



## **Newsletter numero 246 del 15.12.2018**

---

**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

- Basse dosi di imipramina per la dispepsia funzionale refrattaria: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
- Riduzione del rischio cardiovascolare con l'icosapent etile nell'ipertrigliceridemia
- Inibizione dell'angiotensina e neprilesina nell'insufficienza cardiaca acuta
- Possibile impiego dei derivati naturali nel trattamento dei disturbi autistici
- Valutazione dell'efficacia comparativa nel corso di 24 ore di tafluprost/timololo in combinazione fissa senza conservanti, somministrato al mattino o alla sera in pazienti con glaucoma ad angolo aperto

**Basse dosi di imipramina per la dispepsia funzionale refrattaria: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Il 65% dei pazienti con dispepsia rimane sintomatico dopo un periodo di follow-up di 10 anni. La maggior parte di questi pazienti non ha cause identificabili e viene classificata come affetta da dispepsia funzionale (prevalenza nella popolazione del 8-12%). Gli inibitori della pompa protonica e i procinetici sono scarsamente efficaci nel trattamento di questa malattia.

Gli antidepressivi triciclici sono usati per il trattamento off-label di disturbi gastrointestinali funzionali, come la sindrome del colon irritabile. Alcuni studi controllati con placebo hanno dimostrato l'efficacia dei triciclici nella dispepsia funzionale ma la consistenza di questi effetti rimane incerta dal momento che questi studi avevano interessato un piccolo numero di pazienti.

Obiettivo di questo studio randomizzato controllato è stato quello di verificare l'efficacia di un trattamento per 12 settimane con basse dosi di imipramina (un antidepressivo appartenente alla classe dei triciclici) in pazienti cinesi affetti da dispepsia funzionale refrattaria agli inibitori di pompa e ai procinetici.

Lo studio, randomizzato, controllato e in doppio cieco, è stato effettuato in un unico centro. Sono stati arruolati pazienti consecutivi di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con dispepsia funzionale secondo i criteri diagnostici Roma II. Ai pazienti è stata praticata una endoscopia del tratto gastro-intestinale superiore durante la quale è stata effettuata una biopsia dell'antro e una del corpo dello stomaco. I pazienti sono stati arruolati se negativi all'*Helicobacter pylori*, normali alla valutazione ecografica addominale e con sintomi dispeptici moderati o severi (valutati dal paziente stesso) dopo 8 settimane di trattamento con esomeprazolo seguite dal trattamento con domperidone della durata di almeno 4 settimane. Criteri di esclusione sono stati: la presenza di patologia organica; la presenza di sintomi quali anemia e sanguinamento gastro-intestinale; sintomi suggestivi di un disturbo dell'alimentazione o di gastroparesi (inclusi episodi di vomito ricorrente e perdita di peso almeno del 10% nei 3 mesi precedenti); sintomatologia principalmente attribuibile a reflusso gastro-esofageo o sindrome dell'intestino irritabile; ipertrofia prostatica benigna; uso di FANS, neurolettici o antidepressivi; interventi chirurgici maggiori sul tubo gastro-intestinale; aritmia; gravidanza; ipersensibilità o controindicazioni all'uso dei triciclici. Durante lo studio è stata vietata l'assunzione di inibitori di pompa, anti-istaminici anti-H2 e procinetici.

Dopo due settimane di run-in, i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi (rapporti 1:1). Il primo gruppo assumeva imipramina 50 mg (alla sera con 2 capsule da 25 mg) e il secondo gruppo assumeva placebo. Per minimizzare gli effetti avversi dell'imipramina, durante le prime due settimane sono stati somministrati 25 mg (1 capsula).

Alla visita di baseline è stato richiesto ai pazienti di compilare un questionario per quantizzare la presenza di dolore epigastrico, bruciore epigastrico, senso di ripienezza dopo i pasti, sazietà precoce, eruttazione, gonfiore, nausea e vomito (scala da 0 a 3, con 0=assente, 1=lieve, 2=moderato, 3=severo ed interferente con le attività quotidiane) negli ultimi 7 giorni, presenza di intestino irritabile, insonnia e disturbi del tono dell'umore. Al termine della seconda settimana i pazienti sono stati sentiti telefonicamente e poi sono stati visitati alla settimana 6 e 12 (termine del trattamento). Infine, i pazienti sono stati visitati anche alla settimana 16.

L'outcome primario è stata la diminuzione sostanziale dei sintomi dispeptici deducibile dalla risposta alla domanda: "Hai osservato una diminuzione soddisfacente dei sintomi dispeptici in seguito al trattamento?". Gli outcome secondari sono stati la diminuzione dei sintomi dispeptici e gli effetti sull'insonnia. Sono stati considerati anche tono dell'umore, aderenza al trattamento e abbandono dello studio a causa di eventi avversi.

Tra il settembre 2005 e l'agosto 2010 sono stati screenati 260 pazienti con dispepsia consecutivamente osservati nel centro in cui è stato effettuato lo studio. 72 pazienti non sono stati arruolati a causa della presenza di 1 criterio di esclusione. Al termine del trattamento con esomeprazolo/domperidone 81 pazienti sono stati esclusi perché avevano risposto ad uno o ad entrambi i trattamenti. Dunque, sono stati arruolati 107 pazienti, assegnati al gruppo dell'imipramina (n=55) e a quello placebo (n=52). Le caratteristiche demografiche, l'anamnesi e i sintomi sono risultati simili nei 2 gruppi ad eccezione della presenza di intestino irritabile,

presente maggiormente nei pazienti del gruppo imipramina. 26 di questi pazienti si è ritirato dallo studio o ha mostrato una scarsa aderenza (15 nel gruppo imipramina e 11 nel gruppo placebo). In particolare, 14 pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di effetti avversi (10 nel gruppo imipramina e 4 nel gruppo placebo), 3 pazienti del gruppo placebo hanno ritirato il consenso, 9 pazienti non sono stati aderenti (5 nel gruppo imipramina e 4 nel gruppo placebo). Hanno dichiarato di aver avuto un sostanziale miglioramento dei sintomi il 64% dei pazienti nel gruppo imipramina e il 37% dei pazienti nel gruppo placebo nella popolazione "intention to treat" ( $p=0,0051$ ) e il 70% (95% CI 55-82) dei pazienti nel gruppo imipramina e il 43% (95% CI 30-59) dei pazienti nel gruppo placebo nella popolazione "per protocol" ( $p=0,018$ ).

Al termine del trattamento è stata osservata una riduzione significativa nei punteggi relativi ai sintomi dispeptici osservati alla visita di baseline (6,45 vs 8,04;  $p=0,001$ ). La differenza è rimasta significativa anche 4 settimane dopo la fine del trattamento (6,77 vs 8,04;  $p=0,011$ ). Nei pazienti del gruppo placebo la diminuzione dei punteggi non è risultata significativa (7,42 vs 8,42,  $p=0,11$ ; e 7,41 vs 8,42,  $p=0,056$ ). In particolare, nel gruppo imipramina sono diminuiti in modo significativo i punteggi relativi a dolore epigastrico (0,96 vs 1,24;  $p=0,026$ ), gonfiore (1,30 vs 1,75;  $p<0,0001$ ), ripienezza post-prandiale (0,94 vs 1,33;  $p=0,039$ ), sazietà precoce (0,70 vs 1,15;  $p=0,004$ ) e vomito (0,34 vs 0,18;  $p=0,046$ ) ma non eruttazione, bruciore epigastrico e nausea. L'unico sintomo diminuito in modo significativo nei pazienti del gruppo placebo è stata l'eruttazione (1,16 vs 1,48;  $p=0,012$ ).

I punteggi relativi all'ansia sono diminuiti nei pazienti trattati con imipramina (6,45 vs 8,00;  $p=0,035$ ) ma non lo sono nei pazienti trattati con placebo (8,63 vs 8,27;  $p=0,88$ ). La diminuzione dei punteggi relativi alla depressione non è risultata significativa né nel gruppo imipramina (4,50 vs 5,62;  $p=0,089$ ) né nel gruppo placebo (6,51 vs 6,62;  $p=0,67$ ).

Analisi post-hoc suggeriscono che: i pazienti con colon irritabile concomitante hanno una più alta probabilità di rispondere all'imipramina (dato che, comunque, non raggiunge la significatività); la presenza di ansia o depressione non incide sulla risposta all'imipramina; i pazienti con un netto miglioramento della depressione tendono a rispondere di più al trattamento con imipramina (dato che, comunque, non raggiunge la significatività).

Il 18% dei pazienti che hanno ricevuto imipramina non hanno completato lo studio a causa di effetti avversi: xerostomia (3 pazienti), costipazione (2 pazienti), sonnolenza (2 pazienti), insonnia (1 paziente), palpitazioni (1 paziente), visione offuscata (1 paziente). Solo l'8% dei pazienti trattati con placebo non hanno completato lo studio per effetti avversi: xerostomia e costipazione (1 paziente), palpitazioni (1 paziente), peggioramento dei sintomi gastro-esofagei (1 paziente) e parestia agli arti (1 paziente).

Un limite dello studio è che il numero di pazienti valutati è troppo bassa per stabilire se il farmaco è più efficace in un sottotipo di dispepsia funzionale. Inoltre, è difficile stabilire se l'effetto dell'imipramina sia da attribuirsi alla riduzione dei sintomi psicosociali. Infatti, uno studio ha precedentemente dimostrato che l'ansia ha un ruolo eziologico nella dispepsia funzionale e l'outcome clinico per i disordini funzionali gastro-enterici può essere influenzato dai fattori stressanti psicosociali. Il fatto che un certo numero di pazienti abbia abbandonato lo studio a causa degli effetti avversi suggerisce che i TCA non sono utilizzabili in tutti i pazienti con dispepsia funzionale. Il numero di abbandoni è stato superiore a quanto previsto dagli autori e quindi il potere dello studio per l'outcome primario si è ridotto al 66%. Il risultato dello studio è stato ottenuto su cinesi che vivono ad Hong Kong; dunque, l'utilizzo dell'imipramina in questa patologia non è generalizzabile ad altre etnie e setting clinici differenti.

Uno studio multicentrico controllato con placebo ha dimostrato l'efficacia dell'amitriptilina (un altro triciclico) nei pazienti con dispepsia funzionale, anche se con una significatività borderline ( $p=0,05$ ) (Talley et al Gastroenterology 2015; 149: 340-49). Sembra che l'amitriptilina abbia uno spettro di efficacia diverso dalla imipramina sui diversi sottotipi di dispepsia funzionale. A differenza dello studio di Talley et al., lo studio qui riportato ha arruolato i pazienti solo con dispepsia moderata e anche in presenza di ansia e depressione, disturbi frequenti nei pazienti con dispepsia funzionale. In ogni caso questo studio conferma lo studio di Talley et al., suggerendo che i TCA sono utili nel trattamento della dispepsia funzionale. Al contrario, altri studi hanno dimostrato che due SSRI (escitalopram e sertralina) non sono utili nel trattamento di questi pazienti.

Questo studio dimostra che basse dosi di imipramina possono essere utilizzate nel trattamento dei pazienti con dispepsia funzionale, anche se i pazienti devono essere avvisati della

possibilità che compaiano effetti avversi che costringono ad abbandonare il trattamento. In conclusione, i triciclici dovrebbero essere considerati per il trattamento dei pazienti con dispepsia funzionale che non hanno risposto ai trattamenti di prima linea (inibitori di pompa e procinetici), in particolare in quei pazienti con un disturbo dell'umore.

**Conflitti di interesse:** lo studio non è stato sponsorizzato. Due autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche per conferenze e consulenze. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** dispepsia funzionale refrattaria, imipramina, studio randomizzato in doppio cieco

#### Riferimenti bibliografici

Cheong et al Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 22 doi: 10.1016/S2468-1253(18)30303-0

### Riduzione del rischio cardiovascolare con l'icosapent etile nell'ipertrigliceridemia

A cura del Dott. Domenico Motola

Tra i pazienti con fattori di rischio cardiovascolari che stanno ricevendo un trattamento per la prevenzione secondaria o primaria, i tassi di eventi cardiovascolari rimangono elevati. Anche nei pazienti che ricevono un trattamento appropriato con statine, rimane un sostanziale rischio residuo cardiovascolare. In tali pazienti, un livello di trigliceridi elevato funge da marcatore indipendente per un aumentato rischio di eventi ischemici. Nello studio JELIS, 18.645 pazienti giapponesi con ipercolesterolemia sono stati randomizzati a ricevere terapia con statine più 1,8 g di acido eicosapentaenoico (EPA) al giorno o statine da sole. Il rischio di eventi coronarici maggiori è stato significativamente inferiore del 19% nel gruppo che ha ricevuto EPA più terapia con statine rispetto al gruppo che ha ricevuto solo la terapia con statine. Queste considerazioni hanno portato alla progettazione dello studio REDUCE-IT. L'icosapent etile è un estere etilico dell'EPA altamente purificato e stabile che ha dimostrato di abbassare i livelli di trigliceridi e viene utilizzato in aggiunta alla dieta nei pazienti adulti con livelli di trigliceridi di almeno 500 mg per decilitro (5,64 mmol per litro). Inoltre, l'icosapent etile può avere proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, stabilizzanti la placca e stabilizzanti la membrana.

#### Obiettivi

Verificare se il rischio di eventi cardiovascolari potrebbe essere inferiore con la terapia con icosapent etile rispetto al placebo nei pazienti con livelli elevati di trigliceridi nonostante la terapia con statine

#### Disegno dello studio

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che coinvolgeva pazienti con malattia cardiovascolare stabilita o con diabete e altri fattori di rischio, che avevano ricevuto terapia con statine e che presentavano un livello di trigliceridi a digiuno da 135 a 499 mg per decilitro (da 1,52 a 5,63 mmol per litro) e un livello di colesterolo LDL da 41 a 100 mg per decilitro (1,06-2,59 mmoli per litro). I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 2 g di icosapent etile due volte al giorno (dose giornaliera totale, 4 g) o placebo.

#### End-point

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica, o angina instabile. L'endpoint secondario era un end point composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

### **Risultati**

Sono stati arruolati un totale di 8179 pazienti (70,7% per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari) e sono stati seguiti per una mediana di 4,9 anni. L'end point finale primario si è verificato nel 17,2% dei pazienti nel gruppo icosapent etile rispetto al 22,0% dei pazienti nel gruppo placebo (hazard ratio, 0,75; CI 95% 0,68 - 0,83; P <0,001); le percentuali corrispondenti dell'end point secondario sono state dell'11,2% e del 14,8% (hazard ratio, 0,74, CI 95%, 0,65-0,83, P <0,001). I tassi di end point ischemici aggiuntivi, come valutato in base a uno schema gerarchico pre-specificato, erano significativamente inferiori nel gruppo icosapent etile rispetto al gruppo placebo, compreso il tasso di morte cardiovascolare (4,3% vs 5,2%, RR, 0,80; CI 95%, 0,66 - 0,98; P = 0,03). Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo icosapent etile rispetto al gruppo placebo sono stati ricoverati per fibrillazione atriale o flutter (3,1% vs 2,1%, P = 0,004). Eventi emorragici gravi si sono verificati nel 2,7% di pazienti nel gruppo icosapent etile e nel 2,1% nel gruppo placebo (P = 0,06).

### **Discussione**

Nello studio In REDUCE-IT, il rischio di end point primario composito, valutato in un'analisi tempo-a-evento, è stato significativamente inferiore, del 25%, tra i pazienti che hanno ricevuto 2 g di icosapent etile due volte al giorno rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo, corrispondente ad una differenza assoluta di rischio tra i gruppi di 4,8 % e un NNT di 21. In merito all'end point secondario composito il rischio è stato significativamente inferiore, del 26%, nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo, corrispondente ad una differenza assoluta del 3,6% e un NNT di 28. I tassi complessivi di effetti indesiderati sono stati simili nei gruppi in analisi. Le ADR relative ai sanguinamenti si sono verificate maggiormente nei pazienti esposti a icosapent rispetto al gruppo placebo, sebbene i tassi complessivi fossero bassi; non ci sono stati eventi emorragici fatali in entrambi i gruppi, e le percentuali di ictus emorragico, sanguinamento grave a carico del sistema nervoso centrale e sanguinamento gastrointestinale grave non sono stati significativamente più alti nel gruppo icosapent rispetto al placebo. Il tasso di ospedalizzazione per fibrillazione atriale o flutter è stato significativamente più alto nel gruppo icosapent rispetto al placebo anche se i tassi sono risultati molto bassi.

I risultati di questa sperimentazione non possono essere generalizzati ad altri preparati di acidi grassi omega-3, in particolare, preparati a base di integratori alimentari di miscele di acidi grassi n-3, che sono variabili e non regolamentati e che non hanno dimostrato di avere un beneficio clinico. Al momento non sono noti i meccanismi responsabili del beneficio dell'icosapent etile osservati nello studio clinico. Il tasso moderatamente più alto di eventi emorragici con icosapent suggerisce che potrebbe esserci un meccanismo di azione antitrombotico. Inoltre, se il meccanismo coinvolge un effetto antiplastrinico o un effetto anticoagulante, ci si sarebbe potuti aspettare un forte aumento del tasso di eventi emorragici maggiori che invece non è stato osservato. È possibile che gli effetti di stabilizzazione delle membrane possano spiegare parte del beneficio. Anche la stabilizzazione o la regressione della placca coronarica (o entrambe) potrebbero avere un ruolo. L'osservazione di tassi più bassi di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa con icosapent rispetto al placebo potrebbe supportare tale meccanismo, anche se questi risultati vanno al momento considerati esplorativi. Studi in corso con dosi medio-alte di etere puro EPA forniranno ulteriori informazioni sugli effetti di questi agenti. Alcuni limiti del presente studio possono essere così sintetizzati: in primo luogo, al momento della progettazione del trial, l'uso di ezetimibe o di dati a supporto del suo uso era relativamente ridotto, tuttavia, l'analisi dei sottogruppi non suggerisce un beneficio differenziale per i pazienti che assumono ezetimibe. Allo stesso modo, gli inibitori PCSK9 non erano disponibili per la maggioranza dei pazienti nello studio.

### **Conclusioni**

In conclusione, tra i pazienti con livelli di trigliceridi elevati che stavano ricevendo terapia con statine, il rischio di eventi ischemici maggiori, inclusa la morte cardiovascolare, è stato significativamente inferiore con 2 g di icosapent etile somministrato due volte al giorno (dose giornaliera totale, 4 g) rispetto al placebo.

### **Parole chiave**

Icosapent etile, rischio cardiovascolare, ipertrigliceridemia

### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interesse.

### Riferimenti bibliografici

Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif and Christie M. Ballantyne for the REDUCE-IT Investigators. N Engl J Med 2108 DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.

### Inibizione dell'angiotensina e neprilesina nell'insufficienza cardiaca acuta

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'insufficienza cardiaca acuta rappresenta la causa di più di un milione di ospedalizzazioni/anno negli Stati Uniti. La terapia standard prevede la somministrazione parenterale di diuretici insieme ad un supporto emodinamico con vasodilatatori e farmaci inotropi. L'associazione sacubitril-valsartan rappresenta la combinazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina insieme con un inibitore della neprilesina e oggi è indicata per il trattamento di soggetti con insufficienza cardiaca sintomatica con frazione di eiezione ridotta. Nel trial PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), l'uso dell'associazione sacubitril-valsartan è risultato associato ad un rischio più basso di morte da cause cardiovascolari o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al trattamento con enalapril. Nel PARADIGM-HF sono stati arruolati pazienti non ospedalizzati che per un minimo di 4 settimane avevano assunto o un ACE inibitore o un sartano a dosi stabili equivalenti a 10 mg/die di enalapril. Inoltre, il PARADIGM-HF prevedeva fasi sequenziali di run-in durante le quali tutti i pazienti erano esposti ad elevate dosi di enalapril e sacubitril-valsartan prima della randomizzazione. Sono stati esclusi dal trial i pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Date tali premesse è stato disegnato il trial PIONEER-HF [confronto dell'effetto di sacubitril-valsartan vs enalapril sul frammento N-terminale del precursore proteico BNP (peptide natriuretico B) in pazienti stabilizzati dopo episodio di scompenso cardiaco acuto; Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode)]. Tale studio, multicentrico, randomizzato e controllato, è stato condotto con lo scopo di verificare l'efficacia e la tollerabilità del sacubitril-valsartan rispetto alla terapia con enalapril dopo stabilizzazione emodinamica in pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta con frazione di eiezione ridotta.

Sono stati inclusi pazienti con età  $\geq 18$  anni, con frazione di eiezione ventricolare sinistra pari al 40% o al di sotto e una concentrazione di NT-proBNP pari a 1600 pg/mL o superiore o del peptide natriuretico tipo B (BNP) di 400 pg/mL o maggiore e che avessero diagnosi primaria di insufficienza cardiaca acuta accompagnata da segni e sintomi di sovraccarico di liquidi. L'arruolamento è cominciato quando i pazienti erano ancora ospedalizzati, ed è cominciato dalla 24esima ora fino al 10° giorno dal ricovero in ospedale. Prima della randomizzazione, i pazienti dovevano essere emodinamicamente stabili, ovvero nelle 6 ore precedenti con una pressione sistolica pari a 100 mmHg e nessun aumento della dose endovena di diuretici; inoltre, nelle 24 ore precedenti non dovevano essere stati trattati con farmaci inotropi per via parenterale. In maniera casuale i pazienti sono stati assegnati a ricevere sacubitril-valsartan o enalapril. La randomizzazione è stata effettuata mediante un sistema web interattivo. La dose iniziale di sacubitril-valsartan (24 mg di sacubitril con 26 mg di valsartan oppure 49 mg di sacubitril con 51 mg di valsartan) o di enalapril (o 2,5 mg o 5 mg) è stata somministrata per via orale bis/die e la dose è stata selezionata sulla base della pressione sistolica alla randomizzazione in accordo ad un algoritmo specifico. Per garantire la cecità, ad ogni dose i pazienti hanno ricevuto anche placebo. I pazienti assegnati al gruppo enalapril hanno ricevuto il farmaco assegnato e il placebo a partire dalla prima dose. I soggetti nel gruppo sacubitril-valsartan hanno ricevuto, invece, due dosi di solo placebo (con compresse che somigliavano ad entrambi i farmaci) per assicurare un periodo di washout pari ad almeno 36 ore prima di cominciare con l'associazione preconstituita e successivamente sono stati trattati con il farmaco assegnato e placebo a partire dalla terza dose. Tutti i pazienti sono stati monitorati per un

minimo di 6 ore dopo che la terza dose fosse somministrata prima che fossero dimessi dall'ospedale. Nelle 8 settimane del trial, la dose di sacubitril-valsartan è stata aggiustata con un target di 97 mg di sacubitril e 103 mg di valsartan bis/die; la dose di enalapril è stata corretta ad un target pari a 10 mg bis/die. L'aggiustamento posologico è stato effettuato sulla base di un algoritmo che tiene conto della pressione sistolica e sul giudizio del clinico, soprattutto relativo alla tollerabilità dei trattamenti farmacologici. Le visite di controllo sono state previste alla prima e alla seconda settimana, per poi procedere bi-settimanalmente. Analisi ematologiche, chimiche e di biomarker sono state effettuate presso un unico laboratorio centrale. L'ultima dose del trattamento assegnato è stata somministrata la mattina dell'ottava visita settimanale. L'outcome primario di efficacia è stato il cambiamento proporzionale tempo-mediato della concentrazione di NT-proBNP dal basale alla 4° e 8° settimana. Sono stati considerati come outcome chiave di tollerabilità l'incidenza del peggioramento della funzione renale (un aumento sierico della concentrazione di creatinina di  $\geq 0,5$  mg/dl e una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato  $\geq 25\%$ ), iperkalemia (concentrazione sierica di potassio  $\geq 5,5$  mmol/L) ipotensione sintomatica e angioedema. Relativamente all'angioedema, per qualsiasi sintomo suggestivo di tale evento riportato dallo sperimentatore si è proceduto ad una valutazione da parte di una commissione ad hoc tenuta allo scuro rispetto al trattamento farmacologico assegnato. Sono stati considerati quali outcome secondari modifiche tempo-mediate della concentrazione di troponina T, di BNP e del rapporto tra BNP e NT-proBNP. Inoltre, lo studio ha previsto ulteriori analisi secondarie con l'intento di verificare l'incidenza dell'end point composito di morte, re-ospedalizzazione, insufficienza cardiaca, impianti di dispositivi a livello del ventricolo sinistro, inclusione in liste di trapianto cardiaco, visite mediche non pianificate per insufficienza cardiaca con conseguente trattamento farmacologico con diuretici per via parenterale oppure l'utilizzo di ulteriori farmaci per l'insufficienza cardiaca. Relativamente all'analisi statistica è stata fissata una potenza pari all'85% in grado di identificare almeno il 18% di riduzione tempo-mediata del NT-proBNP dal basale alla 4° e 8° settimana nel braccio sacubitril-valsartan vs placebo. Alla luce di ciò è stata calcolata una popolazione di 882 pazienti con un livello di significatività settato a 0,05. Tale calcolo si è basato sull'assunto che un rapporto della concentrazione del NT-proBNP all'8° settimana rispetto al basale di 0,95 nel gruppo assegnato ad enalapril a cui segue una deviazione standard geometrica del logaritmo della distribuzione normale di 0,85 e un tasso del 25% relativo a campioni ematici e/o di urine non disponibili e quindi non valutabili. Tutte le analisi di efficacia sono state effettuate in accordo al principio dell'"intention-to-treat", con l'uso di tutti i dati disponibili fino alla 8° settimana di osservazione come da protocollo. Le analisi si sono basate sul metodo della probabilità con l'assunto che in maniera casuale i dati non sarebbero stati disponibili. Le analisi hanno incluso tutti i pazienti tranne coloro per i quali la randomizzazione non è stata effettuata in maniera appropriata. L'analisi primaria della modifica proporzionale della concentrazione di NT-proBNP rispetto al basale è stata condotta applicando il metodo della covarianza correggendo per il valore al basale. Una metodica simile è stata utilizzata per l'analisi relativa ai biomarcatori descritti prima per gli esiti secondari. L'incidenza del peggioramento della funzionalità renale, iperkalemia, ipotensione sintomatica e angioedema è stata calcolata con il rischio relativo (RR) con un intervallo di confidenza del 95%. Il metodo Kaplan-Meier è stato poi utilizzato per il calcolo dell'incidenza cumulativa; per valutare eventuali differenze tra i due gruppi di trattamento si è proceduto con il log-rank test. Infine, applicando il modello proporzionale di rischio di Cox sono stati calcolati i diversi hazard ratio (HR) con i relativi intervalli di confidenza al 95%. L'entità dell'effetto del trattamento è stato valutato in sei sottogruppi specifici con altrettante analisi relative. Dal 2016 al 2018 sono stati arruolati 887 pazienti presso i 129 centri partecipanti. Un totale di 6 pazienti (0,7%) non sono stati randomizzati in maniera corretta e pertanto sono stati esclusi da tutte le analisi. Le analisi di efficacia sono state condotte su un totale di 881 pazienti di cui 440 assegnati al trattamento con sacubitril-valsartan e 441 all'enalapril. Il database di raccolta dati dello studio è stato definitivamente chiuso in data 21 agosto 2018. L'arruolamento dei pazienti si è svolto in media entro le 68 ore dall'accesso ospedaliero. Al momento della randomizzazione, segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca erano altamente prevalenti; il 61,7% dei pazienti, infatti, presentava edema periferico e il 32,9% rantoli all'ascultazione polmonare. L'età media ( $\pm$ Deviazione Standard; DS) dei pazienti è stata di  $61 \pm 14$  anni; 635 soggetti erano di sesso maschile (72,1%) e 316 (35,9%) erano di colore. L'indice di ospedalizzazione è stato per la prima diagnosi di insufficienza cardiaca in 303 pazienti (34,4%). Dei 576 pazienti (65,4%) che

avevano già una diagnosi di insufficienza cardiaca, 343 (59,9%) erano stati ospedalizzati almeno una volta per la medesima patologia nell'anno precedente. Al momento dell'ammissione in ospedale, 459 pazienti (52,1%) non avevano ricevuto una terapia farmacologica con un ACE-inibitore o un sartano. Alla randomizzazione, la pressione sistolica media è risultata pari a 118 mmHg (intervallo interquartile, 110 - 132), e il 23,4% dei pazienti avevano una pressione sistolica inferiore a 110 mmHg. Allo screening, la concentrazione mediana di NT-proBNP era di 1063 pg/mL (intervallo interquartile, 718 - 1743). Alla data indice di ospedalizzazione e prima della randomizzazione, 814 pazienti (93,0%) avevano ricevuto furosemide per via endovenosa, 97 (11,0%) erano stati ricoverati presso l'unità di terapia intensiva e a 68 (7,7%) erano stati somministrati farmaci inotropi per via parenterale. La durata mediana dell'ospedalizzazione indice era di 2,20 giorni (intervallo interquartile, 4,09 - 7,24). Almeno una dose del farmaco in studio è stata somministrata in 875 pazienti (439 nel gruppo sacubitril-valsartan e 436 nel gruppo enalapril); tali pazienti sono stati inclusi nelle analisi per la valutazione della tollerabilità. Escludendo l'evento morte, la sospensione prematura del trattamento farmacologico è avvenuta in 87 soggetti (19,6%) assegnati al trattamento con sacubitril-valsartan e in 90 (20,3%) a quelli trattati con enalapril. I persi al follow-up, per i quali non erano disponibili i dati all'8° settimana, sono stati 4 (di cui 3 nel gruppo sacubitril-valsartan) e la censura è avvenuta ad una media di 37 giorni. Alla visita in 8° settimana, 243 pazienti (55,2%) nel gruppo sacubitril-valsartan e 268 (60,8%) nel gruppo enalapril hanno ricevuto la dose target del farmaco assegnato. I dati per l'outcome primario sono risultati disponibili per 349 pazienti (79,3%) nel gruppo sacubitril-valsartan e per 348 pazienti (78,9%) nel gruppo enalapril. Relativamente all'outcome primario di efficacia, la concentrazione di NT-proBNP si è ridotta in entrambi i gruppi di trattamento. La riduzione tempo-mediata della concentrazione del NT-proBNP è risultata più significativa nel gruppo sacubitril-valsartan; il rapporto della media geometrica dei valori ottenuti alla 4° e all'8° settimana rispetto al basale è stato pari a 0,53 nel gruppo sacubitril-valsartan vs 0,75 nel gruppo enalapril (modifica della percentuale, -46,7% vs -25,3%; rapporto del cambiamento con sacubitril-valsartan vs enalapril, 0,71; IC 95% 0,63 - 0,81; P<0.001). La riduzione più consistente del NT-proBNP nel gruppo sacubitril-valsartan si è osservata alla prima settimana (rapporto della modifica, 0,76; 95% IC, 0,69 - 0,85). I tassi di peggioramento della funzionalità renale, iperkalemia e ipotensione sintomatica sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento. Nel periodo in studio si è verificato un caso accertato di angioedema nel gruppo sacubitril-valsartan e 6 in quello con enalapril. Le analisi stratificate per sottogruppi definiti in accordo alle caratteristiche cliniche e demografiche hanno dimostrato un consistente effetto terapeutico positivo associato al trattamento con sacubitril-valsartan rispetto all'enalapril in termini di outcome primario di efficacia ed inoltre, relativamente alla tollerabilità non sono emerse differenze significative tra i due gruppi di trattamento.

In conclusione, in pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta, iniziare la terapia con la combinazione precostituita di sacubitril-valsartan determina una significativa riduzione della concentrazione del NT-proBNP rispetto all'enalapril. Dal confronto in termini di tollerabilità, non sono emerse differenze statisticamente significative tra le due strategie terapeutiche.

**Riferimento bibliografico:** Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Nov 11. doi:10.1056/NEJMoa1812851.

**Parole chiave:** valsartan, sacubitril, enalapril, insufficienza cardiaca acuta, ospedalizzazione, NT-proBNP

**Conflitto di interesse:** Studio supportato da Novartis

**Possibile impiego dei derivati naturali nel trattamento dei disturbi autistici**

A cura della Prof.ssa Lara Testai



L'autismo è una condizione patologica estremamente complessa, caratterizzata da comportamenti stereotipati, deficit di linguaggio, difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale. Generalmente è poco responsiva ai trattamenti farmacologici, quindi eventuali integrazioni con prodotti di origine naturale sono auspicabili nel tentativo di migliorare l'efficacia terapeutica.

D'altra parte alcuni derivati naturali trovano impiego con successo nel trattamento di disordini comportamentali, come la Salvia divinorum, che contiene metaboliti secondari in grado di migliorare il deficit cognitivo e mnemonico, l'olio essenziale di Melissa officinalis che è efficace nella demenza o l'Hypericum perforatum efficace come antidepressivo.

In questo articolo vengono prese in considerazione le principali classi di fitocomposti per i quali sono disponibili evidenze pre-cliniche e/o cliniche che supportano un impiego nei disordini autistici.

Considerando che molto spesso i soggetti autistici sono stati esposti ad agenti pro-ossidanti, come metalli pesanti, farmaci (acido valproico o talidomide) o agenti tossici, un possibile approccio potrebbe essere rappresentato dall'impiego di agenti anti-ossidanti.

A questo proposito la principale fonte naturale ad azione anti-ossidante è rappresentata dai polifenoli, come le catechine del tè verde, il resveratrolo o più in generale i flavonoidi. Svariate evidenze pre-cliniche suggeriscono che le catechine presenti nel tè verde possiedono effetti protettivi verso l'autismo sperimentalmente indotto per esposizione dei roditori ad acido valproico, difatti è stata riportata una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie ed una neuro-modulazione delle vie dopaminergiche e serotoninergiche; tuttavia sono state descritte interazioni con il metabolismo di altri farmaci che sono substrato di diverse isoforme del citocromo CYP450.

Di recente una formulazione liposomiale a base di luteolina, quercetina e rutina (NeuroProtek) è stata ammessa alla sperimentazione clinica su 37 bambini autistici. Lo studio durato 4 mesi ha evidenziato un miglioramento delle capacità di apprendimento e dell'interazione sociale (nel 30-50% dei pazienti) e un miglioramento nell'attenzione (nel 50% dei pazienti). Un altro studio pilota eseguito su 50 bambini con disordine autistico dimostrava un significativo miglioramento delle capacità comunicative e dell'interazione sociale, dopo trattamento per 26 settimane con una terapia combinata a base di luteolina, quercetina e rutina estratti da Chamomilla e dalle foglie di Sophora japonica. In più uno studio preclinico dimostra l'efficacia derivante dall'associazione tra luteolina e N-palmitoiletanolamide (PEA), infatti dei topi con autismo sperimentalmente indotto questo trattamento riduceva i livelli di molecole infiammatorie e migliorava i sintomi non-sociali, come la plasticità neuronale e la neurogenesi.

Accanto ai flavonoidi, resveratrolo è un altro polifenolo ampiamente testato per le sue proprietà anti-ossidanti ed anti-infiammatorie, che lo rendono interessante e promettente come neuroprotettivo anche nei disordini autistici. Tuttavia al momento sono disponibili soltanto studi preclinici su modelli murini in cui l'autismo è stato indotto farmacologicamente con diversi agenti e, a parte un caso in cui si è osservato un miglioramento dei comportamenti sociali, negli altri studi si è osservata esclusivamente una riduzione dei marker infiammatori e pro-ossidanti. Infine la curcumina, estratta dalla Curcuma longa, somministrata per 4 settimane alle dosi di 50, 100 e 200 mg/Kg mostrava un miglioramento neurologico, psichico e biochimico nei roditori con fenotipo autistico.

Un'altra classe di costituenti vegetali per i quali sono disponibili evidenze di efficacia è quella dei cannabinoidi. E' stato dimostrato che nei monociti di pazienti autistici l'espressione dei recettori CB2 è aumentata e che la stimolazione indiretta di questi recettori con PEA, migliorava il comportamento autistico in un modello pre-clinico della patologia. Il cannabidiolo, derivato dalle proprietà non-psicoattive della Cannabis sativa, piuttosto che il tetraidrocannabinolo, potrebbe avere effetti immunomodulatori, anti-ossidanti e neuroprotettivi molto utili nella gestione della patologia. L'interesse verso i costituenti attivi di questa pianta deriva anche dai risultati di un piccolo studio clinico in cui i pazienti (bambini ed adolescenti) autistici sono stati trattati con una preparazione a base di Cannabis (cannabidiolo:tetraidrocannabinolo= 20:1). Tuttavia, dato il numero limitato dei soggetti inclusi nello studio, gli autori suggeriscono di allargare il numero di pazienti per dare robustezza alle evidenze cliniche.

I bacosidi (A e B), presenti nella Bacopa monnieri, pianta indiana usata da oltre 3000 anni dalla medicina Ayurvedica per le sue proprietà cognitive, sono stati testati in diversi modelli

pre-clinici di autismo. Il trattamento con i bacosidi generava un miglioramento della degenerazione neuronale associata ad autismo con una riduzione significativa dei marker di stress ossidativo. A queste evidenze, si aggiunge uno studio clinico pubblicato nel 2001 in cui si osservavano i benefici dell'estratto della pianta nei disordini da deficit dell'attenzione, una comorbidità spesso associata all'autismo. Similmente anche il Ginkgo biloba, nel 2010, è stato provato su una popolazione di 50 bambini con deficit dell'attenzione, e dopo 6 settimane di terapia è stata registrata una riduzione nell'iperattività ed impulsività.

Infine di recente è stato suggerito che la piperina, alcaloide presente nel Piper longum e nel Piper nigrum, possiede proprietà neuroprotettive, preservando l'integrità e dell'architettura delle cellule nervose che collegano la corteccia con il sistema limbico.

In conclusione, sebbene i risultati di questa disamina siano entusiasmanti, emerge ancora la necessità di confermare e rafforzare queste evidenze pre-cliniche sull'uomo, e comunque anche quando sono disponibili studi clinici, questi coinvolgono numeri ancora troppo piccoli e trials di durata molto diversa per poter portare ad ipotizzare un impiego terapeutico efficace nel trattamento dell'autismo.

**Parole chiave:** autismo, derivati di origine naturale, flavonoidi, cannabinoidi, piperina, bacosidi, curcumina, resveratrolo.

**Autori:** Urdaneta KE, Castillo MA, Montiel N, Semprún-Hernández N, Antonucci N, Siniscalco D. Autism Spectrum Disorders: Potential Neuro-Psychopharmacotherapeutic Plant-Based Drugs. Assay Drug Dev Technol. 2018 Nov 14. doi: 10.1089/adt.2018.848. [Epub ahead of print]

### **Valutazione dell'efficacia comparativa nel corso di 24 ore di tafluprost/timololo in combinazione fissa senza conservanti, somministrato al mattino o alla sera in pazienti con glaucoma ad angolo aperto**

*A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori*

I farmaci a combinazione fissa prostaglandina/timololo (PTCS) rappresentano una nota opzione di trattamento per i pazienti affetti da glaucoma non sufficientemente controllati quando trattati con prostaglandina in monoterapia. Tafluprost/timololo in combinazione fissa senza conservanti (TTCF SC), richiede una sola somministrazione giornaliera e, oltre a diminuire la tossicità provocata dal conservante, permette un miglioramento a lungo termine della superficie oculare rispetto a quanto ottenuto con i farmaci in combinazione fissa addizionati di benzalconio cloruro o farmaci non combinati somministrati in dosi multiple. Il farmaco TTCF SC ha dimostrato di possedere una ottimale farmaco-cinetica in grado di promuovere la somministrazione giornaliera in un'unica dose, nonché di avere un'efficacia uniforme e di essere ben tollerato. Tuttavia, è molto importante valutare come TTCF SC potrebbe essere reso idoneo per un regime di trattamento graduale. Dal momento che latanoprost 0.005% addizionato di benzalconio cloruro è al momento la monoterapia di prima scelta più utilizzata in Europa per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto, è interessante comparare l'efficacia e la tollerabilità di TTCF SC con latanoprost addizionato di conservante. Di fatto, i farmaci PTCS rimangono l'unico farmaco a combinazione fissa a dose unica giornaliera. Tuttavia, non ci sono evidenze disponibili riguardo al regime posologico (mattina o sera).

Considerando che il glaucoma è una malattia cronica, in cui gli effetti dannosi dell'elevata pressione intraoculare sono continui, questo studio è stato sviluppato al fine di monitorare l'efficacia di TTCF SC nel corso delle 24 ore con somministrazione al mattino alla sera, in pazienti con glaucoma ad angolo aperto non sufficientemente controllati con latanoprost con benzalconio cloruro.

Il presente lavoro, è uno studio di comparazione prospettico, mascherato all'osservatore, placebo-controllato, crossover, condotto su 42 pazienti con glaucoma ad angolo aperto la cui pressione intraoculare risultava insufficientemente controllata con latanoprost in monoterapia, (pressione media nelle 24 ore > 20 mmHg). I pazienti sono stati sottoposti a randomizzazione

per la somministrazione di TTCF SC al mattino (8:00) o alla sera (20:00) per tre mesi, con successivo cross-over. Dopo ogni periodo di trattamento, la pressione intraoculare dei pazienti è stata monitorata nelle 24 ore sia attraverso il tonometro di Goldmann in posizione seduta per quattro volte al giorno (alle ore 10:00, 14:00, 18:00, 22:00) sia tramite il tonometro di Perkins in posizione supina per due volte al giorno (alle ore 02.00 e 06:00).

La media della pressione intraoculare nelle 24 ore è risultata  $22.2 \pm 3.9$ . Entrambi i regimi posologici di TTCF SC hanno condotto a una maggiore riduzione della pressione intraoculare media durante le 24 ore, il giorno, la notte e relativamente al picco nelle 24 ore ( $P < 0.001$ ). La somministrazione serale di TTCF SC è risultata più efficace rispetto alla dose somministrata al mattino. In particolare TTCF SC, ha portato a una diminuzione della pressione intraoculare durante il monitoraggio pressorio giornaliero e ha migliorato la qualità del controllo pressorio nelle 24 ore. Per quanto riguarda il monitoraggio pressorio notturno e la media della pressione intraoculare durante le 24 non sono state rilevate differenze significative fra la somministrazione del mattino e quella alla sera. Durante lo studio, attraverso un'indagine sulla compliance al trattamento, è emerso che 19 pazienti preferivano la somministrazione serale di TTCF SC, e 7 quella del mattino, mentre 16 soggetti non hanno espresso preferenze.

Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati. L'unica differenza emersa relativamente agli eventi avversi è stata una maggiore rilevazione di eventi di iperemia nei pazienti trattati con latanoprost con benzalconio cloruro rispetto a TTCF SC.

Alcune limitazioni di questo studio consistono nella mancata esaminazione di una potenziale differenza di efficacia fra il farmaco brand e il generico di latanoprost e una mancata determinazione specifica dei benefici ottenuti sulla superficie oculare, ad esempio attraverso la misurazione dell'osmolarità.

In conclusione, questo nuovo agente TTCF SC fornisce un efficiente controllo della pressione intraoculare durante le 24 ore nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto in pazienti non sufficientemente controllati con latanoprost in monoterapia. In particolare, la somministrazione serale del farmaco dovrebbe essere considerata la scelta ottimale per TTCF SC nella futura terapia graduale per il glaucoma.

**Parole chiave:** efficacia 24 ore; tafluprost/timololo senza conservanti; latanoprost; benzalconio cloruro; glaucoma.

**Conflitti d'interesse:** AG Konstas ha ricevuto supporto di ricerca da Allergan, Bayer Hellas, Novartis, Pharmathen Hellas S.A. e Santen così come onorari da Allergan, Novartis, Santen e had congress expenses covered by Allergan, Bayer Hellas, Santen e Vianex. A Katsanos ha ricevuto onorari da Allergan, Laboratoires Théa, Novartis, Vianex e le spese di congresso sono state coperte da Laboratoires Théa and Vianex. GP Athanasopoulos le spese di congresso e di corso sono state coperte da Allergan, Bayer Hellas e Maxyn S.a.. IC Voudouragkaki le spese di congresso sono state coperte da Bayer Hellas e Vianex. T Giannopoulos ha ricevuto supporto di ricerca da Bayer Hellas, Pharmathen Hellas S.A. e le spese di congresso sono state coperte da Bayer Hellas e Novartis. LJ Katz ha ricevuto supporto di ricerca da Allergan, Diopsys, Heidelberg Engineering e Alcon. È membro dell'advisory board di Allergan, Alcon, Glaukos e Aerie Pharmaceuticals e ha ricevuto spese di consulenza da Diopsys, Mati Therapeutics e Aerio Therapeutics. Inoltre, Professor Katz è stato uno speaker per Allergan, Alcon, Glaukos e Bausch & Lomb e ha ricevuto onorari da Aerie Pharmaceuticals. Inoltre, è un azionista di Glaukos, Mati Therapeutics e Aerie Pharmaceuticals ed è un Chief Medical Officer of Glaukos. Gli autori non hanno altre affiliazioni rilevanti o coinvolgimento finanziario con qualsiasi organizzazione o entità con un interesse finanziario o conflitto finanziario con l'oggetto o i materiali discussi nel manoscritto oltre a quelli divulgati.

**Riferimenti bibliografici:** Konstas A, Katsanos A, Athanasopoulos GP, Voudouragkaki IC, Panagiotou ES, Pagkalidou E, Haidich AB, Giannoulis DA, Spathi E, Giannopoulos T, Katz LJ. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Oct 17:1-8. doi: 10.1080/14656566.2018.1534958.

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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 Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

**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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito [internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. 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.

---

---