

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 19 - n. 3/2020

Settembre-Dicembre 2020

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.
CONCIA E.
DI BIAGIO A.

FERRARA P.
MARZETTI A.
PACE F.

SCAGLIONE F.
VAIRA D.
VERALDI S.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 **MEDIZIONI** S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspe.it

Vol. 19 - n. 3/2020 - settembre-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di gennaio 2021

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 19 - n. 3 - settembre-dicembre 2020

Indice

ASA 2020 nella prevenzione cardiovascolare primaria	75
<i>Giuseppe Derosa</i>	

Trattamento coadiuvante post-emorroidectomia con una combinazione di diosmina, troxerutina, cumarine e vitamina C: uno studio retrospettivo comparativo	81
<i>Nicola Lizza, Lidija Ristovic, Stefano Agostini</i>	

L'utilizzo di contraccettivi estro-progestinici ormonali combinati con estrogeno naturale per il controllo del dolore pelvico cronico associato ad endometriosi	88
<i>Salvatore Caruso</i>	

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI
Direttore della Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. ERCOLE CONCIA
Unità Operativa di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera di Verona,
Università degli Studi di Verona

Prof. ANTONIO DI BIAGIO
Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. PIETRO FERRARA
Dipartimento di Scienze Pediatriche,
Università Cattolica del S. Cuore,
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e
Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. ANDREA MARZETTI
Chief of ENT Department - Head&Neck Area
Frosinone - Alatri Hospital Center

Prof. FABIO PACE
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

Prof. FRANCESCO SCAGLIONE
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,
Università degli Studi di Milano

Prof. DINO VAIRA
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

Prof. STEFANO VERALDI
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S.,
Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

ASA 2020 nella prevenzione cardiovascolare primaria

ASA 2020 in primary cardiovascular prevention

Giuseppe Derosa MD, PhD, FESC

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Centro Regionale per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death, hospitalization and disability among people with type 2 diabetes mellitus. Factors contributing to the high cardiovascular risk in diabetic patients include a higher prevalence of risk factors such as hypertension and dyslipidemia, an increased development of atherosclerotic disease, a pro-thrombotic state with increased platelet reactivity, the presence of dysfunction of myocardial muscle cells. For these reasons, primary prevention of cardiovascular disease is particularly important in people with diabetes. Although the benefits deriving from the use of ASA in secondary prevention are now widely established, the use of ASA in primary prevention is still a debated topic. In this text, we will analyze the new scientific evidence in this regard and the last recommendation coming from the international guidelines.

Riassunto

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte, ospedalizzazione e disabilità tra le persone con diabete mellito di tipo 2. I fattori che contribuiscono all'elevato rischio cardiovascolare nel paziente diabetico includono una maggiore prevalenza di altri fattori di rischio quali ipertensione e dislipidemia, un maggiore sviluppo di malattia aterosclerotica, la presenza di uno stato pro-trombotico con aumentata reattività piastrinica, la presenza di una disfunzione delle cellule muscolari miocardiche. Per questi motivi, la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare è particolarmente importante nelle persone con diabete. Sebbene i benefici derivanti dall'uso di ASA in prevenzione secondaria siano, oramai, ampiamente associati, l'uso di ASA in prevenzione primaria è un argomento ancora molto dibattuto. In questo testo andremo ad analizzare le ultime evidenze scientifiche a questo riguardo e le nuove raccomandazioni dalle linee guida internazionali.

Autore per la corrispondenza: Prof. Giuseppe Derosa, MD, PhD, FESC Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Responsabile degli Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche e del Centro Regionale per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, P.le C. Golgi, 2 - 27100 PAVIA, Italy. Tel: +39-0382 526217, fax: +39-0382 526259. E-mail: giuseppe.derosa@unipv.it

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte, ospedalizzazione e disabilità tra le persone con diabete mellito di tipo 2. L'incidenza di malattie cardiovascolari nelle persone con diabete è più del doppio di quella osservata nelle persone non diabetiche. In particolare: il rischio per cardiopatia ischemica è pari a 2,00, quello per ictus ischemico a 2,27, quello per ictus emorragico a 1,56 e per morte cardiovascolare (CV) a 1,73, rispettivamente. **La prevalenza di malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici è tale che il diabete può conside-**

rarsi un equivalente di malattia cardiovascolare (1). A riprova di questo lo studio condotto da Haffner et al. (2) che ha evidenziato come il rischio di sviluppare un infarto del miocardio durante i 7 anni di osservazione in soggetti con un'anamnesi negativa per infarto, sia del 4% nei non diabetici e del 20% nei diabetici. Allo stesso modo, il rischio di recidiva di infarto in soggetti che già ne avessero avuto uno, è risultato del 19% nei non diabetici e del 45% nei diabetici. Dati clinici inoltre evidenziano che i pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi

di coronaropatia, presentano lesioni coronariche significative allo studio autoptico nel 50-80% dei casi (3). L'estensione del danno arteriosclerotico è sovrapponibile a quello di coloro che, da vivi, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia, ma non di diabete (3).

I fattori che contribuiscono all'elevato rischio cardiovascolare nel paziente diabetico includono:

- una maggiore prevalenza di altri fattori di rischio quali ipertensione e dislipidemia: l'insulino-resistenza caratteristica del diabete, infatti, causa un ridotto assorbimento ed utilizzo degli acidi grassi a livello muscolare. Inoltre, il tessuto adiposo viscerale aumenta la lipolisi e libera un maggiore quantitativo di acidi grassi. Questi due fattori fanno sì che si abbia un incremento degli acidi grassi liberi circolanti, con una conseguente aumentata produzione di VLDL a livello epatico, tipica della dislipidemia diabetica;
- un maggiore sviluppo di malattia aterosclerotica (macro e microangiopatia): l'insulino-resistenza e l'iperinsulinismo causano l'attivazione di citochine pro-infiammatorie, con una conseguente disfunzione endoteliale responsabile dell'aterosclerosi dei grossi vasi (macroangiopatia diabetica) condizionante coronaropatia, arteriopatia periferica, aterosclerosi dei vasi epiaortici, dell'aorta, e delle arterie renali. L'iperiperglicemia, inoltre, causa un aumentato stress ossidativo, favorisce la formazione di prodotti terminali della glicosilazione e di diacilglicerolo. Questi tre fattori sono implicati nell'aterosclerosi dei piccoli vasi (microangiopatia diabetica) con conseguente insorgenza di retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, piede diabetico e disfunzione erettile;
- presenza di uno stato pro-trombotico con aumentata reattività piastrinica e conseguente maggiore vulnerabilità e suscettibilità di rottura della placca aterosclerotica: l'iperiperglicemia, l'insulino-resistenza e l'obesità portano ad un'aumentata produzione di fattori di flogosi e fibrinogeno, l'attivazione della coagulazione, l'inibizione della fibrinolisi e un'aumentata reattività piastrinica con conseguente iperaggregabilità piastrinica. Nei diabetici con malattie cardiovascolari c'è un eccesso di trombociti A2. Questa sostanza ha un potente effetto vasoconstrictore e contemporaneamente induce le piastrine ad aggregarsi, come avviene in presenza di una lesione vascolare per prevenire emorragie;
- presenza di una disfunzione delle cellule muscolari miocardiche (cardiomiopatia diabetica): nel diabetico c'è una

modificazione del metabolismo energetico del miocita, con ridotta utilizzazione del glucosio e uso degli acidi grassi come principale fonte energetica, aumento del consumo di ossigeno e minor efficacia contrattile. L'aumentato stress ossidativo e la minore produzione di ossido nitrico, inoltre, portano ad una maggiore apoptosi con perdita di miociti, aumento delle proteine della matrice extracellulare e fibrosi miocardica.

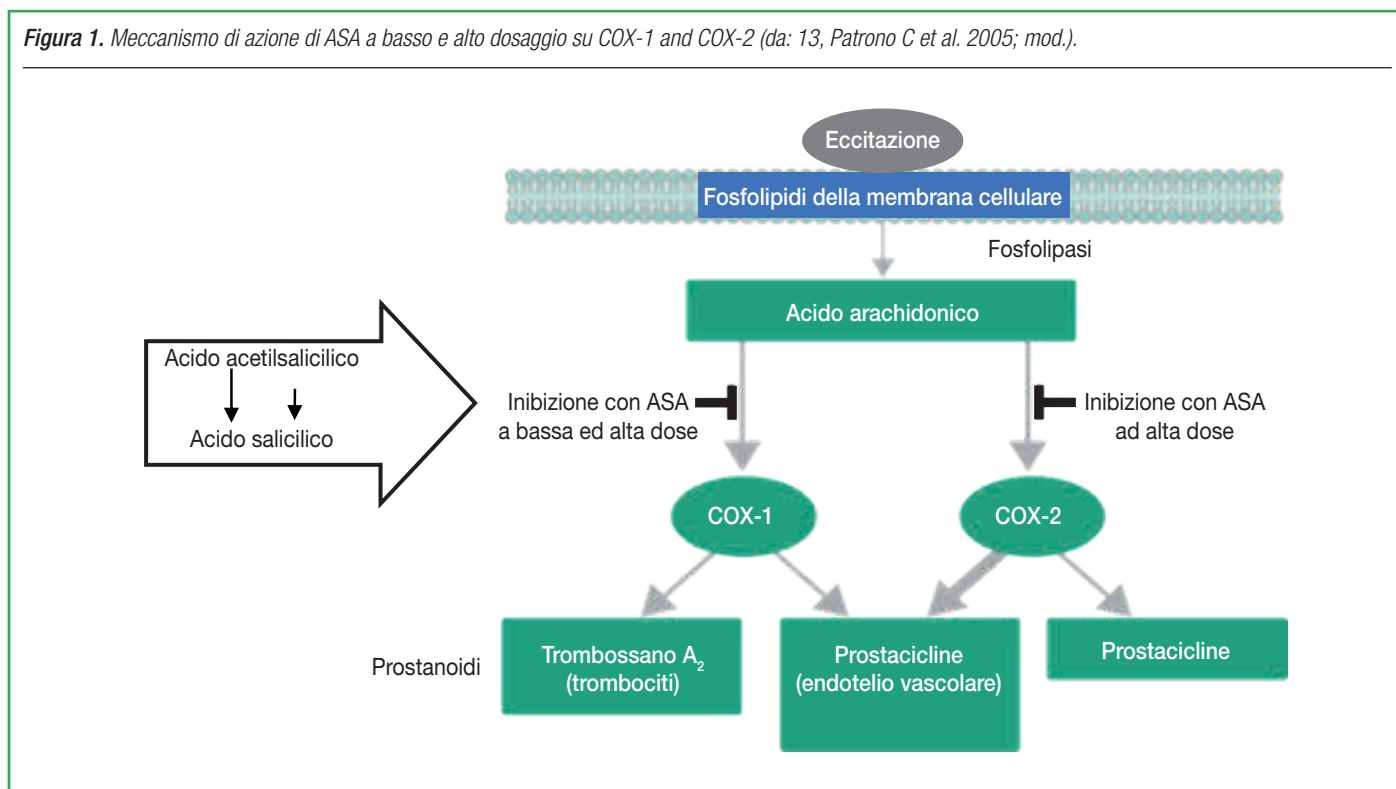
Per quanto detto sopra, la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare è particolarmente importante nelle persone con diabete. L'approccio al paziente diabetico dovrebbe prevedere una strategia multi-fattoriale (4) dove vengono posti come obiettivi principali, le seguenti azioni:

