

TRA EFFICACIA E SICUREZZA: IL BENEFICIO CLINICO DELLE TERAPIE ANTITROMBOTICHE

*G. Casella, D. Calabrese, S. Zagnoni, L. Riva, M. G. Pallotti,
E. Perugini, P. C. Pavesi, G. Di Pasquale*

**Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Maggiore di Bologna.**

La trombosi rappresenta la manifestazione clinica più pericolosa della malattia aterosclerotica. Essa avviene quando la lesione della parete vascolare - determinata dalla rottura di una placca aterosclerotica - causa l'attivazione della cascata emo-coagulativa, meccanismo fisiologico di drammatica potenza sviluppato per salvaguardare l'integrità della parete dei vasi. Le sindromi coronariche acute (SCA) rappresentano la manifestazione clinica della trombosi coronarica e, per contrastarla, l'uso di farmaci antitrombotici è fondamentale. Un'ampia serie di studi randomizzati, confermati dalle osservazioni nel mondo reale, ha documentato negli ultimi decenni l'enorme efficacia degli antitrombotici nelle SCA, ma anche i loro rischi (emorragico e altri meno frequenti). È quindi compito del medico bilanciare accuratamente vantaggi e svantaggi di questi trattamenti per ottenere il massimo beneficio clinico nel singolo paziente.

I farmaci antitrombotici

Gli anticoagulanti

Numerosi farmaci antitrombotici, anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici, sono stati approvati per l'utilizzo nei pazienti con SCA¹ (tab. I). Tra gli anticoagulanti quelli più spesso usati sono l'eparina non frazionata (UFH) e quelle a basso peso molecolare (EBPM)². L'UFH è un inibitore indiretto della trombina, eliminato ad alte concentrazioni per via renale, il cui effetto è molto variabile per lo stretto legame con le proteine plasmatiche, la scarsa efficacia verso la trombina legata al trombo e la sfavorevole attivazione piastrinica secondaria. Il dosaggio iniziale è stimato sul peso corporeo, ma va poi regolato considerando il tempo di tromboplastina parziale (PTT). L'UFH è poco maneggevole: non esiste una relazione lineare tra dose, valore del PTT ed effetti clinici, ma ha un antagonista efficace, la protamina. Le EBPM - l'enoxaparina è la più utilizzata - sono inibitori

Tabella I - Caratteristiche dei principali antitrombotici utilizzati nelle Sindromi Coronariche Acute.

Farmaco	Eliminazione	Durata effetto	Dosaggio e problemi correlati	Note
Anticoagulanti				
Eparina non frazionata	Epatica ed enzimatica (sistema reticolo endoteliale) dose-dipendente, renale ad alte dosi	≈ 6 hr.	Dose secondo peso corporeo, effetto rebound dopo sospensione, monitoraggio a PTT, alta variabilità della risposta	Trombocitopenia/HIT nel 1-5%, monitorare piastrine
Eparine a basso peso molecolare (enoxaparina)	Renale	≈ 7-24 hr	Dose secondo peso corporeo, aggiustare dose in base a funzione renale	Trombocitopenia/HIT meno frequente che con UFH
Fondaparinux	Renale	≈ 17-24 hr	Mono-somministrazione quotidiana, ottima biodisponibilità, controindicata se Clearance Creatinina < 30 mL/min	No Trombocitopenia/HIT
Bivalirudina	80% proteolisi, 20% renale	30 min.	Dose secondo peso corporeo	Trombocitopenia/HIT molto rara
Inibitori del recettore piastriatico 2b/3a				
Abciximab	Degradazione proteolitica dell'anticorpo monoclonale	10-30 min.	Dose secondo peso corporeo. Lenta reversibilità (≥48 ore con alcuni effetti persistenti per 2 settimane)	Trombocitopenia 2% (severa trombocitopenia 0.7%, ma 12.2% dopo un secondo trattamento)
Eptifibatide	50% renale	2.5 hr	Dose secondo peso corporeo. Aggiustare dose in base a funzione renale 25% legame proteico, rapida reversibilità (2-4 hr)	Trombocitopenia < 1%
Tirofiban	65% renale	2 hr	Dose secondo peso corporeo. Aggiustare dose in base a funzione renale. 65% legame proteico, rapida reversibilità (2-8 ore)	Trombocitopenia < 1%
Antipiastrinici orali				
Aspirina	Epatica	5-6 gg.	Debole inibizione piastrinica non interazioni farmacologiche	Tossicità gastrica

Tabella I (continua) - Caratteristiche dei principali antitrombotici utilizzati nelle Sindromi Coronariche Acute.

Farmaco	Eliminazione	Durata effetto	Dosaggio e problemi correlati	Note
<i>Antipiastrinici orali</i>				
Ticlopidina	70% biliare, 30% renale	24-48 hr	Efficace dopo 24-48 hr dalla somministrazione Scarsa tollerabilità	Porpora trombocitopenica, neutropenia
Clopidogrel	Epatica	5-6 gg.	Media inibizione piastrinica Interazioni farmacologiche via citocromo P450 Resistenza	Pro-farmaco (2 passaggi per la forma attiva, 85% inattivo)
Prasugrel	70% urinaria, 30% feci	5-7 gg	Metabolismo a forma attiva via citocromo P450 Potente inibizione piastrinica Non interazioni farmacologiche identificate	Pro-farmaco (1 passaggio). Controindicato se età ≥75 anni, peso <60 kg, pregresso stroke/AIT
Ticagrelor	Epatica	3-5 gg	Potente inibizione piastrinica Effetto adenosino-simile, reversibile	Dispnea, bradiparitmie
<i>Anticoagulanti orali</i>				
Warfarin		6-30 ore, variabile	Numerose interferenze farmacologiche (ciprofloxacina, digitale, amiodarone, etc) e alimentari, effetto terapeutico ritardato	Tossicità cutanea Alto rischio emorragico

specifici della trombina e del fattore Xa, somministrabili per via sottocutanea. Le EBPM hanno un effetto più prevedibile dell'UFH e non hanno bisogno del controllo del PTT. La loro eliminazione renale richiede una riduzione della dose nei pazienti con disfunzione renale per evitare pericolosi sovradosaggi. Il fondaparinux, inibitore diretto, selettivo del fattore Xa, è eliminato per via renale e ha una lunga emivita. La bivalirudina è un inibitore reversibile, diretto della trombina che non causa iperattivazione piastrinica secondaria. Tutti questi anticoagulanti sono stati ben studiati nelle SCA³ dove è stata documentata una leggera superiorità dell'EBPM rispetto all'UFH, ma con un maggior rischio emorragico. Al contrario il fondaparinux e la bivalirudina hanno efficacia simile all'UFH, ma un minor rischio emorragico. A questa maggior sicurezza rispetto alla tradizionale UFH è stata ricondotta la riduzione della mortalità osservata con il fondaparinux e la bivalirudina^{4,5}.

Gli antiaggreganti piastrinici

Nelle SCA gli antiaggreganti piastrinici completano l'effetto antitrombotico degli anticoagulanti per colpire efficacemente le diverse componenti del trombo⁶. L'aspirina, il capostipite, inibisce irreversibilmente la ciclo-ossigenasi piastrinica ma, bloccando anche la produzione di prostaciclina delle cellule gastriche, è gastrolesiva⁷. Nelle SCA l'aspirina riduce del 25% le recidive di eventi ischemici rispetto al placebo, ma aumenta dell'1-2%/anno i sanguinamenti⁶.

Gli inibitori del recettore P2Y₁₂ (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) hanno un effetto antiplastrinico più potente dell'aspirina. La ticlopidina è oggi poco utilizzata per la farmacocinetica sfavorevole e la scarsa tollerabilità. Prasugrel e clopidogrel sono "pro-farmaci" che richiedono l'attivazione nel fegato, attraverso il sistema del citocromo P450. Questo rende il loro effetto farmacologico variabile: questo limite è meno importante per il prasugrel perché ha bisogno di un solo passaggio prima della conversione nella forma attiva⁸. Il ticagrelor, invece, è un inibitore adenosino-simile, reversibile del recettore P2Y₁₂.

