

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
DI BIAGIO A.  
FERRARA P.

MARZETTI A.  
PACE F.  
SCAGLIONE F.

VAIRA D.  
VERALDI S.

---

**Volume 22 - n. 2/2023**

---

**Maggio-Agosto 2023**

MEDIZIONI

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI Direttore della Clinica Malattie Infettive Ospedale Policlinico San Martino, Genova	Prof. ANDREA MARZETTI Chief of ENT Department - Head&Neck Area Frosinone - Alatri Hospital Center
Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova	Prof. FABIO PACE UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva ASST Bergamo Est - Seriate (BG)
Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma	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

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 **MEDIZIONI** S.r.l.  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 22 - n. 2/2023 - maggio-agosto  
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 luglio 2023

# FARMACI

---

## AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 22 - n. 2 - maggio-agosto 2023

### Indice

---

**Disturbi allergici e rimedi nutraceutici** 23  
*Francesco Scaglione*

---

**Inquinamento ambientale e malattie cardiovascolari** 30  
*Giovambattista Desideri*

---

#### Editoriale

**Efficacia, sicurezza e neutralità: le ragioni della scelta della  
contraccezione orale con estradiolo e nomegestrolo acetato  
nella donna under 25** 35  
*Giovanni Grandi*

---



# Disturbi allergici e rimedi nutraceutici

Francesco Scaglione

Professore ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano

## Allergie - dati epidemiologici

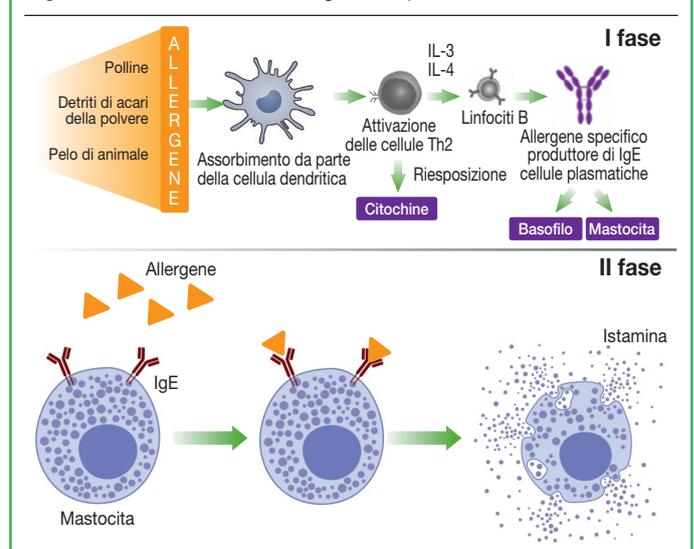
Le allergie, in generale, sono il risultato di una risposta ipersensibile del sistema immunitario nei confronti di agenti estranei, gli allergeni, che possono essere rappresentati da sostanze molto diverse: pollini, polvere, spore, muffe ma anche determinati tipi di cibo, alcuni materiali, acari e altri insetti. Normalmente questi agenti sono innocui per la popolazione, tuttavia nei soggetti allergici possono provocare una serie di sintomi molto fastidiosi e a volte molto gravi.

Le allergie sono malattie molto diffuse e si posizionano ai primi posti come malattie croniche. Dati dell'Oms pongono la prevalenza tra il 10 e il 40% della popolazione. Negli Stati Uniti si stima che 35 milioni di persone soffrano di allergie dovute ad allergeni trasportati dall'aria, con i pollini ai primi posti nella classifica dei fattori che scatenano reazioni allergiche. Oltre 11 milioni sono i malati di asma. Nel loro complesso, quindi, le allergie coinvolgono dai 40 ai 50 milioni di americani, e sono la sesta causa di malattia e disabilità. In Europa, la stima di malati allergici è del 10-20%, a seconda delle zone e delle stagioni, con un trend che sembra essere in crescita negli ultimi anni. In Italia, i dati di prevalenza sono stimati tra il 10 e il 20% (1).

## Aspetti clinici

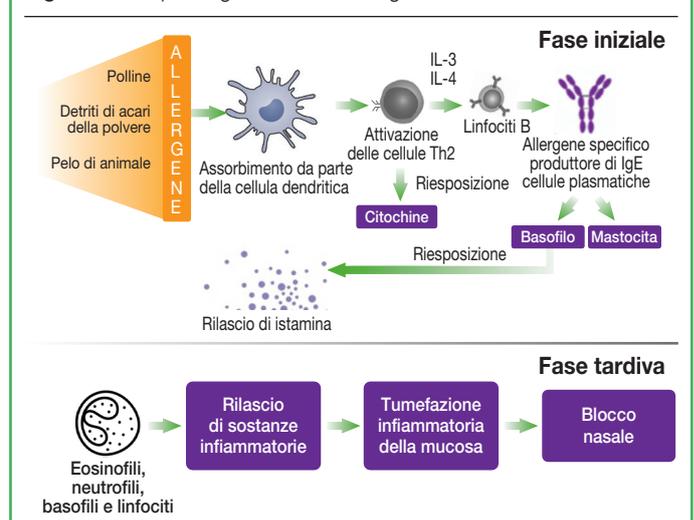
Il processo allergico si sviluppa in due fasi distinte (Figura 1). Nella prima fase avviene la cosiddetta sensibilizzazione: il sistema immunitario identifica la sostanza estranea come allergene. Questa fase si svolge in maniera silente dopo il primo contatto. Le cellule deputate alla presentazione dell'antigene, come le cellule dendritiche o i macrofagi, individuano la sostanza penetrata nell'organismo e inducono la reazione dei linfociti, i quali producono immunoglobuline della classe E (IgE) specifiche contro l'allergene. La risposta allergica vera e propria, avviene nella seconda fase, in occasione di un successivo contatto con l'allergene, dando luogo alle manifestazioni tipiche dell'allergia. Le IgE presenti sulla membrana dei mastociti riconoscono e legano l'allergene, provocando la reazione del sistema immunitario e la liberazione di diverse sostanze chimiche attive di cui l'istamina, nella fase

Figura 1. Sensibilizzazione allergica e risposta infiammatoria.



iniziale, è il più importante. L'esposizione continua o ricorrente all'allergene può causare la cronicizzazione della risposta infiammatoria e indurre disturbi come l'asma (Figura 2).

Figura 2. Fisiopatologia della rinite allergica: fase iniziale e fase tardiva.



L'allergia si manifesta in diversi modi a seconda che l'allergene sia ingerito, respirato o ci sia contatto diretto con lo stesso. Dal punto di vista sintomatologico, sono molto impattanti le allergie dovute a particelle inalanti come il polline. Queste sono caratterizzate da una certa ricorrenza nel corso dell'anno, determinata dal ciclo delle piante che producono e immettono nell'ambiente i diversi tipi di polline, grandi quantitativi dei quali entrano nelle vie respiratorie.

La reazione causa un'inflammatione delle mucose del cavo naso-faringeo spesso associato a forme di congiuntivite. I sintomi principali sono rappresentati da congestione e naso gocciolante, prurito e lacrimazione degli occhi, inflammatione delle mucose, tosse continua.

In alcuni casi la sintomatologia può anche essere più pesante come nel caso dell'asma, con difficoltà respiratorie gravi. In qualche raro caso, la reazione è tale da indurre uno shock anafilattico, con possibilità di perdita di coscienza e rischio di morte. Anche se nella maggior parte dei casi le allergie non danno luogo a gravi complicazioni cliniche, influiscono fortemente sullo stato di salute e sulla capacità lavorativa della popolazione, perché interessano milioni di persone in tutto il mondo e influiscono in modo sostanziale sullo svolgimento delle mansioni quotidiane e quindi sulla qualità della vita, con ingenti costi sanitari e sociali. L'iter diagnostico per individuare un'allergia consiste nella visita allergologica specialistica, nel corso della quale il medico può valutare gli eventuali sintomi presenti con un esame obiettivo. Il medico ricostruisce la storia clinica del paziente e per identificare quale allergene causa una certa allergia, sottopone il paziente a diversi tipi di test, come quelli cutanei (Prick test), o il dosaggio diretto delle IgE nel sangue.

## Istamina

L'istamina, un messaggero chimico strutturalmente semplice, è un costituente naturale del corpo sintetizzato dall'amminoacido istidina dalla L-istidina decarbossilasi, un enzima espresso in molti tipi di cellule differenti. L'istamina svolge un importante ruolo fisiologico nella salute umana, esercitando i suoi diversi effetti attraverso 4 sottotipi di recettori (Tabella I). Attraverso i suoi 4 sottotipi di recettori, l'istamina svolge un ruolo importante in un complesso sistema di immunoregolazione e nell'inflammatione allergica acuta e cronica. Attraverso il recettore H1, aumenta la capacità delle cellule presentanti l'antigene, aumenta il rilascio di istamina e altri mediatori dai mastociti e dai basofili,

**Tabella I.** Localizzazione e ruolo dei recettori dell'istamina contrastabili con gli antistaminici.

Recettore	Espressione	Effetti patologici
H1	Neuroni del SNC, cellule muscolari lisce (vascolari, respiratorie e gastrointestinali), CVS, neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi, DC, Cellule T e B, cellule endoteliali, cellule epiteliali	Rinite allergica, congiuntivite allergica, orticaria; altre malattie allergiche e malattie non allergiche, incluse malattie del SNC
H2	Cellule parietali gastriche, muscolo liscio, SNC, CVS, neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi, DC, cellule T e B, cellule endoteliali, cellule epiteliali	Ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo
H3	SNC e neuroni periferici, CVS, polmoni, monociti, eosinofili, cellule endoteliali	Potenzialmente nella rinite allergica e nei disturbi neurologici, compreso il morbo di Alzheimer, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività, la schizofrenia, l'epilessia, la narcolessia e il dolore neuropatico; anche nell'obesità
H4	Neutrofili, eosinofili, monociti, DC, cellule di Langerhans, cellule T, basofili, mastociti, fibroblasti, midollo osseo, cellule endocrine e SNC	Potenzialmente nella rinite allergica, nella dermatite atopica/eczema e nell'asma e in altri disturbi infiammatori cronici e malattie autoimmuni

CVS: Sistema cardiovascolare; DC: cellula dendritica; GI: gastrointestinale

sottoregola l'immunità umorale e sovraregola l'espressione di molecole di adesione cellulare e la chemiotassi di eosinofili e neutrofili (Tabella I) (2).

