

# COME E QUANDO ATTUARE LA DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE PIASTRINICA?

*G. F. Gensini, R. Marcucci*

**Dipartimento Area Critica Medico-Chirurgica,  
Università degli Studi di Firenze.**

La malattia cardiovascolare è la principale causa di mortalità e morbilità nel mondo occidentale. Si stima che 17 milioni di persone muoiano di malattia cardiovascolare ogni anno <sup>1</sup>. La profilassi, primaria e secondaria, ha lo scopo di modificare i fattori di rischio maggiori. La terapia antiaggregante migliora la sopravvivenza dei pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente evidente. L'aspirina è il farmaco di scelta: sulla base di una meta-analisi, il gruppo dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration <sup>2</sup> ha concluso che l'aspirina è efficace nei pazienti a rischio di eventi cardiovascolari, ovvero quelli con infarto miocardico acuto, ictus ischemico, angina stabile o instabile, precedente infarto miocardico, arteriopatia periferica o fibrillazione atriale <sup>2</sup>. Sebbene la riduzione di morte, infarto miocardico e ictus ischemico in questi pazienti sia circa del 20% in termini di rischio relativo, globalmente la protezione con antiaggreganti piastrinici in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare rimane insoddisfacente. Dal punto di vista fisiopatologico l'aspirina inibisce una sola via di attivazione piastrinica, quella della ciclossigenasi, mentre la bassa compliance e gli effetti collaterali ne limitano l'efficacia e l'assunzione <sup>3</sup>. Da qui deriva il razionale dell'aggiunta all'aspirina di un secondo farmaco antiplastrinico che può produrre benefici aggiuntivi in alcune condizioni cliniche <sup>2</sup>. Il trattamento combinato tienopiridina-aspirina potrebbe essere, prima di tutto da un punto di vista fisiopatologico, una strategia potenziale per ridurre la malattia cardiovascolare. L'antiaggregante piastrinico clopidogrel, un derivato tienopiridinico antagonista del recettore P2Y<sub>12</sub>, è stato confrontato con l'aspirina <sup>4</sup> ed in associazione all'aspirina <sup>5,6</sup> ed ha dimostrato un buon profilo di sicurezza in questi studi. Inoltre, come confermato da una revisione sistematica dall'UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, la combinazione aspirina-clopidogrel è più efficace della sola aspirina <sup>7</sup>.

Al di là del sanguinamento associato con l'uso combinato degli antiaggreganti, un effetto collaterale che desta particolare preoccupazione è quello costituito dalla neutropenia indotta dalle tienopiridine<sup>8</sup>. Il clopidogrel è la tienopiridina preferita perché ha un profilo di sicurezza migliore della ticlopidina. Tuttavia, pur essendo il rischio più basso rispetto alle altre tienopiridine, la neutropenia è stata descritta anche durante l'uso di clopidogrel<sup>4</sup>. La US FDA ha documentato 37 casi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) tra il 1998 e il 2002. La PTT si verifica di solito entro 2 settimane dall'inizio della terapia, ed ha un'elevata mortalità se non viene trattata immediatamente.

## Quando

I benefici a breve e lungo termine della doppia antiaggregazione piastrinica sono stati ben dimostrati per i pazienti con (a) *sindromi coronariche acute*<sup>5,9,10</sup> e i pazienti sottoposti a (b) *procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea*<sup>11,6</sup>.

### (a) *Sindromi coronariche acute*

Nello studio CURE<sup>5</sup> (Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events), un totale di 12562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento del tratto ST sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg al giorno) o placebo più aspirina (dose raccomandata 75-325 mg). Dopo un follow-up medio di 9 mesi, è stata valutata la frequenza dell'end-point primario che includeva: morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus (sia ischemico che emorragico). Un effetto positivo è stato dimostrato per il gruppo clopidogrel+aspirina, principalmente dovuto alla riduzione del rischio di IMA non fatale. Sanguinamento maggiore e minore si è verificato più spesso nel gruppo clopidogrel+aspirina rispetto alla sola aspirina. Il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) per evitare un evento cardiovascolare è risultato pari a 43, ed il numero da trattare per causare un sanguinamento maggiore, pari a 99. Per ogni 1000 persone trattate per una media di 9 mesi, 23 eventi dovrebbero essere evitati e 10 sanguinamenti maggiori causati.

COMMIT<sup>9</sup> (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) è un trial randomizzato, controllato con placebo, sul trattamento di emergenza di pazienti con sospetto infarto miocardico acuto. 45852 pazienti con sospetto infarto miocardico acuto sono stati randomizzati in 1250 ospedali in Cina a ricevere aspirina (162 mg/die) + clopidogrel (75 mg/die) o placebo fino a 28 giorni in ospedale. I risultati hanno dimostrato che la doppia antiaggregazione riduce mortalità e morbilità e che questi effetti positivi sono indipendenti da quelli degli altri trattamenti standard (come la terapia fibrinolitica e anticoagulante). I risultati hanno anche mostrato che la doppia antiaggregazione è un trattamento sicuro, con nessun apparente aumento dei sanguinamenti maggiori, anche quando somministrato insieme alla terapia fibrinolitica e/o a persone di età avanzata.

Nello studio CLARITY-TIMI 28<sup>10</sup>, in cui il clopidogrel è stato aggiunto all'aspirina in 3491 pazienti con STEMI trattati con terapia fibrinolitica, il clopidogrel (carico di 300 mg seguito da 75 mg/die) ha determinato una riduzione altamente significativa, pari al 41%, del rischio di avere l'arteria responsa-

bile dell'infarto occlusa a 84 ore, ma senza effetto apparente nella percentuale di risoluzione del tratto ST elevato (come surrogato di riperfusione) a 180 minuti dall'inizio del trattamento.

***(b) Procedura di rivascularizzazione coronarica con impianto di stent***

Il PCI-CURE <sup>11</sup> è un sottostudio prospettico del trial CURE <sup>5</sup> che ha valutato: 1) se i pazienti randomizzati a clopidogrel avessero benefici dal pretrattamento con clopidogrel prima della angioplastica; 2) se una doppia antiaggregazione a lungo termine (mediana: 9 mesi) dopo la rivascularizzazione coronarica fosse superiore al placebo. In tutto sono stati studiati 2658 pazienti. Dopo l'angioplastica, la maggior parte (>80%) dei pazienti in entrambi i bracci hanno ricevuto una doppia antiaggregazione per 30 giorni, principalmente per l'applicazione di uno stent. Perciò, i risultati a 30 giorni riflettono principalmente gli effetti del pretrattamento con il clopidogrel. I risultati globali dalla randomizzazione alla fine del follow-up (mediana: 9 mesi; range massimo: 1 anno) hanno dimostrato una riduzione del 31%, altamente significativa, nella mortalità cardiovascolare e nell'infarto miocardico con il pretrattamento con clopidogrel e la terapia a lungo termine dopo angioplastica (12.6% vs 8.8%; RR 0.69, 95%CI 0.54-0.87, p=0.002). Dalla angioplastica a 30 gg di follow-up, si è verificata una riduzione del 30% nell'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, rivascularizzazione urgente) nel braccio clopidogrel-aspirina (6.4% vs 4.5%; RR 0.70, p=0.03), a dimostrazione dell'effetto benefico del pretrattamento con clopidogrel nella prevenzione degli eventi maggiori dopo angioplastica. In una analisi successiva in cui sono stati esaminati solo i pazienti che hanno ricevuto uno stent, la riduzione dell'end-point primario con il pretrattamento con clopidogrel è stata del 44% (p=0.017). Nel successivo follow-up (> 30 gg-1 aa), si è confermato un beneficio del clopidogrel rispetto al placebo nell'end-point combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico o riospedalizzazione (RR 0.86; p>0.05). Il beneficio del clopidogrel era identico indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero stati sottoposti a rivascularizzazione al momento del ricovero o dopo la dimissione: ovvero sia gli interventi di rivascularizzazione urgenti che ritardati beneficiano di un trattamento con doppia antiaggregazione.

Un anno dopo la pubblicazione dei risultati del PCI-CURE, il trial CREDO <sup>6</sup> (Clopidogrel for the reduction of events during observation) ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della terapia con clopidogrel per un anno dopo angioplastica con impianto di stent e l'efficacia e la sicurezza di un carico di clopidogrel prima di una procedura di rivascularizzazione elettiva. La randomizzazione al trattamento con la doppia antiaggregazione a lungo termine (1 anno) è risultata, infatti, associata ad una riduzione del 26.9% (95% CI 3.9%-44.4%, p=0.02) nel rischio relativo dell'end-point combinato morte, infarto miocardico ed ictus ischemico.

Sulla base dei risultati positivi dell'associazione aspirina-clopidogrel nelle condizioni sopra riportate (sindromi coronariche acute, procedure di rivascularizzazione), l'effetto della doppia antiaggregazione è stato testato anche in altri scenari clinici, primo tra tutti la condizione di malattia cardiovascolare clinicamente evidente, ma in fase stabile, e la presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare.

**(c) Soggetti ad alto rischio cardiovascolare**

Nello studio CHARISMA<sup>12</sup> (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) un totale di 15603 soggetti ad alto rischio di un evento cardiovascolare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel+aspirina (n=7802) rispetto alla sola aspirina (placebo+aspirina) (n=7801). I criteri di arruolamento nel trial erano un'età  $\geq 45$  anni ed una delle seguenti condizioni: fattori di rischio aterotrombotici multipli (2 maggiori; 3 minori; 1 maggiore e 2 minori. Maggiori= diabete tipo 1 o 2, nefropatia diabetica, indice caviglia-braccio  $< 0.9$ , stenosi carotidea asintomatica  $\geq 70\%$ ,  $\geq 1$  placca carotidea. Minori= pressione arteriosa sistolica  $\geq 150$  mmHg, ipercolesterolemia primaria, fumo  $> 15$  sigarette/die, sesso maschile ed età  $\geq 65$ aa o femminile di età  $\geq 70$  aa), malattia coronarica, cerebrovascolare o periferica sintomatica documentate. Dopo un follow-up di 28 mesi (mediana), l'end-point combinato primario era costituito da: la prima comparsa di infarto miocardico, ictus (qualsiasi causa), o morte da malattia cardiovascolare; end-point combinato secondario: prima comparsa dell'end-point primario, ospedalizzazione per angina instabile, attacco ischemico transitorio, una procedura di rivascularizzazione (coronarica, cerebrale, periferica). L'end-point primario di sicurezza era rappresentato dal grave sanguinamento, in accordo con i criteri del GUSTO<sup>13</sup>: sanguinamento fatale ed emorragia intracranica, o sanguinamento che necessita di trasfusione di sangue o di liquidi. La frequenza dell'end-point primario è risultata 6.8% nel gruppo clopidogrel e 7.3% nel gruppo placebo (RR 0.93, 95%CI 0.83-1.05;  $p=0.22$ ). La frequenza dell'end-point secondario era del 16.7% nel gruppo clopidogrel e 17.9% nel gruppo placebo (RR 0.92, 95%CI 0.86-0.995;  $p=0.04$ ). La frequenza dei sanguinamenti maggiori era 1.7% nel gruppo clopidogrel e 1.3% nel gruppo placebo (RR 1.25, 95%CI 0.97-1.61;  $p=0.09$ ); la frequenza dei sanguinamenti minori era 2.1% nel gruppo clopidogrel rispetto all'1.3% nel gruppo placebo (RR 1.62, 95%CI 1.27-2.08;  $p<0.001$ ). Non è stato dimostrato nessun effetto positivo associato con la doppia antiaggregazione rispetto alla sola aspirina nella riduzione dell'end-point primario: infarto miocardico, ictus ischemico o morte da cause cardiovascolari. Era presente un moderato, anche se significativo, effetto positivo nella riduzione dell'end-point secondario. La frequenza di sanguinamenti maggiori non era significativamente più elevata con il clopidogrel rispetto al placebo, anche se era presente un trend verso l'aumento ed il gruppo clopidogrel era associato con un significativo aumento nella frequenza dei sanguinamenti minori. 94 end-points ischemici (secondari) sono stati evitati, al costo di 93 sanguinamenti moderati o gravi. Successive analisi dei sottogruppi hanno suggerito che la doppia antiaggregazione abbia un effetto positivo nell'end-point primario solo nei pazienti classificati come sintomatici nel trial (ovvero quelli con storia documentata di malattia vascolare). Tuttavia, il dato deve essere valutato con attenzione, poiché la significatività è ai limiti e, soprattutto, la distinzione tra pazienti sintomatici ed asintomatici è difficilmente riproducibile nella pratica clinica, poiché, come gli stessi Autori riportano, alcuni pazienti classificati come asintomatici avevano in effetti storia o sintomi di malattia vascolare (ma non documentata, per cui non rientravano nei criteri di sintomaticità del trial). D'altra parte, i risultati, inaspettati, del trial dimostrano che nel gruppo dei pazienti asintomatici la doppia antiaggregazione è associata ad un eccesso di mortalità e ad un aumento del rischio di sanguinamento; per cui,

qualunque ne sia il motivo, fino a prova contraria, dovrebbe essere evitata la doppia antiaggregazione in pazienti senza malattia vascolare clinicamente evidente.

Allo scopo di chiarire meglio i risultati nei due gruppi di soggetti arruolati, asintomatici e sintomatici, gli Autori del CHARISMA hanno fornito, in altri due successivi lavori, i risultati nei due gruppi di pazienti separatamente. In un primo lavoro <sup>14</sup> sono stati selezionati 9478 pazienti con documentati precedenti infarto miocardico, ictus ischemico o malattia arteriosa periferica: i criteri per questa selezione sono stati quelli del precedente studio CAPRIE <sup>4</sup> con l'esclusione, quindi, di 2675 pazienti che facevano parte del gruppo dei sintomatici nello studio originale del CHARISMA <sup>12</sup> (pazienti con angina e malattia coronarica multivasale, con storia di rivascolarizzazione coronarica, di CABG o di TIA). In quest'ultimo gruppo di pazienti, composto da soggetti con malattia cardiovascolare stabile senza eventi trombotici documentati, la doppia antiaggregazione non è risultata avere un effetto benefico rispetto alla sola aspirina. Nei 9478 pazienti con precedente evento trombotico documentato, invece, la doppia antiaggregazione ha ridotto dell'1.5% il rischio assoluto dell'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico). 14.4 morti cardiovascolari, infarti del miocardio ed ictus ischemici sono stati evitati ogni 1000 pazienti trattati per circa 28 mesi, al costo di 1.7 sanguinamenti gravi. Quindi, sembra che, al pari di quello che è stato dimostrato dai trial sull'aspirina in prevenzione primaria, sia presente un gradiente di beneficio della doppia antiaggregazione sulla base del rischio trombotico del paziente: tanto maggiore il rischio trombotico (ovvero l'instabilità clinica della malattia), tanto maggiore l'efficacia clinica della doppia antiaggregazione.

Un secondo lavoro del gruppo degli Autori del CHARISMA <sup>15</sup> è stato dedicato ad approfondire l'effetto della doppia antiaggregazione nel gruppo dei pazienti cosiddetti 'asintomatici' nel lavoro originale, gruppo in cui la doppia antiaggregazione non solo non si mostrava efficace, ma anzi associata ad un aumento di mortalità. Per fare questo, gli Autori hanno definito un gruppo di soggetti con molteplici fattori di rischio cardiovascolare in 'prevenzione primaria', eliminando dal gruppo originale degli asintomatici coloro che avevano storia di malattia vascolare, ma non erano stati inclusi tra i sintomatici perché non rientravano tra i criteri del trial (ovvero mancava una documentazione). In questo gruppo di pazienti, così ridefinito, non era più dimostrabile un aumento di mortalità associato alla doppia antiaggregazione, ma era, comunque, presente un trend verso un aumento di mortalità per cause cardiovascolari ( $p=0.07$ ). D'altra parte, non era più presente in questo gruppo un aumento significativo del rischio di sanguinamento (che avrebbe potuto spiegare il trend verso un eccesso di mortalità cardiovascolare), ma era presente un importante aumento nella frequenza dei sanguinamenti minori. A possibile spiegazione dell'aumento di mortalità in questo gruppo gli Autori invocano il numero più elevato di pazienti diabetici nel braccio della doppia antiaggregazione, che potrebbe, di per sé, aver contribuito all'aumento di mortalità cardiovascolare, ad un'alterata clearance del clopidogrel associata alla nefropatia diabetica e ad una facilità verso i sanguinamenti intra-placca come possibile conseguenza dell'aumento dei sanguinamenti minori e come possibile causa di instabilità di placca.

**(d) Malattia cerebrovascolare**

Un ulteriore contesto clinico in cui è stata testata la doppia antiaggregazione piastrinica, riguarda i pazienti con storia di ictus ischemico. In particolare, in questo gruppo di pazienti sono stati studiati, in combinazione con l'aspirina, non solo il clopidogrel ma anche il dipiridamolo.

L'associazione aspirina-dipiridamolo a rilascio prolungato ha dimostrato una riduzione del 30% nella frequenza di ictus ischemico, infarto miocardico o morte vascolare rispetto al placebo in una meta-analisi di 46 trial<sup>2</sup>. Se l'associazione è confrontata con la monoterapia con aspirina, in una meta-analisi di 25 trial è stata dimostrata una riduzione del rischio del 6%<sup>16</sup>. È interessante notare, e sottolineare, come il beneficio dell'associazione è guidato dall'effetto sul solo end-point ictus ischemico; l'infarto miocardico e la morte vascolare erano in numero inferiore nel gruppo con solo aspirina anche se la differenza non era statisticamente significativa.

Il trial ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study)<sup>17</sup> è uno dei due studi che ha valutato l'associazione aspirina-dipiridamolo a rilascio prolungato nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico. 6602 pazienti con recente ictus ischemico o TIA sono stati randomizzati ad aspirina (25 mg due volte al giorno), dipiridamolo (200 mg due volte al giorno), terapia combinata o placebo. Entrambi gli antiaggreganti, in monoterapia, hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva (18% e 16% rispettivamente), mentre la combinazione ha ridotto il rischio del 23% rispetto all'aspirina in monoterapia e del 37% rispetto al placebo. I risultati dell'ESPS-2 dimostrano che l'associazione aspirina-dipiridamolo è più efficace della sola aspirina nella prevenzione secondaria di ictus ischemico, senza un aumento del rischio di sanguinamenti. La cefalea si è dimostrata l'effetto collaterale più frequente associato all'impiego del dipiridamolo, sia in monoterapia che in associazione, e la causa più frequente di interruzione della terapia.

Il trial ESPRIT<sup>18</sup>, recentemente concluso, che ha arruolato 2739 pazienti con TIA o minor stroke ha confermato la superiorità dell'associazione aspirina-dipiridamolo a rilascio prolungato rispetto alla sola aspirina nella prevenzione secondaria di eventi ischemici, in assenza di rischio aumentato di sanguinamento (in questo trial, inaspettatamente, la frequenza di sanguinamenti è risultata maggiore, anche se non in modo statisticamente significativo, nel gruppo in monoterapia con aspirina). Sebbene 4 studi precedenti che usavano dipiridamolo a rilascio immediato non avessero dimostrato un effetto benefico della associazione con aspirina, l'ESPS-2<sup>17</sup> e l'ESPRIT<sup>18</sup> hanno fornito dati importanti e definitivi sull'efficacia di questa strategia terapeutica nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico. Gli Autori dell'ESPRIT<sup>18</sup> hanno anche effettuato una metanalisi su un totale di 3888 pazienti con aspirina+dipiridamolo e 3907 pazienti con sola aspirina, dimostrando una globale riduzione del rischio relativo di morte vascolare, infarto miocardico e ictus ischemico del 18% associata alla terapia combinata.

Il trial MATCH<sup>19</sup> ha valutato il possibile ruolo della doppia antiaggregazione aspirina+clopidogrel nella prevenzione secondaria di ictus ischemico in pazienti ad alto rischio (infarto miocardico od ictus ischemico nei precedenti tre aa) dopo un recente ictus ischemico o TIA (entro 3 mesi). La maggior parte dei pazienti arruolati erano diabetici (68%) ed ipertesi (78%) e la metà degli ictus ischemici erano attribuibili ad una occlusione dei piccoli vasi (stroke

lacunari). Sebbene si sia avuta una riduzione dell'1% del rischio assoluto e del 6.4% del rischio relativo di eventi vascolari associata alla doppia antiaggregazione, le differenze tra i gruppi non hanno raggiunto la significatività statistica. Un risultato significativo e su cui riflettere è, invece, l'aumento del rischio assoluto di sanguinamenti gravi con la doppia antiaggregazione (circa 1.3%). Sulla base di questi risultati, la doppia antiaggregazione aspirina-clopidogrel non può essere raccomandata per pazienti ad alto rischio con precedente ictus ischemico o TIA. I risultati dello studio MATCH, insieme a quelli del già citato CHARISMA <sup>12</sup>, suggeriscono che la doppia antiaggregazione aspirina-clopidogrel non dovrebbe essere usata nella prevenzione di un secondo ictus ischemico nei pazienti cerebrovascolari. Questa conclusione è sostenuta anche dall'ACCP (Seventh Annual American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic therapy) <sup>20</sup> che raccomanda aspirina + dipiridamolo a rilascio prolungato oppure solo clopidogrel (sulla base dei risultati dello studio CAPRIE <sup>4</sup>) rispetto alla monoterapia con aspirina per la prevenzione secondaria dell'ictus. L'ACCP Report suggerisce anche che, sulla base di un indiretto confronto tra ESPS-2 e CAPRIE, l'associazione aspirina-dipiridamolo può essere considerata più efficace del clopidogrel per la prevenzione dell'ictus. I risultati del trial PROFESS <sup>21</sup>, in corso, serviranno a chiarire definitivamente questo ultimo aspetto.

## Come

### *Carico di clopidogrel prima della rivascolarizzazione coronarica: dosaggio e latenza*

Sebbene il beneficio clinico del precoce inizio del trattamento con tienopiridine per la prevenzione delle complicanze trombotiche periprocedurali in pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione coronarica non sia stato ancora definitivamente provato in trial clinici randomizzati, il volume di dati che supportano questo beneficio ha condotto alla sua diffusa accettazione nella pratica clinica. I trial PCI-CURE <sup>11</sup> e CREDO <sup>6</sup> hanno dimostrato l'efficacia del pretrattamento con clopidogrel nella riduzione degli eventi ischemici. Tuttavia, la durata ottimale del pretrattamento rimane poco chiara, specialmente con la dose comune di 300 mg. Molta di questa confusione ruota intorno alla grande variabilità di durata del pretrattamento – da ore a giorni – che viene riportata negli studi clinici che ne dimostrano l'efficacia. La determinazione 'ex-vivo' dell'entità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP è il metodo più usato per identificare la farmacodinamica del clopidogrel <sup>22</sup>: il tempo necessario per raggiungere la massima inibizione dell'aggregazione piastrinica dall'inizio del trattamento è stato identificato con il tempo richiesto per raggiungere la massima efficacia clinica. Sulla base di molti di questi studi, si è inizialmente ritenuto che una dose di 300 mg data almeno tre ore prima di una procedura di rivascolarizzazione potesse raggiungere il massimo dell'efficacia clinica. Tuttavia, nel trial CREDO <sup>6</sup> in cui i pazienti sono stati randomizzati a 300 mg di clopidogrel o placebo, non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa nell'end-point combinato, a 28 giorni, di morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione urgente del vaso trattato: una successiva analisi <sup>23</sup> ha dimostrato che quando viene usato un carico

di clopidogrel di 300 mg, poco beneficio viene ottenuto rispetto alla sola dose di 75 mg al momento della rivascolarizzazione, se la durata del pretrattamento è inferiore o pari a 12 ore. Nei pazienti trattati per un periodo più lungo, la durata ottimale sembra avvicinarsi alle 24 ore, e diviene statisticamente significativa solo quando si superano le 15 ore. Questi risultati sono apparentemente in disaccordo con i dati di molti studi di farmacodinamica che dimostrano come la maggiore inibizione piastrinica, se non la massima, viene ottenuta entro le prime 3-6 ore dal trattamento. Una spiegazione è legata alla possibile esistenza di effetti 'pleiotropici' delle tienopiridine non legati all'interazione con il recettore P2Y<sub>12</sub>: riduzione dell'attività del fattore tissutale <sup>24</sup>, passivazione endoteliale <sup>24</sup>, effetti anti-infiammatori <sup>25</sup>.

In una recente meta-analisi dell'ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment) <sup>26</sup>, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di carico di 600 mg di clopidogrel tra le 2 e le 24 ore prima della rivascolarizzazione, nessuna relazione è stata dimostrata tra la durata del pretrattamento e gli eventi clinici. Questi risultati suggeriscono che, a differenza del carico con 300 mg, una dose di 600 mg è in grado di raggiungere il suo massimo beneficio clinico entro 2 ore. Questo effetto più veloce rispetto ai 300 mg spiega il minor numero di eventi associati al carico di 600 mg nel trial ARMYDA-2 <sup>27</sup> che ha confrontato i due dosaggi (300 mg/600 mg) iniziati da 4 a 8 ore prima della rivascolarizzazione.

Sulla base di questi risultati, perché la dose di carico di clopidogrel di 300 mg sia di utilità clinica deve essere somministrata tra le 15 e le 24 ore prima della rivascolarizzazione. Nei casi in cui ciò non sia possibile, può essere usata una dose di 600 mg, purché somministrata almeno due ore prima della rivascolarizzazione.

A conferma di ciò, una recente meta-analisi <sup>28</sup> su un totale di 1567 pazienti trattati con dosi differenti di carico di clopidogrel (712 pazienti con 300 mg; 11 pazienti con 450 mg; 790 pazienti con 600 mg e 54 pazienti con 900 mg) ha dimostrato che una dose di carico alta (ovvero >300 mg) è superiore alla dose standard (300 mg) nella prevenzione della morte cardiaca o dell'infarto miocardico non-fatale (OR 0.54, 95% CI 0.32-0.90; p=0.02) e che questi benefici sono maggiori nei pazienti a maggior rischio, in assenza di un significativo aumento del rischio di sanguinamento. Ulteriori dati più conclusivi arriveranno dallo studio in corso CURRENT/OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet strategy for interventions) che confronta una dose di carico di 600 mg seguita da 150 mg/die per una settimana e poi da 75 mg/die con il dosaggio standard di 300 mg seguito da 75 mg/die in 14 000 pazienti ad alto rischio con sindromi coronariche acute.

Il problema del dosaggio del clopidogrel – e dell'aspirina – ottimale per la riduzione degli eventi ischemici richiama quello, ugualmente complesso, della cosiddetta 'risposta' agli agenti antiaggreganti. È stato ormai chiaramente dimostrato come esiste una grande variabilità nella capacità di questi farmaci di ridurre la funzionalità piastrinica, misurata in termini di aggregazione indotta da vari agonisti (acido arachidonico, ADP, collagene). Al di là del fatto che ancora mancano sia una definizione universalmente accettata che un metodo standardizzato per la misura di un fenomeno – la resistenza – che preferiamo definire come 'reattività piastrinica residua' in terapia, numerosi studi ne stanno di-

mostrando il ruolo nel rischio di eventi ischemici maggiori. In particolare per il clopidogrel, è stato dimostrato come l'aumento della dose standard (da 75 a 150 mg) sia in grado di ridurre in modo efficace l'aggregazione piastrinica in quei pazienti che mostrano una persistente reattività piastrinica con la dose standard (OPTIMUS)<sup>29</sup>. Questo è il razionale alla base della scelta del dosaggio del clopidogrel di alcuni trial in corso, ISAR-REACT 2 (carico di clopidogrel 600 mg seguito da 150 mg/die) e ARMYDA-4 (carico di 600 mg prima della angioplastica in pazienti già in terapia con clopidogrel).

### ***Durata della doppia antiaggregazione dopo rivascolarizzazione coronarica con impianto di stent***

Come sopra riportato, i due trial che hanno definito la durata ottimale della doppia antiaggregazione dopo procedura di rivascolarizzazione coronarica con impianto di stent sono stati il PCI-CURE<sup>11</sup> e il CREDO<sup>6</sup>. Nel primo si è dimostrata per la prima volta la superiorità di una doppia antiaggregazione per una media di 9 mesi (con range massimo 1 anno) che è risultata associata ad una riduzione del 31% del rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus ischemico. Il trial CREDO<sup>6</sup> ha confermato e dimostrato che continuare la doppia antiaggregazione per 1 anno dopo rivascolarizzazione coronarica con impianto di stent, riduce in modo significativo gli eventi aterosclerotici rispetto al trattamento per sole 4 settimane.

Il rischio a lungo termine di eventi trombotici in pazienti sottoposti ad angioplastica non è stato sempre considerato appieno. L'enfasi maggiore è stata posta sulla prevenzione delle complicanze procedurali e della trombosi dei vasi trattati. Tuttavia, una volta che un paziente ha sviluppato una stenosi coronarica sufficientemente grave da richiedere una rivascolarizzazione, il carico aterosclerotico su tutto l'albero coronarico può essere già considerato esteso e grave ed il conseguente rischio di morte, infarto miocardico od ictus ischemico aumentato. In particolare, il rischio dei pazienti con elevati livelli basali di proteina C reattiva di successivi eventi ischemici maggiori è stato ben documentato in studi su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica. Il clopidogrel, insieme all'aspirina, si è dimostrato capace di ridurre in modo significativo il rischio associato con elevati livelli di proteina C reattiva prima dell'angioplastica<sup>30</sup>. I risultati del CREDO sono in accordo con l'importante ruolo che le piastrine giocano nel sistema infiammatorio e con la possibilità di principi attivi come il clopidogrel, che hanno svariate azioni sulle piastrine e sull'infiammazione, al di là della sola aggregazione. Infatti, il beneficio della doppia antiaggregazione nella riduzione di eventi quali morte, ictus ischemico od infarto miocardico, riflette un più potente effetto anti-infiammatorio rispetto alla monoterapia con aspirina.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) *WHO global burden disease estimates*. World Health Reports. Geneva: World Health organization, 2003
- 2) *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomized

- trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *British Medical Journal* 2002; 324:71-86
- 3) *Morant SV, McMahon AD, Cleland JGF, Davey PG, MacDonald TM.* Cardiovascular prophylaxis with aspirin: costs of supply and management of upper gastrointestinal and renal toxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 57:188-98
  - 4) *CAPRIE Steering Committee.* A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39
  - 5) *Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
  - 6) *Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary interventions: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20
  - 7) *Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M.* A rapid and systematic review on clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel used in combination with aspirin compared to aspirin alone in the treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes (ACS) (Assessment Report). National Institute for clinical excellence on behalf of the National Health Service, UK 2004; Vol. available at <http://www.nice.org.uk/>
  - 8) *Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW.* Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database of systematic reviews* 2004, Issue 2
  - 9) *Commit (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction trial) collaborative group.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
  - 10) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89
  - 11) *Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK.* Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33
  - 12) *Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17
  - 13) *The GUSTO investigators.* An international randomized comparing four thrombolytic strategy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82
  - 14) *Deepak L, Bhatt MD, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Donald Easton J, Hamm CW, Hankey GJ, Claiborne Johnston S, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson GA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA.* Patients with prior myocardial infarction, stroke or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-88
  - 15) *Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, Steinhubl SR, Brennan DM, Hacke W, Mak KH, Pearson TA, Boden WE, Gabriel STeg P, Flather M, Montalescot G, Topol EJ.* An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur H J* 2007; 28:2200-07
  - 16) *Fayad P, Singh SP.* Antithrombotic therapy for secondary prevention of ischemic stroke. In: *Prevention and treatment of ischemic stroke: blue books of practical neurology* (Eds Kasner SE, Gorelick PB). Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2004
  - 17) *Diener HC, Cunha L, Forbes C.* European Stroke Prevention Study 2. Dipyrida-

- mole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13
- 18) *ESPRIT Study Group*: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 20:1665-73
  - 19) *Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH):randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-337
  - 20) *Albers GW, Amarenco P, Easton JD*. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke:the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:483S-512S
  - 21) *Diener HC, Sacco R, Yusuf S*. For the steering committee and ProFESS Study group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extendedn release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for effectively avoiding second stroke trial (ProFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 368-80
  - 22) *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Costa M, Bass T*. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505-16
  - 23) *Steinhuyl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ*. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 939-43
  - 24) *Marco J, Ariens RA, Fajadet J*. Effect of aspirin and clopidogrel on plasma tissue factor levels in stale and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85:527-31
  - 25) *Wang L, Jacobsen SE, Bengtsson A, Erlinge D*. P2 receptor mRNA expression profiles in human lymphocytes, monocytes and CD34+ stem and progenitor cells. *BMC Immunol* 2004; 5:1-20
  - 26) *Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A*. Influence of treatment duration with a 600 mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2133-6
  - 27) *Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G*. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111:2099-106
  - 28) *Lotrionte M, Biondi-Zoccai GGL, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Moretti C, Meliga E, Cuisset T, Alessi MC, Montalescot G, Collet JP, Di Sciascio G, Waksman R, Testa L, Sangiorgi G, Laudito A, Trevisan GP, Sheiban I*. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100:1199-1206
  - 29) *Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Beranrdo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA*. A randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the OPTIMUS (Optimizing anti-platelet therapy in diabetes mellitus) study. *Circulation* 2007; 115:708-716
  - 30) *Chew DP, Bhatt D, Robbins M*. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88:672-674