- modifiche dello stile di vita;
- controllo glicemico;
- controllo pressorio;
- controllo dell'assetto lipidico;
- eventuale introduzione di una terapia anti-aggregante.

L'ASA inibisce l'attivazione e aggregazione piastrinica trombocita-dipendente, grazie all'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX-1) piastrinica (Fig. 1). A dispetto del fatto che non sono stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di ASA potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1, e, quindi, la funzione trombocita-dipendente nel paziente diabetico forse a causa di un aumentato turnover piastrinico.

Sebbene i benefici derivanti dall'uso di ASA in prevenzione secondaria siano, oramai, ampiamente associati, l'uso di ASA in prevenzione primaria è un argomento ancora molto dibattuto. Anche le principali Società internazionali di diabetologia hanno orientamenti diversi sull'argomento: le linee guida della Federazione Internazionale di Diabetologia consigliano di somministrare ASA al dosaggio di 75-100 mg al giorno nei pazienti diabetici con evidenza di patologia cardiovascolare o ad alto rischio, ad eccezione dei pazienti intolleranti o con pressione non controllata (5). Più precise, a questo riguardo sono le linee guida della Società Americana di Diabetologia (ADA), che raccomandano l'utilizzo di ASA in prevenzione primaria nei diabetici in uomini e donne con età superiore ai 50 anni che abbiano almeno un altro fattore di rischio oltre al diabete (6). I fattori di rischio da considerare includono: storia familiare di patologia cardiovascolare, ipertensione, fumo, dislipidemia o presenza di albuminuria. Simili sono le indicazioni degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito che affermano che

Figura 1. Meccanismo di azione di ASA a basso e alto dosaggio su COX-1 and COX-2 (da: 13, Patrono C et al. 2005; mod.).



la terapia anti-aggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato, mentre può essere considerata nei diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con elevato rischio cardiovascolare, cioè con multipli fattori di rischio (4), in linea con quanto affermano le linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia (ESC) e

della Società Europea di Diabetologia (EASD) (Tab. I). Queste linee guida europee inoltre suggeriscono criteri di valutazione del rischio cardiovascolare nel diabetico (Tab. II). Dall'esame di questa classificazione si evidenzia come basti una storia di malattia diabetica oltre i 10 anni per essere già inseriti nella fascia di rischio cardiovascolare alto (7).

Tabella I. Raccomandazioni Linee guida ESC-EASD 2019.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In pazienti con DM a rischio alto/molto alto, ASA (75/100 mg/die) potrebbe essere considerato in prevenzione primaria in assenza di chiare controindicazioni ^c	IIb	B
In pazienti con DM a rischio CV moderato, ASA in prevenzione primaria non è raccomandato	III	A
Protezione gastrica		
Quando è utilizzato ASA a basse dosi, dovrebbero essere considerati inibitori di pompa protonica per prevenire i sanguinamenti GI	IIa	B

CV=cardiovascolare; DM=diabete mellito; a=classe di raccomandazione; b=livello di evidenze; c=sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione peptica nei primi 6 mesi, malattia epatica attiva, o storia di allergia ad ASA.

Tabella II. Valutazione del rischio cardiovascolare del diabete secondo le Linee guida ESC-EASD 2019.

Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete ^a	
RISCHIO MOLTO ALTO	Pazienti con diabete mellito e malattia cardiovascolare conclamata <ul style="list-style-type: none"> • con danno d'organo^b • con tre o più fattori maggiori di rischio^c • diabete mellito di tipo 1 con insorgenza precoce e di lunga durata (>20 anni)
RISCHIO ALTO	Pazienti con diabete mellito di durata >10 anni senza danno d'organo più qualsiasi altro fattore di rischio
RISCHIO MODERATO	Pazienti giovani (DM di tipo 1 di età <35 anni o DM di tipo 2 di età <50 anni) con DM di durata <10 anni, senza altri fattori di rischio

CV=cardiovascolare; DM=diabete mellito; a=classe di raccomandazione; b=livello di evidenze; c=sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione peptica nei primi 6 mesi, malattia epatica attiva, o storia di allergia ad ASA.

Principali dati clinici

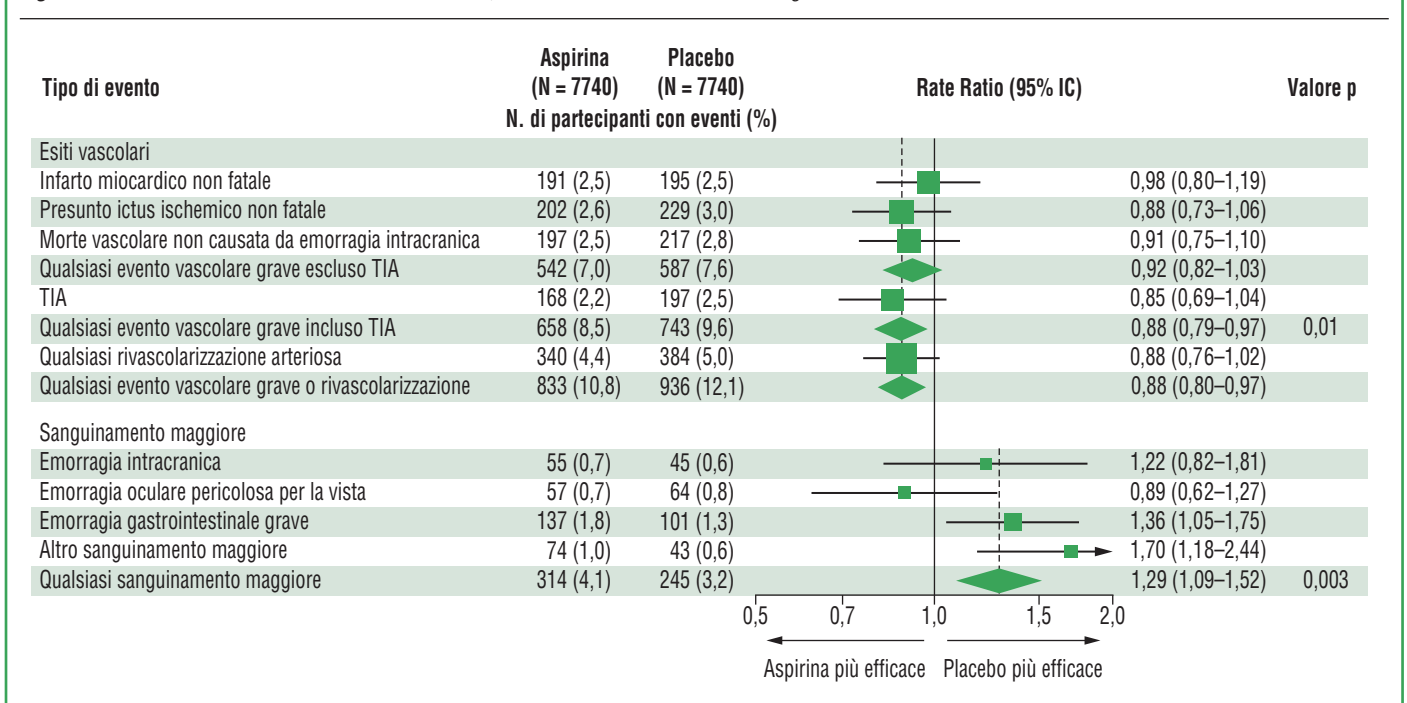
A questo proposito, anche la letteratura presenta dati controversi, in quanto si possono trovare meta-analisi che evidenziano una riduzione significativa, dal 24 al 32%, del rischio di sviluppare un primo infarto miocardico, con un'entità di riduzione del rischio simile a quella osservata negli studi di prevenzione secondaria, in pazienti che assumono ASA in prevenzione primaria (8), e altre meta-analisi che, invece, evidenziano come la riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (ictus, infarto etc.) sia certa in prevenzione secondaria, ma da ponderare in prevenzione primaria in considerazione del possibile rischio emorragico (9). Non si può dimenticare come buona parte degli studi pubblicati abbia arruolato pazienti con profilo di rischio troppo basso e, come nel diabetico, la casistica sia molto limitata. Proprio il profilo di rischio basso ha inficiato il risultato dello studio J-PAD; uno studio condotto su soggetti giapponesi da Ogawa e colleghi che pur evidenziando come l'uso di ASA in pazienti diabetici in prevenzione primaria portasse ad una riduzione di oltre il 20% del rischio di evento cardiovascolare fatale e non, concludeva che il beneficio non raggiungeva la significatività statistica; lo studio era infatti stato disegnato per il raggiungimento di un improbabile 30%. Sempre lo stesso studio ha invece evidenziato una riduzione significativa dell'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali. Inoltre, nel sottogruppo dei soggetti con età superiore a 65 anni, si è avuta una significativa riduzione relativa degli eventi aterosclerotici totali del 32%; in entrambi i casi erano questi endpoint secondari ma predefiniti (10). Per decidere quale sia la strada da percorrere, bisogna considerare il rapporto rischio-beneficio legato all'assunzione o alla non assunzione di ASA. Per provare a chiarire questo punto, ci viene