Nei soggetti allergici, gli effetti clinici tipici del rilascio di istamina determinano:

1. Vasocostrizione delle grandi arterie, per azione sulla muscolatura liscia favorendo l'ipertensione arteriosa.

2. Vasodilatazione delle arteriole, effetto che normalmente viene svolto localmente. Se la vasodilatazione avviene a livello sistemico si ha ipotensione.
3. Aumento della permeabilità dei capillari e delle venule post-capillari, attraverso diverse modificazioni delle cellule endoteliali. Così agendo permette un maggiore afflusso di leucociti nella zona traumatizzata e forse infetta.
4. Broncocostrizione dovuta alla contrazione delle cellule muscolari bronchiali. L'istamina è cronologicamente uno dei primi mediatori che intervengono nello sviluppo dei sintomi di un attacco di asma allergico.

## Trattamento

Il miglior trattamento per ogni allergia è quello di adottare adeguate misure per evitare l'esposizione all'allergene. Talvolta, è impossibile impedire però completamente un eventuale contatto.

Un piano di gestione delle allergie è fondamentale per prevenire le reazioni allergiche. È anche necessario collaborare con il medico per creare il proprio piano di gestione delle allergie.

Il controllo delle allergie e la prevenzione delle reazioni allergiche dipendono dal tipo di allergia. Ecco alcuni modi per gestire le allergie:

- Evitare gli allergeni conosciuti. Questo è molto importante ma non sempre facile. Alcuni allergeni sono più facili da evitare rispetto ad altri. Quando non è possibile evitare un allergene, cercare di ridurre il contatto con esso.
- In particolare ci sono alcune azioni che si possono intraprendere per limitare i sintomi dell'allergia al polline:
  - Iniziare a prendere trattamenti per l'allergia prima che inizi la stagione dei pollini. La maggior parte dei trattamenti per l'allergia funziona meglio se presa in questo modo. Ciò consente ai trattamenti di impedire al corpo di rilasciare istamina e altre sostanze chimiche che causano i sintomi.
  - Limitare le attività all'aperto quando la conta dei pollini è alta. Ciò ridurrà la quantità di allergene del polline inalato e contribuirà a ridurre i sintomi.
  - Tenere le finestre chiuse durante la stagione dei pollini o durante i periodi di picco dei pollini.
  - Utilizzare l'aria condizionata centralizzata o depuratori d'aria con un filtro certificato per l'asma e le allergie per ridurre gli allergeni presenti nell'aria interna.

- Indossare occhiali da sole e coprire i capelli quando si esce. Questo aiuterà a tenere il polline lontano da occhi e capelli.
- Fare la doccia tutti i giorni prima di andare a letto. Questo rimuoverà il polline dal corpo e lo manterrà lontano dal letto.
- Lavare la biancheria da letto in acqua calda e sapone una volta alla settimana.
- Limitare il contatto ravvicinato con animali domestici che trascorrono molto tempo all'aperto. Pulire gli animali pelosi quando entrano in casa o lavarli settimanalmente.
- Cambiare e lavare i vestiti indossati durante le attività all'aperto.
- Asciugare i vestiti in un'asciugatrice o all'interno, non all'esterno.
- Guardare i conteggi e le previsioni dei pollini. Molti bollettini meteorologici locali forniranno conteggi o previsioni dei pollini. È possibile anche visitare siti web per i rapporti sui pollini.

Prendere le medicine come prescritto. Oltre a queste raccomandazioni sono utili integratori alimentari. Ad esempio la vitamina D ha dimostrato di avere un effetto immunomodulatore, riducendo l'infiammazione allergica e migliorando la funzione di barriera cutanea.

## Farmaci per il controllo dei sintomi

I farmaci sono in grado di alleviare i sintomi dell'allergia includono:

- **Antistaminici**: consentono di alleviare sintomi come prurito, starnuti e congestione nasale e agiscono contrastando l'effetto dell'istamina, prodotta dal sistema immunitario e attiva durante la reazione allergica.
- **Corticosteroidi locali** (spray nasali): possono ridurre i sintomi associati all'infiammazione a carico delle alte vie respiratorie.
- **Decongestionanti**: possono essere utilizzati per brevi periodi, per fornire rapido sollievo alla congestione nasale.
- **Antileucotrieni**: bloccano l'azione di alcune sostanze chimiche del sistema immunitario che causano alcuni sintomi, come la formazione di muco in eccesso e la congestione nasale. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci anche nel trattamento dell'asma allergico.

Oltre ai farmaci è possibile combattere le allergie con rimedi naturali da automedicazione. Di seguito si riportano alcuni estratti naturali i cui studi hanno dimostrato effetti antiallergici.

## Antiallergici naturali

### • La *Perilla frutescens* (L.) Britton

La *Perilla frutescens* (L.) Britton, appartenente alla famiglia delle Lamiaceae, è ampiamente distribuita nei paesi dell'Asia orientale, come Giappone, Cina, Corea e Vietnam. Sin dai tempi antichi, è stata utilizzata nella medicina tradizionale cinese ed è coltivata come coltura commestibile nella Cina continentale, in Giappone e in Corea.

Diversi studi hanno riportato che nelle foglie di *Perilla* vi è una ricca presenza di composti polifenolici, che presentano un'elevata capacità antiossidante. L'olio essenziale di *Perilla*, estratto dalle foglie di *P. frutescens*, è una miscela complessa di componenti volatili, che costituiscono circa 150-200 composti diversi, che presentano elevate attività antiossidanti e antinfiammatorie. Diversi componenti bioattivi di *P. frutescens*, tra cui acido rosmarinico, acido caffeico, luteolina, apigenina, metossiflavanone e acido-linolenico, sono stati trovati in possesso di attività antiallergica (3). In particolare la presenza di 8-idrossi-5,7-dimetossiflavanone nelle foglie di *P. frutescens* definito metossiflavanone (PDMF), presenta la capacità di prevenire reazioni di ipersensibilità di tipo I guidate da IgE (4). Il meccanismo antiallergico del PDMF sembra avvenire tramite la riduzione della fosforilazione di Akt e l'afflusso intracellulare di Ca<sup>2+</sup>, i due eventi molecolari critici coinvolti nella degranolazione dei mastociti nelle reazioni allergiche. Anche gli altri polifenoli di *P. frutescens*, come l'acido rosmarinico, la luteolina, l'apigenina e l'acido caffeico, sopprimono le reazioni di ipersensibilità di tipo I mediate da IgE. Tuttavia, il PDMF mostra un'attività inibitoria del rilascio di istamina più potente rispetto ai noti polifenoli antinfiammatori derivati.

Altri studi hanno dimostrato che un estratto acquoso di *P. frutescens* ha inibito efficacemente l'allergia immediata innescata dai mastociti e ha inibito l'allergia sistemica fatale, utilizzando il composto 48/80 (un potente induttore di allergia sistemica, stimolando la degranolazione dei mastociti e promuovendo il rilascio di istamina), in modo dose-dipendente. Inoltre, hanno riferito che un estratto acquoso di *P. frutescens* ha inibito significativamente la reazione allergica locale, indotta da IgE anti-DNP (5).

La luteolina ottenuta dagli estratti metanolici di *P. frutescens* ha mostrato potenziale antiallergico e antipruriginoso. L'effetto antiallergico della luteolina è dovuto all'inibizione del rilascio di istamina dai mastociti, indotti dal composto 48/80 (6). Una glicoproteina da estratti acquosi di *P. frutescens* ha impedito la

degranolazione dei mastociti, probabilmente a causa dell'inibizione della proteina chinasi C (7). L'estratto etanolic di *P. frutescens* ha mostrato con successo un effetto antiallergico in un modello murino di asma sensibilizzato all'ovoalbumina. L'estratto etanolic sopprimeva i livelli sierici di IgE, sottoregolava le citochine Th2 stimolate dagli allergeni (IL-5 e IL-13) e diminuiva la secrezione di mediatori allergici (istamina ed eotassina). Inoltre, l'estratto etanolic di *P. frutescens* inibisce l'iperreattività delle vie aeree, sopprimendo l'infiltrazione cellulare e riducendo l'infiammazione polmonare e dei bronchioli (8).

Infine in un altro studio l'estratto di *P. frutescens* ricco di acido rosmarinico ha inibito la rinocongiuntivite allergica nell'uomo, almeno in parte inibendo l'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati (PMNL) nella mucosa nasale. In questo studio, l'estratto ricco di acido rosmarinico ha ridotto significativamente il numero di PMNL e ha inibito i livelli di mediatori dell'infiammazione, come istamina, eotassina, IL1-, IL-8 e livelli di IgE, nel fluido di lavaggio nasale (9).

### • *Capparis spinosa* L.

*Capparis spinosa* L. nota con il nome comune di capperi, è un membro del genere *Capparis* (famiglia Capparidaceae). Questo genere contiene più di 250 specie fiorite che sono distribuite in diversi habitat dalle zone subtropicali a quelle tropicali.

Negli ultimi due decenni è stata prestata molta attenzione agli effetti farmacologici di *C. spinosa* a causa del suo elevato numero di costituenti bioattivi, in particolare i suoi composti polifenolici (10). L'analisi fitochimica ha mostrato che diverse parti di *C. spinosa* sono ricche fonti di polifenoli e la ricerca si è quindi concentrata sugli effetti di promozione della salute di questa pianta e dei suoi costituenti attivi. Fino ad ora, ci sono state molte prove scientifiche che dimostrano come la *C. spinosa* possiede diversi effetti farmacologici tra cui effetti antiossidanti ed epatoprotettivi

L'estratto acquoso dei frutti di *C. spinosa* è stato valutato per l'attività antinfiammatoria nell'edema della zampa indotto da carragenina nei topi. Diverse frazioni (denominate CSF1, CSF2 e CSF3), separate dall'estratto acquoso mediante resine di adsorbimento macroporose, sono state somministrate per via orale a topi maschi cinesi Kun Ming (KM). Gli effetti antinfiammatori esibiti da queste frazioni sono stati confrontati con quelli dell'indometacina usata come controllo positivo. Solo CSF2 e CSF3, a 50 e 250 mg/kg a 6 ore dopo l'induzione, hanno inibito l'edema nei topi in modo dose-dipendente (rispettivamente 24,0 e 40,8% e 31,0 e 39,3%) (11). In un altro studio gli autori hanno

isolato diversi flavonoidi e biflavonoidi dai frutti di *C. spinosa* e ne hanno valutato gli effetti sull'attivazione di NF-κB attraverso un saggio reporter della fosfatasi alcalina placentare secreta (SEAP). NF-κB è coinvolto nella regolazione dell'espressione di importanti mediatori infiammatori, rappresentando quindi un potenziale bersaglio per terapie antinfiammatorie. In questo studio, l'isolato ginkgetin biflavonoide ha mostrato forti effetti inibitori sull'attivazione di NF-κB con un valore IC<sub>50</sub> di 7,5 μM, mostrando che bastano dosi molto basse per avere l'effetto antinfiammatorio.

L'attività immunomodulatoria è stata indagata in vari studi. È stato dimostrato che l'estratto metanolico delle gemme di *C. spinosa*, ricco di flavonoidi come quercetina e derivati del kaempferol, esercita effetti immunomodulatori in vitro nelle cellule mononucleari del sangue periferico umano (PBMC) (12). In particolare, la somministrazione dell'estratto ha inibito la replicazione del virus dell'herpes simplex di tipo 2 (HSV-2) nelle PBMC aumentando l'espressione di citochine proinfiammatorie come IL-12, IFN-γ e TNF-α. Ulteriori studi in vitro e in vivo sugli estratti metanolici di foglie e frutti di *C. spinosa* hanno confermato l'attività immunomodulatoria (13). Nel saggio di linfoproliferazione, gli estratti metanolici a 400 μg/mL hanno mostrato aumenti significativi nella proliferazione delle cellule in presenza del mitogeno concanavalina A (10 μg/ml). Nei topi Wistar trattati, mielosoppressi con ciclofosfamide, la somministrazione di 100 e 200 mg/kg di peso corporeo di entrambi gli estratti metanolici ha aumentato significativamente il livello dei globuli bianchi totali (WBC). Questo effetto è probabilmente mediato dai derivati flavonoidi presenti negli estratti. Sulla base di questi risultati, *C. spinosa* può essere un valido agente complementare da utilizzare nel trattamento di malattie causate da disfunzioni immuno-allergiche.

#### • **Piper nigrum L.**

*Piper nigrum* L., più comunemente noto come pepe nero, è considerato il "re delle spezie" a causa della sua massiccia quota commerciale nel mercato globale. Il nome "pepe" deriva dalla parola sanscrita "pippali", che significa bacca. Il *Piper nigrum* è un rampicante aromatico legnoso perenne che può raggiungere un'altezza di 50–60 cm. A parte i suoi usi culinari, l'uso di *P. nigrum* è ben noto nella medicina popolare in diversi paesi. Il profilo biologico di questa pianta è ampiamente studiato dalla comunità scientifica ed è emersa una ricca letteratura.

Sono state studiate diverse parti (frutto, seme e radice) di *P. nigrum* e sono stati identificati più di 50 composti. Lo screening

fitochimico in acqua, metanolo ed etanolo degli estratti di frutti di *P. nigrum* ha rivelato la presenza di una serie di metaboliti secondari, inclusi gli alcaloidi, glicosidi, terpenoidi, steroidi, flavonoidi, tannini e antrachinoni (14).

Il potere antiossidante di *P. nigrum* è stato studiato con vari test in vitro basati su diversi meccanismi.

In uno studio si è evidenziato che l'estratto acquoso del seme possiede una maggiore attività di scavenging rispetto all'estratto etanolico contro DPPH, anione superossido, perossido di idrogeno e attività antiossidante totale basata sul metodo del tiocianato, mentre quest'ultimo ha mostrato un potere riducente ferrico più elevato (15). Inoltre, Shanmugapriya et al. (2012) hanno determinato che il potere antiossidante della foglia di *P. nigrum* è stato anche valutato utilizzando una serie di test. Tra i tre estratti con solvente (acetato di etile, acetone e acquoso), l'estratto di acetato di etile ha mostrato i più alti effetti di scavenging di anioni DPPH, ABTS e superossido, mentre l'estratto di acetone ha mostrato la più alta inibizione contro il perossido di idrogeno, l'ossido nitrico è stato più efficace nel dosaggio del fosfomolibdeno. D'altra parte, l'estratto acquoso era il più forte riduttore ferrico (16).

L'effetto antinfiammatorio di *P. nigrum* e del suo composto attivo piperina è stato studiato con il modello basato sull'edema della zampa indotto da carragenina utilizzando un pletismometro. La piperina ha mostrato l'inibizione dell'edema a tutte le dosi di 5, 10 e 15 mg/kg. Il composto ha mostrato la massima attività alla dose di 15 mg/kg dopo 120 min. (tempo di reazione ¼ 0,588 s), tuttavia anche se l'effetto è consistente si è dimostrato inferiore al farmaco diclofenac sodico utilizzato come standard di riferimento (tempo di reazione ¼ 1,330 s dopo 60 min.) (17). In un altro studio gli autori hanno osservato che, utilizzando un modello di infiammazione acuta indotta da carragenina, la somministrazione di olio essenziale di *P. nigrum* nei topi ha ridotto significativamente l'edema della zampa del 72% rispetto al gruppo di controllo dopo tre ore dalla somministrazione. D'altra parte, il trattamento con 100 mg/kg di olio ha prodotto un'inibizione del 66,1% nella terza ora. Inoltre, utilizzando un modello di infiammazione acuta indotta da destrano, l'olio, a 100, 500 e 1000 mg/kg di peso corporeo, ha ridotto in modo dose-dipendente lo spessore della zampa del 33,3; 53,3 e 73,4% rispettivamente, alla terza ora rispetto al gruppo di controllo. L'olio essenziale ha anche mostrato un risultato promettente rispetto al farmaco standard diclofenac (49,3% di inibizione a 10 mg/kg). Nel caso di infiammazione cronica indotta da formalina, l'olio essenziale di *P. nigrum* ha causato un'inibizione del 50% dell'edema della

zampa a 500 mg/kg mentre l'inibizione mostrata dal diclofenac, farmaco antinfiammatorio di confronto, era del 57,5% (18).

### Ribes nigrum (ribes nero)

Il *Ribes nigrum* (RN) è un arbusto legnoso originario dell'Europa centrale e orientale. Il suo frutto, il ribes nero, è tradizionalmente utilizzato per la cura delle malattie reumatiche. Contiene concentrazioni significative di vitamina C e alcuni polifenoli, principalmente antociani. Come visto in altri estratti, le attività sinergiche sono fondamentali negli estratti naturali, ma nel ribes nero i composti più notevoli sono le prodelfinidine. Rutinosidi e glucosidi di delfinidina sono i principali composti nell'estratto di ribes nero, ma sono stati trovati anche altri composti, come miricetina e quercentina glucosidi, a concentrazioni inferiori (19). Considerando la presenza di questi composti, non sorprende che diversi studi abbiano riscontrato attività antinfiammatorie e antiossidanti nel ribes nero.

L'estratto di ribes nero ottenuto da ribes nero liofilizzato ad una concentrazione di 1 mg/mL applicato al supernatante della coltura cellulare, riduce l'espressione dei mediatori dell'infiammazione attraverso l'azione delle cellule interstiziali e dei macrofagi stimolati con lipopolisaccaridi (20). Un altro studio che ha utilizzato anche i macrofagi RAW264.7 stimolati con LPS ha mostrato una riduzione dei livelli di mRNA di TNF-, IL-1 e iNOS quando l'estratto di ribes nero è stato aggiunto a una concentrazione di 0,2 mg/mL al surnatante in coltura (21). Ulteriori studi con un mix di frutti di bosco (mirtilli, more e ribes nero) supportano questi risultati, utilizzando concentrazioni inferiori comprese tra 10 e 20 g/mL in colture cellulari e ottenendo livelli inferiori di RNA messaggero di IL-1 (22).

L'estratto di ribes nero arricchito con proantociani ha soppresso la secrezione di IL-4 e IL-13 dalle cellule epiteliali alveolari in uno studio condotto con concentrazioni di 0,5-10 mg/ml di estratto polifenolico totale di ribes nero. Concentrazioni da 5 g/mL a 25 g/mL di estratto di ribes nero e cianidina-3-O-glucoside sul surnatante sono state utilizzate con macrofagi derivati da monociti (U937), mostrando una maggiore vitalità cellulare contro la nicotina e livelli più bassi di IL-6 secrezione quando l'infiammazione è stata indotta attraverso i lipopolisaccaridi (23,24).

Sono stati inoltre eseguiti studi sugli animali, ottenendo risultati antinfiammatori dovuti ad una deplezione del contenuto di TNF-, IL-1, IL-6 e IL-10 su ratti Wistar pretrattati con una somministrazione intraperitoneale di proantocianidine da foglie di *Ribes nigrum* a concentrazioni di 10 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg e 100 mg/kg (25).

## Conclusioni

Le sindromi allergiche, in particolare delle vie aeree superiori, sono una patologia in continuo aumento. La sintomatologia con lacrimazione, rinorrea e a volte dispnea può risultare insopportabile da parte dei pazienti e condizionare fortemente la qualità della vita.

Accanto alle norme di prevenzione e ai trattamenti farmacologici, sono oggi disponibili numerosi estratti vegetali che possiedono proprietà antiallergiche ed antinfiammatorie. Tra questi la *Perilla frutescens* (L.) Britton, *Piper nigrum* L., *Capparis spinosa* L. *Ribes nigrum* (ribes nero) sono state ampiamente studiate con studi prevalentemente in vitro ma anche in vivo su animali. I risultati hanno mostrato che questi prodotti possono avere un ruolo importante nel trattamento delle malattie allergiche.

## Bibliografia

1. <https://www.epicentro.iss.it/allergie/epidemiologia>
2. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1139-1150.e4.
3. Oh HA, Park CS, Ahn HJ, Park YS, Kim HM. Effect of *Perilla frutescens* var. *acuta* Kudo and rosmarinic acid on allergic inflammatory reactions. *Exp Biol Med* 2011;236:99-106.
4. Kamei R, Fujimura T, Matsuda M, Kakahara K, Hirakawa N, Baba K, Ono K, Arakawa K, Kawamoto S. A flavanone derivative from the Asian medicinal herb (*Perilla frutescens*) potently suppresses IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483:674-679.
5. Shin TY, Kim SH, Kim SH, Kim YK, Park HJ, Chae BS, Jung HJ, Kim HM. Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by *Perilla frutescens*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2000;22:489-500.
6. Jeon IH, Kim HS, Kang HJ, Lee HS, Jeong SI, Kim SJ, Jang SI. Anti-inflammatory and antipruritic effects of luteolin from *Perilla* (*P. frutescens* L.) leaves. *Molecules* 2014;19:6941-6951.
7. Asada M, Fukumori Y, Inoue M, Nakagomi K, Sugie M, Fujita Y. Glycoprotein derived from the hot water extract of mint plant *Perilla frutescens* Britton. *J Agric Food Chem* 1999;47:468-472.
8. Chen CY, Leu YL, Fang Y, Lin CF, Kuo LM, Sung WC. Anti-inflammatory effects of *Perilla frutescens* in activated human neutrophils through two independent pathways: Src family kinases and calcium. *Sci Rep* 2015;5:18204.
9. Takano H, Osakabe N, Sanbongi C, Yanagisawa R, Inoue KI, Yasuda A,

- Natsume M, Baba S, Ichiishi EI, Yoshikawa T. Extract of *Perilla frutescens* enriched for rosmarinic acid a polyphenolic phytochemical inhibits seasonal allergic rhinoconjunctivitis in humans. *Exp Biol Med* 2004;229:247-254.
10. Tlili N, Khaldi A, Triki S, Munné-Bosch S. Phenolic compounds and vitamin antioxidants of caper (*Capparis spinosa*). *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65:260-265.
  11. Zhou H, Jian R, Kang J, et al. Anti-inflammatory effects of caper (*Capparis spinosa* L.) fruit aqueous extract and the isolation of main phytochemicals. *J Agric Food Chem* 2010;58:12717-12721.
  12. Arena A, Bisignano G, Pavone B, et al. Antiviral and immunomodulatory effect of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *Phytother Res* 2008;22:313-317.
  13. Aichour R, Charef N, Baghiani A, Arrar L. Immunomodulatory effects of Algerian caper. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8:51-54.
  14. Nahak G, Sahu RK. Phytochemical evaluation and antioxidant activity of *Piper cubeba* and *Piper nigrum*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2011; 1:153-157.
  15. Gulcin I. The antioxidant and radical scavenging activities of black pepper (*Piper nigrum*) seeds. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2005;56:491-499.
  16. Shanmugapriya K, Saravana PS, Payal H, Mohammed SP, Williams B. Antioxidant potential of pepper (*Piper Nigrum* Linn.) leaves and its antimicrobial potential against some pathogenic microbes. *Indian Journal of Natural Product Research* 2012;3:570-577.
  17. Tasleem F, Azhar I, Ali SN, Perveen S, Mahmood ZA. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2014;7S1:S461-S8.
  18. Jeena K, Liju VB, Umadevi NP, Kuttan R. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive properties of black pepper essential oil (*Piper nigrum* Linn). *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2014;17(1):1-12.
  19. Lu Y, Yeap Foo L. Polyphenolic constituents of blackcurrant seed residue. *Food Chem* 2003;80:71-76.
  20. Olejnik A, Kowalska K, Olkowicz M, Juzwa W, Dembczyński R, Schmidt, M. A Gastrointestinally Digested *Ribes nigrum* L. Fruit Extract Inhibits Inflammatory Response in a Co-culture Model of Intestinal Caco-2 Cells and RAW264.7 Macrophages. *J Agric Food Chem* 2016;64:7710-7721.
  21. Huebbe P, Giller K, de Pascual-Teresa S, Arkenau A, Adolphi B, Portius S, Arkenau C, Rimbach G. Effects of blackcurrant-based juice on atherosclerosis-related biomarkers in cultured macrophages and in human subjects after consumption of a high-energy meal. *Br J Nutr* 2011;108:234-244.
  22. Lee S, Kim B, Yang Y, Pham T, Park Y, Manatou J, Koo S, Chun O, Lee J. Berry anthocyanins suppress the expression and secretion of proinflammatory mediators in macrophages by inhibiting nuclear translocation of NF- $\kappa$ B independent of NRF2-mediated mechanism. *J Nutr Biochem* 2014;25:404-411.
  23. Hurst S, McGhie T, Cooney J, Jensen D, Gould E, Lyall K, Hurst R. Blackcurrant proanthocyanidins augment IFN- $\gamma$ -induced suppression of IL-4 stimulated CCL26 secretion in alveolar epithelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:S159-S170.
  24. Desjardins J, Tanabe S, Bergeron C, Gafner S, Grenier D. Anthocyanin-Rich Black Currant Extract and Cyanidin-3-O-Glucoside Have Cytoprotective and Anti-Inflammatory Properties. *J Med Food* 2012;15:1045-1050.
  25. Garbacki N, Tits M, Angenot L, Damas J. Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. *BMC Pharmacol* 2004;4:25.

# Inquinamento ambientale e malattie cardiovascolari

Giovambattista Desideri

Professore Ordinario in Medicina Interna – Università dell’Aquila – Dipartimento MeSVA

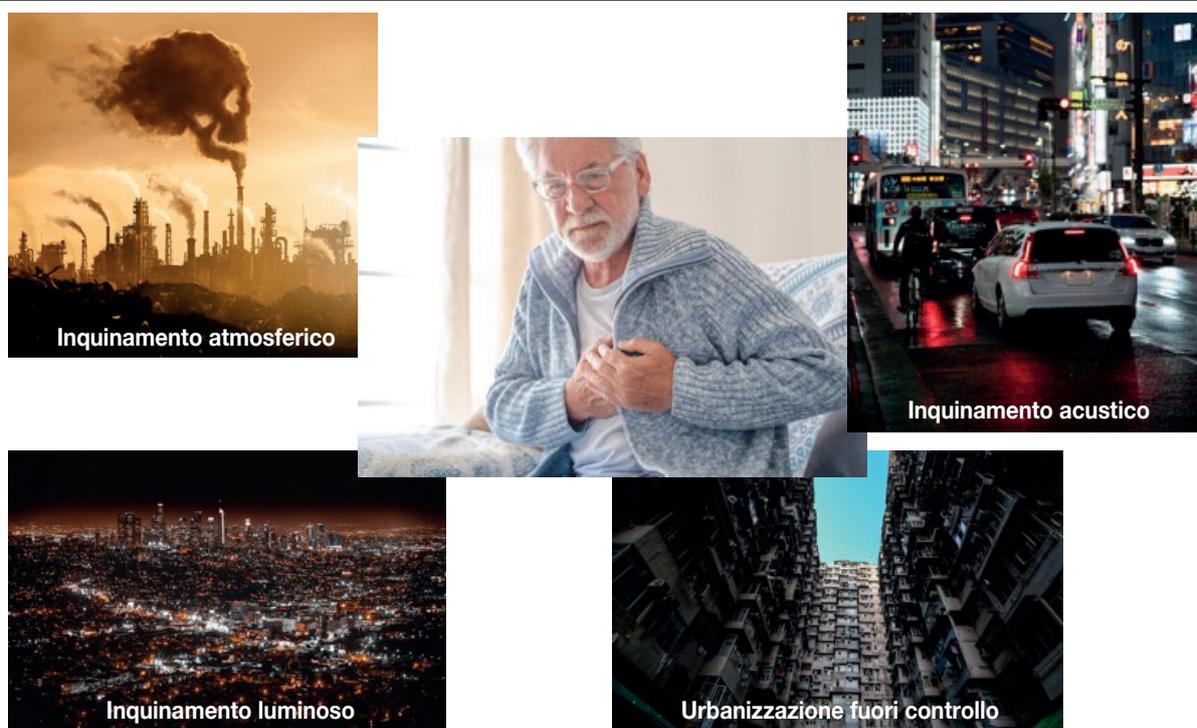
Le malattie non comunicabili sono attualmente responsabili di circa il 70% dei decessi nel mondo con una previsione di incremento di circa il 10% nel 2030 (1). Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di decessi dovuti a malattie non comunicabili, soprattutto nei paesi a basso reddito (2-4). I principali fattori di rischio per le malattie non comunicabili sono di derivazione ambientale con una diretta responsabilità dell’inquinamento ambientale su oltre il 25% dei casi di cardiopatia ischemica (5). Nonostante la crescente mole di evidenze suggestive di un importante impatto dell’inquinamento atmosferico, acustico e luminoso sulle malattie cardiovascolari (Fig. 1), l’attenzione nei confronti di queste problematiche è ancora oggi inspiegabilmente modesta.

L’impatto negativo sulla nostra salute da parte **dell’inquinamen-**

**to atmosferico** è noto da tempo, ma la problematica si è progressivamente amplificata nel corso degli ultimi decenni in ragione dei fenomeni di industrializzazione e di urbanizzazione e della crescente produzione di inquinanti derivati dalla attività umana, soprattutto generati dai fenomeni di combustione (6,7). Le attività industriali, tra cui la produzione di energia, il traffico stradale e la combustione domestica, sono state identificate tra le più importanti fonti di emissione di un’ampia gamma di inquinanti. L’Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il 91% della popolazione mondiale risieda in luoghi in cui i livelli medi annuali di inquinamento atmosferico superano il limite di riferimento di 10 µg per millimetro cubo.

L’inquinamento atmosferico è il risultato di complesse reazioni chimiche di diversi componenti, generati da diverse fonti di emis-

Figura 1. Principali determinanti ambientali del rischio di malattie cardiovascolari.

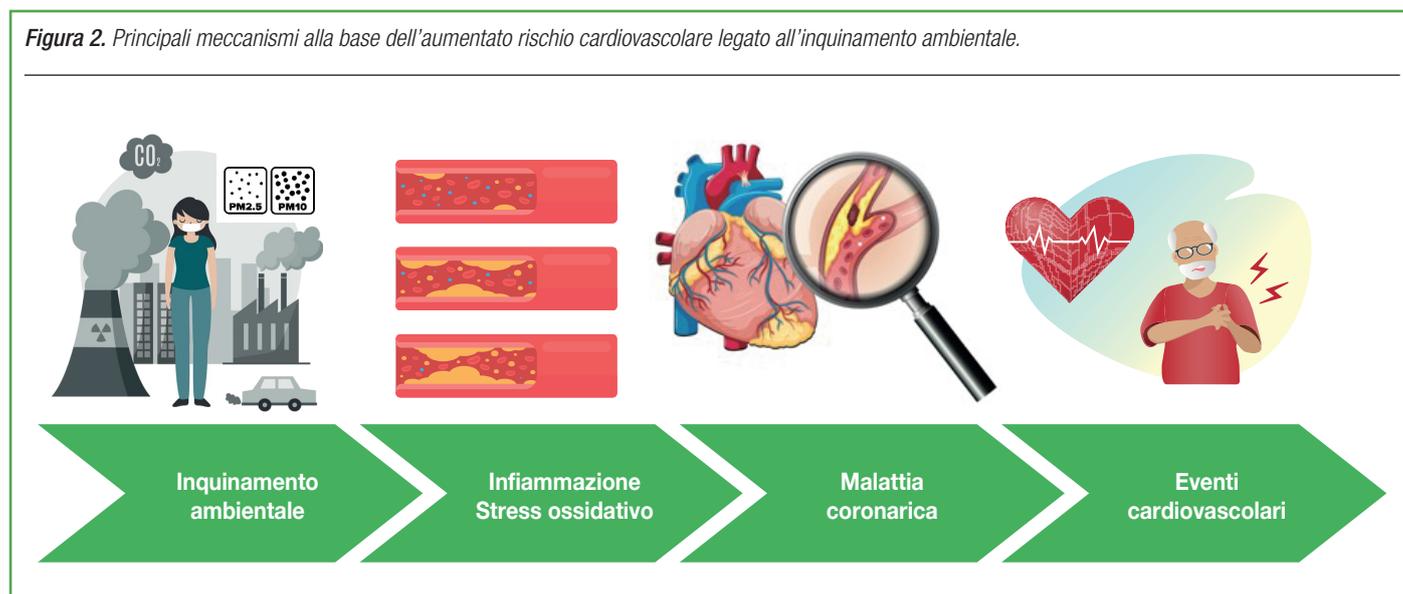


sione, le cui potenzialità lesive sono legate non solo alle loro dimensioni ma anche alla loro reattività di superficie che ne condiziona la capacità di veicolare contaminanti tossici, come i metalli di transizione, o pirogeni di derivazione batterica o funginea (8). Circa il 90% degli inquinanti atmosferici urbani sono rappresentati da composti gassosi quali ozono, composti organici volatili, monossido di carbonio, biossido di zolfo e nitriti (6). Particolarmente rilevante è l'impatto sulla nostra salute della frazione di particolato (PM) dell'inquinamento atmosferico, che viene classificato in base al diametro aerodinamico delle polveri sottili che lo compongono. Le particelle  $PM_{10}$  (diametro inferiore a  $10\ \mu\text{m}$ ) possono essere inalate e penetrare nel tratto superiore dell'apparato respiratorio, dal naso alla laringe, mentre le particelle  $PM_{2.5}$  (diametro inferiore a  $2.5\ \mu\text{m}$ ) possono raggiungere i bronchi. Le polveri ultrafini ( $PM_{0.1}$ , diametro inferiore a  $0.1\ \mu\text{m}$ ) possono raggiungere gli alveoli e spingersi ancora più in profondità nell'organismo. I prodotti di combustione che contengono particelle ultrafini presentano la maggiore tossicità per l'apparato cardiovascolare in ragione della loro elevata numerosità per unità di volume, della loro reattività di superficie (ad esempio esercitano un importante effetto pro-ossidante), e del loro elevato rapporto superficie/massa che, unitamente alla loro solubilità, ne facilita la penetrazione alveolare, la diffusione in circolo ed il danneggiamento di diversi organi bersaglio (6). È importante sottolineare che il grado di inquinamento atmosferico viene influenzato notevolmente dai cambiamenti climatici in quanto gli

inquinanti ambientali particolarmente reattivi vengono generati in corso di esposizione al caldo e alle radiazioni ultraviolette (9). Peraltro, questi inquinanti atmosferici possono contribuire al riscaldamento globale che a sua volta impatta sfavorevolmente sulla salute cardiovascolare (10).

Aumentati livelli di inquinanti atmosferici, soprattutto  $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ , sono associati ad un aumento del rischio di sviluppare sindrome coronarica acuta, cardiopatia ischemica cronica, arteriopatia periferica, scompenso cardiaco e aritmie (6). Numerose evidenze epidemiologiche hanno dimostrato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali in associazione con l'inquinamento atmosferico. È interessante notare come i pazienti con malattia coronarica preesistente presentino un rischio particolarmente elevato, rispetto ai soggetti sani, di sviluppare una sindrome coronarica acuta dopo una esposizione per periodi di tempo limitati a  $PM_{2.5}$ . Questi dati suggeriscono che la cinetica di esposizione possa rappresentare un determinante particolarmente rilevante dell'effetto lesivo del  $PM_{2.5}$  sull'apparato cardiovascolare (6). L'esposizione cronica a  $PM_{2.5}$ , peraltro, condiziona anche una prognosi peggiore dopo una sindrome coronarica acuta. Invero, la gran parte delle evidenze attualmente disponibili di una associazione tra inquinanti atmosferici e malattia coronarica derivano da studi che hanno analizzato gli effetti dell'esposizione acuta, mentre i dati sull'impatto dell'esposizione protratta agli inquinanti atmosferici sul rischio di eventi coronarici sono meno robusti (11). In linea generale,

**Figura 2.** Principali meccanismi alla base dell'aumentato rischio cardiovascolare legato all'inquinamento ambientale.



i dati attualmente disponibili suggeriscono che l'esposizione a  $PM_{2.5}$  sia per brevi periodi che per più lunghi intervalli temporali, possa comportare un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Questi effetti lesivi appaiono mediati nel caso della esposizione cronica dalla stimolazione della progressione della placca aterosclerotica e nel caso dell'esposizione acuta dall'innescarsi dei meccanismi sottesi alla rottura della placca aterosclerotica (12) (Fig. 2). L'esposizione al  $PM_{2.5}$  è in grado di generare radicali liberi che possono indurre danno mitocondriale nei macrofagi, ossidazione delle lipoproteine circolanti e apoptosi delle cellule schiumose portando, quindi, alla crescita del core lipidico necrotico nelle placche aterosclerotiche. Inoltre, l'esposizione al  $PM_{2.5}$  può favorire l'immissione in circolo di monociti da parte del midollo osseo e la loro attivazione e migrazione verso le placche aterosclerotiche, fenomeni favoriti dalla concomitante attivazione dell'endotelio vascolare in senso pro-aterogeno (6). Questo stato di flogosi vascolare determina una maggiore suscettibilità alla destabilizzazione delle placche aterosclerotiche e/o al verificarsi di eventi trombotici, con conseguente incremento del rischio di eventi coronarici acuti. È interessante notare come la curva dose-risposta al  $PM_{2.5}$  mostri una relazione non lineare, con una forte associazione a basse concentrazioni ed un appiattimento della curva per livelli più elevati, senza evidenza di una soglia di concentrazione al di sotto della quale l'esposizione può essere considerata innocua (13,14). Invero, anche l'esposizione a concentrazioni di  $PM_{2.5}$  inferiori alla soglia fissata a livello Europeo di  $25 \text{ mg/m}^3$ , è associata ad una maggiore vulnerabilità della placca aterosclerotica, ad indicare che tale soglia è probabilmente troppo alta per proteggere la popolazione dal rischio di problematiche cardiovascolari acute e croniche connesse all'inquinamento atmosferico (15,16).

**L'inquinamento acustico** può sinergizzare gli effetti dell'inquinamento atmosferico nel condizionare un aumento del rischio di aterosclerosi e malattie cardiovascolari. L'inquinamento acustico rappresenta un crescente problema di sanità pubblica in ragione del continuo incremento del traffico veicolare (6). Il rumore legato al traffico della strada è il principale determinante delle problematiche di salute connesse al rumore. I dati della comunità europea del 2019, infatti, dimostrano che il 20% della popolazione è esposta ad un rumore da traffico che eccede il limite di 55 decibel raccomandato dalle linee guida europee (6). Questo dato è di particolare interesse se si considera che a partire da un livello di esposizione cronica al rumore di 53 decibel, per ogni aumento dell'intensità del rumore di 10 decibel si osserva un incremento del rischio di cardiopatia ischemica

del 10% (rischio relativo pari a 1.05 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.01 e 1.15) (17). Alcune evidenze, invero non molto robuste, suggeriscono che anche il rumore generato dal traffico aereo e su rotaia possa condizionare un aumentato rischio di infarto miocardico (18-20). I meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra inquinamento acustico e malattie cardiovascolari sono soprattutto sostenuti da una reazione di risposta allo stress che coinvolge l'ipotalamo, il sistema limbico ed il sistema nervoso autonomo e che porta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso simpatico, con aumentata produzione di ormoni dello stress, cortisolo e catecolamine, e conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (6). Nel tempo questi meccanismi favoriscono lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare, ad esempio obesità, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete mellito, e l'attivazione dei meccanismi infiammatori e coagulanti favorendo, quindi, la comparsa di eventi coronarici, ictus, turbe del ritmo e scompenso cardiaco (6). Inoltre, numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato una associazione tra l'inquinamento acustico legato ai trasporti, soprattutto al traffico della strada, e diversi fattori di rischio cardiovascolare (6). Tra questi meritano una particolare menzione i disturbi del sonno il cui impatto sulla salute cardiovascolare è supportato da molteplici evidenze (21,22). Ancora, gli effetti negativi del rumore del traffico sono molto più significativi durante la notte, probabilmente a causa di interruzioni del ciclo sonno-veglia, privazione del sonno e/o frammentazione e perturbazione dei periodi di tempo critici per il pieno recupero psicofisico. Alcune evidenze suggeriscono, inoltre, una associazione tra l'inquinamento acustico legato al traffico veicolare e gli stili di vita poco salutari, quali una riduzione dell'attività fisica ed una maggiore dedizione all'uso di alcolici e al fumo di tabacco (23-25), ed un aumentato rischio di depressione (18,26,27).

**L'inquinamento luminoso** rappresenta una tematica di crescente interesse nel contesto dei potenziali determinanti delle malattie non comunicabili in ragione dei suoi effetti importanti sulla secrezione di melatonina, con conseguente alterazione del ritmo circadiano e del ciclo sonno-veglia (6). Le immagini da satellite dimostrano, infatti, che oltre l'80% della popolazione mondiale e la quasi totalità dei cittadini americani ed europei sono esposti ad un inquinamento luminoso generato dalle attività umane. L'inquinamento luminoso ha effetti enormi sulla biodiversità di insetti ed animali e sulla loro riproduzione in ragione delle sue influenze sul ritmo circadiano (28). Nell'uomo la disregolazione di alcuni geni circadiano-dipendenti rappresenta

un importante determinante delle malattie non trasmissibili in ragione del controllo circadiano di alcuni meccanismi infiammatori e metabolici (29,30). Mutazioni e variazioni dell'espressione di geni circadiani possono, infatti, contribuire allo sviluppo di obesità ed iperglicemia, come suggerito dalla diversa occorrenza di problematiche metaboliche in relazione al diverso **cronotipo**, ossia alla diversa tendenza ad esser maggiormente attivi in un particolare periodo della giornata (6). Le evidenze suggestive di un impatto sfavorevole dell'inquinamento luminoso sulle malattie cardiovascolari sono meno robuste rispetto a quelle sull'inquinamento atmosferico ma comunque tali da meritare attenzione. Nei soggetti anziani, ad esempio, l'aumento della luminosità ambientale nel corso delle ore notturne si associa ad un aumento della pressione arteriosa, mentre l'esposizione alla luce artificiale nel corso della notte è associata ad un aumento rischio di malattia coronarica e di mortalità (6).

È interessante notare come esista un **effetto additivo tra inquinamento luminoso ed inquinamento atmosferico** sul rischio di morte per cause cardiovascolari, sostanzialmente analogo alla cooperazione tra i fattori di rischio tradizionali nel determinismo degli eventi cardiovascolari (6). Il naturale derivato di queste sinergie è rappresentato dalla necessità di considerare globalmente i diversi fattori che possono influenzare lo stato di salute del singolo individuo. In questo contesto si è delineato nel corso degli ultimi anni il concetto di **esposoma**, introdotto per la prima volta da Wild nel 2005 (31), per indicare la totalità delle esposizioni ambientali a cui un individuo è esposto a partire dal concepimento, perché è innegabile che il contesto in cui un individuo si sviluppa abbia conseguenze rilevanti sulla sua salute a prescindere dal background genetico. Il concetto di esposoma definisce le esposizioni ambientali in tre macro-domini: ambiente esterno generale, che include fattori come clima e urbanizzazione; ambiente esterno specifico, come dieta o abitudine al fumo; ambiente interno, come meccanismi ormonali, infiammatori e molecolari. Il concetto di esposoma ha rappresentato uno stimolo nella comunità scientifica per iniziare a valutare in modo sistematico non solo le esposizioni a domini individuali, ma anche l'impatto del dominio "ambiente esterno" come importante determinante delle malattie non comunicabili che opera in sinergia con i fattori individuali.

Alla luce di quanto sopra esposto, appare evidente l'opportunità di definire ed applicare strategie sia di popolazione che individuali, che siano efficaci nel **mitigare gli effetti lesivi dell'inquinamento ambientale sul nostro stato di salute**. Considerando l'enorme impatto del traffico automobilistico con vetture a combustibili fossili in termini di inquinamento at-

mosferico ed acustico, è lecito ipotizzare che una transizione verso i veicoli a motore elettrico possa avere ricadute favorevoli su questa importante forma di inquinamento. La realizzazione di barriere antirumore nelle zone a maggiore densità abitativa e in prossimità di aree sensibili, come scuole ed ospedali, e l'applicazione di manti stradali a maggior assorbimento acustico rappresentano ulteriori ambiti di intervento. Non meno rilevante appare lo sviluppo di una maggiore sensibilità ambientale da parte di tutte le filiere di produzione industriale che possono generare in varia misura inquinanti ambientali. Tra gli interventi individuali per mitigare l'esposizione personale va considerato l'uso di purificatori d'aria domestici e/o di maschere facciali, e l'adozione di misure comportamentali per ridurre le esposizioni passive a rumori ed illuminazione eccessiva. Purtroppo, ad oggi la pressoché totalità degli interventi sanitari sono di ordine terapeutico, e la modesta quota di impegno di spesa per interventi preventivi è dedicata ad azioni sul singolo più che su pianificazioni di ampio respiro che possano consentire una consistente riduzione dell'impatto sulla salute individuale dei "fattori inquinanti" continuamente immessi in un ambiente sempre più sfruttato e sempre meno tutelato.

## Bibliografia

1. Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. *Bull World Health Organ* 2011;89:478–486.
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases: Mortality. [https://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/en/](https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/) (13 October 2021, date last accessed).
3. Bygbjerg IC. Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 2012;337:1499–1501.
4. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236\\_eng.pdf;jsessionid=71BCE-A94B3F85737AB42F3C84216E54A?](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=71BCE-A94B3F85737AB42F3C84216E54A?) (13 October 2021, date last accessed).
5. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018;391:462–512.
6. Münzel T, Hahad O, Sørensen M, et al. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review. *Cardiovas Res* 2022;118:2880–2902.
7. Smith KR, Jerrett M, Anderson HR, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: health implications of short-lived greenhouse pollutants. *Lancet* 2009;374:2091–2103.

8. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2054–2070.
9. Poschl U, Shiraiwa M. Multiphase chemistry at the atmosphere-biosphere interface influencing climate and public health in the anthropocene. *Chem Rev* 2015;115: 4440–4475.
10. Liu S, Jorgensen JT, Ljungman P, et al. Longterm exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: the ELAPSE project. *Environ Int* 2021;146:106267.
11. Alexeeff SE, Liao NS, Liu X, et al. Long-term PM<sub>2.5</sub> exposure and risks of ischemic heart disease and stroke events: review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e016890.
12. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis: insights into dose, time, and mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:628–637.
13. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the Heart. *N Engl J Med* 2021; 385:1881–1892.
14. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(38):9592–9597.
15. Münzel T, Sørensen M, Daiber A. Transportation noise pollution and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(9):619–636.
16. Saucy A, Schäffer B, Tangermann L, et al. Does night-time aircraft noise trigger mortality? A case-crossover study on 24 886 cardiovascular deaths. *Eur Heart J* 2021;42(8):835–843.
17. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, et al. WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: a summary. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:379.
18. Seidler A, Hegewald J, Seidler AL, et al. Association between aircraft, road and railway traffic noise and depression in a large case-control study based on secondary data. *Environ Res* 2017;152:263–271.
19. Heritier H, Vienneau D, Foraster M, et al. SNC study group. Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study from Switzerland. *Eur J Epidemiol* 2017;32:307–315.
20. Yankoty LI, Gamache P, Plante C, et al. Long horizontal line term residential exposure to environmental/transportation noise and the incidence of myocardial infarction. *Int J Hyg Environ Health* 2021;232:113666.
21. Basner M, Babisch W, Davis A, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet* 2014;383:1325–1332.
22. Schmidt FP, Basner M, Kroger G, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J* 2013;34:3508–3514a.
23. Foraster M, Eze IC, Vienneau D, et al. Long-term transportation noise annoyance is associated with subsequent lower levels of physical activity. *Environ Int* 2016;91:341–349.
24. Roswall N, Ammitzbøll G, Christensen JS, et al. Residential exposure to traffic noise and leisure-time sports—a population-based study. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:1006–1013.
25. Roswall N, Christensen JS, Bidstrup PE, et al. Associations between residential traffic noise exposure and smoking habits and alcohol consumption—a population-based study. *Environ Pollut* 2018;236:983–991.
26. Beutel ME, Brahler E, Ernst M, et al. Noise annoyance predicts symptoms of depression, anxiety and sleep disturbance 5 years later. Findings from the Gutenberg Health Study. *Eur J Public Health* 2020;30:516–521.
27. Orban E, McDonald K, Sutcliffe R, et al. Residential road traffic noise and high depressive symptoms after five years of follow-up: results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2016;124:578–585.
28. Chepesiuk R. Missing the dark: health effects of light pollution. *Environ Health Perspect* 2009;117:A20–A27.
29. Crnko S, Du Pre BC, Sluijter JPG, et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16:437–447.
30. Marcheava B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466:627–631.
31. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2005;14(8): 1847–1850.

## Editoriale

# Efficacia, sicurezza e neutralità: le ragioni della scelta della contraccezione orale con estradiolo e nomegestrolo acetato nella donna under 25

Giovanni Grandi

*Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

## Introduzione

Quali sono i drivers che guidano le nostre pazienti a scegliere un metodo contraccettivo piuttosto che un altro nella nostra pratica clinica?

La ragazza giovane che si avvicina alla contraccezione orale, magari in prima prescrizione, desidera in ordine di importanza:

- **l'efficacia:** un metodo efficace che eviti il più possibile le gravidanze indesiderate;
- **la sicurezza:** un metodo privo di effetti collaterali dai più lievi ai più importanti, magari con degli effetti benefici extra-contraccettivi;
- **la neutralità:** un metodo neutrale sul suo corpo, sull'umore, sulla sua qualità di vita generale e sessuale.

Negli ultimi anni tanti studi clinici hanno dimostrato in maniera chiara ed inconfutabile che le pillole contenenti estradiolo naturale (E2), in particolare nella sua associazione monofasica con nomegestrolo acetato (NOMAc), siano i contraccettivi orali che combinano meglio tutte queste caratteristiche, e siano la scelta più giusta e vincente in questo particolare gruppo di nostre pazienti, quelle sotto ai 25 anni di età. Questo tema si è reso evidente anche con la recente pubblicazione di un'ennesima subanalisi dello studio PRO-E2 in tale fascia di popolazione [1].

In questo breve Editoriale vi presenteremo alcuni dati su efficacia, sicurezza e neutralità a supporto di questa affermazione.

## Efficacia

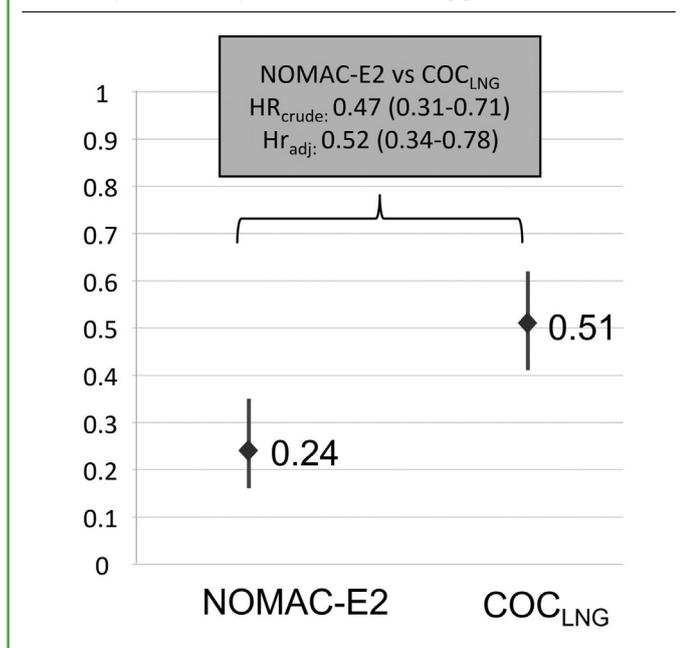
La pillola contenente E2 e NOMAc si è dimostrata una delle pillole più efficaci in dati real-life nel panorama dei contraccettivi combinati presenti oggi sul mercato. Questo dipende dal regime di somministrazione (24+4 vs. 21+7) e dall'utilizzo del progestinico con la più lunga emivita fra i diversi progestinici usati in contraccezione ormonale (il NOMAc): l'emivita stimata media di NOMAc è di 50 ore, con picchi anche di 80 ore. Questo permette una finestra di dimenticanza molto più ampia

delle tradizionali 24 ore (la tradizionale somministrazione giornaliera). Ciò è chiaramente dimostrato dagli studi prospettici di vita reale delle pillole in questione recentemente condotti, dove le dimenticanze sono all'ordine del giorno come nelle nostre pazienti (sono studi post-marketing nella vita reale).

Gli studi prospettici condotti sull'argomento dimostrano in generale che le pillole con E2 sono significativamente più efficaci nell'evitare gravidanze indesiderate delle pillole contenenti etinil-estradiolo (EE) / levonorgestrel (LNG). Nello Studio "The Prospective Controlled Cohort Study on the Safety of a Monophasic Oral Contraceptive containing Nomegestrol Acetate (2.5 mg) and 17 $\beta$ -estradiol (1.5 mg) - PRO-E2", l'hazard ratio (HR) aggiustato è di 0.45 (95% CI: 0.34-0.60) [2], nello studio "The International Active Surveillance Study Safety of Contraceptives: Role of Estrogens", l'HR aggiustato è di 0.50 (95% CI: 0.30-0.80) [3], e ciò è soprattutto vero nelle ragazze più giovani e con una più bassa scolarità che sono anche le più fertili e per questo a rischio di gravidanza indesiderata. Ciò, in parole povere, vuol dire che queste pillole evitano circa la metà in più delle gravidanze indesiderate, e quindi un sostanziale possibile numero di aborti volontari vengono potenzialmente prevenuti.

Recentemente una sotto-analisi del PRO-E2, portata avanti proprio in un sottogruppo di donne sotto ai 25 anni di età, ha confermato definitivamente questo importante dato. Complessivamente, sono state seguite 12.829 utilizzatrici di E2-NOMAc e 17.095 utilizzatrici di pillola a base di EE-LNG sotto ai 25 anni. Il rischio di gravidanza indesiderata era significativamente inferiore nelle utilizzatrici di E2-NOMAc [eventi confermati: solo 30 nelle utilizzatrici E2-NOMAc (Pearl Index PI 0.24; 95% CI: 0.16-0.35) vs. 94 nelle utilizzatrici di EE-LNG (PI 0.51; 95% CI: 0.41-0.62) (Figura 1). L'HR crudo per gravidanza indesiderata confrontando E2-NOMAc con EE-LNG era di 0.47 (95% CI: 0.31-0.71), e l'HR aggiustato era di 0.52 (CI 95%: 0.34-0.78) [1]. Quindi ancora una volta viene chiaramente confermato che le pillole a base di E2-NOMAc sono fra le più efficaci nelle donne giovani, quelle realmente più a rischio di gravidanza indesiderata. Possiamo quindi potenzialmente evitare con l'utilizzo di questa pillola molti aborti volontari: si tenga presente infatti

**Figura 1.** Pearl Index nelle pazienti under 25 della pillola con E2-NOMAc e di quella con EE/LNG. Sono presentati anche gli Hazard Ratio (HR) significativamente diversi crudi e aggiustati (per età, BMI, parità, stato di starter ed educazione) di confronto (Modificata da referenza [1]).



che circa la metà delle gravidanze indesiderate finisce in aborto volontario nel mondo occidentale.

## Sicurezza

L'effetto collaterale che ancora ci spaventa di più per le nostre pazienti, soprattutto giovani ed alla prima prescrizione di pillola, è la trombosi venosa profonda (VTE) durante i primi mesi di assunzione del contraccettivo.

I dati più recenti riguardo a questo tema sono derivati dal PRO-E2 che ha seguito 91.313 donne ben suddivise nei due gruppi di trattamento [44.559 che utilizzavano E2-NOMAc e 46.754 che utilizzavano EE-LNG], seguite per un follow-up medio di 1.6 anni (come se circa 145.000 donne fossero state seguite per un anno) [4]. Questo studio ha osservato una chiara tendenza al calo del 40% [HR aggiustato: 0.59 (95% CI: 0.25-1.35)] del rischio di VTE nelle utilizzatrici di pillole a base di E2-NOMAc rispetto alla pillola con EE-LNG, che diventa significativo se si considera il confronto con le pillole contenenti 20 µg EE e LNG (riduzione del rischio di quasi il 70%, HR di 0.31, 95% CI 0.13-0.75).

In questo studio ci sono state solo 46 VTE confermate: 12 VTE nelle utilizzatrici di E2-NOMAc (2.5 casi su 10.000 donne che assumono la pillola per un anno) e 20 VTE nel gruppo di utilizzatrici di EE/LNG (3.7 casi su 10.000 donne che assumono la pillola per un anno) (comunque un numero bassissimo e molto rassicurante).

Un altro sintomo molto diffuso in questa fascia di popolazione è il dolore mestruale, sia esso primario o secondario ad altre patologie (come endometriosi, adenomiosi etc.): si pensa che questa patologia colpisca fino all'80% delle donne in tale fascia d'età, diventando davvero invalidante in circa 1 caso su 4 [5]. La pillola con E2-NOMAc sembra avere un ottimo effetto anche su questa patologia e si è dimostrata parimenti efficace alla pillola contenente EE e clormadinone acetato (CMA), che viene considerata il gold standard nel trattamento di questa patologia [6], probabilmente a causa dell'attività glucocorticoide di questo specifico progestinico. Tale associazione con E2 e NOMAc si è dimostrata molto efficace anche nel trattamento della dismenorrea secondaria ad endometriosi [7], con un'efficacia assolutamente sovrapponibile a progestinici come il dienogest (DNG) 2 mg che è on-label per il trattamento di tale patologia [8].

## Neutralità

La contraccezione ormonale ha rappresentato una grande conquista per la donna moderna perché ha reso il sesso sicuro dalla possibile gravidanza indesiderata ed ha permesso alla donna di esprimere liberamente la sua sessualità.

Limite di alcuni contraccettivi ormonali, soprattutto se combinati estrogeno-progestinici, è di portare ad un calo della libido, soprattutto nel lungo periodo. Il calo della sessualità in corso di contraccettivi ormonali combinati è un capitolo complesso perché è dipendente da molteplici fattori che riguardano non solo l'esatta composizione steroidea del preparato. Ad esempio potrebbero essere influenti anche gli aspetti relazionali della coppia, l'ambiente vaginale (flora e lubrificazione vaginale), una possibile alterazione della vascolarizzazione dell'organo del piacere, la clitoride, o ad esempio la contemporanea presenza di cause di dolore pelvico e dispareunia (ad esempio endometriosi profonda e/o ovarica, sindrome aderenziale etc.).

Se andiamo invece a considerare esclusivamente la composizione della pillola che abbiamo prescritto, i fattori che potranno

no influire sulla qualità della vita sessuale della nostra paziente saranno:

- l'estrogeno: presenza/assenza di importanti metaboliti estrogenici, quali estrone (E1) ed estriolo (E3);
- il progestinico: bisogna alzare di poco le Sexual Hormone Binding Globulin (SHBG) per non legare troppi androgeni circolanti che sono fondamentali nella sessualità della donna (e dell'uomo).

L'EE ha il grande problema che non rispetta fino in fondo la biologia della donna perché rimane in circolo fino a che non viene completamente eliminato, non andando incontro ad alcun processo metabolico: l'organismo non lo riconosce come steroide fisiologico e non lo riesce a metabolizzare ad altri steroidi. Discorso molto differente si può fare per l'E2 che viene invece catabolizzato nel fegato a molecole fisiologiche ad azione estrogenica come l'estrone (E1) e l'estriolo (E3), che saranno percepiti anch'essi come estrogeni ed usati come tali dall'organismo, ovvero da tutti gli organi sensibili agli estrogeni, in primo luogo dal cervello e ciò ha di sicuro un ruolo nella sessualità.

Per alzare al minimo le SHBG con una pillola combinata le opzioni sono due:

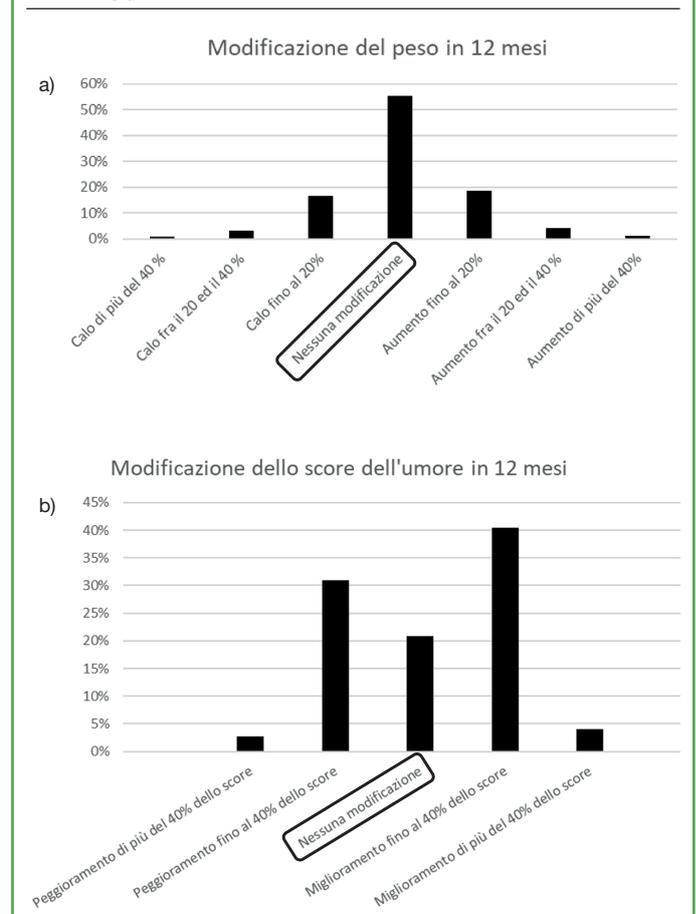
- o utilizzare un estrogeno naturale;
- o utilizzare un progestinico androgenico (quelli più "vecchi") in associazione con l'EE.

È un classico caso clinico dei nostri ambulatori infatti trovare ragazze giovani che riferiscono un calo della libido dopo un certo periodo (di solito alcuni mesi), di assunzione di pillole a base di EE e progestinici anti-androgenici quali drospirenone, DNG e CMA.

In un recente studio italiano 83 pazienti con età media di 25 anni che stavano assumendo da circa un anno queste pillole e riferivano un calo della libido vengono switchate alla pillola con E2-NOMAc. Già dopo 3 mesi si è assistito ad un calo significativo delle SHBG seriche con un aumento degli androgeni circolanti (testosterone totale e libero). Questo si è associato con un incremento significativo della qualità della vita sessuale delle pazienti arruolate, valutato mediante un indice riconosciuto come il Female Sexual Function Index (FSFI) [9].

Un altro studio preliminare italiano dimostra che la pillola con E2-NOMAc non va ad aumentare l'indice di pulsatilità (PI) a livello della arteria clitoridea [10], come fanno gli altri contraccettivi combinati: questo aspetto, ancora da riconfermare, è molto interessante ed apre altri spunti di ricerca

**Figura 2.** Variazioni dal basale al follow-up di 12 mesi del peso (a) e dello score dell'umore (b) di circa 12.000 utilizzatrici di E2-NOMAc (Modificata da referenza [1]).



su nuovi aspetti della contraccezione con estrogeni naturali e sessualità.

La paura più grande delle nostre pazienti più giovani che iniziano la pillola è il possibile aumento di peso, un classico "falso mito": "dottore non voglio ingrassare!". Da una recente pubblicazione emerge che nelle pazienti under 25 il 55% delle donne rimane stabile di peso dopo un anno di assunzione di E2-NOMAc, mentre il 20.5% tende addirittura a dimagrire (Figura 2 a) [1]. Il resto delle pazienti avrà un aumento di peso entro i fisiologici range che ha la popolazione col passare del tempo. Un altro aspetto su cui vogliamo essere neutrali è l'umore delle nostre pazienti: se valutiamo le modificazioni dell'umore nelle donne giovani under 25 arruolate nello studio PRO-E2 con la pillola a base di E2 e NOMAc troveremo che

complessivamente circa un 20.8% delle donne non avrà modificazioni dell'umore mentre il 44.5% delle donne avrà addirittura un miglioramento dell'umore (Figura 2 b) [1]. Ciò significa che circa 2 donne su 3 under 25 avranno l'umore stabile o in miglioramento durante l'utilizzo di questo specifico preparato estro-progestinico.

## Conclusioni

Per concludere possiamo affermare che le più recenti, ma anche le più datate, evidenze della letteratura ci suggeriscono che se pensiamo ad un contraccettivo orale che voglia rispettare pienamente "l'efficacia, la sicurezza e la neutralità" (Figura 3), che le nostre pazienti under 25 ci chiedono, di sicuro quello a base di E2 e NOMAc rappresenta un ottimo razionale scientifico e un buon punto di partenza.

La personalizzazione della nostra scelta dovrà tenere in considerazione tutti questi importanti risultati che la ricerca scientifica ha raggiunto nell'evoluzione della contraccezione ormonale per la salute riproduttiva delle nostre care pazienti.

## Bibliografia

- von Stockum S et al. NOMAC-E2 shows a better contraceptive effectiveness than LNG combined oral contraceptives in women under 25: real-world PRO-E2 study. *Gynecol Endocrinol* 2023;39(1):2162036.
- Reed S et al. Unintended pregnancy in users of nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -oestradiol (NOMAC-E2) compared with levonorgestrel-containing combined oral contraceptives: final results from the PRO-E2 study. *Eur J Contracept Reprod HealthCare* 2021;26:447-453.
- Barnett C et al. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod HealthCare* 2019;24:247-250.
- Reed S et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5 mg) and 17 $\beta$ -oestradiol (1.5 mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26:439-446.
- Grandi G et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res* 2012;5:169-74.
- Grandi G et al. Effect of oral contraceptives containing estradiol and nomegestrol acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(10):774-8.
- Caruso S et al. Does Nomegestrol Acetate Plus 17 $\beta$ -Estradiol Oral Contraceptive Improve Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain in Women? *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(9):1184-1191.
- Caruso S et al. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17 $\beta$ -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Womens Health* 2022;22(1):146.
- Caruso S et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol. *J Women's Health* 2017;26:728-34.
- Scavello I et al. Nomegestrol acetate/17beta-estradiol does not negatively alter the vascular resistance of clitoral arteries: a prospective, exploratory study. *Int J Impot Res* 2020;32(2):239-247.

**Figura 3.** Efficacia, sicurezza e neutralità: le ragioni della scelta della contraccezione orale con estradiolo e nomegestrolo acetato nella donna under 25.

### Efficacia

E2-NOMAc evita circa la metà delle gravidanze indesiderate che si verificano con pillole con EE-LNG (1,2).

### Sicurezza

E2-NOMAc presenta il rischio di trombosi in linea/più basso dei preparati estroprogestinici gold-standard (EE-LNG) (4).

E2-NOMAc riduce significativamente la dismenorrea primaria e secondaria, ad esempio da endometriosi (6,7,8).

### Neutralità

E2-NOMAc ha un effetto neutrale sulla sessualità (9).

E2-NOMAc non impatta negativamente sul peso corporeo (1).

E2-NOMAc non impatta negativamente sull'umore (1).





# CARDIOASPIRIN<sup>®</sup> 100mg

## 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

Compressa gastroresistente

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- 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
- 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.
- 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.

È consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastroresistenti 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 espressa 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 antiinfiammatori 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 antiinfiammatori 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 antiinfiammatori 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 preesistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentano 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 antiinfiammatori 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa gastroresistente, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 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 antiinfiammatori (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 antiinfiammatori 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 metamilozolo 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.

### Farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati:

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 in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:

Aumento dell'effetto ipoglicemico alle dosi più alte 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. L'uso concomitante può aumentare il rischio di sanguinamenti gastrointestinali e ulcere.

### Inibitori dell'Enzima di Conversione 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 antiipertensivi (beta bloccanti):

Diminuzione dell'azione antiipertensiva 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 (primo-quarto 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-idramnios;

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.

### Fertilità

L'uso di acido acetilsalicilico come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi potrebbe interferire con la fertilità; di ciò devono essere informati i soggetti di sesso femminile ed in particolare le donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

## 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

Le reazioni avverse elencate di seguito derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico e da studi clinici con acido acetilsalicilico come farmaco in studio. Il calcolo della frequenza si basa esclusivamente sui dati del braccio di trattamento con acido acetilsalicilico dello studio ARRIVE.

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con acido acetilsalicilico sono riportate nella tabella di seguito. Le frequenze vengono definite secondo la seguente convenzione: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-registrativa e per le quali non possa essere definita una frequenza, sono elencate come "non note".

**Tabella 1: Reazioni avverse (ADRs) riportate nello studio ARRIVE\* o durante la fase post-marketing in pazienti trattati con acido acetilsalicilico.**

Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA)	Comune	Non Comune	Raro	Non nota
Patologie del Sangue e del Sistema Linfatico		Anemia da carenza di ferro <sup>a</sup>	Anemia emorragica	Emolisi <sup>b</sup> Anemia emolitica <sup>b</sup>
Disturbi del Sistema Immunitario		Ipersensibilità Ipersensibilità indotta dal farmaco Edema allergico e angioedema	Reazione anafilattica	Shock anafilattico
Patologie del Sistema Nervoso	Vertigini	Emorragia intracranica <sup>c</sup>		
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto	Tinnito			
Patologie Cardiache				Disturbo cardio-respiratorio <sup>d</sup>
Patologie Vascolari		Ematoma	Emorragia, Emorragia muscolare	Emorragia procedurale
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche	Epistassi Rinite	Congestione nasale		Malattia respiratoria esacerbata dall'acido acetilsalicilico

Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA)	Comune	Non Comune	Raro	Non nota
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Dispepsia Dolore gastrointestinale e addominale Infiammazione gastrointestinale Emorragia del tratto gastrointestinale <sup>e</sup>	Sanguinamento gengivale Erosione e ulcera gastrointestinale	Perforazione dell'ulcera gastrointestinale	Malattia dei diaframmi intestinali
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Insufficienza epatica	Aumento delle transaminasi	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea Prurito	Orticaria		
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>	Emorragia del tratto urogenitale		Insufficienza renale <sup>e</sup> Insufficienza renale acuta <sup>e</sup>	
<b>Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali</b>	Vedere paragrafo "sovradosaggio"			

\*ARRIVE è uno studio clinico promosso da Bayer con 6270 pazienti nel braccio trattato con acido acetilsalicilico in compresse gastroresistenti da 100 mg e 6276 soggetti nel braccio trattato con placebo. La durata mediana dell'esposizione ad acido acetilsalicilico in compresse gastroresistenti da 100 mg era di 5.0 anni con un intervallo compreso tra 0 e 7 anni.

<sup>a</sup> Nel contesto dei sanguinamenti.

<sup>b</sup> Nel contesto delle forme gravi della deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

<sup>c</sup> Casi fatali sono stati riportati sia per l'acido acetilsalicilico che per il placebo con la stessa frequenza, <0,1%.

<sup>d</sup> Nel contesto delle reazioni allergiche gravi.

<sup>e</sup> Nei pazienti con compromissione della funzione renale preesistente o compromissione della circolazione cardiovascolare.

### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### 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
<b>Intossicazione da lieve a moderata</b>		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
<b>Intossicazione da moderata a grave</b>		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Acidemia, aciduria	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, iponatremia, 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 dalla 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 antinfiammatorie. 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 trombociti 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  $C_{max}$  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 nel 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 04/2022



## 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 2023 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: [amministrazione@medizioni.it](mailto:amministrazione@medizioni.it)