Nelle SCA la duplice antiaggregazione con clopidogrel e aspirina riduce gli eventi ischemici del 20% rispetto alla sola aspirina, ma aumenta l'incidenza di sanguinamenti dell'1-2%/anno. Questo rischio è minore se la dose di aspirina non supera i 100 mg⁶. La combinazione prasugrel-aspirina riduce gli eventi ischemici di un altro 20% rispetto alla classica associazione clopidogrel e aspirina. Ancora una volta questo è accompagnato dall'aumento dell'1%, in termini assoluti, dei sanguinamenti; il rischio è però più alto in alcuni sottogruppi (età ≥ 75 anni, peso <60 kg o precedente ictus/attacco ischemico transitorio)⁹. L'associazione ticagrelor e aspirina ha un'efficacia analoga al prasugrel-aspirina nella riduzione degli eventi ischemici (-≈17% rispetto a clopidogrel ed aspirina), ma determina un aumento delle emorragie più contenuto rispetto a quanto osservato con il prasugrel¹⁰.

Gli inibitori del recettore per la glicoproteina IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide) bloccano la via finale comune dell'attivazione piastrinica in modo rapido e potente e sono utilizzati nei pazienti con SCA ad alto rischio trattati con angioplastica. Hanno caratteristiche diverse, ma sono tutti gravati da un alto rischio di sanguinamento e di trombocitopenia¹¹.

Il warfarin non rientra tra gli antitrombotici oggi indicati nel trattamento delle SCA, ma quasi il 5% dei pazienti ricoverati per una SCA lo assume già per altre patologie tromboemboliche (fibrillazione atriale, protesi valvolari meccaniche, etc.)³. In alcune situazioni (protesi valvolari meccaniche) il trattamento con war-

farin è necessario e non è sostituibile. Purtroppo il warfarin, inibitore dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, ha una forte variabilità individuale, una stretta finestra terapeutica, richiede un dosaggio individualizzato del farmaco e il monitoraggio continuo dei suoi effetti¹². Già da solo aumenta il rischio di sanguinamento fino al 13%/anno e questo rischio è maggiore nei primi mesi di trattamento o nei pazienti anziani¹³. Purtroppo i soggetti trattati con warfarin non sono di solito arruolati negli studi randomizzati delle SCA, per cui dati precisi sui rischi dell'associazione warfarin-antiaggreganti non sono noti. Dai registri emerge un rischio emorragico molto alto per i pazienti trattati con warfarin e duplice antiaggregazione dopo l'impianto di uno stent¹⁴.

I rischi della terapia antitrombotica

Qualsiasi terapia antitrombotica efficace determina un incremento del rischio emorragico¹⁵. Durante il ricovero per una SCA i sanguinamenti maggiori avvengono in una quota variabile tra il 2 e il 15% dei casi a seconda dell'aggressività della terapia somministrata, delle diverse definizioni di emorragia maggiore adottate, della "fragilità" del paziente e della frequenza con cui viene utilizzata una strategia invasiva¹⁵. Indipendentemente dalla definizione di emorragia usata, i soggetti che sviluppano un sanguinamento maggiore hanno una mortalità più alta rispetto a quelli che non lo sviluppano o con sanguinamenti minori^{16,17}. Il rischio aggiustato di morte a 30 giorni è aumentato di almeno 5 volte dopo la comparsa di un sanguinamento maggiore e questo incremento persiste fino a 6 mesi dopo il ricovero¹⁷. La relazione negativa tra l'emorragia e la mortalità ospedaliera è abbastanza chiara e intuibile, ma non altrettanto lo è la relazione tra quest'emorragia ospedaliera e i suoi effetti negativi a lunga distanza¹⁸. In acuto, l'emorragia può causare ipossia e di conseguenza ischemia e disfunzione ventricolare; anemia e trasfusioni sono pro-infiammatorie, la brusca sospensione degli antitrombotici può favorire una recidiva ischemica ("rebound") o una trombosi di stent (fig. 1). Fortunatamente nelle SCA il rischio ischemico e quello emorragico sembrano esprimersi in momenti diversi. Il primo pesa nelle fasi iniziali della malattia – le recidive ischemiche precoci aumentano di 3.1 volte il rischio di morte nei primi 30 giorni dalla SCA – mentre l'emorragia maggiore è associata ad un maggior rischio, costante nel tempo (almeno 3.5 volte superiore allo standard)¹⁹. Questo effetto negativo persistente delle emorragie potrebbe essere legato all'interruzione precoce dei farmaci antitrombotici; i pazienti con SCA e sanguinamento maggiore hanno il 50% di probabilità di essere dimessi senza aspirina o clopidogrel e questo sottotrattamento è mantenuto nel tempo²⁰.