in aiuto il progetto Fremantle Diabetes Study (FDS), uno studio longitudinale osservazionale condotto su una coorte di pazienti appartenenti ad una comunità urbana di 120.097 persone. Tra questi soggetti, sono stati individuati 2.258 pazienti diabetici e 1.426 (63%) sono stati reclutati nel FDS, 1.294 erano affetti da diabete mellito di tipo 2. Dopo l'aggiustamento per le variabili significative nei modelli di COX, l'uso regolare di ASA al basale è risultato essere un predittore indipendente di una ridotta mortalità per CVD e per tutte le cause (hazard ratio [HR] 0,30 [IC 95% 0,09-0,95] e 0,53 [0,28-0,98], rispettivamente; $p \leq 0,044$). Nell'analisi di sottogruppo l'uso di ASA è risultato indipendentemente associato ad una ridotta mortalità per tutte le cause nei soggetti di età ≥ 65 anni e negli uomini. Lo studio conclude che l'uso regolare di una bassa dose di ASA può ridurre la mortalità per tutte le cause e per CVD nel diabete mellito di tipo 2 in prevenzione primaria. La diminuzione della mortalità per tutte le cause era maggiore negli uomini e nei soggetti di età ≥ 65 anni. Questi dati osservazionali supportano le raccomandazioni secondo cui l'ASA dovrebbe essere usata nella prevenzione primaria della CVD, eccetto che nei pazienti a rischio più basso (11).

Tutti questi dati clinici sono passati in secondo piano dopo la pubblicazione dello studio l'Aspirin Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND), il più vasto studio mai realizzato nel soggetto diabetico senza pregresso evento vascolare ASA nel diabetico (12).

Lo studio ASCEND ha dimostrato come l'uso di ASA prevenga il rischio di sviluppare eventi severi cardiovascolari (Fig. 2) anche se al prezzo di un incremento dei sanguinamenti maggiori non fatali. Lo studio ha arruolato 15.480 pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare che hanno ricevuto aspirina 100 mg al giorno

Figura 2. Effetti di ASA sul verificarsi di eventi vascolari, cardiovascolari e sul rischio di sanguinamenti.



oppure placebo. L'outcome composito primario (infarto miocardico non fatale, ictus cerebri non fatale di tipo non emorragico/ attacco ischemico transitorio, oppure morte cardiovascolare non dovuta ad ictus emorragico confermato) è stato osservato in 658 pazienti (8,5%) in trattamento con ASA ed in 743 (9,6%) in trattamento con placebo (rapporto di rischio=0,88, intervallo di confidenza al 95% 0,79–0,97, p=0,01). Quindi è stata registrata una riduzione degli eventi del 12%, non clamorosa ma comunque significativa. I sanguinamenti maggiori, tuttavia, erano pari al 4,1% (n. 314) nel gruppo ASA ed al 3,2% (n. 245) in quello placebo (rapporto di rischio=1,29, intervallo di confidenza al 95% 1,09–1,52, p=0,003). Va considerato che nello studio ASCEND appena 1.073 pazienti (13,9%) nel gruppo ASA e 1.181 pazienti (15,3%) in quello placebo ricevevano un inibitore della pompa

protonica fin dall'inizio, quindi questi erano sostanzialmente ben protetti dal rischio cardiovascolare ma esposti a sanguinamenti gastrointestinali.

Concludendo, l'uso di ASA ha sicuramente degli effetti protettivi cardio- e cerebro-vascolari, effetti che, nel paziente ad alto rischio cardiovascolare, spesso generano un beneficio clinico netto. Naturalmente sarebbe necessario un accordo tra le varie Società scientifiche per avere delle indicazioni precise sul suo uso nel paziente diabetico in prevenzione primaria. Il rischio di emorragie gastro-intestinali deve essere valutato in ogni condizione, le linee guida ESC-EASD consigliano l'utilizzo di PPIs (inibitori di pompa protonica) laddove appropriato, ma non deve essere un motivo per non prescrivere ASA ad un paziente che potenzialmente ne avrebbe un beneficio.

Bibliografia

1. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-695.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
3. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:946-953.
4. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid> Last accessed 11/10/2020.
5. <https://idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> Last accessed 11/10/2020.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:S1-212.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federico M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
8. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98: 746-750.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
10. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134-2141.
11. Ong G, Davis TME, Davis WA. The Fremantle Diabetes Study. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting. *Diabetes Care* 2010;33(2):317-321.
12. ASCEND Study Collaborative Group; Louise Bowman, Marion Mafham, Karl Wallendszus, Will Stevens, Georgina Buck, Jill Barton, Kevin Murphy, Theingi Aung, Richard Haynes, Jolyon Cox, Aleksandra Murawska, Allen Young, Michael Lay, Fang Chen, Emily Sammons, Emma Waters, Amanda Adler, Jonathan Bodansky, Andrew Farmer, Roger McPherson, Andrew Neil, David Simpson, Richard Peto, Colin Baigent, Rory Collins, Sarah Parish, Jane Armitage. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-1539.
13. Carlo Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353: 2373-2383.

Trattamento coadiuvante post-emorroidectomia con una combinazione di diosmina, troxerutina, cumarine e vitamina C: uno studio retrospettivo comparativo

Adjuvant diosmin-troxerutin-coumarins-vitamin C combination therapy for postoperative management after hemorrhoidectomy: a retrospective comparative study

Nicola Lizza*, Lidija Ristic**, Stefano Agostini***

*Chirurgo Generale, Responsabile dell'Unità Operativa di Chirurgia della Casa di Cura Sanatorio Triestino, Trieste

**Infermiera strumentista di Camera Operatoria, Unità Operativa di Chirurgia della Casa di Cura Sanatorio Triestino, Trieste

***Pharma Line S.r.l., Milano

Abstract

Hemorrhoidectomy is associated with significant post-operative pain caused by wounds. Bleeding, localised oedema and feeling of heaviness due to surgical trauma have also been shown to considerably affect patient's postoperative course. This comparative, retrospective, observational study was conducted to evaluate the effects of a food supplement (Venolen plus - Vp) on some signs and symptoms developing after hemorrhoidectomy, by comparing two groups of 39 patients each. The first group received Vp while the other didn't. Patients attended three scheduled visits: one week after surgery (T1), two weeks after surgery (T2) and three weeks after surgery (T3). Immediately after surgery and in the days after operation, patients received some medications. Patients assigned to one of the two groups also received one tablet of Vp daily for three consecutive weeks beginning Day 1 postoperatively. Oedema, feeling of heaviness and pain significantly improved at T2 and T3 in both groups ($p < 0.0001$) but improvements were significantly higher in the Vp-treated group. Vp therapy was safe and well tolerated. No patient reported adverse effects or discontinued treatment. Evidence gathered suggests that the combination of Vp and standard post-operative therapies can be potentially effective against typical signs and symptoms developing after hemorrhoidectomy.

Introduzione

Le emorroidi sono cuscinetti vascolari anali che partecipano alla ritenzione del gas e delle feci [1]. La malattia emorroidaria (ME) ha una prevalenza nella popolazione generale del 39% [2] e appare con segni e sintomi che sono comunemente associati alla dilatazione dei vasi emorroidari. La dilatazione varicosa delle emorroidi è spesso la conseguenza di una pressione venosa persistentemente elevata all'interno del plesso vascolare [1]. L'eziologia sembra essere cor-

Riassunto

L'intervento di emorroidectomia provoca un significativo dolore post-operatorio, causato dalle ferite. A causa del trauma chirurgico, oltre al dolore, possono avere considerevole rilievo nel decorso post-chirurgico anche il sanguinamento, l'edema locale e la sensazione di pesantezza. Lo studio osservazionale retrospettivo comparativo è stato condotto per valutare gli effetti dell'assunzione di un integratore alimentare (Venolen plus - Vp) su alcuni segni e sintomi che si presentano nel decorso post-emorroidectomia, mediante il confronto tra due gruppi di 39 pazienti ciascuno, uno trattato con Vp e l'altro non trattato con Vp. I pazienti sono stati sottoposti a tre visite: dopo una settimana dall'intervento chirurgico (T1), dopo due settimane dall'intervento chirurgico (T2) e dopo tre settimane dall'intervento chirurgico (T3). Subito dopo l'intervento chirurgico e nei giorni successivi, i pazienti hanno assunto alcuni farmaci. Accanto a tale terapia, dal giorno successivo all'intervento, i pazienti di uno dei due gruppi hanno assunto una compressa al giorno di Vp per tre settimane consecutive. L'edema, la sensazione di pesantezza e il dolore migliorano in modo significativo al T2 e al T3 in entrambi i gruppi ($p < 0,0001$) ma i miglioramenti risultano significativamente superiori nel gruppo trattato con Vp. La terapia con Vp è risultata sicura e ben tollerata in quanto nessun paziente ha segnalato effetti avversi o ha interrotto l'assunzione del prodotto. L'evidenza raccolta consente di suggerire, come potenzialmente utile per il controllo dei segni e dei sintomi caratteristici, la somministrazione di Vp in associazione alle consuete terapie standard post-operatorie in caso di intervento di emorroidectomia.

relata alla predisposizione soggettiva e a fattori scatenanti. L'età, la condizione sociale, la ridotta assunzione di acqua e le diete a basso contenuto di fibre vegetali promuovono la costipazione [3], che è correlata all'insorgere della ME. I lavori sedentari e la gravidanza possono causare un difficoltoso scarico del plesso, un aumento della pressione e una dilatazione dei cuscinetti vascolari anali, premessa per la manifestazione della ME. Il trattamento conservativo della ME, basato su una dieta ricca di acqua e fibre e sull'assunzione di emollienti delle feci, è possibile dal I al II grado della classificazione

di Goligher, mentre i gradi superiori possono rappresentare un'indicazione per l'intervento chirurgico [4]. La chirurgia è particolarmente raccomandata nel caso di prolasso delle emorroidi durante la defecazione che può essere ridotto manualmente (grado III) e nel caso di emorroidi irriducibili (grado IV) [5]. Altre indicazioni per il ricorso all'intervento chirurgico sono il fallimento del trattamento conservativo, la preferenza manifestata dal paziente e l'insorgenza di condizioni concomitanti, come la formazione di ragadi o di fistole. La terapia chirurgica garantisce risultati soddisfacenti, significativamente migliori di quelli ottenuti con le terapie conservative, ma provoca un significativo dolore post-operatorio, che si aggrava durante la defecazione, causato dalle ampie ferite [6]. Oltre al dolore, possono avere considerevole rilievo nel decorso post-chirurgico anche il sanguinamento, l'edema locale e la sensazione di pesantezza.

Scopo

Nel presente studio vengono presentati i dati clinici raccolti nel periodo compreso tra il mese di settembre del 2019 e il mese di febbraio del 2020. Lo studio è stato condotto per valutare gli effetti dell'assunzione dell'integratore alimentare composto Venolen plus (Vp) su alcuni segni e sintomi (edema, sensazione di pesantezza, dolore, sanguinamento) che si presentano nel decorso post-emorroidectomia, mediante il confronto tra due gruppi di pazienti, uno trattato con Vp e l'altro non trattato con Vp. Si reputa inoltre che lo studio possa contribuire alla conferma della sicurezza d'uso di Vp.

Materiali e metodi

Integratore alimentare testato

Venolen® plus (Pharma Line S.r.l. Milano, in commercio da

febbraio 2003) è un integratore alimentare in compresse, contenente diosmina, troxerutina, estratto di corteccia di ippocastano, vitamina C. La composizione è illustrata nella tabella I.

Soggetti valutati

Sono stati inclusi nello studio soggetti di sesso maschile e femminile, con età maggiore di 18 anni, sottoposti ad emorroidectomia secondo Milligan Morgan per ME di III-IV grado. Sono stati esclusi dallo studio soggetti sottoposti a terapia anticoagulante, affetti da infezioni attive, patologie maligne, patologie cardiovascolari gravi e allergia accertata a uno o più ingredienti di Vp.

In totale sono stati valutati 78 pazienti (38 uomini, 40 donne). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di 39 pazienti ciascuno: il gruppo Venolen plus (19 uomini, 20 donne; 18 affetti da ME di grado III e 21 affetti da ME di grado IV) e il gruppo Controllo, non trattato con Vp (19 uomini, 20 donne; 19 affetti da ME di grado III e 20 affetti da ME di grado IV). L'età media è pari a $56,1 \pm 9,5$ anni (età minima 31, età massima 77) ed è sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento ($56,0 \pm 9,7$ nel gruppo Controllo e $56,2 \pm 9,4$ nel gruppo Venolen plus; $p = 0,9436$).

I pazienti sono stati inseriti con i dati personali identificativi e hanno firmato regolare consenso informato sia alla terapia proposta, sia al trattamento dei dati personali. Per ciascun paziente è stata compilata una scheda anamnestica con tutti i dati raccolti e allegata una scheda da compilare in occasione di ciascun controllo successivo.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo e comparativo. I soggetti appartenenti al gruppo Venolen plus e i soggetti appartenenti al gruppo Controllo sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (T0). Successivamente sono stati sottoposti a tre visite: dopo una settimana dall'intervento chirurgico (T1), dopo due settimane dall'intervento chirurgico (T2) e dopo tre settimane dall'intervento chirurgico (T3). Subito dopo l'intervento chirurgico e nei giorni successivi, i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti alla terapia farmacologica riportata nella tabella II. Accanto a tale terapia farmacologica, dal giorno successivo all'intervento chirurgico, i pazienti del gruppo Venolen plus hanno assunto Vp nella misura di una compressa al giorno, con un bicchiere d'acqua, per tre settimane consecutive.

Tabella I. Composizione quali-quantitativa di Venolen® plus.

Componente	Contenuto per compressa
µSMIN® plus	375 mg (300 mg di diosmina micronizzata)
Troxerutina	300 mg
Ippocastano corteccia e.s. titolato al 20% in cumarine	100 mg
Vitamina C	25 mg

Tabella II. Terapia farmacologica assunta dopo l'intervento chirurgico da tutti i pazienti inclusi nello studio.

Farmaco	Dose giornaliera	Modalità di assunzione
Ketoprofene	30 mg per 2 volte/die	Nei 4 giorni successivi all'intervento
Prednisone	25 mg/die	Nei 4 giorni successivi all'intervento
	12,5 mg/die	Nei 4 giorni a seguire
	6,25 mg/die	Nei 4 giorni a seguire
Paracetamolo	1 g per 3 volte/die	Sino al raggiungimento di un valore minore di 4 sulla scala VAS del dolore

Analisi statistica

Sono stati applicati i metodi della statistica descrittiva per il calcolo degli indici di posizione e dispersione. In particolare, l'età e gli outcome misurati con scala 0-10 sono stati espressi in termini di media e deviazione standard (DS), mentre i giorni dall'intervento chirurgico e l'outcome misurato con scala 0-27 in termini di mediana e valori estremi. Le variabili di categoria sono state espresse in termini di frequenze.

Il confronto dell'età nei due gruppi di trattamento è stato effettuato tramite il t-test, mentre per il confronto del numero di giorni che separano ciascuna visita dall'intervento chirurgico è stato applicato il test non-parametrico di Mann-Whitney.

La variazione nel tempo degli outcome misurati tramite scala 0-10 è stata valutata applicando un modello lineare misto per misure ripetute con intercetta random. Il modello ha permesso di valutare l'effetto del trattamento nel tempo (tempo della visita, gruppo di trattamento e loro interazione come covariate) e l'eventuale effetto di età e sesso sia come covariate che come confondenti.

La variazione nel tempo dell'outcome misurato tramite scala 0-27 è stata valutata entro ciascun gruppo applicando il test non-parametrico di Friedman per dati appaiati e tra gruppi applicando il test non-parametrico di Mann-Whitney.

I valori numerici sono stati arrotondati alla prima cifra decimale. Il valore $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software R versione 3.6.1 per Windows10 [R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical compu-

Valutazione

I soggetti all'atto dell'arruolamento sono stati sottoposti ad anamnesi accurata con valutazione di sintomi, attività lavorativa, stile di vita, familiarità per patologie vascolari, interventi subiti e terapie in corso.

I soggetti al T1, al T2 e al T3 sono stati sottoposti alla valutazione dell'edema, della sensazione di pesantezza percepita, del dolore e del sanguinamento per mezzo di opportune scale. Le valutazioni e il significato dei punteggi delle scale impiegate sono riassunti nella tabella III.

Tabella III. Scale impiegate per la valutazione dei segni e dei sintomi.

Valutazione dell'edema (scala VAS con valori da 0 a 10)			
Assente 0	Lieve da 1 a 3	Moderato da 4 a 7	Intenso da 8 a 10
Valutazione della sensazione di pesantezza (scala VAS con valori da 0 a 10)			
Assente 0	Lieve da 1 a 3	Moderato da 4 a 7	Intenso da 8 a 10
Valutazione del dolore (scala VAS con valori da 0 a 10)			
Assente 0	Lieve da 1 a 3	Moderato da 4 a 7	Intenso da 8 a 10
Valutazione del sanguinamento (scala con valori da 0 a 27)			
Frequenza			
Mai 0	Occasionale 1	Frequente 3	Continuo 9
Intensità			
Assente 0	Lieve 2	Moderato 6	Intenso 18

ting. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>].

Risultati

I soggetti appartenenti ad entrambi i gruppi sono stati valutati in media dopo 8 giorni (T1, da 7 a 11 giorni), dopo 15 giorni (T2, da 14 a 18 giorni) e dopo 22 giorni (T3, da 20 a 25 giorni) dall'intervento chirurgico. Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i tempi entro i quali i soggetti sono stati valutati (T1: $p = 0,3765$; T2: $p = 0,4567$; T3: $p = 0,5313$).

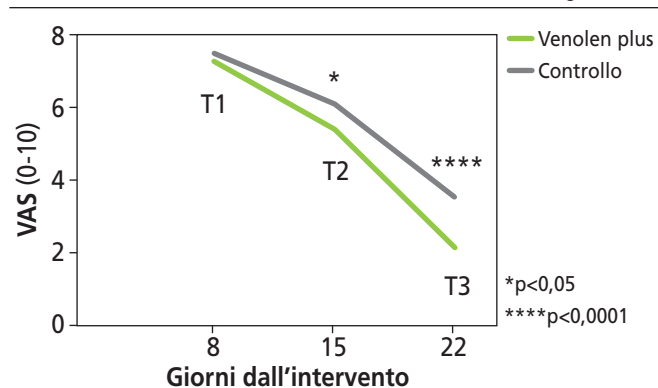
Edema

L'edema migliora in modo statisticamente significativo al T2 e al T3 in entrambi i gruppi ($p < 0,0001$) ma il miglioramento risulta più accentuato nel gruppo Venolen plus (Tab. IV, Fig. 1).

Tabella IV. Punteggi medi su scala VAS rilevati per l'edema nelle tre visite effettuate e valutazione statistica del confronto tra i risultati nei due gruppi.

Parametro	Visita	Venolen plus	Controllo	p-value
Edema (media \pm DS)	T1	7,3 \pm 0,5	7,5 \pm 0,8	0,150
	T2	5,4 \pm 0,8	6,1 \pm 0,5	0,027
	T3	2,0 \pm 0,4	3,5 \pm 0,9	<0,0001

Figura 1. Esito della valutazione dell'edema nelle tre visite, nei due gruppi di trattamento. La riduzione dell'edema risulta significativa in entrambi i gruppi al T2 e al T3 rispetto al T1. La riduzione dell'edema nel gruppo Venolen plus risulta maggiore rispetto a quella rilevata nel gruppo Controllo sia al T2 sia al T3 e la differenza tra i risultati è statisticamente significativa.



Al T1 il valore medio del punteggio indicato sulla scala VAS si attesta intorno a 7,4 [95%CI: 7,3; 7,7] con una differenza non significativa tra gruppo Venolen plus e gruppo Controllo (differenza = -0,2 [95%CI: -0,6; 0,1]; $p = 0,150$). Al T2 in entrambi i gruppi si osserva un decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$), pari a -1,4 [95%CI: -1,7; -1,1] punti sulla scala VAS nel gruppo Controllo e -1,9 [95%CI: -2,3; -1,5] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -0,5 [95%CI: -0,9; -0,1] e risulta statisticamente significativa ($p = 0,027$). Al T3 in entrambi i gruppi si osserva un ulteriore decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$), pari a -4,0 [95%CI: -4,3; -3,7] punti sulla scala VAS nel gruppo Controllo e -5,3 [95%CI: -5,6; -4,8] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -1,3 punti [95%CI: -1,6; -0,8] e risulta statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Età ($p = 0,097$) e sesso ($p = 0,921$) non influenzano in modo significativo l'andamento dell'edema né sembrano agire da confondenti.

Sensazione di pesantezza

La sensazione di pesantezza si riduce in modo statisticamente significativo al T2 e al T3 in entrambi i gruppi ($p < 0,0001$) ma la riduzione risulta più accentuata nel gruppo Venolen plus (Tab. V, Fig. 2).

Al T1 il valore medio del punteggio sulla scala VAS si attesta intorno al valore di 7,4 [95%CI: 7,2; 7,7] con una differenza non significativa tra gruppo Venolen plus e gruppo Controllo (differenza = -0,3 [95%CI: -0,7; 0,1]; $p = 0,097$). Al T2, in entrambi i gruppi, si osserva un decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$), pari a -1,9 [95%CI: -2,2; -1,5] punti sulla scala VAS nel gruppo Controllo e -2,1 [95%CI: -2,6; +1,6] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -0,2 [95%CI: -0,8; 0,2] e non risulta significativa ($p = 0,307$). Al T3, in entrambi i gruppi, si osserva un'ulteriore decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$), pari a -4,6 [95%CI: -4,9; -4,2] punti sulla scala VAS nel gruppo Controllo e -6,1 [95%CI: -6,6; -5,6] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -1,5 punti [95%CI: -2,1; -1,1] e risulta statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Età ($p = 0,830$) e sesso ($p = 0,102$) non influenzano in modo significativo l'andamento della sensazione di pesantezza né sembrano agire da confondenti.

Dolore

Il dolore migliora in modo statisticamente significativo al T2 e al T3 in entrambi i gruppi ($p < 0,0001$) ma il miglioramento risulta più accentuato nel gruppo Venolen plus (Tab. VI, Fig. 3). Al T1 il valore medio del punteggio sulla scala VAS si attesta intorno al valore di 7,3 [95%CI: 7,0; 7,6] con una differenza non significativa tra gruppo Venolen plus e gruppo Controllo (differenza = -0,2 [95%CI: -0,6; 0,2]; $p = 0,392$). Al T2 in entrambi i gruppi si osserva un decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$), pari a -1,3 [95%CI: -1,7; -0,9] punti sulla scala VAS nel gruppo Controllo e -2,7 [95%CI: -3,3; -2,2] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -1,4 [95%CI: -2,0; -0,9] ed è statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Al T3, in entrambi i gruppi, si osserva un ulteriore decremento significativo rispetto al T1 ($p < 0,0001$) pari a -4,8 [95%CI: -5,2; -4,5] punti sulla scala

Tabella V. Punteggi medi su scala VAS rilevati per la sensazione di pesantezza nelle tre visite effettuate e valutazione statistica del confronto tra i risultati nei due gruppi.

Parametro	Visita	Venolen plus	Controllo	p-value
Sensazione di pesantezza (media ± DS)	T1	7,2 ± 0,7	7,5 ± 0,8	0,097
	T2	5,1 ± 0,9	5,6 ± 0,6	0,307
	T3	1,1 ± 0,6	2,9 ± 1,1	<0,0001

Figura 2. Esito della valutazione della sensazione di pesantezza nelle tre visite, nei due gruppi di trattamento. La riduzione della sensazione di pesantezza risulta significativa in entrambi i gruppi al T2 e al T3 rispetto al T1. La riduzione della sensazione di pesantezza nel gruppo Venolen plus risulta maggiore rispetto a quella rilevata nel gruppo Controllo al T2 e al T3 ma la differenza tra i risultati è statisticamente significativa solo al T3.

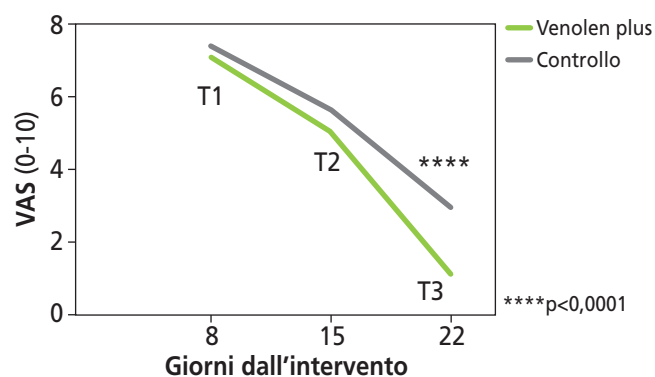
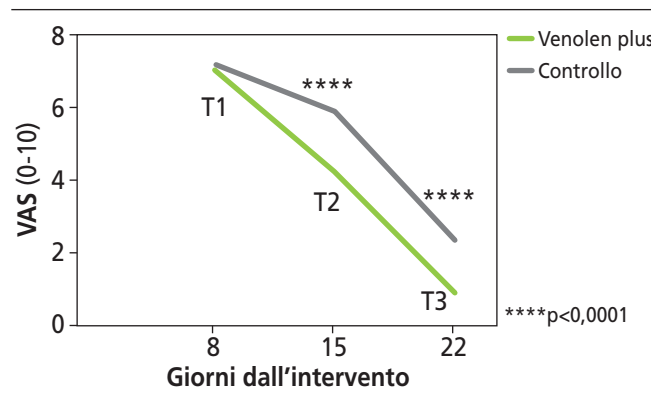


Tabella VI. Punteggi medi su scala VAS rilevati per il dolore nelle tre visite effettuate e valutazione statistica del confronto tra i risultati nei due gruppi.

Parametro	Visita	Venolen plus	Controllo	p-value
Dolore (media ± DS)	T1	7,1 ± 0,9	7,3 ± 1,1	0,392
	T2	4,4 ± 0,9	6,0 ± 0,8	<0,0001
	T3	1,0 ± 0,7	2,5 ± 1,1	<0,0001

Figura 3. Esito della valutazione del dolore nelle tre visite, nei due gruppi di trattamento. La riduzione del dolore risulta significativa in entrambi i gruppi al T2 e al T3 rispetto al T1. La riduzione del dolore nel gruppo Venolen plus risulta maggiore rispetto a quella rilevata nel gruppo Controllo e la differenza tra i risultati è statisticamente significativa.



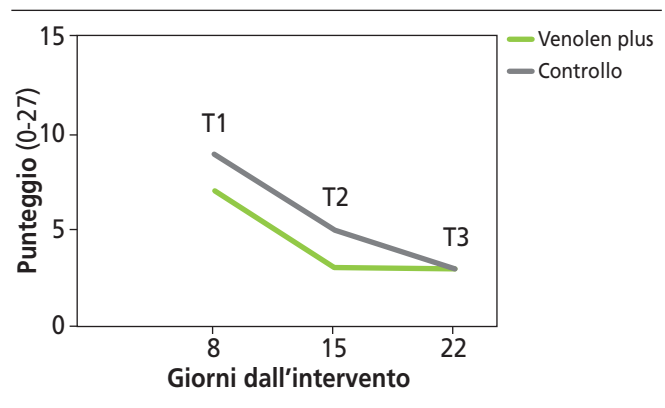
VAS nel gruppo Controllo e -6,1 [95%CI: -6,7; -5,6] nel gruppo Venolen plus. La differenza tra i risultati misurati nei due gruppi è pari a -1,3 [95%CI: -1,8; -0,7] ed è statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Età ($p = 0,807$) e sesso ($p = 0,888$) non influenzano in modo significativo l'andamento del senso di pesantezza né sembrano agire da confondenti.

Sanguinamento

Il sanguinamento migliora in modo statisticamente significativo ($p < 0,0001$) e sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento al T2 e al T3 (Fig. 4). Il punteggio mediano nel gruppo Venolen plus assume i seguenti valori: 7 [min-max: 5-21] al T1, 3 [min-max: 2-9] al T2 e 3 [min-max: 0-3] al T3. Il punteggio mediano nel gruppo Controllo assume i seguenti valori: 9 [min-max: 3-15] al T1, 5 [min-max: 3-9] al T2 e 3 [min-max: 0-5] al T3. Confrontando i risultati ottenuti

Figura 4. Esito della valutazione del sanguinamento nelle tre visite, nei due gruppi di trattamento. Risulta evidente il miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,0001$) al trascorrere del tempo in entrambi i gruppi di trattamento, mentre non emergono differenze significative tra i due trattamenti.



nei due gruppi di pazienti, si evidenzia che il punteggio mediano risulta di 2 punti inferiore sia al T1, sia al T2 nel gruppo Venolen plus rispetto al gruppo Controllo. Tuttavia, i risultati nei due gruppi di trattamento non mostrano differenze tra loro statisticamente significative (T1, $p = 0,464$; T2, $p = 0,317$; T3, $p = 0,842$).

Effetti avversi registrati

Nessun paziente trattato con Vp ha lamentato effetti avversi attribuibili all'assunzione del prodotto nei giorni di trattamento. Nessun paziente ha interrotto l'assunzione di Vp.

Discussione

Nella composizione di Vp sono presenti diosmina, troxerutina, estratto di ippocastano titolato in cumarine e vitamina C.

La diosmina è un bioflavonoide appartenente alla classe dei gamma-benzopironi. Essa esercita diverse azioni a livello dell'endotelio capillare e venoso, in particolare l'azione venotonica, l'inibizione dei mediatori dell'infiammazione [7], l'inibizione della ialuronidasi e della catecol-O-metiltrasferasi (COMT), il potenziamento dell'azione della noradrenalina [8], l'innalzamento dell'attività simpatica [9] e l'azione antiossidante [7]. Numerosi studi clinici attestano l'utilità della somministrazione di diosmina per controllare i segni e sintomi caratteristici della malattia emorroidaria [10-13]. La terapia con diosmina è risultata utile anche nella chirurgia proctologica, per abbattere il rischio di complicanze e favorire il decorso postoperatorio [14].

La troxerutina viene estratta dalla specie vegetale *Sophora japonica*. È anch'essa un bioflavonoide appartenente alla classe dei gamma-benzopironi. La troxerutina ha un elevato tropismo per l'endotelio capillare e venoso, dove esercita una serie di azioni integrate, quali la riduzione della permeabilità capillare e degli edemi [15], l'azione antinfiammatoria e antiossidante [16,17], il miglioramento dell'emoreologia e della perfusione tissutale, l'attività profibrinolitica [18,19], che possono risultare utili nel trattamento della malattia emorroidaria. Negli studi clinici pubblicati emerge l'utilità della troxerutina nel trattamento della malattia venosa cronica.

Le cumarine sono flavonoidi che appartengono alla famiglia degli alfa-benzopironi, che comprende sostanze presenti in varie specie vegetali. Nella composizione di Vp è inserito l'estratto di corteccia di *Aesculus hippocastanum* con un titolo minimo del 20% in cumarine. All'estratto di corteccia di ippocastano l'European Medicines Agency ha dedicato una monografia, nella quale viene confermato l'impiego tradizionale per l'alleviamento dei sintomi correlati ai disturbi minori della circolazione venosa e l'alleviamento dei sintomi di prurito e bruciore associati alla malattia emorroidaria [20]. In uno studio clinico si è valutata l'efficacia delle cumarine nel trattamento del dolore e dell'edema post-chirurgico caratterizzato da alta concentrazione proteica e da alterazioni del drenaggio linfatico. Le cumarine sono state testate in comparazione con ossifenbutazone e i risultati hanno dimostrato che le cumarine sono dotate di significativa attività analgesica e antiedemigena [21].

La vitamina C è coinvolta in reazioni chiave, sia enzimatiche, sia non enzimatiche necessarie per l'integrità e la piena funzionalità dell'apparato vascolare.

La letteratura scientifica mette quindi a disposizione numerose evidenze riguardanti l'utilità degli ingredienti di Vp per ridurre i segni e i sintomi che si presentano nel decorso post-emorroidectomia. Scopo del presente studio era effettuare una raccolta dati organica e una valutazione statistica che potesse confermare la sensazione, da noi percepita nel corso della nostra attività clinica, che l'assunzione di Vp fosse in grado di determinare significativi benefici nei pazienti che sottoponiamo a emorroidectomia. I risultati del presente studio confermano tale sensazione e rafforzano ulteriormente la letteratura scientifica già disponibile sui singoli ingredienti di Vp.

In questo studio retrospettivo l'assunzione di Vp nelle tre settimane successive all'intervento di emorroidectomia ha determinato una riduzione significativa dell'edema, della sensazione di pesantezza e del dolore. In particolare, dopo 15 giorni dall'intervento la valutazione dell'edema nel gruppo Venolen plus rispetto a quella rilevata nel gruppo Controllo risulta del 11,5% inferiore e dopo 22 giorni dall'intervento risulta del 43% infe-

riore. Dopo 22 giorni dall'intervento, la valutazione media della sensazione di pesantezza risulta inferiore del 62% nel gruppo Venolen plus rispetto al gruppo Controllo. La valutazione media del dolore nel gruppo Venolen plus rispetto al gruppo Controllo risulta del 26,6% inferiore dopo 15 giorni dall'intervento e risulta del 60% inferiore dopo 22 giorni dall'intervento. Per quanto riguarda il sanguinamento, confrontando i risultati ottenuti nei due gruppi di pazienti, il punteggio mediano di 2 punti inferiore sia al T1, sia al T2 nel gruppo Venolen plus rispetto al gruppo Controllo suggerisce un possibile effetto favorevole di Vp, nonostante non venga raggiunta la significatività statistica.

Una limitazione del presente studio potrebbe essere rappresentata dal fatto che i pazienti del gruppo Controllo non hanno assunto un placebo. Bisogna però tenere conto che i pazienti del gruppo Controllo sono stati sottoposti a tutte le pratiche terapeutiche alle quali sono stati sottoposti i pazienti del gruppo Venolen plus, compresa l'assunzione dei medesimi farmaci, ad esclusione del solo Vp. Si sottolinea inoltre che la letteratura scientifica sui singoli ingredienti di Vp è in parte costituita da studi clinici randomizzati, controllati con placebo che evidenziano come le azioni terapeutiche di tali ingredienti siano superiori a quelle determinate dal placebo [13,14].

Bibliografia

1. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2009-2017.
2. Riss S et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:215-220.
3. Anderson JW et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev USA* 2016;67(4): 188-205.
4. Chiaretti M et al. Comparison of Centella With Flavonoids for Treatment of Symptoms in Hemorrhoidal Disease and After Surgical Intervention: A Randomized Clinical Trial. *Sci Rep* 2020;10(1):8009.
5. Rivadeneira DE et al. Standards practice task force of the American society of colon and rectal surgeons. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum* 2010;54:1059-1064.
6. Picchio M et al. Clinical Outcome Following Hemorrhoid Surgery: a Narrative Review. *Indian J Surg* 2015;77(Suppl 3):1301-1307.
7. Diosmin monograph. *Alternative Medicine Review* 2004;9,3:308-311.
8. Araujo D et al. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein. *Pharmacol Res* 1991;24(3):253-256.
9. Boudet C. Comparative effect of tropolone and diosmin on venous COMT and sympathetic activity in rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986;283(2):312-320.
10. Zagriadskii EA. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Adv Ther* 2018;35:1979-1992.
11. Diana G et al. Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids. *Clin Ter* 2000;151(5):341-344.
12. Buckshee K et al. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57(2):145-151.
13. Ho YH et al. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43(1):66-69.
14. Ho YH et al. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1995;82 (8):1034-1035.
15. Casley-Smith JR et al. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones. *Austral J Dermatol* 1992;33:69-74.
16. Najafi M et al. Anti-arrhythmic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium. *Biomed Pharmacother* 2018;102:385-391.
17. Shukla VK et al. Effect of venoruton on hypoxic stress-induced neurotoxicity in mice and oxygen free radical generation by human neutrophils. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* 1989;299:127-133.
18. Stoltz JF et al. Hemorrhology in clinical practice. Applications in an in vitro study of troxerutin. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991;86(2 Pt 2):200-205.
19. Vicaut E et al. Red blood cell aggregation and microcirculation in rat cremaster muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14(1-2):14-21.
20. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. EMA/HMPC/354157/2011.
21. Dieckmann J. Possibilities for pain reduction by the prevention of edemas and elimination of endogenous pain producing substances. *Fortschr Med* 1978;96(29):1475-1480.

Conclusioni

L'assunzione di una compressa al giorno di Vp favorisce significativamente la riduzione dell'edema, della sensazione di pesantezza e del dolore che si manifestano nei pazienti sottoposti a emorroidectomia secondo Milligan Morgan per ME di III e IV grado. Nei pazienti che hanno assunto Vp, il miglioramento dei segni e dei sintomi è risultato significativamente superiore rispetto ai pazienti che non hanno assunto Vp. La favorevole azione di Vp si evidenzia in tempi diversi a seconda dell'outcome considerato. In particolare, gli effetti sull'edema e sul dolore si manifestano in modo significativo dopo circa 2 settimane, mentre l'effetto sul senso di pesantezza dopo circa 3 settimane dalla data dell'intervento di emorroidectomia. Nonostante i risultati suggeriscano un beneficio attribuibile all'assunzione di Vp, appare meno netta l'azione di Vp sul sanguinamento. La terapia con Vp è risultata sicura e ben tollerata in quanto nessun paziente ha segnalato effetti avversi o ha interrotto l'assunzione del prodotto. L'evidenza raccolta consente di suggerire, come potenzialmente utile per il controllo dei segni e dei sintomi caratteristici, la somministrazione di Vp in associazione alle consuete terapie standard post-operatorie in caso di intervento di emorroidectomia.

