

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

CREBOX OBSERVATIONAL TRIAL (COT): uno studio real-life su pazienti astenici affetti da scompenso cardiaco cronico

Arrigo F.G. Cicero per il COT Study Group

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno I, Estratto del N. 4 - 2016
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 1.000 copie

CREBOX OBSERVATIONAL TRIAL (COT): uno studio real-life su pazienti astenici affetti da scompenso cardiaco cronico

Arrigo F.G. Cicero per il COT Study Group

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Introduzione

I pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, anche quando ben curati farmacologicamente, presentano spesso uno scadimento della qualità di vita percepita rispetto alla popolazione sana e rispetto a pazienti con altre condizioni patologiche croniche [1-3]. Fra i fattori associati a tale riduzione della qualità di vita percepita vi sono sintomi maggiori come dispnea ed astenia, che persistono spesso nonostante trattamento farmacologico massimale secondo linee guida [4].

Non esistendo al momento ulteriori farmaci che agiscano selettivamente su questi sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco cronico la ricerca si è recentemente concentrata sulla possibilità di impiegare supplementi dietetici specifici per migliorare la qualità di vita in questi pazienti [5].

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare in aperto la percezione di efficacia di un nutraceutico combinato (Crebox®) su sintomi correlati alla qualità di vita in un campione di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico in trattamento stabile e con astenia residua.

Metodi

Per questo studio abbiamo arruolato 30 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico clinicamente stabile, in terapia massimale non modificata da almeno 3 mesi, ma con percezione di astenia.

Le caratteristiche principali dei pazienti testati sono riportate in tabella 1.

Ai pazienti è stata proposta la somministrazione biquotidiana di un nutraceutico a base di D-Ribosio 2500 mg/dose e Creatina monoidrato 1000 mg/dose (Crebox®, gentilmente fornito a titolo gratuito da Therabel GiEnne Pharma S.p.A., Milano) da assumersi alla dose di 2 bustine/die (per un totale di D-Ribosio 5000 mg/die e Creatina monoidrato 2000 mg/die per 28 giorni.

Alla baseline, a 14 e a 28 giorni i pazienti sono stati sot-

toposti ad una serie di test per valutarne e quantificarne la risposta alla supplementazione:

- 1) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- 2) EuroQoL EQ-5D questionnaire
- 3) 6-minute walk test (6MWT)

Il KCCQ [6] è un questionario per malattia-specifico per la stima della qualità della vita percepita nel paziente affetto da scompenso cardiaco che include 7 domini (limitazione fisica, stabilità dei sintomi, intensità dei sintomi, frequenza dei sintomi, autonomia funzionale, qualità della vita e limitazione sociale) e 3 sub-scores [total symptom score (TSS, che comprende frequenza ed intensità dei sintomi), overall summary score (OSS, che comprende limitazione fisica, TSS, qualità di vita e limitazione sociale), e clinical summary score (CSS, che comprende limitazione fisica e TSS)]. Gli scores sono compresi fra 0 e 100 dove 100 è la migliore condizione di qualità di vita percepita possibile. Un cambiamento di 5 unità nell'OSS è stato definito come la minima quantità clinicamente apprezzabile in funzione di un trattamento efficace [7].

L'EuroQoL EQ-5D8 è un test complesso, ma affidabile che fornisce una misura generale della qualità di vita percepita. La parte più semplice del test comprende una scala analogico-visiva (VAS) per l'autovalutazione della salute generale che va da 0 a 100 (dove 100 è lo score migliore possibile e 0 il peggiore). Il questionario poi include 5 blocchi di domande (domini) che indagano mobilità, autosufficienza, attività usuali, dolore/disagio, e ansia/depressione; in queste domande le risposte vanno da 1 a 3, dove 1 è la condizione migliore e 3 la peggiore. Il risultato combinato dei risultati ottenuti viene riassunto in uno score finale con un algoritmo matematico. La minima differenza rilevante col EQ-5D index score è definita come la più piccola differenza che venga giudicata significativa da medici o pazienti (misura soggettiva). Da precedenti studi longitudinali si ritiene che questa possa essere stimata mediamente in 0.074 (7.4%) [8].

Il 6-minute walk test è una misura di performance su esercizio submassimale ed è stata validata come stima sicura, affidabile e ripetibile dello stato funzionale e della resistenza all'esercizio nel soggetto anziano [9]. Il test è stato eseguito su di un percorso di 25 metri (eventualmente usando gli ausili usualmente impiegati) con incoraggiamento standardizzato ad intervalli regolari.

Gli scores sono stati confrontati, rispetto al basale, al tempo 14 e 28 giorni.

Ad ogni visita è anche stato chiesto ai soggetti di dichiarare l'accettabilità del trattamento su di una scala da 1 a 10. Ad ogni visita è stata anche valutata la compliance del paziente al trattamento contando le dosi residue di prodotto.

I parametri continui sono stati confrontati versus basale col test non parametrico di Mann-Whitney per campioni appaiati, mentre le variabili categoriche col test del Chi-quadro seguito dal test esatto di Fisher. Tutti i test sono stati eseguiti con l'ausilio del software statistico SPSS 21.0. Una soglia di significatività di 0.05 è stata scelta per tutti i test.

Risultati

Le caratteristiche generali del campione arruolato sono riassunte in tabella 1.

Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti e la compliance generale è stata ottima con una media di dosi non assunte su 28 giorni di 2 bustine.

La tabella 2 mostra i valori al basale degli score globali ed individuali degli item del KCCQ e loro variazione assoluta dopo 14 e 28 giorni di trattamento con Crebox®. Come si può osservare già dopo 14 giorni di trattamento vi è un miglioramento del Total Symptom Score trainato principalmente da una migliore qualità di vita percepita.

La tabella 3 riporta il valore al basale degli score globali e variazioni degli stessi del EQ-5D dopo 14 e 28 giorni di trattamento: l'Index Score migliora già dopo 14 giorni (trainato da una riduzione dei soggetti che lamentano discomfort aspecifico), mentre il VAS solo dopo 28, per il netto calo di soggetti che lamentano deficit di motilità, ansia/depressione e soprattutto discomfort aspecifico.

Il risultato del 6MWT è stato un significativo miglioramento da un valore medio di 456±98 m percorsi al basale a 497±63 m dopo 28 giorni di trattamento (+9%, p<0.05) (Figura 1).

Discussione

Fra i nutraceutici attivi sul miocardio la creatina ed il ribosio sono di particolare interesse [5].

Al di là dell'ampia letteratura preclinica in favore di questi nutraceutici, la supplementazione di lunga durata con creatina ha dimostrato in un recente studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 100 pazienti affetti da scompenso cardiaco di ridurre significativamente i livelli plasmatici di numerosi marcatori di infiammazione e disfunzione vascolare (entrambi fattori coinvolti nel peg-

CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI ARRUOLATI NELLO STUDIO

Pazienti	30 (18 M, 12 F)	Farmaci impiegati:
Età (media±SD)	63.7±5.8 anni	• ACE-inibitori (18)
Altezza (media±SD)	170±7 cm	• Sartani (12)
Peso (media±SD)	79±11 kg	• Beta-bloccanti (21)
BMI (media±SD)	27.3±2.5 kg/m ²	• Diuretici (29)
PAS (media±SD)	132±11 mmHg	• Antialdosteronici (11)
PAD (media±SD)	84±5 mmHg	• Statine (17)
FC (media±SD)	68±7 bpm	• Antiaggreganti (25)
FE% (media±SD)	46±5%	• Anticoagulanti (6)

Tab. 1

VALORE AL BASALE DEGLI SCORE GLOBALI ED INDIVIDUALI DEGLI ITEM DEL KCCQ E DOPO 14 E 28 GIORNI DI TRATTAMENTO

KCCQ	Baseline	14 giorni	28 giorni
Overall Summary Score (media±SD)	49±3	50±4	52±3*
Clinical Summary Score (media±SD)	52±3	53±3	55±4*
Total Symptom Score (media±SD)	52±4	54±3*	59±4*
Limitazione fisica (media±SD)	48±4	51±2	58±6**
Intensità dei sintomi (media±SD)	51±5	57±3	59±3*
Frequenza dei sintomi (media±SD)	57±5	58±4	59±4
Stabilità dei sintomi (media±SD)	54±3	54±4	54±3
Autosufficienza (media±SD)	63±6	64±6	64±5
Qualità della vita (media±SD)	47±4	50±3*	59±4*
Limitazione sociale	50±6	51±4	55±3*

*p<0.05, **p<0.01

Tab. 2

VALORE AL BASALE DEGLI SCORE GLOBALI DEL EQ-5D E LORO VARIAZIONE DOPO 14 E 28 GIORNI DI TRATTAMENTO, NONCHÉ VARIAZIONE DEL NUMERO DI SOGGETTI CHE LAMENTAVANO DISTURBI CORRELATI ALLA QUALITÀ DI VITA PERCEPITA

EuroQoL EQ-5D	Baseline	Variazione a 14 giorni	Variazione a 28 giorni
Visual Analogue Scale (media±SD)	54±3	3±2	6±1*
Index Score x 100 (media±SD)	68±4	4±3*	7±2*
Pazienti che hanno riportato problemi per dominio:			
- Mobilità, n (Δ%)	18 (60)	-2 (-11)	-5 (-28)**
- Autosufficienza, n (Δ%)	6 (20)	0 (0)	-1 (-17)
- Attività usuali, n (Δ%)	12 (40)	-1 (-8)	-2 (-8)
- Disagio, n (Δ%)	7 (23)	-2 (-28)**	-4 (-57)**
- Ansia/depressione, n (Δ%)	17 (57)	-2 (-12)	-5 (-29)**

*p<0.05, **p<0.01

Tab. 3

Valore del risultato del 6MWT al basale e dopo 14 e 28 giorni di trattamento

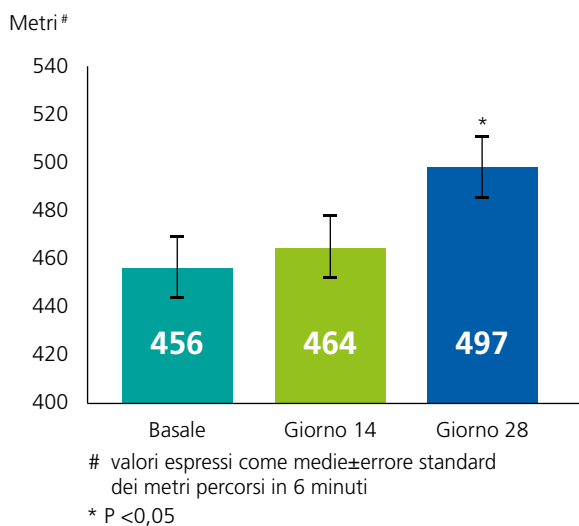


Fig. 1

giornamento della funzionalità cardiaca) [10].

D-ribosio alla dose di 5 gr/die è stato testato in un trial clinic di 6 settimane condotto su pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV. Alla fine delle 6 settimane i risultati hanno mostrato un miglioramento della velocità tissutale al doppler in 3/4 dei pazienti, mantenuta nel follow-up anche 3 settimane dopo la cessazione del trattamento. Più della metà dei pazienti ha ottenuto un miglioramento nel rapporto fra velocità di riempimento diastolico precoce (E) e velocità di rilassamento dell'anulus (E') [11].

L'associazione di nutraceutici inclusa in Crebox® ha quindi un forte razionale scientifico, sia per la letteratura dispo-

nibile sui singoli componenti, che per i risultati ottenuti con la combinazione degli stessi in test pre-clinici, che dimostrano la loro capacità di proteggere il miocardio da stimoli ischemici [12,13].

Mancava al momento una dimostrazione preliminare dell'efficacia di creatina e ribosio nei pazienti target rispetto alle indicazioni dei singoli componenti.

Il test open-label condotto su Crebox® ha dimostrato di migliorare la percezione di qualità di vita dopo 28 giorni di trattamento continuativo a dose piena grazie al miglioramento di un ampio numero di parametri fra loro correlati, ed in particolare per un aumento della capacità funzionale espressa nei termini di percezione generale di benessere psico-fisico e di aumento di resistenza fisica allo sforzo.

Il trattamento proposto è stato peraltro ottimamente tollerato.

La limitazione principale di questo studio è il disegno in aperto. Un altro limite è il follow-up a breve termine: non è infatti noto se la prosecuzione long-term della terapia possa determinare un miglioramento di parametri funzionali (es.: frazione di eiezione). Il pregio è quello di essere uno studio condotto in condizioni di real-life su pazienti per i quali la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco è già massimale, con un discreto compenso emodinamico, ma nei quali permane un disagio legato prevalentemente al sintomo astenia, molto frequente nei pazienti affetti da scompenso.

In conclusione, la supplementazione biquotidiana con Crebox® per 28 giorni si associa a un significativo miglioramento della percezione della qualità di vita di pazienti affetti da scompenso cardiaco in trattamento farmacologico stabilizzato, con un ottima compliance da parte di questi in relazione alla perfetta tollerabilità e alla non interazione con le terapie concomitanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 243–251.
2. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002; 87: 235–241.
3. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1867–1876.
4. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49: 366–384.
5. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and dietary supplements to improve quality of life and outcomes in heart failure patients. *Curr Pharm Des* 2016; In press
6. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1245–1255.
7. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005; 150:707–715.
8. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005; 14: 1523–1532.
9. Enright P.L., McBurnie M.A., Bittner V. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest.* 2003; 123: 387–398.
10. Hemati F, Rahmani A, Asadollahi K, Soleimannejad K, Khalighi Z. Effects of Complementary Creatine Monohydrate and Physical Training on Inflammatory and Endothelial Dysfunction Markers Among Heart Failure Patients. *Asian J Sports Med.* 2016; 7(1):e28578.
11. Bayram M, St Cyr JA, Abraham WT. D-ribose aids heart failure patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: a pilot study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9(3): 56-65.
12. Caretti A, Bianciardi P, Marini M, Abruzzo PM, Bolotta A, Terruzzi C, Lucchina F, Samaja M. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis and right ventricle hypertrophy in hypoxic hearts. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(39): 6873-9.
13. Caretti A, Bianciardi P, Sala G, Terruzzi C, Lucchina F, Samaja M. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2010; 26(6): 831-8.