La terapia antitrombotica può causare una trombocitopenia semplice (conta piastrinica $<150.000/\text{mm}^3$) nel 13% dei pazienti con SCA, ma solo nel $\approx 1\%$ la conta piastrinica è $<100.000/\text{mm}^3$ ²¹. Questa trombocitopenia può essere dovuta all'eparina (HIT), al consumo delle piastrine causato dagli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa o ha cause non immunologiche. In tutti i casi, la trombocitopenia aumenta la mortalità, i sanguinamenti maggiori e le complicanze²¹. La HIT, la forma più importante, è una reazione da ipersensibilità all'eparina mediata da un anticorpo IgG al fattore piastrinico 4; il complesso IgG/eparina/fattore piastrinico 4 si lega alle piastrine, le attiva e causa la trombosi. La HIT è più frequente con l'UFH, rara con le EBPM; bivalirudina e fondaparinux ne sono esenti (tab. I). Nel registro CATCH, il 36% dei pazienti trattati con eparina ha sviluppato una trom-

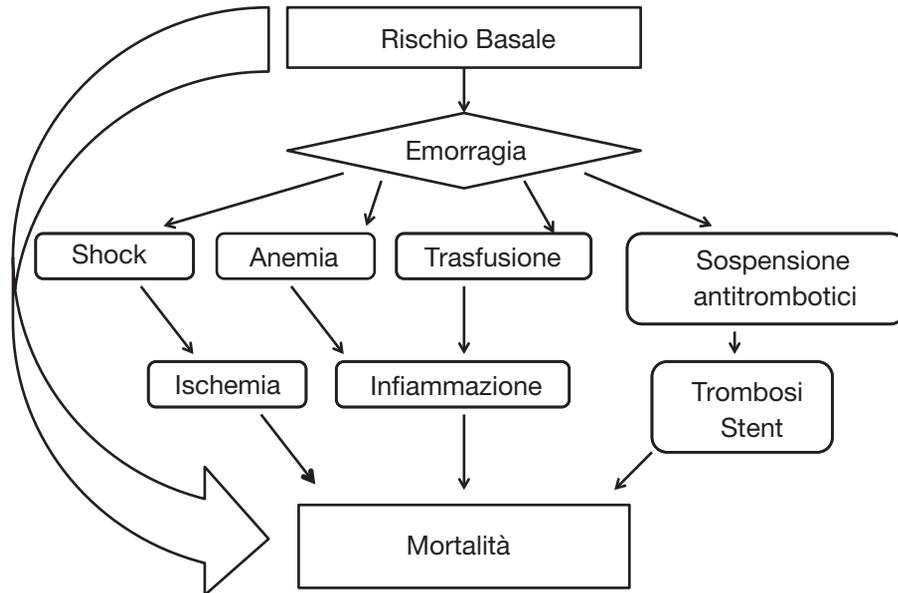


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei potenziali meccanismi che legano le emorragie e la mortalità nelle sindromi coronariche acute. Modificata da Steg PG, et al. Eur Heart J 2011; 32:1854-64.

bocitopenia, ma molti di questi casi sono stati diagnosticati solo dopo la comparsa di una complicanza trombotica dovuta, nel 20-25% dei casi, a una HIT²². La HIT va pertanto sospettata in tutti i pazienti con trombocitopenia o in cui compare una complicanza trombotica tra 4 e 14 giorni dall'inizio della terapia con eparina. In questi casi l'eparina deve essere subito sospesa e vanno eseguiti i test di screening per la HIT. Altre trombocitopenie sono causate da reazioni autoimmuni, quali quelle evidenti nei soggetti trattati con abciximab. In questi casi una trombocitopenia vera (conta piastrinica $<50.000/\text{mm}^3$) compare in $\approx 2\%$ dei pazienti. Nello 0.7% dei pazienti trattati con abciximab la trombocitopenia può essere grave (conta piastrinica $<20.000/\text{mm}^3$) dopo la prima esposizione, ma la sua frequenza sale al 12.2% in caso di riesposizione.

