

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Collaborazione grafica a cura di Alessandra Medolla, SIMGiovani, Perugia

Accedi al video-abstract:

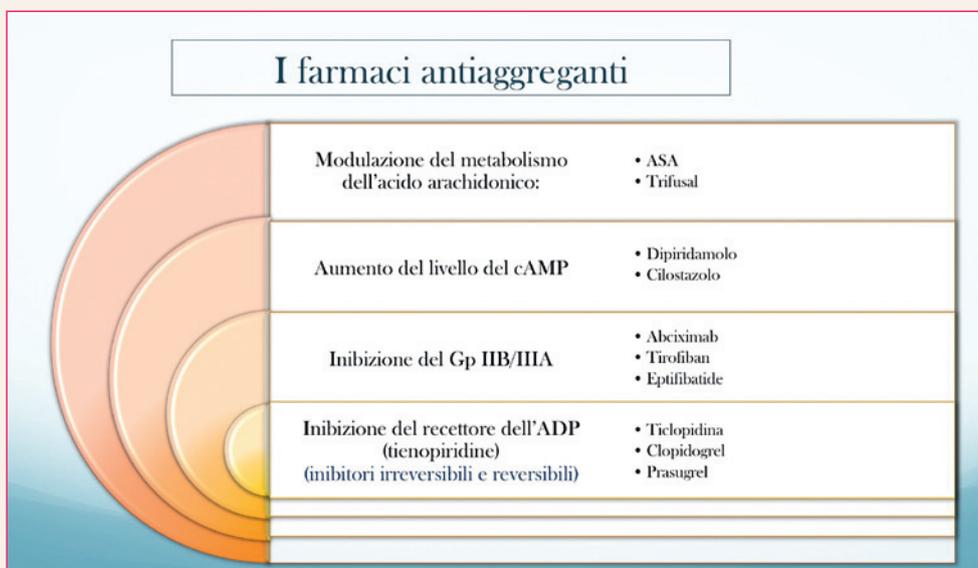
<http://www.progettoasco.it/ascoformazione/pillole-formative/>



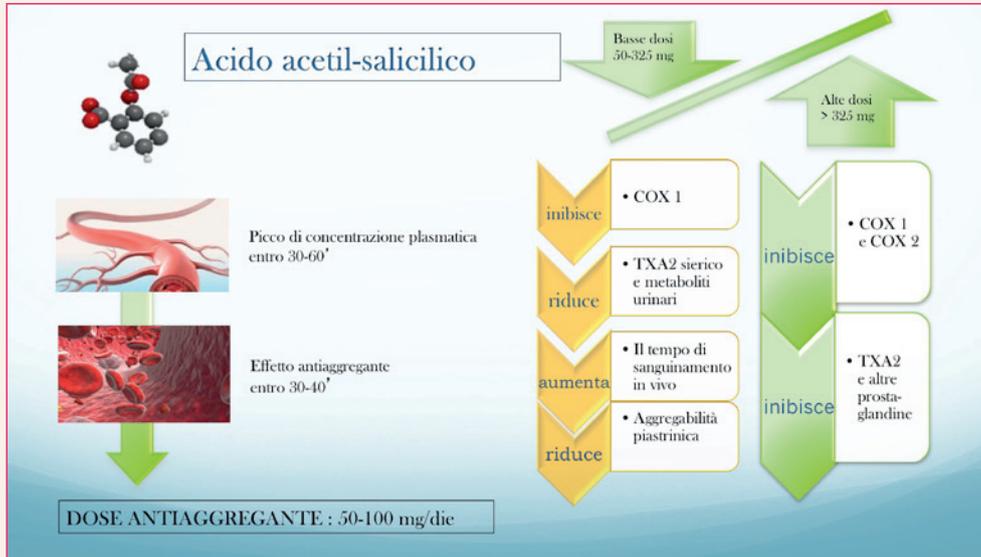
L'antiaggregazione piastrinica: ASA e clopidogrel

Con la produzione e diffusione di queste note facciamo un ideale viaggio attraverso l'uso appropriato dei farmaci antiaggreganti piastrinici, e quindi parliamo di prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare.

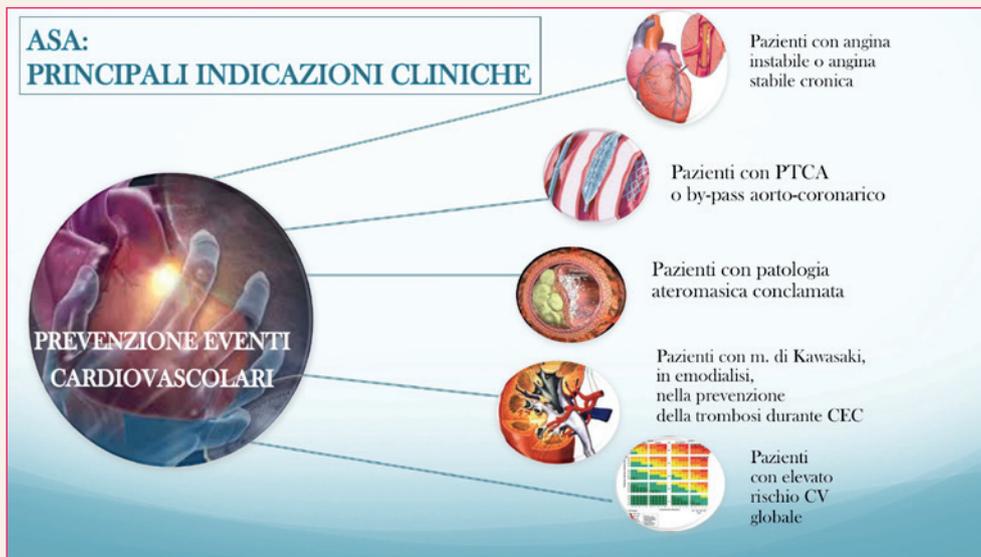
Le malattie cardio- e cerebrovascolari rappresentano la prima causa di morte nel mondo occidentale e sono responsabili di elevata mortalità; inoltre rappresentano una fonte elevata di costi assistenziali e previdenziali.



I farmaci antiaggreganti piastrinici agiscono con diversi meccanismi di azione che possono essere la modulazione del metabolismo dell'acido arachidonico, come per esempio l'acido acetilsalicilico (ASA), l'aumento del livello di adesina monofosfato ciclico, come per esempio il diripidamolo, l'inibizione della glicoproteina IIB/IIIa o l'inibizione del ricettore dell'adenosindifosfato, come la ticlopidina, il clopidogrel (inibitore irreversibile), il prasugrel e il ticagleror (inibitori reversibili).

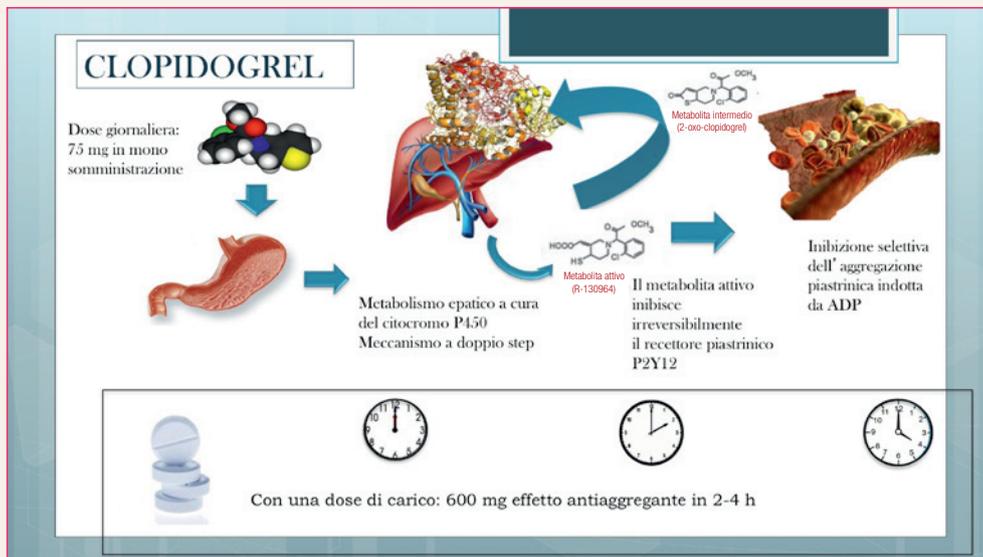


L'ASA può essere utilizzato a basse dosi e ad alte dosi: a basse dosi 50-325 mg ha una serie di azioni, inibisce la ciclossigenasi 1, riduce il trombossano A2 sierico e i suoi metaboliti urinari, aumenta il tempo di sanguinamento in vivo e riduce l'aggregabilità piastrinica; a dosi superiori a 325 mg inibisce sia la ciclossigenasi 1 sia la ciclossigenasi 2 e inibisce il trombossano A2 e le altre prostaglandine.



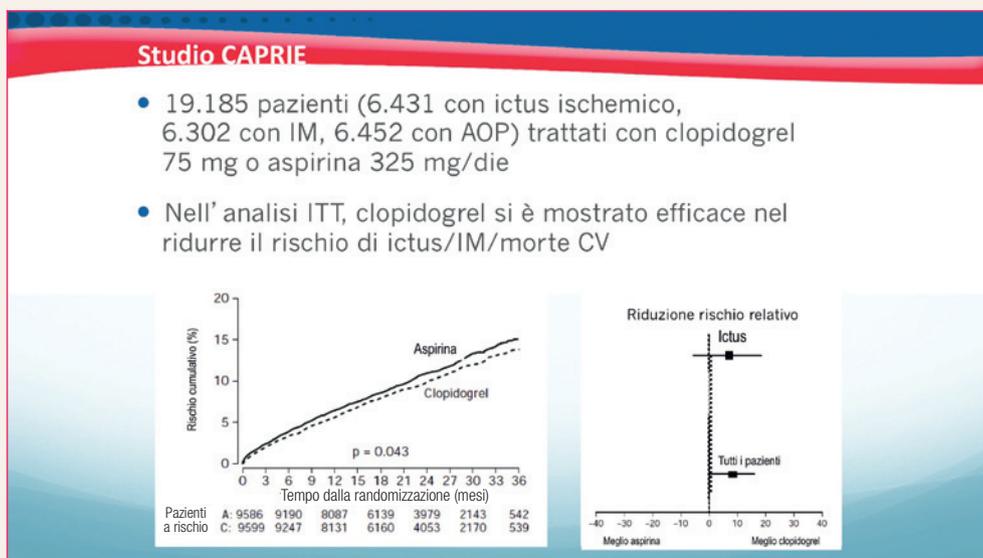
Le principali indicazioni cliniche di ASA sono la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con angina instabile o angina stabile cronica, in pazienti con rivascularizzazione coronarica, in pazienti con patologia ateromasi conclamata, in pazienti con malattie di Kawasaki, in emodialisi, nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea e anche in pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria che presentino un rischio assoluto per eventi cardiovascolari superiore al 20% (quindi soggetti a elevato rischio cardiovascolare).

Abbiamo inoltre gli inibitori del recettore dell'adenosindifosfato. Ricordiamo che il capostipite è rappresentato dalla ticlopidina, che tuttavia ha limiti rappresentati da segnalazioni di tossicità midollare; dobbiamo ricordare per questo farmaco la necessità di doppia somministrazione giornaliera per raggiungere il dosaggio globale di 500 mg al giorno.



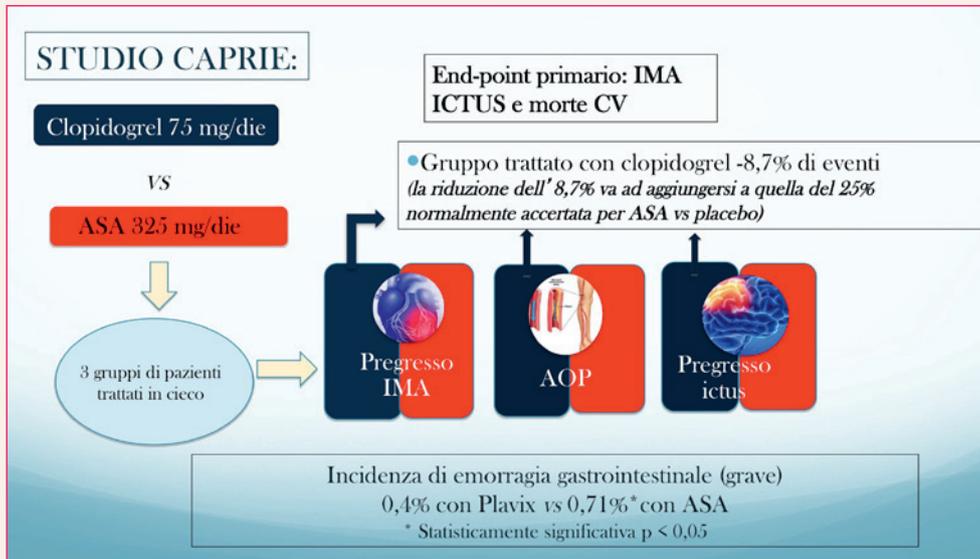
Il clopidogrel viene somministrato una volta al giorno alla dose di 75 mg. Ha un metabolismo epatico a cura del citocromo P450 con un meccanismo a doppio step, il suo metabolita attivo inibisce irreversibilmente il recettore piastrinico P2Y12 e questo determina l'inibizione selettiva della aggregazione piastrinica indotta dall'ADP.

L'effetto antiaggregante del clopidogrel si attua lentamente più o meno dal quarto giorno di terapia però ricordiamo che effettuando una dose da carico di 600 mg si ha un effetto antiaggregante immediato già dopo 2-4 ore.



Lo studio che ha determinato l'immissione nella pratica clinica quotidiana e l'indicazione del clopidogrel come antiaggregante piastrinico è stato lo studio CAPRIE, che ha monitorato 19.185 pazienti trattati con clopidogrel 75 mg/die vs ASA 325 mg/die.

Di questi, 1/3 erano pazienti con pregresso ictus ischemico, 1/3 con pregresso infarto del miocardio e 1/3 con arteriopatia ostruttiva periferica. È stata fatta un'analisi *intention to treat* che ha evidenziato l'efficacia del clopidogrel nel ridurre il rischio di infarto, di ictus e di morte cardiovascolare.



Considerate le sottopopolazioni si è osservata una riduzione di eventi dell'8,7% nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con ASA. Ricordiamo che già ASA, nei numerosi studi effettuati contro placebo, aveva evidenziato una riduzione intorno al 25% degli eventi cardiovascolari.

L'incidenza di emorragie gastrointestinali gravi, nel gruppo trattato con clopidogrel era dello 0,4% contro lo 0,71% nel gruppo trattato con ASA, con un valore "p" < 0,05, dato statisticamente significativo.

Plavix vs inibitori reversibili dell'ADP

	Clopidogrel idrogenosolfato PLAVIX	Prasugrel EFIENT	Ticagrelor BRILIQUE
Approvazione	1997 (FDA) 1998 (Europa)	2009 (FDA & Europa)	2010 (Europa) 2011 (FDA)
Farmacologia	Tienopiridina Pro-Drug Irreversibile	Tienopiridina Pro-Drug Irreversibile	Ciclopentiltriazolopirimidina Antagonista diretto P2Y ₁₂ Reversibile
Indicazioni	Con ASA •NSTEMI-ACS terapia invasiva e non invasiva •STEMI candidati alla riperfusione farmacologica •FA Monoterapia •Recente IM, recente stroke, PAD comprovata	Con ASA •NSTEMI-ACS e STEMI trattate con PCI Monoterapia •NO	Con ASA •NSTEMI-ACS e STEMI trattate con terapia invasiva e non
Dosi raccomandate	• NSTEMI-ACS e STEMI: 300 mg LD poi 75 mg/die + ASA • FA: 75 mg/die + ASA • Recente IM, recente stroke, PAD comprovata: 75 mg/die	60 mg LD poi 10 mg/die + ASA	180 mg LD poi 90 mg BID + ASA
Prescrizione	• Libera	Piano terapeutico	Piano terapeutico

In ultimo mostriamo un confronto tra clopidogrel e altri inibitori (reversibili) dell'adenosindiosfato. Solo il clopidogrel, come possiamo vedere, ha un'indicazione in monoterapia, in caso di recente infarto del miocardio, recente ictus, arteriopatia ostruttiva periferica, e solo il clopidogrel ha un'indicazione in associazione ad ASA nel trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale.