiotoxicità (dolori al petto: n=13, dispnea: n=9, palpitazioni: n=2). Undici pazienti presentavano un cambiamento dell'ECG (fibrillazione atriale: n=5, deviazioni ST: n=3, anomalie dell'onda T: n=2 e prolungamento del QTc: n=1). Due pazienti (0.4%) avevano un infarto acuto del miocardio. Una paziente (0.2%) sviluppava arresto cardiaco con esito letale. Quattro pazienti su 6 (66%) ritratte con capecitabina avevano sintomi ricorrenti in seguito al ritrattamento. La comorbidità cardiaca (p=0.001), ipercolesterolemia (p=0.005) e abitudine tabagica (p=0.023) erano fattori di rischio per la cardiotoxicità. Le pazienti con comorbidità cardiaca erano 5.5 volte (95% CI 2.0 to 14.8) più prone a sviluppare cardiotoxicità. Nel sottogruppo di pazienti con apparente assenza di comorbidità cardiaca, l'incidenza della cardiotoxicità era più bassa (3.7%) e l'ipercolesterolemia (p=0.035) e l'abitudine tabagica (p=0.020) erano fattori di rischio per la cardiotoxicità.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che l'incidenza di cardiotoxicità da capecitabina ricorda quella del 5-FU somministrato per via endovenosa ( $\approx 5\%$ ). La comorbidità cardiaca, l'ipercolesterolemia e l'abitudine tabagica erano associate ad un aumento dello sviluppo di cardiotoxicità.

**Riferimento bibliografico:**

Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer  
Anne Polk, Nahid Shahmarvand, Kirsten Vistisen, Merete Vaage-Nilsen, Finn Ole Larsen, Morten Schou, Dorte Lisbeth Nielsen  
BMJ Open 2016;6:e012798. doi:10.1136/bmjopen-2016-012798.

**Conflitto di interessi:** gli autori non dichiarano conflitto d'interessi.

**Studi clinici di Fase I: cosa imparare da tragici fallimenti**

*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Il 10 gennaio 2016, nell'ambito di uno studio clinico di Fase I, un volontario sano trattato per 5 giorni con 50 mg al giorno di un inibitore di FAAH (fatty acid amide hydrolase), è stato ricoverato presso l'ospedale universitario di Rennes a causa di disturbi neurologici e di deambulazione. Una settimana dopo, in seguito a peggioramento il paziente muore; successivamente anche altri 5 partecipanti trattati con la stessa dose di farmaco per 6 giorni consecutivi furono ricoverati in ospedale e 4 di loro presentarono gli stessi sintomi neurologici. Nell'ambito di questo studio Kerbrat et al. riportarono dati clinici e di imaging dei partecipanti deceduti e di altri 3 volontari appartenenti alla stessa coorte, di cui 2 presentarono effetti collaterali di tipo neurologico. Gli autori non furono in grado di fornire informazioni su questi due ultimi partecipanti (in quanto gli stessi non fornirono il loro consenso) e non riportarono informazioni sull'autopsia del soggetto deceduto. Inoltre, non presentarono nemmeno gli obiettivi clinici e di imaging del follow-up su 84 volontari sani, trattati precedentemente con singola dose crescente di farmaco (fino a 100 mg) o con dosi multiple crescenti (fino a 20 mg per 10 giorni). Pertanto, gli autori furono in grado solo di speculare sui possibili meccanismi alla base della comparsa di quegli effetti collaterali neurologici. In Europa, l'approvazione e l'avvio degli studi clinici è di competenza delle autorità facenti parte degli stati membri dell'Unione Europea (UE). In Francia la Temporary Specialist Scientific Committee e la Inspection Generale des Affaires Sociales hanno aperto un'indagine su questo studio clinico, pubblicando i risultati da loro ottenuti. E' stato aperto anche un procedimento giudiziario per determinare se le colpe di natura penale contribuirono alla morte del partecipante allo studio.

L'obiettivo degli autori di questo editoriale è quello di discutere non tanto sulla responsabilità civile e penale di chi ha svolto lo studio, ma piuttosto quello di commentare le diverse problematiche che si sono susseguite durante lo svolgimento dello studio.

Gli studi clinici e le linee guida degli enti regolatori dovrebbero cercare di sfruttare al massimo l'esperienza fornita dalla ricerca clinica, soprattutto quando lo studio clinico evidenzia risultati negativi in termini di eventi avversi. Tuttavia fino ad oggi le informazioni sono inadeguate e pertanto, l'iniziativa dell'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) di pubblicare gli studi clinici e di condividere i dati rappresenta un importante passo avanti verso la piena trasparenza degli studi clinici. Tuttavia, questa iniziativa non viene applicata agli studi clinici di Fase I, in cui i protocolli e i dati sono resi disponibili solo al completamento dello studio. Gli autori ritengono che gli interessi commerciali nel mantenere riservate le informazioni e i requisiti individuali sulla privacy non dovrebbero prevalere sull'interesse della salute pubblica, in modo da rendere subito disponibili i dati. Infatti, i fallimenti e la comparsa di effetti collaterali degli studi clinici dovrebbero servire alle autorità regolatorie per sviluppare nuove strategie per rendere lo sviluppo clinico di un farmaco il più sicuro possibile. Ad esempio, nel 2006 ci fu evento drammatico in seguito alla somministrazione di un anticorpo monoclonale anti-CD28 tanto che l'EMA successivamente pubblicò delle linee guida per ridurre al minimo i rischi nei primi studi

clinici del farmaco sull'uomo. Tuttavia, queste linee guida si concentravano più su aspetti non clinici dello sviluppo del farmaco, e si focalizzavano soprattutto sul protocollo per la somministrazione a singola dose crescente del farmaco. La complessità dell'evolversi degli studi clinici di Fase I, che attualmente possono includere diverse modalità di protocollo (ad esempio, a singole e a multiple dosi crescenti), di gruppi di partecipanti con diverse fasce di età e/o di interazioni alimentari, richiede da parte dell'EMA l'avvio di una revisione delle attuali linee guida, tenendo conto degli aspetti critici che portarono al fallimento dello studio clinico sul farmaco inibitore di FAAH. Il 21 luglio è stato pubblicato il documento in cui si discute sul possibile aggiornamento delle linee guida da parte dell'EMA in collaborazione con gli stati membri dell'UE e i commenti pubblici sono stati accettati fino al 30 settembre 2016. Le revisioni riguardano sia gli aspetti clinici che quelli non-clinici. In particolare, tra gli aspetti non-clinici si discutono temi come l'associazione di dati farmacocinetici, farmacodinamici e test tossicologici per una migliore valutazione del rischio globale, la definizione della dose terapeutica stimata, la dose massima, e gli intervalli e gli aggiustamenti della somministrazione. Gli aspetti clinici comprendono i criteri di interruzione dello studio, la revisione dei dati con particolare riferimento alle informazioni sulla sicurezza per i partecipanti allo studio, e alla gestione degli eventi avversi in relazione alle linee guida che regolano l'interruzione e il proseguimento dello studio. Gli studi clinici rimangono lo strumento migliore per fornire tutti gli elementi necessari per l'approvazione e l'utilizzo clinico di un farmaco. Gli studi di fase I, in particolare, sono generalmente sicuri: solo due studi su 14700 studi (3100 studi clinici di fase I) condotti nell'UE dal 2005, hanno riportato severi effetti collaterali in numerosi volontari su un totale di 305000 partecipanti.

E' auspicabile che la revisione delle linee guida da parte dell'EMA, quando disponibile, servirà a definire le strategie per identificare e ridurre al minimo i rischi per i partecipanti allo studio e per assicurare che tutti gli studi clinici di Fase I all'interno degli stati dell'UE siano condotti in modo sicuro, efficiente e trasparente per il bene della salute pubblica.

**Riferimento bibliografico:**

Bonini S, Rasi G. First-in-Human Clinical Trials - What We Can Learn from Tragic Failures. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1788-1789.

**Persistenza d'uso degli anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: evidenze scientifiche dalla reale pratica clinica**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I pazienti con fibrillazione atriale, la più frequente delle aritmie nel Regno Unito (UK) con un'incidenza pari a 1,7 pazienti su 1000, che colpisce maggiormente la popolazione maschile e più anziana, presentano un rischio di ictus, prevalentemente ischemico, elevato e di impatto potenzialmente devastante sulla qualità della vita. La prevenzione dell'ictus ischemico in questi pazienti è tradizionalmente affidata al trattamento con warfarin, un antagonista della vitamina K che, tuttavia, a causa dello stretto range terapeutico, può risultare spesso inefficace esponendo il paziente al rischio di essere non sufficientemente scoagulato. Recentemente in questo scenario sono stati introdotti i nuovi anticoagulanti orali (NOAC), dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban, con il vantaggio di eliminare la necessità di monitorare l'INR e di essere più sicuri, alla luce dei risultati promettenti da trial clinici e studi osservazionali post-marketing che hanno confermato anche una maggiore persistenza al trattamento con NOAC rispetto a warfarin.

Il presente studio realizzato in una coorte di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con un anticoagulante orale ha valutato le loro caratteristiche, le stime di persistenza al trattamento per la prevenzione dell'ictus e ha confrontato i tassi di persistenza tra gli utilizzatori dei differenti anticoagulanti orali nella reale pratica clinica negli UK.

Come fonte dati è stata utilizzata un'ampia banca dati sanitaria di medicina generale inglese, *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*, che raccoglie dati demografici, di diagnosi clinica, di prescrizione farmaceutica e di diagnostica relativi a circa il 7% della popolazione inglese degli UK.

È stata identificata una coorte di pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni con fibrillazione atriale non valvolare, iscritti nel CPRD da almeno 12 mesi e che tra il 1° Dicembre 2012 e il 31 Ottobre 2014 iniziavano il trattamento con uno degli anticoagulanti disponibili al momento dello studio (quello tradizionale, warfarin o uno dei tre NOAC, dabigatran, rivaroxaban e apixaban). La data della prima prescrizione corrispondeva alla data di ingresso nello studio (data indice). Sono stati esclusi i pazienti senza una diagnosi di fibrillazione atriale precedente o alla data indice e i pazienti con una diagnosi di problema valvolare (stenosi mitralica da moderata a severa e protesi valvolari cardiache) e quelli che avevano avuto precedenti prescrizioni dello stesso anticoagulante registrato alla data indice.

I pazienti inclusi nello studio sono stati suddivisi in pazienti naive al trattamento se non avevano mai ricevuto prima una prescrizione di nessun altro anticoagulante e quelli che erano stati precedentemente esposti ad un anticoagulante differente da quello della data indice.

I pazienti naive, gruppo principale in studio, sono stati ulteriormente suddivisi in base all'anticoagulante utilizzato alla data indice. I pazienti potevano appartenere a più gruppi se nel periodo in studio avevano ricevuto prescrizioni di diversi anticoagulanti.

Per ogni paziente sono state raggruppate tutte le prescrizioni di uno stesso anticoagulante orale consecutive dalla prima registrazione alla fine del follow-up ed è stata calcolata la data di fine prescrizione in base alla durata del trattamento, se disponibile, altrimenti in base alla posologia giornaliera riportata sulla prescrizione. In mancanza di entrambi i dati, veniva considerata la durata media generale di ciascun anticoagulante, ovvero di 28 giorni per apixaban, rivaroxaban e warfarin e di 30 giorni per dabigatran. È stato definito un "periodo di interruzione" pari a due volte la durata media di una singola prescrizione, quindi pari a 56 e 60 giorni, rispettivamente. Da un punto di vista clinico, un paziente è stato considerato in trattamento continuo se due prescrizioni consecutive cadevano in questo periodo di tempo. Viceversa, un trattamento era considerato interrotto se l'intervallo di tempo tra due prescrizioni era maggiore del "periodo di interruzione" oppure se l'intervallo di tempo tra la data di fine dell'ultima prescrizione e la data di fine studio era maggiore di questo intervallo.

L'introduzione di un anticoagulante differente da quello del regime terapeutico in corso o durante il "periodo di interruzione" dopo tale regime era considerata uno switch terapeutico. Il paziente è stato considerato persistente al trattamento se non cambiava il regime terapeutico iniziale (né interruzione né switch). La persistenza al trattamento non è stata valutata per i pazienti con un follow-up troppo breve.

Nella coorte di 15.242 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che avevano iniziato un trattamento con un anticoagulante orale nel periodo di osservazione, sono stati identificati 13.089 (85,9%) pazienti naive al trattamento, distribuiti come segue: 10.218 pazienti in terapia iniziale con warfarin (78,1%), 1.589 (12,1%) con rivaroxaban, 741 (5,7%) con dabigatran e 541 (4,1%) con apixaban. In media, l'intervallo di tempo tra la diagnosi di fibrillazione atriale e l'inizio del trattamento variava leggermente tra i vari gruppi: da poco più di un mese nei pazienti trattati con warfarin a 2 mesi nella coorte di utilizzatori di apixaban e due mesi e mezzo per gli utilizzatori di rivaroxaban e dabigatran. I nuovi utilizzatori di warfarin diminuivano nel tempo a fronte di un incremento dei pazienti che iniziavano con rivaroxaban o apixaban. In media, a partire dalla data indice, i pazienti con apixaban avevano avuto un follow-up di 4 mesi, quelli con rivaroxaban di 5,8 mesi, di 9,4 mesi con dabigatran e di 10,3 mesi con warfarin.

La popolazione naive era prevalentemente maschile (n= 7250, 55,4%) e anziana (in media 75 anni, IQR 68-82), distribuita in modo uniforme in tutti i gruppi eccetto il gruppo trattato con rivaroxaban che era più anziano (77 anni, IQR 70-83). Il rischio di ictus era alto in tutta la coorte naive, partendo da un 80,2% dei pazienti con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥2 nel gruppo dabigatran ad un 88,4% in quelli apixaban e rivaroxaban. Progressi ictus o TIA erano stati più frequenti negli utilizzatori di NOAC (21,1% totali) che in quelli trattati con warfarin (15,9%), e circa il 75% dell'intera coorte naive presentava un alto rischio di sanguinamento, indicato come un punteggio di HAS-BLED ≥3 (partendo dal 72,1% nella coorte esposta a dabigatran al 76,7% in quella a rivaroxaban). Eventi emorragici progressi erano stati riportati

nel 27,5% della popolazione naïve, con percentuale maggiore nella coorte esposta a apixaban (31,6% eventi emorragici gastrointestinali, intracranici e altri) rispetto al 27,5% nella coorte esposta a warfarin, 27,7% in quella a dabigatran e 26% in quella a rivaroxaban. Il gruppo trattato con warfarin era in terapia antiaggregante piastrinica concomitante (prescritta alla data indice o entro i tre mesi successivi) più frequentemente (23,6%) rispetto al gruppo con dabigatran (18,5%), rivaroxaban (14,7%) e apixaban (8,7%).

Per 11.657 pazienti è stata valutata la persistenza al trattamento. Nello specifico, l'82,2% (IC 95%: 76,8%-87,9%) dei pazienti con apixaban è stato persistente al trattamento fino alla fine del follow-up, il 70,6% (68,9%-72,3%) di quelli esposti a warfarin, il 67,6% (62,9%-72,2%) di quelli a rivaroxaban e il 62,5% (57,5%-67,6%) tra quelli esposti a dabigatran. Tra i pazienti non persistenti al trattamento, i due terzi avevano interrotto il regime terapeutico e un terzo aveva switchato ad un altro anticoagulante orale. Il trend di persistenza al trattamento è stato altalenante per tutto la durata dello studio. Difatti, a 3 mesi i pazienti più persistenti erano quelli trattati con warfarin (93,4%), mentre a 12 mesi quelli con apixaban. In riferimento all'intero periodo di follow-up, la non-persistenza al trattamento era paragonabile tra il gruppo trattato con warfarin e quello con apixaban (HR: 0,92; IC 95% 0,68-1,23), ma quelli in trattamento con dabigatran e rivaroxaban avevano il 67% e il 41% di probabilità in più, rispettivamente, di non essere persistenti al trattamento rispetto a quelli con apixaban (HR: 1,67; 1,20-2,32, e HR: 1,41; 1,02-1,93). Rispetto ai questi pazienti, quelli con warfarin avevano meno probabilità di non essere persistenti al trattamento nei primi due mesi (HR: 0,33; 0,22-0,48) e più probabilità di non esserlo dopo i due mesi (HR: 1,70; 1,08-2,66). Per contro, quelli con dabigatran erano non persistenti al trattamento con una probabilità maggiore di quelli esposti a apixaban, sia entro due mesi (HR: 1,65; 1,08-2,52) che dopo (HR: 2,10; 1,30-3,41). Non sono emerse differenze significative tra rivaroxaban e apixaban sulla non-persistenza al trattamento. Le analisi estese anche al gruppo non naive hanno evidenziato risultati simili, ovvero una possibile minor persistenza dei pazienti se trattati con rivaroxaban e dabigatran rispetto ad apixaban.

Tra i pazienti con fibrillazione atriale non vascolare e alto rischio al basale di ictus ed emorragie, quelli che iniziano una terapia con apixaban sembrano mostrare miglior persistenza al trattamento rispetto a quelli trattati con rivaroxaban, dabigatran e warfarin.

Nell'interpretazione dei risultati bisogna considerare che i punti di forza dello studio – ampia casistica e informazioni su comorbidità e prescrizioni- sono controbilanciati dalla difficoltà di valutare la persistenza al trattamento assumendo che il paziente prenda il farmaco prescritto per tutta la durata della prescrizione, ma non evendone la certezza.

**Parole chiave:** anticoagulanti orali, prevenzione di ictus, coorte.

#### **Riferimento bibliografico**

Johnson ME, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open* 2016;6:e011471 doi:10.1136/bmjopen-2016-011471.

### **Efficacia e sicurezza dell'amitriptilina e del topiramato vs placebo nel trattamento dell'emicrania in pediatria**

*A cura del Dott. Domenico Motola*

L'emicrania è un disturbo debilitante che colpisce oltre 6 milioni di bambini e adolescenti negli Stati Uniti. La gran parte di questi pazienti continua a manifestare la patologia nell'età adulta. Le linee guida per questa patologia in età pediatrica sono basate sul consenso più che sulle evidenze e al momento non sono disponibili trattamenti autorizzati dalla FDA per pazienti con meno di 12 anni. Uno studio condotto con gli specialisti della emicrania in pediatria ha evidenziato che amitriptilina e topiramato sono i farmaci maggiormente utilizzati per la prevenzione degli attacchi e che un obiettivo clinicamente rilevante di efficacia sarebbe la riduzione del 50% o più del numero di giorni con emicrania.

L'obiettivo dello studio CHAMP (Childhood and Adolescent Migraine Prevention) è stato quello di valutare efficacia e sicurezza dell'amitriptilina e del topiramato, tra di loro e verso placebo nei pazienti pediatrici con emicrania.

È stato eseguito uno studio clinico di fase III, multicentrico, in doppio cieco, verso placebo. Sono stati arruolati bambini e adolescenti di età compresa tra 8 e 17 anni con diagnosi di emicrania con o senza aura o con emicrania cronica senza cefalea continua. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 ad amitriptilina per via orale, topiramato per via orale o placebo, in due dosi giornaliere. Il dosaggio ottimale è stato considerato pari a 1 mg per kg di peso corporeo al giorno per l'amitriptilina e 2 mg per kg di peso corporeo al giorno per il topiramato. La durata dell'esposizione ai farmaci è stata di 24 settimane. La decisione di interrompere il trattamento derivava da indicazioni dei familiari, in base al giudizio degli sperimentatori dei centri coinvolti o dalle raccomandazioni da parte dei monitor medici.

L'obiettivo primario era rappresentato dalla riduzione relativa del 50% o più del numero di giorni liberi dall'emicrania rispetto al periodo di 28 giorni prima dell'avvio della sperimentazione vera e propria. Erano presenti altri obiettivi secondari di efficacia nonché di sicurezza in termini di effetti indesiderati gravi durante il trattamento.

Tra luglio 2012 e novembre 2014 sono stati arruolati 488 pazienti e 361 sono stati randomizzati ai 3 bracci di trattamento (144 esposti ad amitriptilina, 145 a topiramato e i restanti a placebo). Le caratteristiche dei pazienti sono risultate uniformi tra i tre bracci di trattamento. L'età media è stata pari a 14,2 anni, il 68% dei pazienti randomizzati era di sesso femminile e il 70% di origine etnica bianca. Il numero medio di giorni con cefalea nel periodo precedente alla randomizzazione di 28 giorni era di 11 giorni. La percentuale di soggetti che hanno manifestato la riduzione del 50% o oltre del numero di giorni con cefalea è stato del 52% nel gruppo amitriptilina, 55% nel gruppo topiramato e 61% nel gruppo placebo, con una differenza non statisticamente significativa tra i due farmaci e tra i singoli farmaci e il placebo. Dal punto di vista della sicurezza, si sono manifestati più effetti indesiderati nel gruppo amitriptilina (301) e topiramato (419) rispetto al placebo (132) e hanno riguardato 272 pazienti. Tra gli effetti indesiderati più frequenti dell'amitriptilina fatica, e secchezza della bocca, per il topiramato parestesia, riduzione del peso, afasia, compromissione della memoria e disturbi cognitivi. Tra gli effetti indesiderati gravi, da segnalare 3 casi di umore alterato nei pazienti esposti ad amitriptilina e un tentato suicidio nel gruppo topiramato.

Il presente studio clinico è stato interrotto precocemente per assenza di efficacia. L'amitriptilina e il topiramato, confrontati tra di loro e verso placebo, non si sono dimostrati efficaci nell'alleviare l'emicrania in ambito pediatrico ma hanno comportato una aumentato il rischio di effetti indesiderati rispetto al placebo. Durante l'esecuzione di questo studio, l'FDA ha autorizzato il topiramato per il trattamento dell'emicrania episodica in pazienti tra 12 e 17 anni. Sebbene lo studio non includesse questa specifica tipologia di pazienti, i risultati dovrebbero suggerire all'FDA di riesaminare la loro decisione di autorizzare il farmaco. Come per altri studi simili, è stato notato un elevato effetto placebo e ciò potrebbe essere utile per bambini e adolescenti con emicrania.

In conclusione, in considerazione dell'esito negativo di questo studio in termini di efficacia e dell'aumentato rischio di effetti indesiderati da amitriptilina o topiramato in questa categoria sensibile di pazienti, il rapporto beneficio/rischio di questi farmaci per il trattamento dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti è da considerarsi sfavorevole.

#### **Parole chiave**

Emicrania, pediatria, topiramato, amitriptilina, studio clinico.

#### **Conflitti d'interesse**

Questo studio è stato finanziato con dei contributi (U01NS076788 and U01NS077108) da parte del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) e da parte della Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development of the National Institutes of Health.

#### **Referenze:**

Scott W. Powers, Ph.D., Christopher S. Coffey, Ph.D., Leigh A. Chamberlin, R.D., M.Ed., Dixie J. Ecklund, R.N., M.S.N., Elizabeth A. Klingner, M.S., Jon W. Yankey, M.S., Leslie L. Korbee, B.S., Linda L. Porter,

Ph.D., and Andrew D. Hershey, M.D., Ph.D., for the CHAMP Investigators\*. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1610384.

### **Sospensione e ripresa della terapia in pazienti trattati con statine: risultati di uno studio di coorte prospettico**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Nell'ultimo decennio si è verificato un netto aumento delle prescrizioni di statine. Infatti, in accordo con le più recenti linee guida statunitensi ed inglesi, tali farmaci sono attualmente raccomandati non solo in pazienti ad alto rischio o già affetti da patologie cardiovascolari (CV), ma anche in pazienti che presentano un basso rischio assoluto per tali patologie. Finora i diversi studi relativi al trattamento con le statine hanno evidenziato alti livelli di sospensione o bassi livelli di aderenza alla terapia, in particolare tra i pazienti più giovani o più anziani, di sesso femminile, fumatori, con bassi valori di BMI (Body Mass Index) e quelli non affetti da ipertensione o diabete. Tuttavia molti di questi studi risultano non rappresentativi della popolazione generale e complessivamente inconsistenti in termini di disegno di studio e risultati.

Pertanto, scopo dello studio di seguito descritto è stato valutare il tasso di sospensione e di ripresa della terapia con statine, attingendo da un ampio database del Regno Unito, quale il Clinical Practice Research Datalink (CPRD), in modo tale da avere un campione rappresentativo della popolazione generale. Inoltre ulteriore obiettivo di questo studio è stato identificare le caratteristiche dei pazienti associate sia alla sospensione che alla ripresa del trattamento.

È stato dunque identificato, nell'ottobre 2014, un campione di pazienti dal database CPRD, di età compresa tra 25-84 anni, che avesse iniziato il trattamento con le statine (*data entry*) tra il 1 gennaio 2002 ed il 30 settembre 2013 e che avesse avuto almeno due prescrizioni di statina nel corso dello studio. I pazienti con singola prescrizione medica sono stati esclusi dalla coorte principale, essendo considerati come non-utilizzatori. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti le cui cartelle mediche facessero riferimento a meno di un anno prima o dopo la *data entry*, o che fossero già in trattamento con statine nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. I pazienti deceduti o che avessero abbandonato lo studio sono stati censurati. I pazienti sono stati, inoltre, categorizzati in un gruppo in prevenzione primaria ed uno in prevenzione secondaria, in base all'assenza o al riscontro di una patologia CV nel paziente al momento del *data entry*. I pazienti che hanno sviluppato una patologia CV nel corso dello studio, hanno dovuto abbandonare lo studio.

Relativamente agli *outcomes*, l'interruzione della terapia è stato definito come il gap dei primi 90 giorni successivi alla data stimata di fine prescrizione. Per identificare i pazienti che riprendevano le statine dopo una temporanea interruzione, è stata condotta una seconda analisi su quei pazienti che avevano interrotto. L'outcome di ripresa della terapia è stato definito come la prima prescrizione di statina trovata successivamente al periodo di interruzione.

In tale studio sono state prese in esame 5 statine comunemente utilizzate nel Regno Unito: simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pravastatina. La dose giornaliera è stata espressa in unità di potenza in grado di ridurre oltre il 30% i livelli di LDL (20 mg di simvastatina, 10 mg di atorvastatina, 80 mg di fluvastatina, 5 mg di rosuvastatina e 40 mg di pravastatina). La durata complessiva di esposizione è stata calcolata come il periodo compreso tra la data della prima prescrizione e la data stimata dell'ultima prescrizione. Per caratterizzare i pazienti che hanno interrotto la terapia, quelli che non hanno interrotto o quelli che hanno ricominciato il trattamento sono stati utilizzati diversi fattori: demografici (età, sesso, etnia e status socioeconomico); valutazioni cliniche (fumo, BMI, pressione sistolica, colesterolo totale: il tasso di HDL); malattie croniche (artrite reumatoide, malattia renale cronica, malattie epatiche, fibrillazione atriale, ipertensione trattata, cancro, infarto, diabete e demenza); caratteristiche genetiche (storia familiare di malattie coronariche premature e diagnosi di ipercolesterolemia familiare); uso di altri farmaci. La descrizione dei pazienti nel gruppo in



prevenzione primaria ha incluso anche il rischio di sviluppare malattia CV a 10 anni. Le analisi per i gruppi in prevenzione primaria e secondaria sono state condotte separatamente. E' stata calcolata l'incidenza dell'interruzione durante il follow-up, dividendo il numero di casi di interruzione per il numero di anni-persona. I pazienti sono stati considerati utilizzatori a lungo termine piuttosto che a breve termine se in terapia con le statine per più di un anno. L'interruzione è stata rappresentata mediante curva di Kaplan-Meier. Per analizzare l'associazione tra le covariabili all'ingresso dello studio ed il rischio di interruzione di statine, è stata utilizzata l'analisi di regressione Cox multivariata.

E' stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità utilizzando soltanto le registrazioni con i dati completi, per valutare se i dati mancanti fossero attribuiti al caso.

La seconda analisi di coloro che hanno interrotto la terapia per identificare coloro che avevano ripreso la stessa, è stata condotta con il medesimo approccio analitico utilizzato per l'identificazione di coloro che avevano interrotto la terapia.

Dai risultati di tale studio è emerso che sono stati identificati 570.337 pazienti con almeno due prescrizioni di statine nel periodo in studio (senza alcuna assunzione nei 12 mesi precedenti), di cui 431.023 (76%) pazienti in prevenzione primaria e 139.314 (24%) in prevenzione secondaria. Dei 431.023 pazienti appartenenti al gruppo in prevenzione primaria, in follow-up mediano pari a 137 settimane, il 47% (n=204.622) ha interrotto la terapia con statine ed il 72% di questi (n=147305) ha ripreso il trattamento con tali farmaci. Dei 139.314 pazienti del gruppo in prevenzione secondaria, in un follow-up mediano di 182 settimane, il 41% (n=57.791) ha interrotto la terapia ed il 75% di tali pazienti (n=43.211) ha poi ripreso il trattamento con le statine. Nell'ambito del gruppo in prevenzione primaria, il 30% dei pazienti (n=12.445) è stato escluso durante il periodo di follow-up a causa dell'insorgenza di eventi CV; di questi il 4,5% (n=566) è deceduto a 90 giorni dalla diagnosi, mentre il 3,5% (n=433) entro 28 giorni. Durante il follow-up, le percentuali complessive di interruzione della terapia sono state 13 e 9,6 per 100 anni-persona rispettivamente per i gruppi in prevenzione primaria e secondaria. Le percentuali dei pazienti che hanno interrotto la terapia rispettivamente per il gruppo in prevenzione primaria e per quello in prevenzione secondaria sono state pari al 19% ed al 13% dopo i primi 6 mesi, al 27% e al 19% dopo 1 anno e del 35% e 26% dopo 2 anni; inoltre, i tassi di ripresa nei due gruppi sono stati rispettivamente pari a 44 e 55 per 100 anni-persona. Tra la sospensione e la ripresa della terapia sono stati registrati *gap* mediani di 36 settimane (range interquantile 18-108) e 29 settimane (range interquantile 17-77) rispettivamente per il gruppo in prevenzione primaria e secondaria. Inoltre, le percentuali di ripresa della terapia a 6 mesi, dopo 1 anno e dopo 2 anni sono state rispettivamente pari al 38% e 43%, 55% e 61%, 66% e 72% nei due gruppi.

Rispetto alle statine prescritte, la maggior parte dei pazienti ha cominciato il trattamento con simvastatina (79% e 68% per i gruppi in prevenzione primaria e secondaria). L'81% ed il 78% dei due gruppi non ha, inoltre, effettuato lo *switch* tra statine, ma di quelli che l'hanno fatto il 52% e il 49% hanno cambiato con atorvastatina, mentre il 21% ed il 28% sono passati alla simvastatina. Al momento dell'abbandono dallo studio, il 72% ed il 63% dei due gruppi erano ancora in terapia con simvastatina, mentre il 21% ed il 28% assumevano atorvastatina. La maggior parte dei pazienti che ha ricominciato la terapia, ha ripreso l'ultima statina loro prescritta (78% e 80% rispettivamente), ma del 22% e 20% di quelli che hanno cambiato statine il 42% ed il 73% è passato all'atorvastatina, mentre il 29% ed il 37% alla simvastatina. Tra i pazienti che hanno ripreso la terapia, il farmaco più diffuso è stato la simvastatina (67% e 63%), seguita dall'atorvastatina (22% e 26%). Rispetto all'analisi per l'interruzione della terapia, né il tipo di statina né il dosaggio scelto sono risultati come fattori determinanti nel gruppo in prevenzione primaria. Diversamente, nel gruppo in prevenzione secondaria è emerso che la rosuvastatina è stata associata ad un aumento del rischio di interruzione, mentre l'uso di pravastatina è stato associato ad una diminuzione di tale rischio. È, inoltre, emerso che i pazienti trattati con dosaggi minori e quelli trattati con dosaggi più elevati sono risultati rispettivamente maggiormente e meno predisposti all'interruzione della terapia. La statina ed il rispettivo dosaggio prescritto sono risultati fattori importanti per i pazienti che hanno ripreso il trattamento successivamente alla temporanea interruzione sia nel gruppo in prevenzione primaria che secondaria. Statine diverse dalla simvastatina sono state associate ad un minore rischio di ripresa. I pazienti trattati con dosaggi minori sono risultati meno predisposti alla ripresa della terapia, rispetto a quelli trattati con maggiori dosi. Complessivamente, i pazienti appartenenti al gruppo in prevenzione primaria sono risultati maggiormente predisposti ad

interrompere la terapia rispetto a quelli del gruppo in prevenzione secondaria (Hazard Ratio, HR=1,28, IC 95% 1,27 - 1,3; HR aggiustato per sesso ed età 1,26, IC95:1,24 - 1,27)).

Nel modello multivariato tenendo conto delle varie covariabili, i fattori associati ad un incremento del rischio di interruzione sia nel gruppo in prevenzione primaria che secondaria sono stati: età < 50 anni (età di 50 anni vs 60 anni; HR aggiustato 1,16 (IC: 1,15 - 1,16) per il gruppo in prevenzione primaria, 1,11 (IC:1,10 - 1,13) per il gruppo in prevenzione secondaria); età ≥ 75 anni (età di 75 anni vs 60 anni; HR aggiustato 1,04 (IC 95% 1,03 a 1,05) per il gruppo di prevenzione primaria, 1,10 (1,08 a 1,12) per il gruppo di prevenzione secondaria); sesso femminile; gruppo di minoranza etnica (confrontato con pazienti di etnia bianca o non classificati); BMI relativamente basso (index di 20 vs index di 25; HR 1,09 (1,08 - 1,11) per il gruppo in prevenzione primaria, HR1,12 (1,10 - 1,14) per il gruppo in prevenzione secondaria); fumo (confrontato ai non-fumatori); diabete di tipo 1; malattia epatica cronica; malattia polmonare ostruttiva cronica; tasso di colesterolo totale/HDL >5 (tasso 5,25 vs tasso 3,5; HR 1,11 (1,10 - 1,12) per il gruppo in prevenzione primaria, HR 1,10 (1,08 - 1,12) per il gruppo in prevenzione secondaria); prescrizioni di altri trattamenti; nei pazienti che hanno usato statine per più di 12 mesi, la demenza è stata associata ad un aumento del rischio di successiva interruzione. I fattori associati ad un aumento di interruzione solo per il gruppo in prevenzione secondaria emersi sono stati la fibrillazione atriale e l'ipercolesterolemia familiare.

È, invece, emerso che i fattori associati ad una riduzione del rischio di interruzione sono per entrambi i gruppi l'ipertensione, l'essere ex-fumatori e l'utilizzo di farmaci anticoagulanti. Per quanto riguarda il solo gruppo in prevenzione primaria questi fattori sono, invece, diabete di tipo 2, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e ipercolesterolemia familiare. Relativamente al solo gruppo in prevenzione secondaria, l'assunzione di aspirina è stata associata ad una riduzione del rischio. In entrambi i gruppi la demenza è stata associata ad una riduzione del rischio per i primi 12 mesi di follow-up.

Complessivamente, i pazienti appartenenti al gruppo in prevenzione primaria, che hanno interrotto il trattamento con le statine, sono stati meno predisposti a riprendere la terapia rispetto a quelli del gruppo in prevenzione secondaria (HR=0,86; IC 95%: 0,84 - 0,87), HR aggiustato per sesso ed età 0,80 (IC:0,79 - 0,81).

#### *Aumento del rischio di ripresa*

Nel modello multivariato, i fattori associati ad una maggiore predisposizione alla ripresa del trattamento sia nel gruppo in prevenzione primaria che secondaria sono stati l'appartenenza a minoranze etniche, il fumo ed il diabete di tipo 2. Questi fattori riferiti al solo gruppo in prevenzione primaria sono stati diabete di tipo 1, ipertensione, malattia polmonare cronica ostruttiva, storia familiare di patologia CV e ipercolesterolemia familiare. Invece per il gruppo di prevenzione secondaria, i fattori emersi sono stati l'età giovane, pregressa dipendenza da tabacco e l'uso di aspirina.

#### *Riduzione del rischio di ripresa*

I fattori associati con una minore predisposizione alla ripresa del trattamento sia nel gruppo di prevenzione primaria che secondaria sono stati il sesso femminile, età ≥ 75 anni (età di 75 anni v 60 anni; HR aggiustato 0,90 (IC 95% 0,89 a 0,91) per il gruppo di prevenzione primaria, 0,86 (0,85 a 0,87) per il gruppo di prevenzione secondaria) e demenza. I fattori associati ad una minore predisposizione alla ripresa del trattamento emersi nel gruppo in prevenzione primaria sono stati: età ≤ 40 anni (età di 40 anni v 60 anni; 0,96 (0,95 a 0,97)); cancro; utilizzo di aspirina; uso di farmaci anticoagulanti; BMI relativamente basso (index di 20 vs index di 25; 0,96 (0,95 a 0,97)); tasso di colesterolo totale /HDL <1,4 (tasso 1,4 vs tasso 3,5; 0,90 (0,88 a 0,92)). Invece, per il solo gruppo in prevenzione secondaria, il fattore addizionale è risultato essere la fibrillazione atriale.

Da un'analisi addizionale, è stato possibile osservare, inoltre, che le percentuali di interruzione della terapia con le statine sono risultate più alte nel primo anno di utilizzo di tali farmaci (32 e 21 per 100 anni-persona rispettivamente per il gruppo in prevenzione primaria e quello in prevenzione secondaria) rispetto a quelli registrati dopo il primo anno (7,4 e 6,4 per 100 anni-persona). I risultati emersi da separate analisi per fattori associati all'interruzione nel primo anno di terapia e successivamente al primo anno sono stati consistenti per tutti i fattori in entrambi i gruppi di prevenzione, tranne che per la demenza descritta precedentemente.

Nell'analisi di sensibilità, l'inclusione, in entrambi i gruppi, dei pazienti con solo una prescrizione di statina ha determinato percentuali più elevate di sospensioni, con il 50%

(n=228.240) ed il 43% (n=60.638) dei pazienti che ha interrotto la terapia durante il periodo di studio. L'analisi dei fattori associati a tale interruzione ha dato ugualmente risultati simili a quelli dell'analisi principale. Sono emersi risultati simili anche nell'analisi con un periodo d'osservazione non maggiore di 5 anni rispetto all'inizio del trattamento.

I risultati dello studio hanno evidenziato che, sebbene più del 40% dei pazienti in terapia con statine interrompe il trattamento, più del 70% di questi ricominciano successivamente la terapia. Il fumo, il diabete di tipo 1 e l'appartenenza ad una minoranza etnica sono risultate le caratteristiche dei pazienti maggiormente associate all'interruzione della terapia. D'altra parte questi fattori sono maggiormente associati anche alla ripresa del trattamento.

La ripresa complessiva del trattamento con statine suggerisce che il problema dell'interruzione dell'assunzione potrebbe essere parte di un più ampio problema di scarsa aderenza. Dai risultati di questo studio è emerso che i pazienti più giovani e più anziani, di sesso femminile e con patologie epatiche sono quelli maggiormente predisposti ad interrompere la terapia; pertanto i medici dovrebbero monitorare maggiormente queste categorie a rischio. Inoltre, vi è l'esigenza di ulteriori indagini rispetto a quei gruppi caratterizzati da alti livelli sia di interruzione che di ripresa della terapia, così da favorire una migliore comprensione di tali problematiche da parte dei medici.

Come evidenziato nell'*editoriale di accompagnamento da Gary Schwitzer*, le notizie che emergono dai mass media in merito all'utilizzo di statine e alla valutazione del loro rapporto rischio/beneficio sono spesso controverse e potrebbero aver influito sui reali o potenziali utilizzatori di statine. Anche se, secondo Vinogradova Y et al., "una larga proporzione di pazienti che sospende il trattamento con statine successivamente lo riprende", non si conosce nulla in merito alle preferenze dei pazienti e alle motivazioni per le quali il trattamento viene sospeso. Un sondaggio nel Regno Unito ha rilevato che i pazienti percepiscono una maggiore tendenza da parte dei medici ad evidenziare i vantaggi più che gli svantaggi dell'assunzione di statine. Il giornalismo che espone il pubblico a controversie in corso nell'ambito scientifico dovrebbe essere incoraggiato e non marchiato come negativo. Pertanto, il dibattito sui danni e i benefici da statine non è ancora terminato e giornalisti, medici e ricercatori dovrebbero aiutare i pazienti a cogliere le incertezze associate al trattamento, e sulla base di esigenze personali, aiutare a scegliere in maniera più consapevole e informata il trattamento da assumere.

**Parole chiave:** sospensione, ripresa del trattamento, statine, studio di coorte

**Conflitti d'interesse:** Nessun autore ha dichiarato di aver finanziamenti per lo svolgimento dello studio.

**Riferimento bibliografico:**

Yana Vinogradova, Carol Coupland, Peter Brindle, Julia Hippisley-Cox. Discontinuation and restarting in patients on statin treatment: prospective open cohort study using a primary care database. *BMJ* 2016;353:i3305.

Schwitzer G. Statins, news, and nuance. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i3379. doi: 10.1136/bmj.i3379.

**Costituenti anti-aging presenti nei prodotti erboristici e nutraceutici usati nella medicina tradizionale cinese: meccanismi d'azione ed implicazioni per il drug discovery**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai*

L'invecchiamento è un processo estremamente complesso che coinvolge diversi pathways influenzati da fattori genetici ma anche ambientali, e rappresenta un fattore di rischio per diverse patologie. Sebbene non siano ancora completamente noti tutti i mediatori coinvolti in tale complesso puzzle, molti di questi sono stati identificati e possono essere utili target farmacologici.

Gli autori analizzano i costituenti più frequentemente presenti nei preparati anti-aging tipici

della medicina tradizionale cinese (MTC), mettendoli in correlazione con il loro possibile meccanismo d'azione.

Astragaloside e cicloastragenolo, estratti dal genere *Astragalus*, potrebbero svolgere effetti anti-aging migliorando l'attività della telomerasi e riducendo l'accorciamento dei telomeri, fenomeno che secondo le più recenti teorie sarebbe alla base dell'invecchiamento cellulare. Studi pre-clinici su topi invecchiati in seguito a trattamento con D-galattosio, suggeriscono che questo meccanismo d'azione sia alla base anche dell'attività anti-aging della porzione polisaccaridica di *Cynomorium songaricum* e della componente flavonoidica di *Epimedium brevicornum*.

Accanto a questo, un altro possibile target d'azione visto con grande interesse nell'ottica di rallentare il processo di senescenza, è l'enzima deacetilasi sirtuina (SIRT). Nei lieviti, in *Drosophila* e *Caenorhabditis elegans* la overespressione di SIRT aumenta la durata del ciclo vitale. Attualmente diversi studi dimostrano che nella MTC svariati costituenti possono vantare la capacità di regolare l'attività di SIRT, mimando effetti anti-aging del tutto analoghi a quelli ottenuti con la restrizione calorica. In particolare, tra le varie isoforme di SIRT, quella maggiormente studiata perché più profondamente implicata nei processi di invecchiamento è SIRT1. Il polifenolo resveratrolo e la porzione polisaccaridica estratta da *Cornus officinalis* sono noti attivare l'enzima SIRT1 e il flavonoide icariina, principio attivo di *Epimedium*, è in grado di aumentare l'espressione dell'isoforma SIRT6.

Altri potenziali target d'azione dei costituenti vegetali sfruttati dalla MTC sono cosiddetti "sensori energetici", che in modo coordinato possono modulare e controllare l'omeostasi cellulare e le funzioni in condizioni ambientali avverse; ne fanno parte il target di rapamicina (mTOR), la kinesi attivata dall'AMP (AMPK) e il fattore di crescita insulino-like/insulina (INS/IGF-1).

A tal proposito, ginsenoside Rb1, estratto dal *Panax ginseng* e il 6-gingerolo, estratto dal ginger, devono le loro proprietà anti-aging all'inibizione di mTOR e conseguentemente del pathway a valle di esso. Inoltre è stato dimostrato che curcumina attiva l'AMPK, sopprimendo i processi infiammatori regolati da NRF2 e NF-κB; tali recenti scoperte fanno della curcumina un interessante candidato per la terapia del morbo di Alzheimer.

Infine il pathway INS/IGF-1 rappresenta un nuovo target per lo sviluppo di farmaci anti-aging, a tal proposito icariside II si ritiene che agisca attraverso questo meccanismo d'azione e in virtù di questo estenderebbe la durata del ciclo vitale del 20% nel *C. elegans*.

Numerosi costituenti della MTC esercitano azioni scavenger sulla produzione di radicali liberi, fenomeno anch'esso strettamente correlato con il processo di invecchiamento. In particolare, onochiolo, un lignano estratto dalla famiglia delle Magnoliaceae, esercita i suoi effetti, dimostrati su topi invecchiati per trattamento con D-galattosio per 6 settimane, attraverso un aumento dell'attività degli enzimi antiossidanti e una riduzione nei valori di MDA. Ancora ossimatrina, ottenuta da *Sophora flavescens*, che in vivo viene convertita in matrina, migliora la resistenza allo stress ossidativo e alla perossidazione lipidica. Altro tassello critico è l'integrità della struttura del DNA e la capacità di prevenire mutazioni genetiche. Puerarina, estratta da *Radix puerariae* e l'estratto di *Salvia miltiorrhiza* controllano il danneggiamento del DNA in diversi modelli pre-clinici di invecchiamento.

Gli autori concludono che, a fronte di una sicurezza confermata dall'uso clinico millenario, i molteplici costituenti della MTC sono dotati di efficacia clinica che in combinazione possono svolgere effetti sinergici.

Recentemente una review sistematica in cui sono stati presi in considerazione studi clinici e non-clinici, dimostra l'efficacia nei confronti delle patologie tipiche dell'anziano (miglioramento delle capacità cognitive, delle funzioni sessuali e dell'invecchiamento della pelle).

A fronte di queste evidenze rimangono ancora delle limitazioni all'uso di questi preparati, legate soprattutto alle possibili interazioni con farmaci convenzionali e ai limitati studi clinici disponibili.

**Parole chiave:** medicina tradizionale cinese (MTC), costituenti anti-aging, prodotti vegetali, nutraceutici.

**Fonte bibliografica:** Shen CY, Jiang JG, Yang L, Wang DW, Zhu W. Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery. Br J Pharmacol. 2016 Sep 23. doi: 10.1111/bph.13631.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008  
ISSN 2282-474X

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

### Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

*"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".*

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. **IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.** SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---