

Protocollo di una sperimentazione clinica di terapia di medicina complementare

TITOLO:

STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO, IN DOPPIO CIECO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA TOLLERABILITÀ DI ALCUNI PREPARATI ERBORISTICI DELLA MEDICINA AYURVEDICA (GUGGULU E TRIPHALA) VERSO PLACEBO NEL TRATTAMENTO DI SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA E IN SOVRAPPESO

La ricerca è nuova e quindi non ha alcun legame con ricerche precedenti

Sperimentatore principale:

- Prof. **Francesco Donato**, Responsabile del Servizio Epidemiologico in staff alla Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia e Professore Ordinario presso la Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia.

Indirizzo: Via Cantore 20, 25123 Brescia

Tel.: 030 3838605

Fax: 030 3701404

Cell.: 340 4839607

E-mail: donato@med.unibs.it

Il curriculum vitae dello sperimentatore principale è in allegato

Struttura di appartenenza:

Direzione Sanitaria, Servizio Epidemiologico dell'ASL di Brescia – Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia, Via Cantore 20, 25123 Brescia

Dipartimento e UO della struttura presso cui viene svolta effettivamente la sperimentazione e dove vengono conservate le informazioni della sperimentazione:

- La sperimentazione verrà svolta presso gli ambulatori di medici di medicina generale (MMG) dell'ASL di Brescia
- Le informazioni raccolte verranno conservate presso il Servizio Epidemiologico in staff alla Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia – Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia, Via Cantore 20, 25123 Brescia

Cosperimentatori e relativa struttura di appartenenza:

Per la conduzione della ricerca l'ASL di Brescia costituirà un gruppo di lavoro composto, oltre che dallo sperimentatore principale, dai seguenti:

- Dr. **Daniela Cecchi**, Responsabile Servizio Assistenza Specialistica, Dipartimento Cure Primarie, Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia.
- Prof. **Maurizio Castellano**, Professore Ordinario di Clinica Medica, Università degli Studi di Brescia.
- Dr. **Grazia Orizio**, Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia. Responsabile: prof. Francesco Donato.

Il curriculum vitae dei collaboratori alla ricerca e co-sperimentatori è in allegato.

Alcuni MMG partecipanti alla ricerca sono:

- Dr. Maria Luisa Badessi
- Dr. Giuseppe Agazzani
- Dr. Maurizia Chicco
- Dr. Francesca Romana Terranova

Personale non medico collaborante alla sperimentazione: non previsto

Sponsor della sperimentazione: non previsto.

Data prevista di inizio della sperimentazione: giugno 2007

Data prevista di fine della sperimentazione: giugno 2008

INDICE

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLA RICERCA:

- 1. Razionale scientifico**
- 2. Obiettivi (primari e secondari)**
- 3. Disegno sperimentale**
- 4. Descrizione del trattamento**

DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

- 5. Caratteristiche dei soggetti/pazienti**
- 6. Numero di soggetti/pazienti arruolati**
- 7. Giustificazione della dimensione del campione**
- 8. Criteri di inclusione**
- 9. Criteri di esclusione**
- 10. Criteri generali di valutazione dell'efficacia/tollerabilità**
- 11. Metodologia statistica**

VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICO

- 12. Possibili vantaggi e svantaggi**
- 13. Alternative diagnostico-terapeutiche**
- 14. Precauzioni a salvaguardia dei pazienti**
- 15. Consenso informato**
- 16. Nulla osta del Comitato Etico**
- 17. Copertura assicurativa nel caso della presenza di sponsor**

ASPETTI FINANZIARI

- 18. Riassunto delle spese previste**
- 19. Riassunto delle risorse acquisite**
- 20. Richiesta di finanziamento alla Regione**
- 21. Conflitto di interessi**

BIBLIOGRAFIA

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLA RICERCA:

1. Razionale scientifico

Il controllo della colesterolemia totale, o del rapporto LDL/HDL, è uno dei cardini fondamentali della prevenzione delle malattie cardiovascolari ischemiche secondo le attuali linee guida internazionali (De Baker et al 2003). L'efficacia di alcuni farmaci, come le statine, per ridurre la colesterolemia in soggetti con livelli elevati è stata definitivamente provata, anche se l'uso continuativo di tali farmaci comporta un costo considerevole per il Servizio Sanitario e non è esente da rischi (Pasternak et al, 2002). Per questo motivo oggi la decisione di somministrare tali farmaci per ridurre la colesterolemia in genere viene presa sulla base del rischio cardiovascolare globale e non solo sul livello della colesterolemia. In Italia, attualmente, non vi è un'indicazione assoluta all'impiego di tali farmaci nei soggetti con rischio coronario assoluto inferiore al 20% in 10 anni, definito in base alle carte del rischio cardiovascolare (Progetto Cuore), in prevenzione primaria, secondo le indicazioni della Nota 13 dell'AIFA. Tuttavia, la riduzione della colesterolemia totale a livelli inferiori a 190 mg/dl anche in soggetti a basso rischio cardiovascolare viene considerata un obiettivo prioritario in prevenzione primaria, secondo le raccomandazioni della Task Force europea per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (Pasternak et al, 2002). L'utilizzo di prodotti con effetto ipocolesteremizzante anche su soggetti con livelli moderati di colesterolo e rischio cardiovascolare basso sarebbe dunque giustificato, in presenza di prodotti efficaci, privi di importanti effetti avversi ed economici. Anche in Sanità Pubblica appare fondamentale la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari anche in soggetti a rischio coronario relativamente basso, in una strategia di popolazione.

L'impiego delle statine in soggetti a basso rischio cardiovascolare appare attualmente limitato, a causa dello sfavorevole rapporto costi/benefici, dell'elevato numero di pazienti da trattare per prevenire un evento, e del frequente abbandono della terapia da parte dei pazienti in trattamento, che invece per definizione dovrebbero continuare tale trattamento tutta la vita (bassa compliance). Per tutti questi motivi, appare importante ampliare il bagaglio terapeutico del trattamento della colesterolemia elevata in soggetti a rischio coronario relativamente basso anche mediante l'impiego di terapie complementari.

Nella medicina ayurvedica vengono utilizzati tradizionalmente diversi farmaci che hanno sia azione ipocolesterolemica che di riduzione del peso corporeo in soggetti in sovrappeso, un fattore, quest'ultimo, considerato di per sé un importante fattore di rischio coronario e spesso associato all'ipercolesterolemia. In particolare, per tale condizione viene consigliata la combinazione di due prodotti fitoterapici: il guggulu e il triphala.

Il guggulu è un estratto dalla resina della *Commiphora Mukul*, e fin dall'antichità è stato utilizzato nell'ambito della medicina ayurvedica con indicazione per la terapia di aterosclerosi e obesità. (Satyavati 1988 e Dev 1997). Una revisione del 2005 ha raccolto i lavori relativi a questo composto, conducendo una ricerca estesa su nove database medico-biologici (tra cui Medline, the Cochrane Library ed EMBASE), su 20 riviste aggiuntive non indicizzate nei comuni database e analizzando le bibliografie degli articoli selezionati (Ulbricht et al 2005). Non sono stati posti criteri di esclusione in base alla lingua di pubblicazione e alla qualità degli studi. In totale sono stati presi in considerazione 20 studi citati nella revisione, uno dei quali pubblicato di recente e di elevata qualità (Szapary et al 2003). La maggior parte degli studi è di piccole dimensioni e di bassa qualità. Lo studio più recente e di più elevata qualità è un trial randomizzato controllato con uso di placebo, in doppio cieco, in cui è stato utilizzato un estratto del guggulu, il guggulesterone, non riportando alcuna differenza nella colesterolemia totale, LDL e HDL nei soggetti sottoposti al trattamento sperimentale rispetto a quelli con placebo al termine delle 8 settimane di trattamento (Szapary et al 2003). Altri

studi hanno invece evidenziato effetti positivi del trattamento con guggulu sulla colesterolemia, anche se le piccole dimensioni o il disegno non ottimale dello studio non consentono di raggiungere conclusioni certe. Gli autori della review concludono che attualmente non vi è una sufficiente evidenza scientifica per proporre l'uso del guggulu per qualsiasi condizione clinica.

Il triphala è un composto di tre piante (*Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* e *Phyllanthus emblica*), che trova la sua applicazione nella medicina ayurvedica per favorire l'attività digestiva e la funzionalità intestinale, con effetti positivi anche per il trattamento dell'obesità e la riduzione della colesterolemia. In letteratura sono presenti studi sperimentali che mostrano un effetto ipolipidemico dei componenti del triphala su animali da esperimento con ipercolesterolemia indotta (Saravanan et al 2007, Anila e Vijayalakshmi 2002, Augusti et al 2001, Shaila et al 1998). Inoltre i tre composti mostrano proprietà antiossidanti in studi *in vitro* (Naik et al 2005), e per quanto riguarda l'Emblica sia *in vivo* che *in vitro* (Kim et al 2005), che potrebbero contrastare la diffusione di processi aterosclerotici spesso compresenti in soggetti con ipercolesterolemia.

2. Obiettivi (primari e secondari)

Primario

Riduzione della colesterolemia totale in pazienti con colesterolemia totale di 200-300 mg/dl e in sovrappeso e con rischio cardiovascolare assoluto inferiore al 20% come risulta dall'applicazione delle carte del rischio cardiovascolare (Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).

Secondari:

- riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- riduzione del peso corporeo
- riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come precedentemente descritto
- assenza di effetti avversi rilevanti

3. Disegno sperimentale

Lo studio è un trial randomizzato controllato di fase III, in doppio cieco, a 2 braccia, per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di Guggulu e Triphala in pazienti adulti con colesterolemia totale di 200-300 mg/dl e body mass index (BMI) ≥ 25 e < 35 . I gruppi di trattamento sono i seguenti:

- Guggulu e Triphala: 3 mesi di terapia orale al dosaggio descritto successivamente (punto 4)
- Placebo: 3 mesi di terapia orale al dosaggio descritto successivamente (punto 4)

In questo studio viene inserito un gruppo trattato con placebo in quanto non vi sono attualmente indicazioni alla prescrizione di farmaci "tradizionali" (statine) per la riduzione della colesterolemia in pazienti nelle condizioni indicate dai criteri di inclusione.

La randomizzazione verrà effettuata mediante impiego dei numeri casuali. Per assicurare il doppio cieco, la randomizzazione verrà effettuata da un epidemiologo che opererà presso il Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia, e che invierà l'indicazione dei trattamenti (A o B) da

assegnare ai soggetti inclusi nella ricerca sulla base di una lista di numeri casuali, senza avere alcun contatto diretto con i medici che somministreranno i trattamenti o con i pazienti. Le capsule del preparato sperimentale e quelle del placebo saranno confezionate in modo tale da non consentire di distinguere le une dalle altre. I soggetti verranno assegnati ai due gruppi secondo l'ordine di entrata nello studio con una randomizzazione semplice fino a costituire due gruppi di uguale numerosità. Tutti gli esami di laboratorio e le visite cliniche verranno effettuate durante il periodo di trattamento e durante il follow-up su tutti i soggetti in cieco, nei tempi qui di seguito riportati. L'analisi dei dati verrà effettuata dall'epidemiologo partecipante alla ricerca del Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia su dati anonimi, in cieco.

Figura 1. Fasi e tempi previsti per lo svolgimento della ricerca.

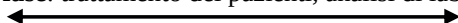
1a fase: messa a punto del progetto in 2 mesi



2a fase: reclutamento dei pazienti in 3 mesi



3a fase: trattamento dei pazienti, analisi di laboratorio e variabili di outcome in 3 mesi



4a fase: follow-up post-trattamento, analisi di laboratorio e variabili di outcome in 3 mesi



4a fase: analisi statistica e stesura del report finale: 1 mese



Nel soprastante schema è riportato il cronogramma dello studio. Dopo la messa a punto iniziale del progetto con la predisposizione del materiale necessario e l'approvazione del Comitato Etico, gli arruolamenti dei pazienti verranno effettuati nei primi 3 mesi dello studio, il trattamento durerà 3 mesi, il follow-up post-trattamento 3 mesi e in un mese verrà effettuata l'analisi finale dei dati e la stesura del report conclusivo. Il progetto avrà quindi una durata complessiva di 12 mesi.

4. Descrizione del trattamento e delle procedure

I pazienti ritenuti eleggibili per la ricerca sulla base dei dati clinici rilevati dal medico di medicina generale (MMG), e sulla base dei dati di laboratorio, verranno invitati a prendere parte allo studio. Al paziente viene spiegato il razionale dello studio e la metodologia di conduzione e gli vengono fornite tutte le informazioni inerenti i possibili vantaggi e svantaggi che avrà nel partecipare alla ricerca e la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento senza conseguenze. Se il paziente accetta di partecipare alla ricerca firma il modulo di consenso informato e viene quindi invitato a presentarsi ad una data prefissata per l'inizio della terapia.

Ai soggetti appartenenti al gruppo in trattamento verrà somministrato un preparato contenente i seguenti estratti erboristici:

- GUGGULU (*Commiphora mukul Hook* (gommo-resina) - estratto secco standardizzato 200 mg): una compressa da 200 mg x 3 volte al giorno
- TRIPHALA, composta da estratti di tre erbe (*Mirobolano chebula* - *Terminalia chebula* Retz., frutto - polvere 150 mg, *Mirabolano belerico* - *Terminalia belerica* Roxb., frutto - polvere 150 mg e *Mirabolano emblico* - *Phyllanthus emblica*, frutto - polvere 150 mg): due compresse da 150 mg (per ciascun componente) x 3 volte al giorno.

Il MMG consegnerà a ciascun paziente una confezione appositamente fornita (preparati A e B, indistinguibili tra loro, contenenti l'uno i due preparati erboristici e l'altro due preparati di placebo), sulla base della lista di assegnazione di pazienti al trattamento fornita dall'epidemiologo afferente alla Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia – Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia, ignorando la corrispondenza delle confezioni A e B al trattamento sperimentale o al placebo.

ESAMI CLINICI E DI LABORATORIO. Tutti i pazienti verranno sottoposti alla valutazione del rischio cardiovascolare globale, utilizzando le carte del rischio cardiovascolare o l'apposito programma. Inoltre verrà misurata la circonferenza addominale. Il peso e l'altezza verranno misurati direttamente per calcolare l'indice di massa corporea come raccomandato. Se il rischio cardiovascolare assoluto risulta inferiore al 20%, il paziente risulta arruolabile sulla base dei criteri di inclusione e di esclusione precedentemente elencati. Verranno prescritti gli esami di laboratorio necessari per la rilevazione degli altri principali fattori di rischio vascolare, quali colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), glicemia a digiuno e trigliceridemia. In considerazione di possibili effetti avversi dei farmaci impiegati, considerando anche la possibilità che essi manifestino effetti simili a quelli delle statine, verrà effettuata la rilevazione dei seguenti indicatori di danno a carico di fegato, reni e tessuto muscolare scheletrico (miopatia): transaminasi (ALT e AST), creatininemia, LDH, CPK, e un esame delle urine completo. Nello stesso tempo, verrà rilevata la presenza di disturbi gastrointestinali, rash cutanei, cefalea, e dolore muscolare o astenia mediante un questionario mirato. Tutti gli esami e le valutazioni cliniche descritte verranno effettuati all'esame di screening, per decidere se includere il soggetto nella sperimentazione, dopo 1 mese dall'inizio, e alla fine del trattamento (3° mese). Inoltre 3 mesi dopo la cessazione dello stesso (6° mese) verrà rivalutato il rischio cardiovascolare.

FOLLOW-UP. Il paziente si recherà ogni mese nel periodo di trattamento e 3 mesi dopo la conclusione del trattamento (mese 6 dall'inizio dello studio) presso l'ambulatorio del proprio curante, per un controllo clinico e una valutazione di alcuni parametri di laboratorio come in tabella 1. Al termine del 3° mese il paziente cesserà l'assunzione del preparato o del placebo e verrà infine rivisto dopo 3 mesi dalla cessazione della terapia. Qualora il paziente non dovesse presentarsi alla visita prestabilita, verrà contattato telefonicamente per fissare di nuovo l'appuntamento. In caso di impossibilità a stabilire un contatto o di rifiuto del paziente di sottoporsi a ulteriori controlli il soggetto verrà considerato perso all'ultima osservazione. In caso di interruzione della terapia, il soggetto resta nello studio e viene invitato egualmente a sottoporsi alle visite ed ai controlli di laboratorio previsti.

CESSAZIONE ANTICIPATA DELLO STUDIO. I pazienti potranno ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. Inoltre la partecipazione allo studio verrà sospesa nei seguenti casi:

- necessità di effettuare terapia per altra patologia concomitante
- insorgenza di eventi avversi
- non aderenza del paziente

EVENTI AVVERSI. Vi sono in letteratura alcune segnalazioni di possibili eventi avversi dovuti all'uso del trattamento in studio, per lo più di modica entità e transitori, concernenti

soprattutto disturbi gastrointestinali e rash cutanei. In via prudenziale, considerando gli effetti avversi osservati con l'impiego delle statine, nell'ipotesi che anche i preparati erboristici in studio possano determinare simili effetti, verrà effettuato un monitoraggio di alcuni parametri indicativi di possibile danno epatico, muscolare e renale (CPK, transaminasi, creatininemia). A tal fine verrà anche predisposta una scheda di rilevazione di eventi avversi da parte del paziente. Il medico che segue il paziente verificherà ed eventualmente completerà la scheda di segnalazione eventi avversi e valuterà di volta in volta la possibilità di sospendere la terapia, oltre che effettuare una terapia degli effetti riscontrati.

RACCOLTA DEI DATI. Tutti i dati di interesse clinico ed epidemiologico, inclusi i risultati degli esami di laboratorio, verranno rilevati durante le visite di screening e successive valutazioni, fino al termine del follow-up, utilizzando un'apposita scheda informatizzata predisposta ad hoc. Analogamente, gli eventuali eventi avversi verranno inizialmente segnati dai pazienti su di una scheda predisposta e quindi riportati sulla cartella clinica informatizzata dal medico che segue la ricerca alla visita successiva. L'eventuale comparsa di eventi avversi sub-clinici a carico di fegato e tessuto muscolare e eventuali alterazioni della funzionalità renale verranno valutate nel corso del trattamento e al termine dello stesso mediante esami ematochimici mirati come riportato nella Tabella 1. Verranno inoltre registrati eventuali cambiamenti nello stile di vita della persona, relativamente ai soli fattori di rischio cardiovascolare (alimentazione, esercizio fisico, abitudine fumatoria) nel corso della ricerca.

Tabella 1. Flow-chart riassuntiva dei parametri previsti e relativi costi

ESAMI E TEMPI	Screening	Giorno 1 (basale)	Mese 1	Mese 2	Mese 3	Mese 6	COSTI AGGIUNTIVI TARIFFA (€)
Consenso informato	X	X					
Criteri inclusione/esclusione	X	X					
Anamnesi	X	X					
Tabagismo	X	X					
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	
Peso e altezza (misurati non riferiti)	X	X	X	X	X	X	
Circonferenza addominale	X	X	X	X	X	X	
Pressione arteriosa	X	X	X	X	X	X	
Glicemia	X		X		X	X	1,70 x 4 = 6,8
Colesterolemia totale, LDL, HDL	X		X		X	X	5,14 (2,27+1,17+1,70) x 4 = 20,56
Creatininemia	X		X		X		1,70 x 3= 5,1
Trigliceridemia	X		X		X		1,70 x 3= 5,1
AST ALT	X		X		X		3,4 (1,70+1,70) x 3 = 10,2
LDH	X		X		X		1,70 x 3= 5,1
CPK	X		X		X		2,27 x 3=6,81
Emocromo con Formula	X		X		X		3,98x3=11,94
Esame urine	X		X		X		2,27x3=6,81
Eventi avversi			X	X	X		
Consegna farmaco		X	X	X	X		
							Totale costi per paziente = 78,42

DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

1. Caratteristiche dei soggetti/pazienti

Verranno reclutati i pazienti con colesterolemia totale di 200-300 e con BMI ≥ 25 e BMI < 35 , di età compresa fra i 35 e i 69 anni d'età, che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari, con una probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi inferiore al 20% , calcolata mediante applicazione delle carte del rischio cardiovascolare o l'apposito programma "cuore.exe", che soddisfino i criteri di inclusione e non rientrino nei criteri di esclusione descritti successivamente.

In primo luogo verranno individuati 20 MMG interessati a condurre la sperimentazione, iscritti alla lista dei medici sperimentatori dell'ASL di Brescia. Ciascuno di essi si impegnerà a reclutare 6 soggetti in 3 mesi di tempo e a seguire tutte le procedure della ricerca.

L'individuazione dei pazienti avverrà nell'ambito della normale attività clinica, sulla base di una precedente conoscenza della situazione da parte del MMG (rilevazione anamnestica) o di

una nuova indagine ad hoc. In ogni caso, prima di essere reclutato per lo studio, il paziente verrà sottoposto agli esami di laboratorio previsti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale.

I pazienti che, sulla base delle caratteristiche cliniche rilevate nel corso degli esami di screening, soddisfino ai criteri di inclusione e di esclusione verranno invitati a partecipare allo studio. In un arco di tempo di 3 mesi verranno contattati tutti i pazienti ritenuti idonei fino al reclutamento del numero previsto di 120 pazienti, 60 per ogni braccio della ricerca.

6. Numero di soggetti/pazienti arruolati

Verranno arruolati nello studio 120 pazienti, 60 per ogni braccio della ricerca.

7. Giustificazione della dimensione del campione

La dimensione del campione di 120 pazienti totali (60 pazienti per gruppo) permette la valutazione adeguata dell'obiettivo primario, che consiste nella riduzione della colesterolemia totale di almeno il 10% nel gruppo sottoposto a trattamento rispetto ai controlli che ricevono il placebo. Considerando un valore medio di colesterolemia totale nei soggetti arruolati di 250 mg/dl (deviazione standard, DS=25), ciò comporta una riduzione attesa a 225 mg/dl al termine del trattamento. Ipotizzando una perdita o interruzione della terapia in un massimo di 10 dei 60 soggetti inclusi nel gruppo in trattamento, si avrebbe una riduzione complessiva della colesterolemia nel gruppo di intervento a 229 mg/dl (8%), rispetto ad un valore di 250 mg/dl nel gruppo di controllo. L'arruolamento di 60 soggetti per gruppo consentirà quindi di evidenziare tale differenza tra i due gruppi come statisticamente significativa con test statistici a due code con $\alpha = 0,05$ con una potenza del 95%.

8. Criteri di inclusione

- a) Entrambi i sessi ed età ≥ 35 anni e ≤ 65 anni.
- b) Colesterolemia totale compresa tra 200 e 300 mg/dl.
- c) BMI ≥ 25 e < 35
- d) Rischio cardiovascolare assoluto di eventi coronarici nell'arco di 10 anni inferiore al 20%.
- e) Volontà e capacità di aderire al trattamento ed a tutte le procedure previste dallo studio.
- f) Volontà e capacità di esprimere un consenso informato scritto.
- g) Per le donne in età fertile, impegno ad evitare il concepimento per tutta la durata dello studio

9. Criteri di esclusione

- a) Anamnesi positiva per ipersensibilità al trattamento in studio o a preparati simili
- b) Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica
- c) Anamnesi positiva per diabete mellito
- d) Rischio cardiovascolare assoluto di eventi coronarici nell'arco di 10 anni superiore al 20% e/o opportunità di trattamento con statine
- e) Presenza di patologie croniche severe
- f) Trattamento continuativo con altri farmaci
- g) Gravidanza o allattamento

h) Assunzione di farmaci per il controllo della colesterolemia nei 3 mesi precedenti

10. Criteri generali di valutazione dell'efficacia/tollerabilità

La variabile di efficacia primaria è la colesterolemia totale

E' inoltre di interesse rilevare:

- La riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- La riduzione del peso corporeo
- La riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come riferito precedentemente
- L'assenza di effetti avversi rilevanti

A tal fine tutti i pazienti verranno sottoposti a una rilevazione del rischio cardiovascolare assoluto mediante impiego delle carte del rischio o dell'apposito programma (Progetto cuore). Verranno inoltre valutati altri parametri che concorrono al rischio coronario, quali l'attività fisica regolare, la familiarità, la presenza di sovrappeso/obesità e la circonferenza addominale. Gli esami di laboratorio di screening comprendono anche la misurazione della trigliceridemia e della glicemia a digiuno, per evidenziare condizioni di intolleranza al glucosio. Verrà valutata anche la presenza di sindrome metabolica in accordo con le attuali definizioni.

Per la tolleranza del trattamento verranno rilevati i seguenti parametri emato-chimici: creatininemia, transaminasi, LDH, CPK, emocromo con formula e verrà effettuato un esame delle urine standard.

11. Metodologia statistica

La superiorità del trattamento rispetto al placebo sarà valutata sottoponendo a test l'ipotesi nulla, H_0 : non esiste differenza tra le medie aritmetiche della colesterolemia totale confrontando i pazienti trattati con i preparati sperimentali e quelli trattati con placebo. Si valuteranno le differenze tra i due gruppi ai seguenti tempi:

- basale
- al termine del trattamento (3 mesi)
- al termine del follow-up (dopo 3 mesi dalla fine della terapia)

La differenza tra le medie dei due gruppi verrà analizzata a ciascun tempo mediante test t di Student. Verranno effettuate anche sottoanalisi per i seguenti gruppi, separatamente: maschi e femmine, sovrappeso e obesi.

Nel caso in cui la distribuzione della colesterolemia sarà log-normale, si procederà ad effettuare tutti i test sulle trasformate logaritmiche e se gli assunti del test parametrico non risulteranno soddisfatti si procederà con test non parametrici. Inoltre verrà effettuata un'analisi mediante regressione multipla con la colesterolemia al termine del trattamento come variabile di risposta e tutte le variabili note in letteratura come fattori di rischio o protettivi nei confronti degli eventi coronarici e misurati nella ricerca inserite nel modello come variabili indipendenti, per tenere conto di eventuali confondenti.

Quali obiettivi secondari della ricerca, verranno valutate anche, con le medesime procedure, le differenze tra i due gruppi ai medesimi tempi per le seguenti variabili:

- La riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- La riduzione del peso corporeo
- La riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come riferito precedentemente
- L'assenza di effetti avversi rilevanti

La superiorità della terapia rispetto al placebo verrà dichiarata se l'ipotesi nulla è rifiutata in favore nella terapia usando un test a due code a un livello di significatività del 5%. Tutti i test verranno condotti secondo il principio "Intention to treat". Tuttavia verrà effettuata anche una sottoanalisi dei soggetti che avranno effettuato almeno 2 mesi completi e ininterrotti di terapia nel braccio sottoposto a trattamento sperimentale.

VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICO

12. Possibili vantaggi e svantaggi

Un successo terapeutico del trattamento pari ad una riduzione di almeno il 10% della colesterolemia totale costituisce un risultato di qualche rilievo nella riduzione del rischio cardiovascolare assoluto di un soggetto e ciò può comportare considerevoli vantaggi di carattere sanitario e quindi in termini di riduzione della spesa sanitaria per le patologie cardiovascolari. Se tale trattamento comporta anche una riduzione del peso corporeo, con una riduzione della massa grassa addominale, come risulta in alcuni studi, ciò porterà ad un'ulteriore riduzione del rischio coronario globale.

Il costo attuale del trattamento con i prodotti in studio è simile a quello delle statine, come appare dalla Tabella 2. Nella definizione dei costi del trattamento di MC rispetto a quello tradizionale, i costi per le visite e gli esami di controllo dei pazienti in trattamento vanno considerati del tutto sovrapponibili per i due tipi di trattamento. Attualmente, non vi sono dati precisi sui costi indotti dagli effetti collaterali per l'uso dei preparati ayurvedici qui impiegati, poiché la frequenza degli stessi è ancora mal definita. La valutazione teorica dei costi indotti dal mancato utilizzo della terapia con i preparati ayurvedici dipende dalla frequenza di eventi cardiovascolari ischemici nei pazienti con le stesse caratteristiche di quelli arruolati nello studio, con ipercolesterolemia e sovrappeso ma rischio cardiovascolare assoluto < 20%. E' evidente che la frequenza di tali eventi dipende dall'entità del rischio cardiovascolare globale di tali pazienti, che pur essendo < 20% potrebbe tuttavia essere superiore alla soglia considerata da altre linee guida internazionali per somministrare trattamenti farmacologici. Va infine osservato che l'attuale indicazione del trattamento con i preparati erboristici in studio è per soli tre mesi continuativi. Pertanto, se la ricerca confermerà che tale trattamento comporta una sostanziale riduzione della colesterolemia anche dopo la sospensione dello stesso, e se tale riduzione si manterrà fino al termine dei 3 mesi di follow-up, si avranno importanti indicazioni sulla possibilità per un soggetto nelle condizioni in studio di effettuare una terapia non continuativa. Ciò sarebbe quindi differente da quanto comporta l'impiego delle statine che, secondo le attuali indicazioni, non può essere interrotto pena il rapido innalzamento della colesterolemia totale ai valori pre-trattamento. Sarà inoltre importante evidenziare se questi preparati sono ben tollerati, o se possono dare effetti avversi seri.

Tabella 2. confronto del costo delle terapie di medicina complementare (MC) con i costi della terapia tradizionale.

Descrizione	Terapia MC	Terapia tradizionale
Farmaci e/o principi attivi	GUGGULU (Commiphora mukul Hook standardizzato 200 mg): +	Statine: da 0,23 a 2,19 euro per giornata di terapia a dosaggio medio

	TRIPHALA (Terminalia chebula, frutto - polvere 150 mg, Terminalia belerica Roxb., frutto - polvere 150 mg e Phyllanthus emblica, frutto - polvere 150 mg): 1,77 euro per giornata di terapia a dosaggio medio	
Materiali per il trattamento	-	-
Visite del medico (conteggiare il numero e valorizzare secondo standard ufficiali)	Visite di controllo del MMG per l'assunzione di farmaci ipocolesterolemizzanti (1-2 volte l'anno): compresi nelle quote forfetarie pro-capite	Visite di controllo del MMG per l'assunzione di farmaci ipocolesterolemizzanti (1-2 volte l'anno): compresi nelle quote forfetarie pro-capite
Trattamenti di personale non medico (*)	-	-
Esami strumentali (biologici e biochimici) (**)	colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), trigliceridemia, CPK = 9.11 euro x 1-2 volte l'anno	colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), trigliceridemia, CPK = 9.11 euro x 1-2 volte l'anno
Esami radiologici e affini (**)	-	-
Giornate di lavoro perse per la esecuzione del percorso diagnostico/terapeutico	Quelle per i controlli periodici (1-2 volte l'anno): 2 ore per visita/prelievo = 4-8 ore / anno	Quelle per i controlli periodici (1-2 volte l'anno): 2 ore per visita/prelievo = 4-8 ore / anno
Giornate di lavoro perse per effetto della specifica malattia trattata nell'arco dell'anno	Nessuno perché è una condizione di rischio, non una patologia	Nessuno perché è una condizione di rischio, non una patologia
Valutazione teorica dei costi indotti dalla specifica incidenza di effetti collaterali collegati all'uso di una sostanza (es. FANS)	Non definibile	Non definibile
Valutazione teorica dei costi indotti dal mancato utilizzo di una metodica di MC (es. costi di cesarizzazione su popolazione con bambini in posizione podalica su cui non sia stata effettuata moxibustione.)		Sono i casi di malattie cardiovascolari non prevenuti perché i soggetti a rischio cardiovascolare <

		20% non sono stati sottoposti ad alcun trattamento; il numero di tali casi non è valutabile con precisione perché dipende dal rischio cardiovascolare globale dei pazienti arruolati
--	--	--

(*) In mancanza di tariffari ufficiali inerenti a prestazioni di specialisti (terapisti con diversa specializzazione, massaggiatori, psicologi, infermieri ecc.) indicare la valorizzazione della prestazione unitaria e moltiplicare per il numero di prestazioni previste.

(**) Vanno conteggiati solo gli esami di qualunque tipo da effettuare nella normale terapia; tralasciare quelli effettuati o da effettuare nella fase sperimentale e motivati dalla necessità di controllare l'evoluzione dello stato del paziente.

13. Alternative diagnostico-terapeutiche

A tutti i pazienti verranno raccomandate modifiche dello stile di vita atte a ridurre il rischio di eventi coronarici come da linee guida nazionali e internazionali.

I pazienti che rientrano nei criteri di inclusione potrebbero essere sottoposti a trattamenti con farmaci di provata efficacia, come le statine. Tuttavia attualmente non vi è un'indicazione assoluta all'impiego di tali farmaci nei soggetti con rischio coronario assoluto inferiore al 20% in 10 anni, sulla base della Nota 13 dell'AIFA.

14. Precauzioni a salvaguardia dei pazienti

Tutti i pazienti saranno seguiti durante il periodo di trattamento ed il successivo di follow-up come da protocollo (vedi tabella). Essi pertanto saranno sottoposti a esami per la valutazione del rischio coronario e per l'evidenziazione di possibili effetti avversi. Per quest'ultimo punto sono stati segnalati alcuni possibili eventi avversi dovuti al trattamento in studio, per lo più di modica entità e transitori, come precedentemente detto. In via prudenziale, inoltre, considerando gli effetti avversi osservati con l'impiego delle statine, verrà effettuato un monitoraggio di alcuni parametri indicativi di possibile danno epatico, muscolare e renale. A tal fine verrà anche predisposta una scheda di rilevazione di eventi avversi da parte del paziente. Il medico che segue il paziente verificherà ed eventualmente completerà la scheda di segnalazione eventi avversi e valuterà di volta in volta la possibilità di sospendere la terapia, oltre che effettuare una terapia degli effetti riscontrati.

In presenza di condizioni tali da sospettare un'intolleranza al trattamento o una reazione di tipo allergico, considerate anche le condizioni cliniche del soggetto, si vedrà se il soggetto sta assumendo il trattamento sperimentale o il placebo, e quindi si valuterà l'opportunità di sospendere il trattamento in atto.

Ai pazienti che nel corso dello studio presenteranno condizioni tali da essere candidati alle attuali terapie farmacologiche previste per il controllo dell'ipercolesterolemia e/o degli altri fattori di rischio coronario verrà proposta l'uscita dallo studio e il trattamento suggerito dalle attuali linee guida nazionali e internazionali.

15. Consenso informato

Ad ogni soggetto partecipante alla ricerca verranno fornite informazioni complete sullo scopo dello studio, sulle modalità di effettuazione dello stesso, sui vantaggi e possibili rischi derivanti dalla partecipazione alla ricerca e sulla possibilità di interrompere comunque la partecipazione alla ricerca, in qualsiasi momento e senza alcuna conseguenza. A tutti i soggetti verrà quindi richiesto di firmare un modulo di consenso informato.

16. Nulla osta del Comitato Etico

Prima dell'inizio dello studio il protocollo verrà sottoposto all'approvazione del Comitato Etico della struttura in cui si svolge la sperimentazione (ASL di Brescia). Lo studio verrà condotto secondo i principi espressi nella dichiarazione di Helsinki.

Tutte le informazioni cliniche relative ai pazienti partecipanti verranno conservate e trattate a fini statistici nel rispetto della normativa vigente che tutela la privacy.

17. Copertura assicurativa nel caso della presenza di sponsor

Lo studio non è sponsorizzato e pertanto, ai sensi del Decreto 17/12/2004, poiché la sperimentazione non è finalizzata né utilizzata allo sviluppo commerciale di un farmaco o comunque ai fini di lucro, ma che anzi è finalizzata al miglioramento della pratica clinica, la copertura assicurativa prevista è a carico dell'ASL di Brescia in cui la ricerca verrà effettuata, nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura.

ASPETTI FINANZIARI

18. Riassunto delle spese previste

I farmaci ayurvedici vengono forniti da una delle ditte che lo commercializzano in Italia a un prezzo di costo pari a 15 euro a paziente per mese di terapia. Pertanto, le spese aggiuntive della ricerca sono:

- a) un compenso di euro 70 per ogni paziente arruolato da parte di ciascun MMG, per un totale 8.400 €
- b) un medico che segue la sperimentazione coordinando l'attività dei MMG, distribuisce e raccoglie le schede di rilevazione o i file dei dati clinici: euro 4.000
- c) gli esami di laboratorio di base e nel corso della ricerca: 9.410 euro
- d) spese per i farmaci sperimentati: 3.600 euro (10 € / mese per paziente)

In totale quindi le spese previste ammontano a 25.410 €.

19. Riassunto delle risorse acquisite

La ricerca verrà coordinata dal Servizio di Epidemiologia dell'ASL di - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia e svolta da alcuni MMG dell'ASL di Brescia. Gli esami di laboratorio saranno eseguiti presso il Laboratorio di Sanità Pubblica dell'ASL di Brescia. La gestione e l'elaborazione dei dati e la stesura di report di attività verrà svolta da personale del Servizio di Epidemiologia dell'ASL - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia utilizzando proprio hardware e software già disponibile.

Si richiedono alla Regione 25.000 euro a parziale copertura delle spese previste (punto precedente), comprendenti un compenso per i MMG, gli esami di laboratorio, una borsa di studio per un medico che coordini i MMG nel corso di tutta la ricerca e le spese per l'acquisto dei farmaci sperimentati a prezzo di costo. Non sono previste sponsorizzazioni per questa ricerca.

20. Richiesta di finanziamento alla Regione

Come indicato al punto 18, le spese previste ammontano complessivamente a 25.410 €, e si richiede quindi un finanziamento di 25.000 € da parte della Regione, a parziale copertura delle spese previste.

21. Conflitto di interessi

Il principale sperimentatore e i co-sperimentatori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse nella ricerca. Lo studio non è sponsorizzato e ha finalità eminentemente scientifiche. La proprietà dei dati è degli sperimentatori che renderanno noti i risultati della ricerca mediante comunicazione a convegni scientifici e pubblicazioni possibilmente su riviste scientifiche a diffusione internazionale.

BIBLIOGRAFIA

Anila L, Vijayalakshmi NR. Flavonoids from *Emblica officinalis* and *Magifera indcia*-effectiveness for dyslipidemia. *J Ethnopharmacol*. 2002; 79: 81-7.

Augusti KT, Arathy SL, Asha R, Ramakrishnan J, Zaira J, Lekha V, Smitha S, Vijayasree VM. A comparative study on the beneficial effects of garlic (*allium sativum* Linn), amla (*Amblica Officinalis* Gaertn) and onion (*Allium cepa* Linn) on the hyperlipidemia induced by butter fat and beef fat in rats. *Indian J Exp Biol*. 2001; 39: 760-6.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancini G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003 Sep;24(17):1601-10.

Dev S. Ethnotherapeutics and modern drug development: the potential of Ayurveda. *Curr Sci*. 1997; 73: 909-928.

Kim HJ, Yokozawa T, Kim HY, Todha C, Rao TP, Juneja LR. Influence of amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) on hypercholesterolemia and lipid peroxidation in cholesterol-fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2005; 51: 413-8.

Naik GH, Priyadarsini KI, Bhagirathi RG, Mishra B, Mishra KP, Banavalikar MM, Mohan H. In Vitro Antioxidant Studies and Free Radical Reactions of Triphala, an Ayurvedic Formulation and its Constituents. *Phytother Res*. 2005; 19: 582-586.

Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):567-72.

Progetto Cuore. <http://www.cuore.iss.it/>

Saravanan S, Srikumar R, Manikandan S, Jeya Parthasarathy N, Sheela Devi R. Hypolipidemic Effect of Triphala in Experimentally Induced Hypercholesteremic Rats. *Yakugaku Zasshi.* 2007; 127: 385-8.

Satyavati GV. Gum guggul (*Commiphora mukul*) – the success stor of an ancient insight leading to a modern discovery. *Indian J Med Res.* 1988; 87: 327-335.

Shaila HP, Udupa SL, Udupa AL. Hypolipidemic activity of three indigenous drugs in experimentally induced atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 1998; 67: 119-124.

Szapary P, Wolfe M, Bloedon L, Cucchiara A, DerMarderosian A, Cirigliano M, Rader D, Guggulipid for the treatment of hypercholestolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 765-772.

Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H, Kroll D, Garraway L, Vora M, Woods J. Guggul per Hyperlidemia: A review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complement Ther Med.* 2005; 13: 279-290.

STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO, IN DOPPIO CIECO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA TOLLERABILITÀ DI ALCUNI PREPARATI ERBORISTICI (GUGGULU E TRIPHALA) VERSO PLACEBO NEL TRATTAMENTO DI SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA E IN SOVRAPPESO".

(da trasmettere via fax a 030 3701404)

Il/la sottoscritto/a Dr./Dr.ssa _____ cod.reg _____
nell'ambito di _____ Distretto _____

dichiara la propria disponibilità a partecipare allo Studio in oggetto indicato.

A tal fine dichiara: che non sussistono estremi che configurino conflitto d'interessi.

RECAPITI AGGIORNATI:

Indirizzo ambulatorio: _____

Telefono/i: _____ Fax: _____

Data _____

Timbro e Firma
