

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Ritiro dal mercato di farmaci analgesici a causa di reazioni avverse

### POST-MARKETING WITHDRAWAL OF ANALGESIC MEDICATIONS BECAUSE OF ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK  
*Expert Opin Drug Saf* 2018; 17:63-72

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Un nuovo farmaco è approvato quando dimostra un rapporto rischio-beneficio favorevole, ma il suo profilo di sicurezza può cambiare dopo l'approvazione, quando più persone risultano esposte. In alcuni casi, i dati di *safety* potrebbero essere abbastanza gravi da giustificare il ritiro dal mercato. Le evidenze utilizzate per prendere tali decisioni possono essere basate su rapporti aneddotici, studi osservazionali, studi clinici o revisioni sistematiche. Il ritiro dei prodotti può essere controverso, specialmente quando la relazione tra farmaco ed evento avverso non è stata chiaramente dimostrata e può portare alla perdita di composti efficaci, di fiducia dei pazienti nei prodotti farmaceutici e di reddito per i produttori di farmaci.

Gli analgesici sono i più comuni prodotti da banco e sono frequentemente usati nelle cure palliative. Molti farmaci antidolorifici sono stati ritirati negli ultimi decenni a causa di preoccupazioni sulla loro sicurezza e sono la classe di farmaci con un numero maggiore di ritiri in tutto il mondo a causa di reazioni avverse. Tuttavia, è ancora vivo il dibattito circa l'uso di alcuni analgesici per la gestione del dolore e non c'è stato alcun esame sistematico delle procedure e delle motivazioni per il ritiro.

##### Metodi

Sono state condotte ricerche su PubMed, Embase, Google Scholar, clinicaltrials.gov, database dell'OMS sui prodotti ritirati, *Meyler's Side Effects of Drugs*, *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*, siti web dell'*European Medicine Agency*, della *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti e della *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* del Regno Unito, Merck Index e *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*. Sono stati valutati analgesici autorizzati che sono stati ritirati dopo la commercializzazione a causa di reazioni avverse tra il 1950 e il marzo 2017. Sono stati esclusi prodotti a base di erbe, medicinali non ad uso umano e medicinali senza prescrizione medica. Sono stati utilizzati i criteri di *Evidence Based Medicine*

del Centro di Oxford per documentare i livelli di evidenza e i test chi-quadrato per confrontare i modelli di ritiro tra le varie aree geografiche.

##### Risultati

Sono stati valutati 47 prodotti. I ritiri si sono verificati tra il 1965 e il 2011. Analizzati per Continente, 39 prodotti sono stati ritirati in Europa, 21 in Asia, 20 in Nord America, 14 in Africa, 13 in Australasia e Oceania e 12 in Sud America; 10 sono stati ritirati in tutto il mondo (21%) e 19 (40%) sono stati ritirati in un solo Paese.

In 42 casi (89%), i ritiri erano basati su case report. In un solo caso (2,1%) l'evidenza di riferimento era una revisione sistematica, in 3 casi (6,4%) i risultati di studi randomizzati e in 1 caso (2,1%) uno studio osservazionale. In 5 casi (11%) i ritiri erano basati su evidenze provenienti da studi su animali.

Trentadue analgesici ritirati (68%) erano inibitori delle ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2) e 7 (15%) erano prevalentemente inibitori della COX-2; 6 analgesici (13%) agivano attraverso i recettori oppioidi mentre il meccanismo per 1 (bucetina) era sconosciuto.

L'epatotossicità era riportata come motivo principale di ritiro in 14 casi (30%), reazioni avverse immunologiche in 12 (26%), reazioni cardiovascolari in 5 (11%) e carcinogenicità in 5 (11%). Tossicità renale (n=4), abuso del farmaco (n=4), emorragia gastrointestinale (n=3), anomalie ematologiche (n=2) e danno oculare (n=1) erano le altre reazioni avverse per le quali sono state prese le decisioni di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Tra gli inibitori COX-1 e COX-2, l'epatotossicità era la ragione più comune di ritiro (38%). Nel caso degli inibitori selettivi della COX-2, le reazioni avverse cardiovascolari rappresentavano il 57% delle decisioni di ritiro. Gli inibitori selettivi della COX-2 avevano significativamente più probabilità di essere ritirati a causa di reazioni avverse cardiovascolari rispetto agli inibitori COX non selettivi (p=0,0004). L'abuso del farmaco era la ragione più comune per il ritiro di analgesici con attività sui recettori oppioidi (67%).

L'intervallo tra l'immissione in commercio e le prime segnalazioni di reazioni avverse variava da 0 a 29 anni. In 16 casi (34%), le reazioni avverse sono state rilevate entro 2 anni dalla commercializzazione; in 5 di questi, le reazioni avverse si sono verificate entro il primo anno ed erano reazioni immuno-mediate, cancerogenicità, abuso del farmaco e reazioni neuropsichiatriche. L'intervallo mediano tra l'immissione in commercio e la prima segnalazione di una reazione avversa era di 3 anni (IQR 6-8 anni), mentre l'intervallo mediano tra l'immissione in commercio e il primo ritiro era di 7 anni (IQR 3-17 anni).

### Discussione

Sono stati identificati 47 prodotti analgesici ritirati dal mercato tra il 1965 e il 2011. L'uso di case report in quasi tutte le circostanze come evidenze alla base delle decisioni di ritiro supporta precedenti osservazioni degli autori, secondo cui studi formali di conferma sono condotti raramente quando vengono attribuite reazioni avverse ai medicinali. Tuttavia, per 3 dei 5 analgesici introdotti dal 2000, vi erano livelli più elevati di evidenze come motivi di revoca dell'AIC, suggerendo un miglioramento della farmacovigilanza.

Anche l'intervallo ridotto tra l'immissione in commercio e le prime segnalazioni di reazioni avverse per gli analgesici introdotti più recentemente suggerisce metodi migliori per individuare le reazioni avverse dopo la concessione delle licenze di *marketing*. Tuttavia, la velocità con cui le reazioni avverse sono apparse in letteratura dopo il lancio sul mercato suggerisce il sospetto di mancanza di trasparenza nel riportare gli eventi avversi nelle sperimentazioni cliniche condotte nelle fasi di *pre-marketing* o difetti nei modi in cui tali eventi avversi sono stati valutati dai regolatori. Ciò è supportato anche dalla velocità con cui gli analgesici sono stati ritirati dal mercato in seguito alle segnalazioni di tali reazioni. Ad esempio, uno di questi analgesici, pifoxime, è stato ritirato nel 1976, entro 3 mesi dall'approvazione normativa in Francia, in seguito a segnalazioni di gravi reazioni avverse neuropsichiatriche.

Le discrepanze nei modelli di ritiro tra le Autorità regolatorie dei diversi Paesi suggeriscono che i criteri utilizzati per prendere decisioni di ritiro variano da Paese a Paese o che esistono differenze nel numero di segnalazioni di reazioni avverse a disposizione dei regolatori che potrebbero portare a decisioni di ritiro, o una combinazione dei due. Ad esempio, bufexamac è stato ritirato in Europa nel 2010 a causa di gravi reazioni allergiche attribuite al suo uso; tuttavia, è rimasto disponibile a Taiwan, dove non sono state segnalate reazioni avverse gravi. Fentanil transdermico è stato ritirato in Europa nel 2009 a causa del rischio di abuso; tuttavia, è rimasto disponibile negli Stati Uniti, poiché le reazioni avverse sono state attribuite a prescrizioni inadeguate o all'uso scorretto da parte dei pazienti; la formulazione è stata successivamente modificata da 'sacchetto di gel e membrana' a 'farmaco in matrice adesiva' per evitare un uso inappropriato. La ragione di un maggior numero di ritiri in Europa (83% di tutti i prodotti ritirati) rispetto agli altri Continenti (26-45%) è sconosciuta; tuttavia, esiste la possibilità che le licenze di *marketing* per gli analgesici siano concesse più spesso in Europa che altrove. È anche possibile che i regolatori europei abbiano una soglia più bassa per il ritiro di un farmaco quando vengono segnalati eventi avversi dopo la commercializzazione - di 26 analgesici *brand* approvati dall'EMA tra il 1998 e il 2016, 7 (27%) sono stati ritirati; di 17 prodotti approvati dalla FDA tra il 1996 e il 2015, solo 1 (6%) è stato ritirato; in effetti, l'EMA è stata accusata di essere eccessivamente attenta alla safety, ritirando dal mercato prodotti che avrebbero

potuto offrire più benefici che rischi. Il fatto che ci siano stati più ritiri di analgesici in Europa rispetto agli Stati Uniti potrebbe anche dipendere da un processo di approvazione più rigoroso della FDA rispetto all'EMA, e questo potrebbe spiegare perché alcuni medicinali analgesici approvati in Europa non sono mai stati commercializzati negli Stati Uniti.

La disponibilità di un iter accelerato di approvazione degli analgesici da parte delle Autorità regolatorie può comportare che importanti eventi avversi non vengano rilevati da parte degli sperimentatori nelle fasi di *pre-marketing*, anche alla luce del fatto che le sperimentazioni cliniche non sono solitamente utilizzate per rilevare *end point* di sicurezza. Pertanto, dovrebbe essere presa in considerazione una sospensione iniziale di tali analgesici quando nella fase successiva alla commercializzazione si sospetta che reazioni avverse gravi siano attribuite al loro uso.

Inoltre, le Autorità regolatorie potrebbero, in collaborazione con i produttori di farmaci, sviluppare una banca dati per tracciare la commercializzazione di analgesici approvati (e di altri medicinali) in diversi Paesi. Ciò potrebbe contribuire ad aumentare il numero di fonti di segnalazione disponibili per i database di farmacovigilanza. Questo sarebbe particolarmente importante nei Paesi in via di sviluppo, la maggior parte dei quali non dispone di un'adeguata attività normativa. La condivisione delle informazioni incoraggerebbe inoltre l'uniformità delle decisioni in merito al ritiro dei prodotti dal mercato e accelererebbe i ritiri, rafforzando così la fiducia del pubblico.

Dovrebbe infine essere incoraggiata una maggiore trasparenza nella segnalazione degli effetti avversi dei farmaci da parte degli sponsor. Ciò faciliterebbe una valutazione più solida del rapporto rischio-beneficio dei nuovi medicinali e ridurrebbe anche il rischio di esposizione del pubblico a prodotti con effetti nocivi.

## Appropriatezza della prescrizione di statine nel paziente anziano

### APPROPRIATENESS OF STATIN PRESCRIPTION IN THE ELDERLY

Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, et al.  
*Eur J Intern Med*, pubblicato on line il 5 gennaio 2018

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Le statine sono tra i farmaci più utilizzati nel mondo occidentale. Questi farmaci riducono marcatamente la morbidità e la mortalità nei soggetti di età inferiore ai 75 anni con dislipidemia e con un rischio di CHD da moderato ad alto, ma mancano dati provenienti da studi clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT) per gli individui di età maggiore ai 75 anni. In effetti, gli RCT con statine solitamente non includono gli individui in questa fascia d'età, essendo la maggior parte dei partecipanti agli studi tra i 55 e 66 anni. Pertanto, dato l'incremento della popolazione geriatrica, vi è un significativo bisogno di strategie *evidence-based* per affrontare la scelta del trattamento farmacologico più appropriato per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) in questa fascia d'età.

Infatti, l'appropriatezza della prescrizione di statine in questi pazienti deve essere attentamente valutata. Anche se il trattamento con questa classe di farmaci in pazienti di età superiore a 75 anni è ampiamente applicato, nelle metanalisi della *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* è stata dimostrata una riduzione del rischio assoluto dello 0,6% all'anno per 38,7 mg/dL di riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) in pazienti over75enni. Questo si tradurrebbe in un numero di soggetti (*number needed to treat*, NNT) di 167 (vs 143 nei pazienti <65 anni) per prevenire un evento vascolare per anno di terapia (compresi infarto miocardico non fatale [IM], rivascolarizzazione coronarica, decessi per ictus e per malattie coronariche). Pertanto, si otterrebbe un beneficio potenziale molto esiguo distribuito tra diversi tipi di eventi. Merita ulteriori approfondimenti l'applicabilità di questi risultati a pazienti di età ≥85 anni. Inoltre, data la presenza di patologia coronarica (*coronary heart disease*, CHD) clinicamente manifesta in un gran numero di soggetti di età pari o superiore a 75 anni, la gestione di questa popolazione rimane una sfida e diventa complessa se si considera che gli esiti cardiovascolari (CV) possano essere molto più gravi (cioè causare disabilità a lungo termine) negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. Da notare che nelle persone molto anziane (con più di 85 anni di età), in presenza di diabete mellito, la prescrizione di terapie ipolipemizzanti richiede un'attenzione particolare perché l'esposizione a dosi più alte (o a potenza più elevata) non può aumentare l'aspettativa di vita, ma piuttosto il rischio di effetti avversi.

##### Effetti dell'età sulla farmacologia delle statine

L'invecchiamento nell'uomo è uno dei fattori che influenzano la risposta ai farmaci e questa caratteristica deve essere presa in considerazione nel prescrivere regimi di dosaggio appropriati. L'invecchiamento influisce sulla farmacocinetica (disponibilità dei farmaci) e sulla farmacodinamica, spesso aumentando le concentrazioni di farmaco con il conseguente rischio di effetti avversi attraverso una serie di potenziali meccanismi. Il calo della velocità di filtrazione glomerulare, del flusso epatico e della capacità metabolica può comportare una ridotta *clearance* del farmaco; la riduzione dei livelli di albumina può portare a maggiori concentrazioni di farmaci liberi; la riduzione della massa magra può determinare una diminuzione della distribuzione tissutale dei farmaci idrofili, mentre un aumento del grasso corporeo può determinare un aumento della distribuzione dei farmaci lipofili. Tuttavia, sembra che la cinetica delle statine vari in misura limitata quando si confrontano individui giovani e anziani. Diversamente da altre statine, atorvastatina mostra una  $C_{max}$  del 42,5% più elevata negli anziani (66-92 anni) rispetto ai giovani (di età compresa fra i 19 e i 35 anni), con un aumento del 17,6% nelle donne rispetto agli uomini. Analogamente, l' $AUC_{0-\infty}$  media e l'emivita ( $t_{1/2}$ ) sono maggiori, negli anziani rispetto ai giovani, del 27,3% e del 36,2%, rispettivamente. Queste differenze non si sono mostrate clinicamente rilevanti negli studi di efficacia.

##### Outcome in prevenzione primaria e secondaria

Numerosi studi hanno affrontato l'efficacia delle statine nella prevenzione delle CHD, selezionando generalmente come limite inferiore d'età i 18 anni, senza indicare chiaramente, nella maggior parte dei casi, un limite superiore. Pertanto, tutti gli studi su statine, dallo storico 4S fino a quelli più recenti, ad es. HOPE-3, sono stati effettuati in pazienti con età media superiore a 55 anni. È probabile che lo studio in corso STAREE (*STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) fornisca evidenze più dirette sugli effetti delle statine negli anziani.

Nella prevenzione primaria, una metanalisi molto recente da JUPITER e HOPE-3, a seguito di una valutazione dettagliata dei pazienti anziani partecipanti, ha indicato che rosuvastatina ha mostrato una significativa riduzione del rischio relativo del 26% per IM non fatale, ictus non fatale o morte CV (HR 0,74; IC 95% 0,61-0,91). Inoltre ha rilevato una cospicua sospensione del farmaco nei gruppi in rosuvastatina (21,6% in JUPITER e 29,1% in HOPE-3) tra i partecipanti di età ≥70 anni. In un'altra metanalisi, che ha coinvolto 25.952 anziani con età ≥65 anni provenienti da RCT di comparazione di statine con placebo o con terapia tradizionale per la prevenzione primaria di CHD, la terapia statinica ha ridotto significativamente i rischi di eventi CV maggiori (RR 0,82; IC 95% 0,74-0,92), IM non fatale (RR 0,75; 0,59-0,94) e IM totale (RR 0,74; 0,61-0,90) ma, nonostante una tendenza alla riduzione, non ha influenzato la mortalità per tutte le cause e il rischio di IM fatale e di ictus. La

terapia statinica era paragonabile all'intervento di controllo in termini di effetti avversi quali mialgia, diabete di nuova insorgenza, aumento delle transaminasi e interruzione del trattamento. I medici dovrebbero anche considerare che, negli anziani a rischio CV elevato senza malattia manifesta, le statine hanno un modesto impatto sulla longevità.

Il beneficio della terapia statinica intensiva vs standard (vale a dire, pravastatina 40 mg/die vs atorvastatina 80 mg/die) rappresenta una questione cruciale da prendere in considerazione negli anziani. Un'analisi *post-hoc* dello studio PROVE IT-TIMI 22, che ha coinvolto 730 pazienti di età  $\geq 70$  anni, ha mostrato che il raggiungimento dell'obiettivo lipidico (LDL-C  $< 70$  mg/dL) era associato a una riduzione del rischio assoluto dell'8% e relativo del 40% di eventi (morte, IM o angina instabile) negli anziani, contro i corrispondenti benefici del 2,3% e del 26% in 3150 pazienti più giovani. Una percentuale maggiore di pazienti in entrambi i gruppi di età ha raggiunto l'obiettivo lipidico con atorvastatina vs pravastatina (pazienti anziani: 74,6% vs 27,7%; pazienti giovani: 72,1% vs 20,5%). Sebbene vi sia un beneficio complessivo superiore per statine a dosaggi più elevati, rispetto al controllo o a statine con dosaggio più basso, sugli eventi maggiori in prevenzione secondaria, con l'avanzare dell'età (cioè da  $\leq 65$  a  $> 75$  anni) questo effetto sembra essere minore.

#### **Gestione dei lipidi negli anziani maggiori: è giustificata?**

Mentre la terapia con statine è certamente giustificata nei pazienti con malattia coronarica di età  $\geq 75$  anni, per i grandi anziani (80 anni o più) c'è ancora da chiedersi se il colesterolo alto sia un importante fattore di rischio per mortalità per tutte le cause o CV e se ci sia evidenza che le statine possano essere di aiuto nella prevenzione. Mentre negli studi osservazionali bassi livelli di colesterolo totale ( $< 5,5$  mmol/L, 213 mg/dL) sono stati associati alla più alta mortalità nei soggetti di età  $\geq 80$  anni, uno studio di randomizzazione mendeliana ha riportato che una predisposizione genetica a livelli elevati di LDL-C era associata a un elevato tasso di mortalità per tutte le cause, un effetto osservato anche negli anziani di età  $\geq 90$  anni.

Le evidenze epidemiologiche hanno costantemente dimostrato come concentrazioni crescenti di LDL-C siano associate a un aumentato rischio di IM e morte vascolare. Una metanalisi di 61 studi osservazionali prospettici, comprendente 900.000 adulti, ha dimostrato che, in età media e avanzata, la diminuzione di 1 mmol (38,7 mg/dL) di colesterolo totale comporti una significativa riduzione del rischio di cardiopatia ischemica (*ischemic heart disease*, IHD). Sebbene la riduzione del rischio relativo sia più pronunciata nella fascia di età 40-49 anni (HR 0,44) rispetto a quella di 80-89 anni (HR 0,85), l'effetto assoluto della diminuzione di colesterolo di 1 mmol sul tasso di mortalità annuale per IHD è 10 volte più grande nei pazienti anziani rispetto ai giovani.

#### **Sicurezza generale**

Gli anziani sono più frequentemente soggetti a politerapia, con numerose potenziali interazioni farmacologiche. La farmacocinetica e la farmacodinamica delle statine sono spesso influenzate da precedenti o concomitanti farmaci aggiuntivi, con conseguenti modificazioni nell'efficacia o nella tossicità del farmaco. La politerapia comprende anche farmaci da autoprescrizione o da banco, tra cui vitamine, minerali, nutraceutici, rimedi erboristici o succhi di frutta, in particolare il succo di pompelmo. Gli effetti indesiderati più comuni negli anziani sono le miopatie associate alle statine, cioè mialgie senza aumento della creatinichinasi (CK) e miopatie con aumenti dei livelli di CK. Dal momento che le mialgie sembrano essere dose-dipendenti negli individui anziani, è consigliabile considerare un'eventuale storia di precedente intolleranza alle statine e iniziare le statine a dosi più basse, titolando con cautela per raggiungere livelli ottimali di LDL-C.

#### **Conclusione**

Sembra che, fino ai 75 anni di età, la riduzione del colesterolo possa essere giustificata se i pazienti sono in prevenzione secondaria o a rischio molto alto a causa di concomitanti fattori di rischio. Tuttavia, questo vantaggio è moderato. Non vi è sostanzialmente alcuna giustificazione, eccetto in pochi casi, per i pazienti di età  $\geq 85$  anni.

La valutazione della validità della prescrizione di un farmaco deve essere sempre basata su un'attenta analisi della salute generale e vascolare del paziente, in particolare delle arterie cardiache e periferiche, nonché sulla presenza di anomalie metaboliche o interazioni tra farmaci che possono potenzialmente portare al rischio di effetti avversi, non rari nel grande anziano. In effetti, la scarsa tollerabilità in assenza di un chiaro beneficio prevedibile non giustifica il loro uso.

## Possibili effetti pleiotropici degli inibitori SGLT2 sulle alterazioni cardio e cerebrovascolari in soggetti con ipertensione resistente

### UN-SWEETENING THE HEART: POSSIBLE PLEIOTROPIC EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON CARDIO AND CEREBROVASCULAR ALTERATIONS IN RESISTANT HYPERTENSIVE SUBJECTS

Pioli MR, Ritter AMV, Modolo R, et al.

*Am J Hypertens, pubblicato on line il 23 novembre 2017*

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

L'ipertensione resistente (IR) è una condizione cronica multifattoriale nella quale la pressione arteriosa (PA) rimane al di sopra dei valori raccomandati di  $\geq 140/90$  mm Hg per la popolazione generale o di  $\geq 130/80$  mm Hg per i pazienti con insufficienza renale cronica o diabete, nonostante l'uso di almeno tre farmaci antipertensivi nelle dosi adeguate. Gli eventi cardiovascolari (CV) e l'insufficienza renale sono entrambi correlati al grado e alla durata dell'aumento di PA. Così, i soggetti con IR hanno maggiori eventi cardiovascolari e maggiori danni all'organo bersaglio (*target organ damage*, TOD), come ipertrofia ventricolare sinistra, rigidità arteriosa e microalbuminuria, rispetto ai soggetti in cui il trattamento con farmaci antipertensivi è in grado di controllare i livelli di PA. Inoltre, il diabete di tipo 2 (DM2) è anche associato ad eventi cardiovascolari e renali, e quando è combinato con IR le complicanze correlate con lo sviluppo di TOD sono maggiori.

L'obiettivo principale per ridurre il carico globale di complicanze di eventi CV nell'ipertensione è diminuire i livelli di PA e i TOD. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT-2), la più recente opportunità per la gestione del DM2, sono stati associati con una diminuzione dei livelli di PA che potrebbe essere indicata come un potenziale "add-on" nella terapia farmacologica dei soggetti ipertesi. Gli inibitori SGLT-2 sono una classe di farmaci antidiabetici orali che riducono l'iperglicemia attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio e glucosio nel tubulo contorto prossimale bloccando il cotrasportatore. I dati di molti studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che gli inibitori SGLT-2 non solo migliorano il controllo della glicemia, la perdita di peso e i livelli di PA, ma anche riducono gli eventi cardiovascolari. Perciò, questi farmaci potrebbero giocare un ruolo importante nella gestione dei soggetti con IR non solo per il loro effetto antidiabetico ma anche per i loro effetti pleiotropici cardiovascolari.

##### Microalbuminuria

Gli individui con IR presentano un rischio maggiore di eventi avversi CV, soprattutto quando la funzionalità renale inizia a diminuire e sono necessari più farmaci

antipertensivi per mantenere i livelli target pressori. Risultati positivi nel danno renale sono stati riscontrati con la somministrazione di inibitori di SGLT-2 in animali e uomini.

Alcuni trial clinici hanno mostrato esiti renali positivi; tuttavia, i risultati variavano in base al farmaco testato e alle comorbidità associate.

L'uso di dapagliflozin ha diminuito i livelli di albuminuria nei soggetti con ipertensione e DM2 e ha mostrato un ridotto rapporto albumina-creatinina nelle urine nei soggetti diabetici con albuminuria basale. Allo stesso modo, canagliflozin ha mostrato di ridurre la microalbuminuria in soggetti con danno renale ed empagliflozin, oltre a ridurre i livelli di albuminuria, si è dimostrato in grado di diminuire il rischio di sviluppare macroalbuminuria.

Gli effetti nefroprotettivi degli SGLT-2 inibitori probabilmente sono indipendenti dal controllo della glicemia. Possono essere correlati a un aumento del *feedback* tubuloglomerulare, che causa una riduzione della pressione intraglomerulare e una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata.

La prospettiva attuale è quella che un danno renale iniziale potrebbe essere revertito dalla diminuzione della pressione capillare attraverso l'aggiunta di una terapia farmacologica. Sebbene la maggior parte degli studi riguardanti gli inibitori di SGLT-2 non siano stati condotti specificatamente in soggetti ipertesi, si potrebbe proporre che i soggetti ipertesi e con IR potrebbero avere anche un beneficio renale con questi farmaci, poiché la prognosi della lesione renale è simile nei pazienti diabetici e in quelli ipertesi.

##### Scopenso cardiaco

Tra i farmaci antipertensivi, i diuretici sono largamente usati per migliorare i segni e sintomi dello scopenso cardiaco (*heart failure*, HF), ma la loro somministrazione potrebbe portare ad alcuni inconvenienti, come la stimolazione del sistema renina-angiotensina indotta dai diuretici dell'ansa. Gli SGLT-2 inibitori potrebbero rappresentare un'opzione vantaggiosa per il loro effetto osmotico diuretico a causa del loro meccanismo natriuretico e potrebbero comportare una migliore risposta rispetto ai diuretici convenzionali, poiché alcuni studi hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza cardiaca con minor effetti avversi.

Un altro punto degno di attenzione è l'uso concomitante di inibitori di SGLT-2 ed antagonisti dell'aldosterone. Canagliflozin è stato associato con un aumento dei livelli di potassio sierico e i pazienti trattati con antagonisti dell'aldosterone hanno mostrato un maggiore rischio di iperkaliemia, quindi sarebbe controindicato aggiungere un medicinale che potrebbe aggravare ulteriormente questo effetto, specialmente in pazienti ad alto rischio con IR e in pazienti con HF. Tuttavia, un'analisi aggregata di pazienti con DM2 ha mostrato che l'uso di dapagliflozin non aumentava i livelli sierici di potassio nei pazienti in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, con bloccanti del recettore dell'angio-

tensina o con diuretici risparmiatori di potassio. Inoltre, in studi come CANVAS9 ed EMPA-REG OUTCOME, gli inibitori di SGLT-2 hanno diminuito i casi di ospedalizzazioni per HF rispetto a placebo in pazienti con DM2.

### Ictus

La IR è associata a un aumentato rischio di eventi avversi cardio e cerebrovascolari, principalmente ictus non fatale. Si potrebbe inizialmente ipotizzare, basandosi sugli effetti CV e di diminuzione della PA, che l'uso di inibitori di SGLT-2 possa portare a benefici aggiuntivi nei pazienti con ipertensione per la prevenzione dell'ictus. Entrambi i trial CANVAS e EMPA-REG OUTCOME hanno mostrato effetti neutrali nell'incidenza di ictus utilizzando canagliflozin o empagliflozin, quando comparati con placebo, se non una tendenza verso un rischio maggiore di ictus con empagliflozin. Al fine di spiegare questi risultati, sono state formulate due ipotesi: (i) la combinazione di inibitori di SGLT-2 con diuretici potrebbe causare una forte diuresi, con conseguente disidratazione e ipotensione che facilitano l'ictus; (ii) l'eccessiva diuresi osmotica potrebbe causare un aumento dei livelli di ematocrito, portando ad alta viscosità del sangue, che è strettamente connessa al rischio di malattia CV e mortalità.

### Ipertrofia ventricolare sinistra

In un'analisi ecocardiografica in 10 soggetti con DM2 e malattie CV dopo 3 mesi di trattamento con 10 mg/die di empagliflozin si è osservata una significativa riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra e un miglioramento della funzione diastolica nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Gli autori hanno ipotizzato alcuni possibili meccanismi: (i) la riduzione del volume intravascolare e l'aumento dell'escrezione di sodio causata dal farmaco potrebbero favorire condizioni di carico cardiaco e (ii) l'aumento di adenosin trifosfato, un potente substrato per il miocardio, che presenta livelli più alti con l'uso di inibitori di SGLT-2, potrebbe avere effetti sulla struttura e funzionalità ventricolare.

### Rigidità arteriosa

Vi sono alcuni studi che riportano che gli inibitori di SGLT-2 hanno un'azione sul rimodellamento vascolare, anche se nessuno di questi è stato disegnato specificamente per indagare la velocità dell'onda di polso, *gold standard* per la misurazione della rigidità arteriosa. Sono state condotte analisi *post-hoc* da trial di fase 3 in pazienti con DM2 e ipertensione in trattamento con empagliflozin. Sebbene siano stati riscontrati effetti positivi sulla rigidità arteriosa e sulla resistenza vascolare, i *marker* di rigidità arteriosa comprendevano solamente la pressione del polso, la pressione arteriosa media e la pressione diastolica. Gli autori non hanno osservato alcun aumento della frequenza cardiaca, suggerendo una riduzione relativa del tono del sistema nervoso simpatico indotto dall'uso di inibitori di SGLT-2.

### Conclusioni

Obesità e insulino-resistenza sono state indicate come condizioni metaboliche rilevanti nel causare resistenza al trattamento con antipertensivi. Quindi, è ragionevole dedurre che i farmaci che riducono i livelli di PA, il tessuto adiposo e la glicemia potrebbero migliorare la condizione clinica di soggetti con ipertensione resistente. D'altra parte, la modesta perdita di peso e la riduzione di PA attribuite agli SGLT-2 inibitori non potrebbero essere le uniche responsabili per la diminuzione del rischio CV. È probabile che effetti pleiotropici degli inibitori SGLT-2 modulino alcune vie molecolari e biochimiche correlate con gli esiti CV, come la riduzione dello stress ossidativo e i *marker* di infiammazione e fibrosi (espressione del fattore nucleare  $\kappa\beta$  e collagene di tipo IV). Nonostante questi dati, vi è necessità di ulteriori studi che confermino tali meccanismi.

Considerando che un alto livello di PA rappresenta il più forte fattore di rischio modificabile per la mortalità globale e per la disabilità da malattia CV, e considerando il fatto che soggetti con IR hanno una patofisiologia complessa che aumenta il rischio CV e il danno renale causando TOD, l'uso di farmaci che possono controllare contemporaneamente i livelli di PA e modificare altri fattori di rischio potrebbe essere considerato una opzione terapeutica promettente per questi pazienti.

Sebbene l'effetto degli inibitori di SGLT-2 non sia stato studiato specificamente in presenza di IR, si può ipotizzare di estrapolare i benefici di questa nuova classe di farmaci antidiabetici orali ai soggetti affetti da tale condizione. Ovviamente sono necessari studi specifici in questo sottogruppo fenotipico, ma basandosi su ciò che è stato scoperto fino ad ora si auspicano risultati incoraggianti.