L'utilizzo di contraccettivi estrogeno-progestinici ormonali combinati con estrogeno naturale per il controllo del dolore pelvico cronico associato ad endometriosi

Salvatore Caruso

Prof. Associato di Ginecologia, Università di Catania

Presidente Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica

L'endometriosi è una sindrome complessa caratterizzata da un processo infiammatorio cronico estrogeno-dipendente che colpisce principalmente i tessuti pelvici (1,2). Si suppone abbia origine principalmente da un numero critico di cellule endometriali ectopiche (con caratteristiche staminali) con difetti molecolari quali, per esempio, le alterazioni nel recettore- β degli estrogeni e/o le soppressioni del recettore del progesterone (3). Collettivamente i difetti molecolari noti danno origine ad una scarsa differenziazione cellulare, una maggiore sopravvivenza ed uno stato d'infiammazione cronico: tutte caratteristiche biologiche proprie del tessuto endometrioso (2,3).

Epidemiologicamente l'endometriosi colpisce circa il 10% delle donne in età riproduttiva, passando dal 30% al 50% nelle pazienti con dolore pelvico cronico, con un impatto significativo sul loro benessere fisico, mentale e sociale (4).

In passato l'obiettivo delle terapie mediche o chirurgiche dell'endometriosi era quello di eradicare la malattia o di indurre, almeno, una regressione.

Attualmente, in considerazione della complessa eziopatogenesi, la terapia mira primariamente a controllarne il dolore cronico agendo sull'ambiente ed inducendo un'alterazione ormonale che determini un quadro di pseudo-gravidanza o di pseudo-menopausa o di anovulazione cronica. Ecco che l'inibizione sulla secrezione estrogenica ovarica, con la riduzione dello stimolo estrogenico sul tessuto endometriale ectopico è la possibile alternativa terapeutica all'assunzione cronica ed al bisogno di antinfiammatori non steroidei (FANS).

La somministrazione può essere orale, tramite impianto sub-dermico, con dispositivi intrauterini e con contraccettivi estrogeno-progestinici ormonali combinati (COC) (3), utilizzati attualmente anche per la terapia sintomatica del dolore pelvico cronico.

L'efficacia dei COC dipende dalla dose degli steroidi, dalla formulazione, dal sistema di rilascio, e dal regime di assunzione (5-7).

Per i sintomi algici è suggerito un regime di assunzione continuo od esteso (8,9) come quello del contraccettivo ormonale con estrogeno naturale composto dalla combinazione di 1,5

mg di 17β -estradiolo (E2) e di 2,5 mg di nomegestrolo acetato (NOMAC) di 24/4.

Il NOMAC ha una emivita lunga (45-50 h), confrontato con altri contraccettivi progestinici, ricoprendo, con la sua attività progestinica, anche i 4 giorni di intervallo libero (10). Evidenze scientifiche disponibili sulla combinazione di E2 e NOMAC ne suggeriscono l'utilizzo nel trattamento del dolore pelvico cronico associato ad endometriosi.

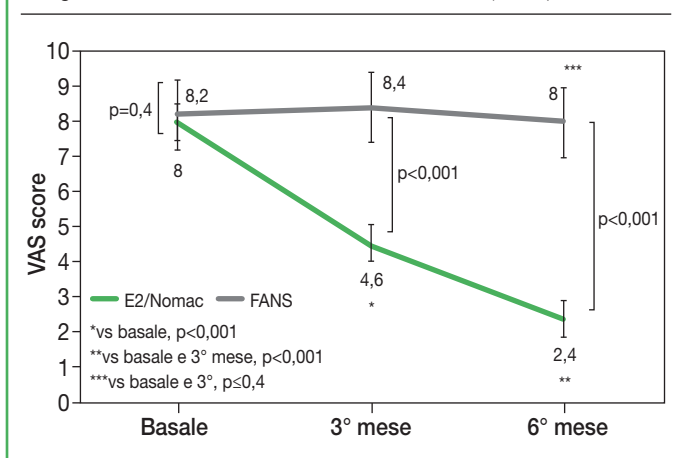
L'American College of Obstetricians and Gynecologists definisce la sindrome da dolore pelvico cronico come il verificarsi quando non vi è alcuna infezione provata o altra patologia locale evidente che possa spiegare il dolore. È spesso associato a conseguenze cognitive, comportamentali, sessuali o emotive negative, nonché a sintomi indicativi di disfunzione delle vie urinarie inferiori, sessuale, intestinale o ginecologica (11,12).

Proprio per questo è stato recentemente pubblicato un trial da Caruso et al. (settembre 2020), su un campione costituito da 162 donne, condotto per valutare gli effetti dell'alternativa terapia sintomatica con contraccettivo orale combinato (COC) in regime 24/4 contenente 1,5 mg di E2 e 2,5 mg di NOMAC rispetto ai FANS su donne affette da dolore pelvico cronico associato all'endometriosi. Si è dimostrata una riduzione significativa del dolore durante l'assunzione di E2/NOMAC sia al terzo che al sesto mese ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo che non aveva constatato miglioramenti (Fig. 1).

Inoltre si è sottolineato come le donne sottoposte a terapia E2/NOMAC, rispetto ai valori basali, presentino una riduzione del dolore pelvico cronico del 58,7 e 87,7%, della dismenorrea del 46,4% e 57,9% e della dispareunia del 21,8% e 43,7% rispettivamente ai follow-up del terzo e del sesto mese ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo ove la riduzione del dolore pelvico cronico statisticamente non era significativa ($p \leq 0,5$) (Fig. 2).

Tutte le donne arruolate erano affette da dolore pelvico cronico, da dismenorrea, e/o da dispareunia, senza alcuna controindicazione all'uso dei COC; fino all'arruolamento erano solite utilizzare FANS al bisogno da un periodo compreso da 15 mesi a 8 anni. Per una più completa caratterizzazione demografica delle partecipanti allo studio, si riporta tabella I (10).

Figura 1. Scala del dolore in donne affette da dolore pelvico cronico da endometriosi in trattamento con contraccettivo orale combinato da 1,5 mg 17 β -estradiolo (E2) e 2,5 mg nomegestrolo acetato (NOMAC) in regime 24/4, o da antinfiammatori non steroidei (FANS).



Per determinare quantitativamente il dolore e valutare l'impatto sulla qualità della vita sono stati utilizzati metodi oggettivi quali la Visual Analogic Scale (VAS) (13) e il questionario Short Form-36 (SF-36) (14).

La funzione sessuale è stata, invece, indagata con la versione italiana, validata, del questionario auto-somministrato Female Sexual Function Index (FSFI) (10,15).

La QdV delle donne del gruppo di studio è risultata migliorata durante l'assunzione di E2/NOMAC (p<0,001) rispetto al gruppo di controllo ove non è emerso alcun miglioramento (p≤0,4) (10). Per tale motivo l'esempio fornito da Caruso S et al. ha dimostrato come l'indicazione terapeutica della COC possa includere anche il dolore pelvico cronico correlato all'endometriosi come alternativa per il miglioramento della sintomatologia algica e la qualità di vita delle pazienti.

Le donne affette da dolore pelvico cronico (che non esprimono un desiderio di gravidanza) possono utilizzare un estro-progestinico come contraccettivo, preferibilmente in regime continuo, e per gestire la comparsa della sintomatologia algica (8,9,16,17). L'utilizzo di un COC con regime 21/7 potrebbe, altresì, correlarsi ad algie pelviche durante l'intervallo dei 7 giorni, a causa degli elevati livelli di estradiolo dovuto ad un aumentato numero di follicoli indotti dall'aumento dei livelli di FSH (17,18). Gli effetti del contraccettivo orale combinato (COC) con regime 24/4, contenente 1,5 mg di E2 e 2,5 mg di NOMAC potrebbe invece

Figura 2. Dolore pelvico cronico, dismenorrea e dispareunia, in donne con sintomi associati a endometriosi.

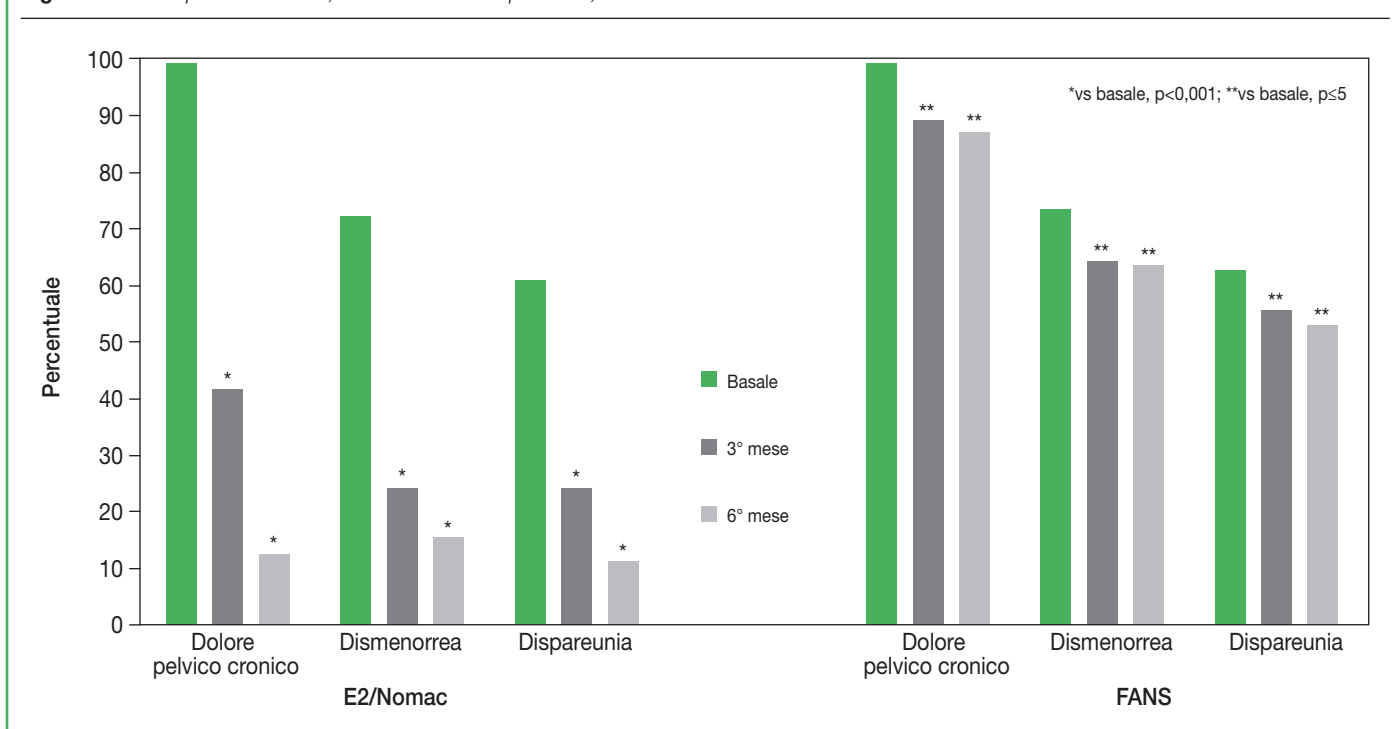


Tabella I. Caratteristiche demografiche.

	E2/NOMAC (n=99)	FANS (n=63)	P
Range età (anni)	18 - 38	18 - 35	1
Età media	26,4 ± 6,8	28,2 ± 6,2	0,22
Indice massa corporea kg/m ²	21,8 ± 4,7	23,4 ± 6,1	0,17
Età del menarca	12,6 ± 2,4	12,8 ± 2,8	0,72
Lunghezza ciclo mestruale (giorni)	26 - 32	25 - 30	1
Durata del ciclo (giorni)	4,5 ± 2,2	5,4 ± 1,8	0,06
Dolore pelvico cronico	99 (100%)	63 (100%)	1
Dismenorrea	73 (73,7%)	47 (74,6%)	1
Dispareunia	62 (62,6%)	40 (63,5%)	1
Parità			
Nullipare	74 (74,7%)	46 (73,1%)	1
Uno o più figli	25 (25,3%)	17 (26,9%)	1
Pressione sistolica (mmHg)	117,5 ± 9,5	119,2 ± 5,7	0,35
Pressione diastolica (mmHg)	71,3 ± 7,8	69,5 ± 7,5	0,29
Frequenza cardiaca (x min)	72,5 ± 8,6	68,6 ± 5,5	0,01

controllare il dolore anche nei giorni di sospensione. Questo si può comprendere considerando i segnali biologici dell'estrogeno da un lato (con la sua azione sulla proliferazione endometriale) e del progesterone dall'altro (con la sua attività inibente) che presentano sull'endometrio sano un'attività complementare: tale bilanciamento tra i due ormoni diventa sregolato nell'endometriosi (19). Il tessuto ectopico presenta un continuo stato infiammatorio dato dall'attività dominante dell'estrogeno a livello endometriale e dalla resistenza al progesterone (20) con un aumento del livello E2 nel tessuto endometriale. L'attività della 17-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2, normalmente indotta dal progesterone per convertire E2 in un estrone, è notevolmente ridotta. Peraltro si osserva una sovra regolazione dell'espressione dell'aromatasi p450, che determina una maggiore conversione di testosterone in estrogeni (21,22).

La neuro-angiogenesi e la neuro-infiammazione legata all'iperestrogenismo nel tessuto ectopico alimenta lo stato infiamma-

torio e la sintomatologia algica della donna.

Come dimostrato da Caruso S et al. il NOMAC, che lega in maniera specifica i recettori del progesterone, esercita forti effetti anti-estrogenici ed ha una potente attività anti-gonadotropinica, raggiungendo picchi di concentrazione sierica entro le 4 ore dalla somministrazione orale, presentando inoltre una più lunga emivita rispetto ad altri progestinici (21): queste tempistiche permettono di mantenere una continua attività biologica (10).

L'uso dei trattamenti ormonali non è da considerarsi terapeutico nell'endometriosi; ed infatti la sintomatologia algica ricompare alla sospensione dei COC. Nella necessità di una terapia cronica per il dolore pelvico correlato all'endometriosi, la scelta di un COC con estrogeni naturali, come E2, e un progestinico con una affinità recettoriale molto forte verso l'endometrio ectopico, come il NOMAC, assicura una elevata efficacia e una evidente riduzione di eventi metabolici avversi nelle donne rispetto all'alternativa terapeutica di antinfiammatori non steroidei al bisogno (10).

Bibliografia

1. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F, Taylor RN. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod Sci* 2013;20(5):483-499.
2. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019;40(4):1048-1079.
3. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H, Utsunomiya H, Yin P, Luo X, Lin Z, Imir G, Thung S, Su EJ, Kim JJ. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010;28(1):36-43.
4. Ball E, Khan KS. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000 Res* 2020;9:F1000.
5. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD004753.
6. Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP, Buggio L, Roberto A, Somigliana E. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? *Reprod Sci* 2018;25:674-682.
7. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD001019.
8. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cianci A. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res* 2019;12:2371-2378. Published 2019 Jul 29.
9. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3822.
10. Caruso S, Cianci A, Iraci M, Fava V, Di Pasqua S, Cianci S. Does Norelgestrol Acetate Plus 17 β -Estradiol Oral Contraceptive Improve Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain in Women? *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(9):1184-1191.
11. Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Aurilio C, De Nardis L, Pace MC. Chronic Pelvic Pain: Assessment, Evaluation, and Objectivation. *Pain Res Treat* 2017;2017:9472925.
12. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician* 2016;93(5):380-387.
13. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38:633-638.
14. Bech P, Brazier J, Bullinger M et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1159-1165.
15. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): Initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal in distress women. *J Sex Marital Ther* 2002;28:317-330.
16. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019;40(4):1048-1079.
17. Mousazadeh S, Ghaheri A, Shahhoseini M, Aflatoonian R, Afsharian P. The Effect of Imbalanced Progesterone Receptor-A/B Ratio on Gelatinase Expressions in Endometriosis. *Int J Fertil Steril* 2019;13:127-134.
18. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H et al. Deficient 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17 β -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474-4480.
19. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:8-13.
20. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health* 2017;9:323-330.
21. Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008;78:218-25.
22. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004;70:97-106.

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2020 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: **principio attivo:** acido acetilsalicilico 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

- Compresse gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche

- 1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:
 - dopo infarto del miocardio
 - dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
 - in pazienti con angina pectoris instabile
 - in pazienti con angina pectoris stabile cronica.
- 2) Prevenzione della riuclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.
- 3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio*

*In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).

4.2 Posologia e modo di somministrazione - **Adulti** Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione. La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg. E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (1/2 - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino. Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza esplicita prescrizione del medico. **Popolazione pediatrica** Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. - Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito), - anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei, - ulcera gastroduodenale, - diatesi emorragica, - grave insufficienza renale, - grave insufficienza epatica, - grave insufficienza cardiaca, - trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5), - ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - *L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi:* - ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie, - anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastrointestinali, - trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5), - nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta, - nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute, compromissione della funzionalità epatica, - alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). - L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità. - A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). - A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. - I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. - Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati

nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e anti-infiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate: **Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana:** Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: **Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:** Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):** Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4). Il metamazolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione. **Anticoagulanti, trombolitici / altri agenti antiplastrinici:** Aumento del rischio di sanguinamento. **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi:** Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:** Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. **Ciclosporina e altri immunodepressivi:** aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani. **Digossina:** Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. **Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:** Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. **Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. **Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison:** Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. **Inibitori dell'Enzima di Conversionem dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. **Altri anti-ipertensivi (beta bloccanti):** diminuzione dell'azione anti-ipertensiva dovuto all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. **Acido valproico:** Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. **Fenitoina:** aumento dell'effetto della fenitoina. **Uricosurici come benzbromarone, probenecid:** Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). **Alcool** Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - **Gravidanza** L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primoquarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); - disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idrammios; la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati - Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. **Patologie del sistema emolinfopoietico:** Ipoprotrombinemia (a dosi elevate), anemia. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. **Patologie del sistema nervoso:** A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. **Patologie gastrointestinali:** emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. **Patologie del tratto gastrointestinale superiore:** esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. **Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:** ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino

(colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. **Patologie epatobiliari:** Epatotossicità. Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema. Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme. **Patologie renali e urinarie:** Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** Ritardo del parto. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/ risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	Risultati delle indagini biochimiche e strumentali	Misure terapeutiche
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperpiressia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es. prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni della letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AC06. **Meccanismo d'azione.**

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (COX-1). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E2 della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Efficacia clinica

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e anti-infiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza,

per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC): 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010).

Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglia-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95%IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012).

L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la Cmax dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato. La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione:** Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nella latte materno e attraverso la placenta (vedere paragrafo 4.6). **Metabolismo/Biotrasformazione:** L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. **Eliminazione:** La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia in-vivo che in-vitro; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti - eccipienti: polvere di cellulosa, amido di mais.

rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato.

6.2 Incompatibilità - Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 30 compresse da 100 mg - 4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 60 compresse da 100 mg - 6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 90 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 25/11/1995. Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 01/2020

PREZZO AL PUBBLICO

Cardioaspirin 100 mg - 30 compresse gastroresistenti 100 mg

Classe A - Euro 2,35

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile