



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



La scelta difficile del medico per il miglior trattamento terapeutico all'epoca del Coronavirus: tra terapie antinfiammatorie ed antipertensive

A cura di Amelia Filippelli, Università degli Studi di Salerno, Direttore UOC Farmacologia Clinica AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno, e degli specializzandi in Farmacologia Clinica dell'Università degli Studi di Salerno, Bertini Nicola, Colucci Francesca, Esposito Simone, Giudice Valentina, Iuliano Antonio e Manzo Valentina

20 marzo 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

In mancanza di una terapia antivirale specifica diretta contro il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, i Medici ricorrono ai farmaci più svariati, dal tradizionale antimalarico al rivoluzionario anticorpo monoclonale contro la proteina "spike". Ad oggi, le uniche misure efficaci restano quelle emanate dal Governo riguardanti la prevenzione del contagio, in attesa di un vaccino efficace.

Il SARS-CoV-2, responsabile della malattia respiratoria acuta ora denominata COVID-19 (COroNaVirus Disease 19), è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente mai identificato nell'uomo, prima di essere segnalato a Wuhan, Cina, nel dicembre 2019. Le persone infettate dal virus possono manifestare pochi o nessun sintomo, mentre alcuni si ammalano gravemente e muoiono per una grave forma di polmonite. La terapia prevede nei casi lievi il solo trattamento dei sintomi. Nei casi più gravi, invece si fa ricorso, purtroppo, a terapie "empiriche". Infatti, fin dalle prime fasi di questa emergenza, i medici hanno fatto ricorso a molecole studiate e già in commercio **per altre indicazioni** ma per le quali vi erano evidenze scientifiche che suggerivano una possibile attività contro il SARS-CoV-2.

Quali farmaci? Le prime terapie ad essere adottate e quelle ritenute più promettenti dalla comunità scientifica comprendono: la combinazione lopinavir/ritonavir, già in commercio e utilizzata per il trattamento dell'HIV; la cloroquina e l'idrossicloroquina, farmaci utilizzati rispettivamente per la malaria e per l'artrite reumatoide; e il remdesivir, un farmaco antivirale sperimentale studiato in precedenza per il trattamento dell'infezione da virus Ebola. La combinazione lopinavir/ritonavir, usata con successo anche contro la SARS, si è dimostrata efficace contro l'infezione da coronavirus ed è stata inserita nella lista dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Sempre dalla Cina sono arrivati i primi risultati dell'utilizzo della cloroquina, un farmaco antimalarico, che ha portato ad un netto miglioramento della sintomatologia e una riduzione del periodo di degenza su un totale di 100

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



pazienti studiati. Inoltre, è stata proposta anche la combinazione di darunavir/cobicistat o darunavir/ritonavir, farmaci ampiamente utilizzati, con successo, contro l'HIV.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Tuttavia, tra i farmaci più promettenti, secondo l'OMS, spicca il remdesivir, un farmaco antivirale studiato per la SARS e sviluppato per Ebola ma non ancora commercializzato. Questo farmaco è stato utilizzato all'ospedale "Spallanzani" di Roma per curare la coppia di turisti cinesi positivi al virus. Il farmaco oggi è stato consegnato, secondo la procedura dell'uso compassionevole, anche a numerosi ospedali del nostro Paese. I risultati sembrano incoraggianti e l'auspicio è che questo antivirale possa rappresentare una alternativa efficace per il trattamento della COVID-19.

Infine, il tocilizumab, farmaco per la cura dell'artrite reumatoide che blocca l'azione di una citochina, l'interleuchina 6, che fa partire l'infiammazione e che attiva il sistema immunitario. Ad oggi, non esistono studi clinici che dimostrano l'efficacia diretta del tocilizumab sul coronavirus. La sua utilità consisterebbe nel ridurre le conseguenze dell'infezione, ovvero "spegnendo" l'infiammazione e prevenendo il peggioramento delle polmoniti fino all'insufficienza di altri organi, quali cuore e reni, e quindi la morte. Dapprima in Cina, e successivamente nel nostro Paese, il tocilizumab è stato utilizzato nei pazienti in terapia intensiva con polmonite interstiziale e sin da subito ha mostrato incoraggianti risultati clinici. Ciononostante, tali risultati devono essere validati in studi multicentrici su larga scala poiché, purtroppo, la poca conoscenza del virus e l'assenza di grandi numeri non permettono di dimostrare l'efficacia di questo farmaco per il trattamento della COVID-19. Sicuramente il tocilizumab, pur non curando la malattia, contribuisce a migliorare la ripresa del polmone e ciò potrebbe giovare ai pazienti che purtroppo sempre più numerosi affollano le terapie intensive. Alla luce di ciò, però, l'AIFA ci invita alla prudenza. La reale efficacia di queste terapie deve essere pienamente validata prima di poter approvare il loro utilizzo su ampia scala. Il 19 marzo 2020 è stato autorizzato uno studio prospettico nazionale che ci aiuterà a rispondere a questo quesito (Dal 19 marzo 2020, all'indirizzo url <https://usc-intnapoli.net/servizi/tocovid-19/> i medici che vogliono partecipare allo studio si potranno registrare).

Altri farmaci antivirali utilizzati a livello mondiale in corso di studi sono: baloxavir marboxil, oseltamivir, umifenovir, favilavir e galidesivir, i cui risultati saranno presumibilmente disponibili nel mese di maggio.

Più recente, la notizia di un "promettente" farmaco biologico efficace contro il nuovo coronavirus. Un gruppo dell'Università olandese di Utrecht ha pubblicato

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



sul sito BioRxiv una ricerca che dimostrerebbe la validità di un anticorpo monoclonale, specializzato nel riconoscere la proteina che il virus utilizza per aggredire le cellule respiratorie umane. Legandosi alla proteina "spike", che si trova sulla superficie del coronavirus Sars-CoV-2, l'anticorpo monoclonale le impedisce di agganciare le cellule e in questo modo rende impossibile al virus di penetrare al loro interno per replicarsi. Per questo motivo i ricercatori sono convinti che l'anticorpo ha delle potenzialità importanti "per il trattamento e la prevenzione della Covid-19".

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Ma il Sars-CoV-2 non dà pensieri a medici e persone solo per la mancanza di trattamenti specifici, ma anche per un aumentato rischio di mortalità in soggetti affetti da ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e diabete mellito¹.

Inoltre, alcuni studi (come quello pubblicato sulla rivista Nature Reviews Cardiology)² hanno dato il via a un dibattito in merito ai potenziali rischi/benefici associati ai farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, in quanto l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) sembrerebbe rivestire un ruolo chiave nell'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule polmonari³.

Ma qual è il legame con gli ACE-inibitori/sartani? Studi in vitro hanno evidenziato che sia l'ACE-inibitore lisinopril che il sartano losartan possono aumentare significativamente l'espressione dell'ACE2 cardiaco⁴. Da altri studi, tuttavia, è emersa una posizione opposta⁵. Sembra, infatti, che la proteina virale può ridurre l'espressione di questo enzima ed indurre il danno polmonare⁶. Dunque, paradossalmente, il trattamento cronico soprattutto con sartani potrebbe proteggere i pazienti affetti da SARS-CoV-2 da conseguenze polmonari gravi, piuttosto che rappresentare un rischio per essi.

Switch da e verso ACE- inibitori/sartani: si o no? Tutto questo fiorire di ricerche ci fa capire che è lontanissima una certezza su questo argomento e che noi cittadini affetti da ipertensione, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco dobbiamo assolutamente continuare a fare la terapia che il nostro medico ci ha consigliato.

Anche la SIF, Società Italiana di Farmacologia, è intervenuta con chiarezza su questo punto, concludendo: "In attesa che nell'immediato futuro nuove evidenze scientifiche siano pubblicate appare opportuno ricordare che eventuali switch tra differenti classi di anti-ipertensivi, che sono terapie efficaci e consolidate nella prevenzione e trattamento di malattie croniche quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete e insufficienza renale, fatti allo stato attuale solo sulla base di ipotesi molecolari, verificate solo in vitro,

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



espone una popolazione di pazienti estremamente fragili ad un potenziale aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari quali ipertensione non controllata/ipotensione sintomatica e potenzialmente anche di aggravamento delle condizioni croniche sopra menzionate.”

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

In tale ottica, appare altresì indispensabile la conduzione di studi farmacoepidemiologici e studi sperimentali clinici per gettare delle solide basi scientifiche che possano risultare dirimenti.

Esemplificativo è il caso della Chongqing Medical University, che sta attualmente conducendo uno studio osservazionale retrospettivo che si propone di valutare le differenze cliniche tra i pazienti adulti ipertesi affetti da COVID-19 trattati con ACE-inibitori e pazienti non trattati con ACE-inibitori (clinicaltrials.gov, NCT04272710). ACE-inibitori e sartani a scopo profilattico: si o no? NO! Tali farmaci vanno impiegati solo ed esclusivamente per il trattamento delle patologie per cui vi è indicazione nella scheda tecnica dei farmaci. Inoltre, allo stato attuale, non c'è nessuna prova definitiva sia biologica sia clinica che ACE-inibitori o sartani possano svolgere un ruolo protettivo nella COVID-19.

Ad oggi, nessuna autorità regolatoria a livello mondiale ha raccomandato alcuno switch da e verso ACE-inibitori/sartani e su questo aspetto si sono già espresse Società Scientifiche (vedi comunicato della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, 2020; Guida clinica COVID19 della Società Italiana di Cardiologia, 2020; Position statement dell'European Society of Cardiology – Hypertension Council).

1. Lancet Resp Med 2020 <https://doi.org/10.1016/PII>
2. Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv 2020:2020.01.31.929042.
4. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111: 2605-10.
5. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;1–4.

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



6. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–116.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@sigr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>