

Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari

(prima parte)

L'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici in pazienti con pregresse patologie quali infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori (TIA) e altre malattie vascolari, è stata dimostrata mediante numerosi studi clinici controllati. Anche alcune meta-analisi hanno confermato l'utilità del trattamento antiaggregante, che risulta essere in grado di ridurre fino a un quarto il rischio di eventi vascolari gravi.

L'acido acetilsalicilico (ASA) è attualmente considerato l'antiaggregante di riferimento e di scelta nel trattamento dei pazienti con malattie tromboemboliche, raccomandato nella fase acuta dell'infarto del miocardio e nella prevenzione secondaria di numerosi eventi cardiaci e cerebrovascolari, e ciò sulla base di rapporti beneficio/rischio e beneficio/costo nettamente favorevoli rispetto agli altri antiaggreganti.

La ticlopidina è l'altro antiaggregante piastrinico che dispone di una adeguata documentazione clinica di efficacia e di tossicità e può essere considerato alternativo o complementare all'ASA in determinate condizioni patologiche. Strutturalmente molto simile alla ticlopidina è un altro farmaco antiaggregante, il clopidogrel, registrato per molte delle indicazioni previste per l'ASA.

Due altri antiaggreganti, dipiridamolo ed indobufene, non dispongono attualmente di documentazione sufficientemente probante la loro efficacia nella prevenzione di malattie vascolari di origine trombotica.

Infine, un nuovo gruppo di antiaggreganti agisce bloccando una glicoproteina della membrana piastrinica (chiamata GPIIb/IIIa), che funge da recettore del fibrinogeno, del fattore von Willebrand e di altre proteine adesive. Tali antiaggreganti, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, interferiscono dunque con la fase ultima dell'attivazione piastrinica, impedendo alle piastrine attivate di aderire alla parete vascolare o di legarsi fra loro in aggregati. Gli anti-GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide e altri), attualmente disponibili per somministrazione endovenosa nel trattamento di situazioni ad alto rischio trombotico, non verranno trattati in questa rassegna.

Questo articolo si propone una sintetica revisione delle conoscenze attualmente disponibili su ASA; nel prossimo numero del Bollettino verrà discusso il ruolo antiaggregante di ticlopidina e di clopidogrel.

1. Acido acetil-salicilico (ASA)

L'ASA è l'antiaggregante meglio documentato, più tollerato e più economico e deve essere considerato farmaco di prima scelta nella maggioranza delle patologie a rischio trombotico. La sua azione antiaggregante si manifesta per inibizione della attività ciclo-ossigenasi delle piastrine, che risultano non più in grado di produrre trombossano A₂ (sostanza pro-aggregante specifica) per tutta la durata della loro vita media (8 giorni). L'efficacia dell'ASA è provata nelle condizioni di seguito riportate.

1.1. Infarto acuto del miocardio

La somministrazione di ASA nella fase acuta di un infarto miocardico si traduce in un beneficio clinico netto, tanto che questo intervento è raccomandato in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto certo o sospetto. L'ASA è infatti il farmaco che attualmente presenta, per questa condizione, il rapporto beneficio/rischio più favorevole rispetto a qualsiasi altra terapia di documentata efficacia. Numerosi studi, eseguiti soprattutto negli anni 70 e 80, hanno dimostrato in modo ineccepibile l'efficacia dell'ASA nell'infarto del miocardio; particolarmente importante per le dimensioni e i risultati è lo studio ISIS-2, riassunto nel Box 1.

Una meta-analisi di oltre un centinaio di lavori pubblicati, eseguita a cura dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, ha confermato l'utilità dell'ASA nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari, così come il rischio di nuovi eventi trombotici gravi in pazienti con angina instabile o con storia di infarto, di TIA e di ictus (1).

La dose iniziale consigliata di ASA è di almeno 150 mg (alcune linee-guida indicano dosi fino a 325 mg), da ripetere ogni giorno per almeno 30 giorni. Una singola dose iniziale di ASA compresa tra 150 e 325 mg è in grado di assicurare un effetto antiaggregante piastrinico rapido e completo. Se la compressa di ASA è masticata o triturrata preventivamente (specie se l'ASA è in un preparato gastroprotetto) si possono ottenere un assorbimento più rapido (per via sottolinguale) e un precoce effetto antitrombotico. Esistono in commercio anche preparazioni di ASA solubili.

I medici dovrebbero consigliare l'immediata assunzione di ASA quando sono chiamati da un paziente di cui si sospetta un infarto, senza aspettare che prima sia eseguito un elettrocardiogramma. Se il paziente non

BOX 1

Nel *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)* (*) più di 17.000 pazienti di entrambi i sessi con sospetto infarto del miocardio furono randomizzati, entro 24 ore dall'insorgenza di sintomi, in quattro gruppi di trattamento: a) infusione ev di 1,5 milioni di unità di streptochinasi in un'ora; b) somministrazione di 162,5 mg/die di ASA per un mese; c) attuazione di entrambi i tipi di trattamento attivo; d) nessun trattamento. Tra i pazienti del gruppo ASA si riscontrò una riduzione di circa un quinto della mortalità; in altri termini, trattando per un mese con ASA 1000 pazienti con infarto del miocardio certo o sospetto si evitano 20 morti precoci. Follow up successivi dello studio ISIS-2 hanno evidenziato che questi benefici iniziali di un trattamento a breve termine con ASA persistono nel tempo per almeno 10 anni (vedi 1.2. Prevenzione secondaria dell'infarto).

Dallo studio ISIS-2 è inoltre emerso che nei pazienti sottoposti per un mese a terapia con ASA si riduce all'incirca della metà il rischio di re-infarto e di ictus, il che significa prevenire durante tale periodo ulteriori 10 re-infarti non fatali e 10 ictus non fatali ogni 1000 pazienti trattati. In conclusione, nel primo mese dopo un infarto, quando il rischio di un altro evento vascolare è molto alto, la somministrazione di ASA per 30 giorni a 1000 pazienti previene 40 eventi gravi.

Lo studio ISIS-2 ha infine evidenziato che nel gruppo di pazienti trattati con ASA non si è riscontrato un incremento di ictus emorragico o di emorragie gastrointestinali, ma solo un piccolo aumento di episodi minori di sanguinamento.

Infine, lo studio ISIS-2 si proponeva anche di verificare l'ipotesi dell'utilità (già verificata nel GISSI-1) di un intervento trombolitico con streptochinasi nei pazienti con sospetto IMA. Il disegno fattoriale dello studio ha consentito di osservare una somma degli effetti dei due farmaci sperimentali: nei soggetti randomizzati a ricevere streptochinasi più ASA la mortalità a un mese era quasi dimezzata rispetto ai pazienti che non ricevevano né l'una né l'altro.

(*) Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

dispone di ASA, conviene somministrarlo durante il trasporto in ambulanza o appena giunto al pronto soccorso.

Data l'efficacia documentata, il trattamento con ASA non dovrebbe essere precluso sulla base di controindicazioni vaghe o discutibili o di lieve entità, come potrebbe essere una storia di allergia o di sanguinamento non documentati o di malattia ulcerosa di vecchia data: in tali condizioni è probabile che i benefici sicuri ottenibili dalla terapia superino nettamente i possibili rischi.

Bibliografia

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

1.2. *Prevenzione secondaria dell'infarto*

La somministrazione nel lungo periodo di ASA a pazienti colpiti da infarto riduce il rischio di un successivo evento vascolare sfavorevole. E' dimostrato che, trattando con ASA per due anni 1000 pazienti con storia di infarto miocardico, si prevengono circa 40 nuovi eventi vascolari gravi (1). Ulteriori studi suggeriscono di utilizzare l'ASA in modo continuativo per più anni (se non per un tempo indefinito), almeno nei pazienti ad alto rischio, a meno che non insorgano effetti indesiderati gravi (2,3). In questi casi, dosi giornaliere di 75-100 mg di ASA si dimostrano sufficienti nel determinare un

effetto antiaggregante completo, utile nella prevenzione di eventi tromboembolici arteriosi cerebrali e cardiovascolari in tutte le situazioni ad alto rischio.

Bibliografia

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
2. Baigent C et al. ISIS-2: 4-year mortality follow-up of 17,187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88 (Suppl I): I-291. Abstract.
3. Baigent C et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;316:1337-43.

1.3. *Angina stabile*

In caso di angina stabile, la dose di ASA consigliata è di 75-100 mg al giorno per un tempo prolungato, a meno che non insorgano effetti indesiderati gravi che impongano l'interruzione della terapia. Oltre ad ASA, sono utilizzati farmaci antianginosi (beta-bloccanti, nitroderivati, calcio-antagonisti) variamente associati in base alle condizioni cliniche e alle patologie concomitanti.

Per i pazienti che non rispondono in modo adeguato alla terapia medica va presa in considerazione la procedura di rivascolarizzazione.

1.4. Angina instabile

L'angina instabile, caratterizzata da attacchi sempre più frequenti e/o prolungati che si manifestano a riposo o per esposizione a fattori scatenanti anche banali, rappresenta una delle cause più frequenti di ricovero d'urgenza in ospedale ed è caratterizzata da un elevato rischio di infarto miocardico o di morte.

Alcuni studi ben condotti hanno dimostrato la grande efficacia ed utilità del trattamento antiaggregante piastrinico nell'angina instabile (vedi Box 2), tanto che l'ASA è uno dei farmaci di scelta in tale patologia e, se non controindicato, dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti, il più presto possibile, dopo la prima comparsa dei sintomi. La posologia consigliata è di 75-100 mg di ASA al giorno per un tempo indefinito. Una prima dose più elevata all'inizio del trattamento (ad es., 300 mg) consente di ottenere una più rapida ed efficace soppressione dell'attività piastrinica.

1.5. Ictus ischemico acuto

L'efficacia limitata dell'ASA nell'ictus ischemico acuto è stata dimostrata in due studi di ampie dimensioni che hanno coinvolto quasi 40.000 pazienti (1,2). In tali studi, la somministrazione di ASA (160-300 mg/die) è iniziata, in media, tra 12 e 24 ore dall'inizio dell'ictus. In base agli esiti a sei mesi, i pazienti trattati precocemente con ASA presentarono una significativa, anche se modesta, riduzione delle probabilità di morte e di grave disabilità. Più specificamente, tali end point si ridussero

di circa una unità ogni 100 pazienti trattati precocemente con ASA rispetto ai trattati in una fase tardiva. Poiché l'ASA, o altri antiaggreganti, se necessario, sono spesso utilizzati nel trattamento a lungo termine nella prevenzione secondaria dell'ictus, ha senso iniziare la somministrazione di ASA in fase precoce (dopo che sia stato escluso un fatto emorragico da una tomografia assiale) per ottenere questo beneficio anche se di portata limitata, in assenza di controindicazioni (3).

Bibliografia

1. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1569-81.
2. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1641-9.
3. Benavente O, Hart RG. Stroke: part II. Management of acute ischemic stroke. *Am Fam Physician* 1999;**59**:2828-34.

1.6. Attacco ischemico transitorio (TIA) o precedente ictus

L'ASA è il farmaco di riferimento per la prevenzione secondaria di complicazioni vascolari in pazienti con storia di TIA o di precedente ictus. Numerosi studi clinici su ampie popolazioni ne hanno dimostrato l'efficacia in modo inconfutabile; una meta-analisi di tali studi ha confermato l'utilità del trattamento antiaggregante, capace di ridurre il rischio di eventi vascolari gravi, ictus compresi, di circa il 25% (1). Il numero di soggetti colpiti da TIA o da ictus ischemico minore che bisogna trattare per un anno (NNT/anno) con ASA per prevenire un nuovo ictus è circa 50. Trattando con ASA

BOX 2

I primi studi controllati e randomizzati di grandi dimensioni, che hanno testato l'ASA contro placebo nell'angina instabile, hanno utilizzato dosi variabili tra 324 e 1300 mg al giorno, dimostrando che l'ASA è in grado di ridurre l'incidenza di infarto miocardico nella prima settimana di ricovero in ospedale dal 12% al 3% (1), l'incidenza di morte o di infarto dal 10% al 5% dopo 12 settimane (2) e dal 17% all'8,6% dopo 18 mesi (3). Uno studio successivo (4), condotto dal *Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC)*, ha esaminato gli effetti di una dose giornaliera di 75 mg di ASA in 796 uomini con angina instabile o infarto miocardico non-Q. Rispetto ai pazienti sottoposti a placebo, è risultato che il rischio di infarto miocardico e di morte dopo trattamento per cinque giorni con ASA si riduceva del 57-69%. I benefici a 5 giorni sono però apparsi significativi solo quando all'ASA è stata associata eparina. I benefici a medio termine (tre mesi) e a lungo termine (un anno) di dosi giornaliere di 75 mg di ASA sul rischio di infarto del miocardio e di morte sono apparsi analoghi a quelli osservati nei due studi precedenti con dosi di ASA di 324 e 1300 mg. Lo studio ha dimostrato anche che la riduzione dei rischi di infarto e di morte cardiaca può essere raggiunta senza aumenti significativi di complicazioni emorragiche. Il numero di pazienti con angina instabile da trattare per un anno con ASA per evitare un evento vascolare sopra ricordato è pari a 15.

1. Theroux P et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;**319**:1105-11.
2. Lewis HD Jr et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;**309**:396-403.
3. Cairns JA et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;**313**:1369-75.
4. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;**336**:827-30.

1000 pazienti con storia di TIA o di precedente ictus si possono prevenire, in tre anni, all'incirca 40 ulteriori eventi vascolari gravi. La riduzione degli ictus, così come quella degli infarti e dei decessi su base vascolare risulta simile indipendentemente dal quadro di presentazione della malattia e non è influenzata dal sesso o dall'età del paziente, né dalla presenza o meno di diabete o ipertensione arteriosa.

In caso di una anamnesi positiva per ictus o TIA è consigliata la somministrazione di 75-100 mg di ASA al giorno per quattro anni (2), anche se appare ragionevole, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, continuare con tali dosaggi a tempo indefinito, a meno che il paziente non manifesti effetti indesiderati evidenti. Altri autori consigliano dosi giornaliere più elevate: la Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente raccomandato per la profilassi dell'ictus dosaggi di ASA compresi tra 50 e 325 mg/die (3).

Anche a basse dosi l'ASA può aumentare leggermente il rischio di emorragie intracraniche, ma tra i pazienti ad alto rischio di vasculopatie l'effetto netto del farmaco è ancora quello di ridurre il rischio di tutti gli ictus (4).

Bibliografia

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
2. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group *BMJ* 1998; **316**:1303-9.
3. Hart RG et Benevente O. Stroke: part I. A clinical update on prevention. *Am Fam Physician* 1999;**59**:2475-82.
4. The Dutch TIA Trial Study Group A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;**325**:1261-6.

1.7. Ictus e fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è una aritmia che di frequente si riscontra nella pratica clinica. La sua incidenza aumenta con l'età (oltre i 65 anni) e la presenza di altri fattori di rischio quali ipertensione, diabete mellito, scompenso cardiaco, precedente TIA o ictus, tireotossicosi. I pazienti con fibrillazione atriale hanno un maggior rischio di incorrere in ictus cerebrali di origine embolica, in quanto nell'atrio sinistro, di solito dilatato e comunque non sottoposto alle ritmiche contrazioni

BOX 3

Sono state pubblicate almeno cinque ricerche randomizzate di confronto tra warfarin, ASA e placebo in pazienti con fibrillazione atriale cronica (1-5). Anche se i risultati non sono del tutto sovrapponibili, da un'analisi complessiva si dimostra una maggiore efficacia del warfarin rispetto all'ASA che è, a sua volta, più efficace del placebo.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una ricerca (6), svolta su 729 pazienti seguiti da medici di medicina generale in Olanda, mettendo a confronto dosaggi standard e alti di warfarin con 150 mg di ASA. E' stata riscontrata una minore incidenza (statisticamente non significativa) di eventi nei due gruppi di pazienti trattati con warfarin, per cui i ricercatori sostengono che, nell'ambito della pratica della medicina di base, il trattamento con ASA (molto più semplice) potrebbe essere considerato di prima scelta.

Una altrettanto recente meta-analisi (7), che ha preso in considerazione 16 studi clinici in cui era stata valutata l'efficacia di farmaci antitrombotici nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale, conferma che warfarin ed ASA riducono entrambi il rischio di ictus e che warfarin è più efficace di ASA. In particolare, warfarin riduce l'incidenza di ictus del 62% con una riduzione assoluta del 2,7% per anno nella prevenzione primaria e dell'8,4% nella prevenzione secondaria; ASA riduce l'incidenza di ictus del 22% con riduzione assoluta per anno dell'1,5% nella prevenzione primaria e del 2,5% nella prevenzione secondaria.

1. Petersen P et al. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;**1**:175-9.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Final results. *Circulation* 1991;**84**:527-39.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;**343**:687-91.
4. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633-8.
5. EAST (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;**342**:1255-62.
6. Hellemons BS et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;**319**:958-64.
7. Hart RG et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492-501.

atriali, si possono formare dei trombi. Negli ultimi 10 anni sono state condotte numerose ricerche che hanno dimostrato una riduzione di eventi cerebrali in pazienti trattati con anticoagulanti (vedi Box 3). Sulla base dei risultati di tali studi e di considerazioni sul rapporto tra rischi e benefici delle alternative terapeutiche, si può ritenere che l'ASA riduca il rischio di ictus in misura maggiore del placebo, ma meno del warfarin, che presenta però un rischio emorragico associato maggiore.

In recenti linee guida americane di trattamento della fibrillazione atriale (1) è stato stabilito che i pazienti ad alto rischio traggono maggior beneficio dalla terapia con anticoagulanti, mentre i soggetti che non presentano tali caratteristiche possono essere trattati con ASA (325 mg/die) dal momento che in tali pazienti il rischio emorragico del warfarin può risultare analogo al vantaggio che si può ottenere con la riduzione di eventi tromboembolici.

Bibliografia

1. Pristowki EN et al. Management of patients with atrial fibrillation. American Heart Association. *Circulation* 1996;**93**:1262-77.

1.8. Prevenzione della riocclusione di stent coronarici

Vedi Ticlopidina (prossimo n. del BIF)

1.9. Malattia aterosclerotica periferica

La malattia aterosclerotica periferica è caratterizzata da un lento e progressivo sviluppo di ischemia tissutale in uno o entrambi gli arti inferiori, conseguente a un processo di aterosclerosi delle arterie dirette alle estremità, la cui manifestazione clinica più comune è rappresentata dalla claudicatio intermittente. Questa condizione si associa con un aumento da due a cinque volte del rischio relativo di malattia cardiovascolare ischemica.

Oltre all'astensione dal fumo e l'invito a camminare, devono essere controllati altri fattori di rischio che possono peggiorare tale condizione (iperlipidemia, ipertensione, diabete, ecc.).

L'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria in pazienti con malattia aterosclerotica degli arti inferiori è controversa. Secondo alcuni autori, in base ai dati disponibili, non è possibile sostenere che il trattamento antiaggregante determini benefici clinici in termini di prevenzione di eventi maggiori, quali infarto miocardico, ictus e decesso su base vascolare (1). Altri invece suggeriscono che l'ASA è efficace, anche in presenza di malattia vascolare periferica asintomatica (2,3). Nelle vasculopatie periferiche ad alto rischio cardiovascolare l'ASA è comunemente prescritta a dosaggi di 75-100 mg al giorno.

Bibliografia

1. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998;**316**:1303-9.
2. Fowkes FGR et al. Targeting subclinical atherosclerosis. *BMJ* 1998;**316**:1764.
3. Gresele P, Migliacci R. Extrapolation of trial results suggests that aspirin is useful in intermittent claudication. *BMJ* 1998;**317**:1587-8.

1.10. Diabete mellito

Nei pazienti con diabete mellito è documentato un aumentato rischio di complicazioni vascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio ed ictus. Circa l'80% dei diabetici muore per causa cardiovascolare.

Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità dell'ASA nel paziente diabetico, anche se le evidenze raccolte sono insufficienti a raccomandare l'impiego del farmaco a scopo preventivo in pazienti con diabete ma senza ulteriori fattori di rischio (1).

L'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (2), che ha coinvolto più di 5.000 pazienti per cinque anni, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del rischio di infarto miocardico. Le differenze sono apparse tuttavia più modeste quando i dati sono stati valutati dopo sette anni di follow up.

Dalla meta-analisi dell'*Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (3) è emerso che i benefici della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici erano simili a quelli osservati in pazienti non diabetici.

Tenuto conto delle conoscenze al momento disponibili, le raccomandazioni attuali per il trattamento dei pazienti diabetici con vasculopatia coronarica sono simili a quelle per la prevenzione secondaria dei pazienti non diabetici (4). In altri termini, la somministrazione di ASA dovrebbe risultare vantaggiosa nei pazienti diabetici con malattia vascolare e in quelli con rischio incrementato di malattia vascolare (5,6).

Bibliografia

1. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998;**316**:1303-9
2. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;**268**:1292-300.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
4. Bohannon NJ. Coronary artery disease and diabetes. *Postgrad Med* 1999; **105**:66-8, 71-2, 77-80.
5. Yudkin JS. Which diabetic patients should be taking aspirin? *BMJ* 1995;**311**:641-642.
6. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes care* 1998;**21**:545.

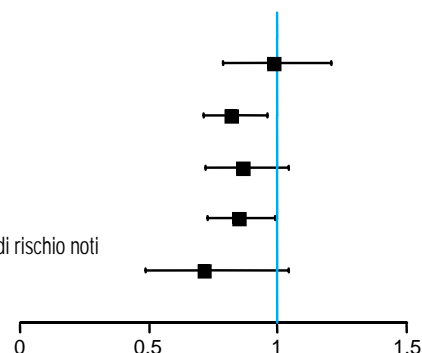
1.11. Prevenzione primaria

La capacità dell'ASA di prevenire eventi cardiovascolari in soggetti che non ne hanno mai avuti è stata valutata e subito messa in discussione alla fine degli anni Ottanta dagli studi condotti sui medici americani e inglesi (1,2). Le perplessità nascevano dal risultato contraddittorio di questi due studi e dal fatto che il vantaggio registrato tra i medici americani era dovuto a una riduzione di infarti del miocardio, non accompagnata da una riduzione della mortalità cardiovascolare. La particolare popolazione reclutata in tali studi (a basso rischio cardiovascolare) faceva tuttavia presumere che l'effetto antitrombotico dell'aspirina avrebbe espresso

Tabella 1 - Studi con ASA nella prevenzione primaria

Studio	N° pazienti	Età media (range)	Sesso (% femmine)	Popolazione	Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori #
British Doctors, UK (1988) ¹	5.139	60 aa (<80)	0	Medici	~0,9
PHS, USA (1989) ²	22.071	53 aa (40-84)	0	Medici	~0,8
TPT, UK (1998) ³	5.499	58 aa (45-69)	0	Soggetti ad alto rischio *	~0,85
HOT, Internazionale (1998) ⁴	18.790	62 aa (50-80)	47	Ipertesi **	~0,85
PPP, Italia (2000) ⁵	4.495	65 aa (50-89)	58	Soggetti con 1 o più fattori di rischio noti	~0,75

Mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale
 * Soggetti che si collocano nel 20% più elevato di una scala di rischio cardiovascolare
 ** PAD 100-115 mmHg in 2 visite
 1-5 Vd. Bibliografia al paragrafo 1.11.



una maggiore efficacia clinica in soggetti con un rischio cardiovascolare più elevato, cioè intermedio rispetto a quello molto basso dei medici e quello elevato dei soggetti con una storia di infarto o di ictus.

I risultati di altri tre studi condotti negli anni Novanta in quest'area di rischio intermedio sembrano confermare questa ipotesi. E' il caso del *Thrombosis Prevention Trial* (TPT) (3), condotto su soggetti di sesso maschile rappresentativi del 20% a maggior rischio secondo una specifica scala di rischio cardiovascolare, e dello studio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) (4), condotto su una popolazione di pazienti ipertesi sottoposti a un trattamento intensivo del loro specifico fattore di rischio. I risultati positivi registrati in questi due studi sono confermati dal *Primary Prevention Project* (PPP) (5), condotto più recentemente da oltre 300 medici di medicina generale in Italia su una popolazione molto più vicina a quella che s'incontra nella realtà della pratica clinica. Questo studio ha incluso soggetti di entrambi i sessi con uno o più fattori di rischio noti, quali: età avanzata, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, obesità e familiarità.

L'insieme degli studi di prevenzione primaria (1-5) rappresentati in Tabella 1 indica una riduzione relativa degli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto, ictus) del 15% circa in quattro-sei anni di trattamento con ASA. A fronte di questo vantaggio, il rischio di sanguinamenti gastrici è aumentato, anche se riguarda una piccola frazione della popolazione (0,8-3,7 eventi/1000 anni-uomo di esposizione al farmaco). Fatta eccezione per lo studio dei medici americani, non si è registrato un aumento del rischio di emorragie cerebrali.

I risultati degli studi di prevenzione primaria aprono la prospettiva di un uso dell'ASA nei soggetti che non hanno ancora avuto eventi o patologie cardiovascolari. Tuttavia, per una valutazione più affidabile del profilo di beneficio/rischio dell'aspirina nell'area della prevenzione primaria è necessario valutare nell'insieme i risultati di questi studi, mediante una meta-analisi formale basata sui dati individuali, e stratificare i soggetti inclusi negli studi in base al livello di rischio cardiovascolare.

Per completezza si segnala infine, che dallo studio PPP non si evidenzia alcun effetto della vitamina E, il cui uso era stato raccomandato in passato in base a dati non sperimentali né controllati.

Bibliografia

1. Peto R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctor. *BMJ* 1988;**296**:313-6.
2. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final Report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;**321**:129-35.
3. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;**351**:233-41.
4. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755-62.
5. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: results of the Primary Prevention Project (PPP), a randomised trial in general practice. In corso di pubblicazione.

1.12. Controindicazioni, effetti indesiderati, precauzioni

L'ASA è controindicato in pazienti che presentanoipersensibilità a tale farmaco, in caso di tendenza accertata al sanguinamento, di ulcera gastrica o duodenale attiva, insufficienza renale grave, gravidanza (ultimi tre mesi). Va usato con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con anticoagulanti, nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, nei pazienti asmatici, nei soggetti sensibili ai FANS, nei pazienti con patologie gastriche e duodenali.

Gli effetti indesiderati più frequenti da ASA si manifestano a livello gastrointestinale e sono rappresentati da dispepsia, ulcera peptica ed emorragie, probabilmente per effetto combinato di un danno diretto nei confronti della mucosa intestinale e della inibizione della sintesi di prostaglandine gastroprotettive. La dose giornaliera, gli intervalli di somministrazione, la durata del trattamento, il tipo di formulazione utilizzata

(aspirina convenzionale, gastroprotettiva, a rilascio controllato) sono le principali variabili che complessivamente influenzano l'incidenza degli effetti collaterali gastrointestinali durante un trattamento prolungato con ASA (1). La dose è tuttavia la variabile più importante, tant'è vero che i principali effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale (dispepsia ed emorragia) sono dose-dipendenti. Per tale motivo, la riduzione drastica dei dosaggi efficaci ha altrettanto decisamente migliorato il profilo di tollerabilità gastroenterica di ASA. La profilassi in un lungo periodo a dosaggi di 75-100 mg/die e l'impiego di formulazioni gastroprotettive e a lento rilascio comportano oggi un'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali molto bassa.

L'ASA è un inibitore relativamente debole della sintesi di prostaglandine a livello renale ed è improbabile che su tale sintesi siano esercitati effetti negativi clinicamente rilevanti per dosi antiaggreganti molto al di sotto di quelle che esercitano azione antinfiammatoria (2).

L'effetto antiaggregante dell'ASA non va incontro a tolleranza né è stato osservato un effetto rebound in pazienti in terapia cronica con tale farmaco (3).

Per quanto concerne il rischio di ictus emorragico in corso di trattamento con ASA, una recente meta-analisi (4) di 16 studi controllati randomizzati di prevenzione di accidenti cerebrovascolari, coinvolgenti più di

55.000 pazienti, ha evidenziato un leggero incremento di tale effetto indesiderato (peraltro comune agli altri antiaggreganti), ma ha altresì dimostrato che in soggetti con pregressa patologia cardiovascolare (infarto miocardico, angina instabile, angina cronica stabile, ictus ischemico, TIA) i benefici dell'ASA superano abbondantemente i rischi di reazioni avverse, per cui la terapia con ASA è da raccomandarsi in tutti i pazienti con tali patologie. In individui senza pregressa malattia cardiovascolare, la decisione di iniziare una terapia con ASA dovrebbe essere individualizzata sulla base di una attenta valutazione rischio/beneficio.

Bibliografia

1. Patrono C. Aspirin as antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;**330**:1287-94.
2. Minuz et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostacyclin and thromboxane biosynthesis in patients with mild essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1990;**30**:519-26.
3. Pedersen AK et al. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;**311**:1206-11.
4. He J et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;**280**:1930-5.

DA RICORDARE

- Numerosi studi clinici controllati e alcune meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici in pazienti con pregresse patologie quali infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori e altre malattie vascolari.
- L'acido acetilsalicilico (ASA) è attualmente considerato l'antiaggregante meglio documentato, più sicuro (a bassi dosaggi) e più economico e pertanto è il prodotto di riferimento e di scelta nel trattamento dei pazienti con malattie tromboemboliche, raccomandato nella fase acuta dell'infarto del miocardio e nella prevenzione secondaria di numerosi eventi cardiaci e cerebrovascolari, e ciò sulla base di rapporti beneficio/rischio e beneficio/costo nettamente favorevoli rispetto agli altri antiaggreganti.
- ASA è controindicato in pazienti che presentano ipersensibilità a tale farmaco, in caso di tendenza accertata alle emorragie, di ulcera gastrica o duodenale attiva, insufficienza renale grave, gravidanza (ultimi tre mesi).
- ASA va usato con cautela in soggetti sottoposti a terapia concomitante con anticoagulanti, con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, negli asmatici e in soggetti con polipi nasali, nei soggetti sensibili ai FANS, nei pazienti con patologie gastriche e duodenali.
- Gli effetti indesiderati più frequenti da ASA si manifestano a livello gastrointestinale, ma la riduzione drastica dei dosaggi efficaci ha decisamente migliorato il suo profilo di tollerabilità gastroenterica: la profilassi in un lungo periodo a dosaggi di 75-100 mg/die e l'impiego di formulazioni gastroprotettive e a lento rilascio comportano oggi un'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali molto bassa.
- Data l'efficacia documentata, il trattamento con ASA non dovrebbe essere precluso sulla base di controindicazioni vaghe o discutibili o di lieve entità, come potrebbe essere una storia di allergia o di sanguinamento non documentati o di malattia ulcerosa di vecchia data: in tali condizioni è probabile che i benefici sicuri ottenibili dalla terapia superino nettamente i possibili rischi.

Ticlopidina e stent in arterie diverse dalle coronarie: un quesito

"Premesso che la ticlopidina viene ammessa alla rimborsabilità a totale carico del SSN per i pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico; considerato che vengono frequentemente attuati interventi di angioplastica con impianto di stent in arterie diverse dalle coronarie e che le motivazioni di ordine fisiopatologico che impongono la profilassi delle complicanze post stenting arterioso sono le medesime sia che si tratti di arterie coronarie che di altre arterie; si chiede se la condizione di prescrivibilità in fascia A della ticlopidina sia da considerare applicabile anche nei casi di stenting su arterie diverse dalle coronarie."

Risposta

La rimborsabilità della ticlopidina per i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent deriva dalla dimostrazione di efficacia ottenuta in alcune ricerche di confronto con l'aspirina e gli anti-coagulanti. Non sono stati invece attuati studi per valutare l'efficacia in caso di applicazione di stent su arterie diverse da quelle coronariche.

Le Ditte produttrici non hanno chiesto che venga approvata l'indicazione al trattamento profilattico dopo l'impianto di stent in altri distretti arteriosi, per cui la CUF è stata obbligata ad escluderlo dalla rimborsabilità in tale condizione; se avesse agito diversamente, concedendo l'autorizzazione per un trattamento senza dimostrazione di efficacia e la rimborsabilità per un'indica-

zione neppure richiesta dalle aziende titolari del farmaco, la CUF avrebbe agito in modo scorretto sul piano scientifico ed illegittimo su quello amministrativo.

E' probabile che il meccanismo fisiopatologico che sta alla base della ristenosi sia simile in vari distretti arteriosi e che quindi ci si debba aspettare un'efficacia simile della ticlopidina, ma ciò deve essere comprovato con apposite ricerche. Vorremmo infatti ricordare, per esempio, che i fattori di rischio dell'aterosclerosi (fumo, sedentarietà, ipertensione, diabete) hanno un peso prognostico diverso a seconda che venga preso in considerazione il distretto coronarico, cerebrale, degli arti inferiori, nonostante il meccanismo aterosclerotico sia sostanzialmente lo stesso. Si consideri, infine, che ci sono numerose prove che l'aspirina è più attiva a livello coronarico e cerebrale che periferico.

ERRATA-CORRIGE

1) Nell'articolo "Nota su alcune recenti segnalazioni di sindrome di Lyell attribuita a farmaci" (BIF 1999;5-6:37-8), nella tabella 3 riportando le norme generali per il trattamento della sindrome di Lyell, anziché "Monitorare i parametri vitali (*peso*, frequenza respiratoria, diuresi)" leggasi "Monitorare i parametri vitali (*polso*, frequenza respiratoria, diuresi)".

2) Nel sottotitolo dell'articolo "Medicinali utilizzati in ospedale" (BIF 1999;5-6:43) è stato erroneamente scritto "Non è consentito ricorrere al modulo regionale per prescrivere e acquisire medicinali *in forma vietata* al pubblico da utilizzare successivamente in strutture nosocomiali" al posto della versione corretta "Non è consentito ricorrere al modulo regionale per prescrivere e acquisire medicinali *in farmacie aperte* al pubblico da utilizzare successivamente in strutture nosocomiali".

3) Nell'articolo "Pravastatina: approvata l'indicazione all'uso nella prevenzione primaria senza modificazione del regime di rimborsabilità" (BIF 1999;3-4:19-26), relativamente allo studio 4S, il costo per prevenire un evento (decesso) in un anno è stato erroneamente valutato in 246 milioni di lire, anziché in 230 milioni di lire.