Come valutare i rischi della terapia antitrombotica: ruolo dei farmaci, del paziente e della qualità della gestione clinica

La sicurezza della terapia antitrombotica è fortemente influenzata da un delicato equilibrio tra caratteristiche ed effetti dei farmaci, rischio ischemico-emorragico del paziente e qualità della gestione clinica (fig. 2). Il beneficio clinico netto ottenibile da queste terapie nasce di volta in volta dall'analisi accurata di questi fattori²³.

Ruolo dei farmaci

Le caratteristiche farmacologiche (dose efficace, biodisponibilità, metaboli-

Rischio-beneficio degli antitrombotici

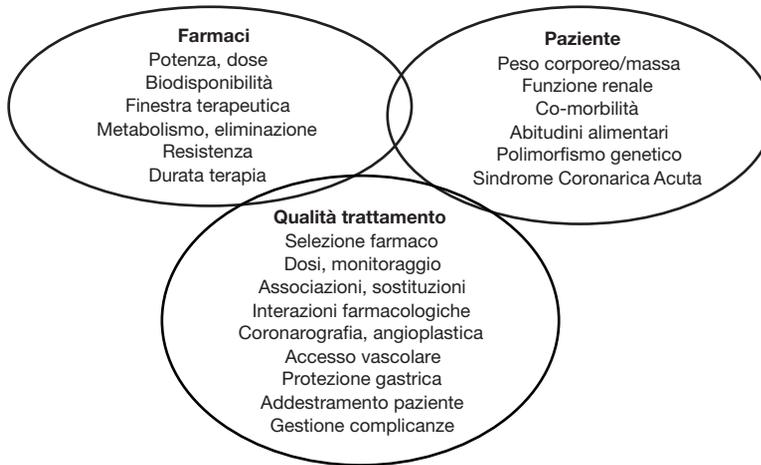


Fig. 2. Rischio e beneficio dei farmaci antitrombotici nelle sindromi coronariche acute. Interazione tra fattori legati al paziente, ai farmaci e alla qualità delle cure. Modificata da Alexander KP et al. *Circulation* 2010; 121:1960-70.

simo, risposta immunologica e finestra terapeutica) degli antitrombotici ne influenzano molto la sicurezza. Il primo passo in questo senso, ogniqualvolta si sviluppa una nuova molecola, è trovare la dose terapeutica corretta. Spesso la ricerca farmacologica, eseguita in vitro o su piccole popolazioni molto selezionate, può fornire conclusioni diverse da quelle poi raggiunte quando l'antitrombotico è utilizzato nelle popolazioni eterogenee del mondo reale da solo o in combinazione con altri prodotti. Questo può causare incertezza sulla dose corretta. È proprio il caso dell'aspirina, farmaco da lungo tempo ben conosciuto, ma del quale abbiamo appena imparato la dose ottimale da usare nelle SCA. La diatriba tra i 325 mg utilizzati negli USA e i 100-160 mg usati in Europa, è stata risolta dallo studio randomizzato CURRENT-OASIS 7²⁴.

In questo studio non è stata osservata alcuna differenza negli eventi ischemici o emorragici tra alte e basse dosi di aspirina o clopidogrel, pur con alcune interazioni tra i gruppi. Altre proprietà quali l'emivita, la distribuzione e le vie di eliminazione possono influenzare il profilo di sicurezza degli antitrombotici (tab. I). I farmaci a breve emivita, non eliminati per via renale e antagonizzabili hanno un rischio emorragico basso o sono meglio controllabili in caso di sanguinamenti; al contrario, quelli con una stretta finestra terapeutica, eliminati per via renale e non antagonizzabili, hanno un rischio di sanguinamento più alto.

Ruolo del paziente

La sicurezza di un antitrombotico dipende molto anche dal fenotipo clinico (peso corporeo, genetica, co-morbidità, nutrizione, stile di vita) del paziente. Spesso la dose degli antitrombotici (UFH, LMWH, bivalirudina, inibitori IIb/IIIa, etc.) dipende dal peso corporeo, il quale stima indirettamente il volume di distribuzione. Purtroppo nell'anziano o nel grande obeso il peso dà una stima molto imprecisa del

rapporto tra massa grassa e magra e, di conseguenza, del volume di distribuzione dei farmaci²⁵. A maggior ragione, le dimensioni corporee influenzano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci non ottimizzati sul peso corporeo; alcuni propongono una dose standard di clopidogrel più elevata negli obesi²⁶.

Le co-morbilità (età avanzata, insufficienza renale, anemia, etc.) aumentano molto il rischio emorragico della terapia antitrombotica, ma lo stesso accade anche per quello trombotico-ischemico (tab. II). Questo rende molto difficile nella pratica clinica trovare un punto di equilibrio. Questa complessa valutazione, che un tempo caratterizzava il "fiuto" del clinico esperto, è oggi facilitata da nuovi algoritmi che consentono di calcolare in modo oggettivo il rischio ischemico e quello emorragico del singolo paziente^{16,27} (tab. III). Purtroppo questi punteggi non tengono conto di tutti i fattori (genetici, fragilità individuale, nutrizione, diatesi emorragiche o interferenza farmacologica) potenzialmente interferenti con il rischio emorragico. Consideriamo ad esempio il valore dei polimorfismi e delle variazioni genetiche sulla risposta dei farmaci²⁸.

L'effetto del warfarin è maggiore nei soggetti con una variazione 2C9 del citocromo P450, i quali hanno un rischio 2 - 3 volte superiore all'atteso di sviluppare sanguinamenti quando iniziano la terapia con una dose standard di warfarin. I soggetti con la variante 2C19*2 a ridotta funzione del clopidogrel hanno rischio trombotico aumentato, quelli con variante 2C17 hanno invece un maggior rischio emorragico. Lo stato nutrizionale altera la biodisponibilità di warfarin e i pazienti denutriti hanno più farmaco attivo libero.

Analogamente, i fumatori hanno concentrazioni plasmatiche di clopidogrel più elevate per un effetto sul CYP 450²⁹ e il consumo di alimenti che agiscono sul CYP 450 (ad esempio pompelmo) può alterare i livelli plasmatici degli antitrombotici che utilizzano questa via.

Tabella II – Fattori clinici correlati al rischio trombotico-ischemico ed al rischio emorragico. Il numero dei segni + esprime la frequenza con cui i diversi parametri sono stati identificati come fattori di rischio trombotico-ischemico od emorragico negli studi clinici. Modificata da Alexander KP et al. *Circulation* 2010; 121:1960-70.

<i>Parametro</i>	<i>Rischio trombotico-ischemico</i>	<i>Rischio emorragico</i>
Età	+++	++
Sesso femminile	-	++
Disfunzione renale	+++	+++
Anemia	++	+++
Alterazioni ST	+++	+
Infarto anteriore	++	-
Blocco di branca sinistra	+	-
Marcatori necrosi elevati	+++	+
Frequenza cardiaca elevata	++	++
Pressione arteriosa	++	++
Scompenso o Classe Killip >1	+++	++
Stroke o vasculopatia periferica	++	++
Diabete mellito	++	+
Ridotto peso corporeo	+	++
Pregressa emorragia maggiore	-	++

Tabella III – Algoritmo per la valutazione del punteggio di rischio emorragico CRUSADE. In base a questo punteggio i pazienti vengono classificati in rischio molto basso (≤ 20), basso (21-30), medio (31-40), alto (41-50) e molto alto (>50). Modificato da Subherwal S et al. *Circulation* 2009; 119:1873-82.

<i>Parametro</i>	<i>Punteggio</i>
Ematocrito basale, %	
<31	9
31-33.9	7
34-36.9	3
37-39.9	2
≥ 40	0
Clearance Creatinina (valutata con formula Cockcroft-Gault) mL/min	
≤ 15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
Frequenza Cardiaca (bpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sesso	
Maschile	0
Femminile	8
Scompenso cardiaco al momento dell'osservazione	
No	0
Sì	7
Pregressa vasculopatia periferica o ictus	
No	0
Sì	6
Diabete mellito	
No	0
Sì	6
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

Ruolo della qualità della gestione clinica

La situazione clinica e le strategie terapeutiche condizionano il rischio trombotico e quello emorragico del singolo paziente, di conseguenza anche il rapporto rischio-beneficio delle terapie antitrombotiche ne risente (fig. 3). Proprio la scelta iniziale del farmaco è il fattore più importante; essa deve bilanciare il rischio trombotico ed emorragico individuale (tab. II) cercando di limitare il passaggio da un

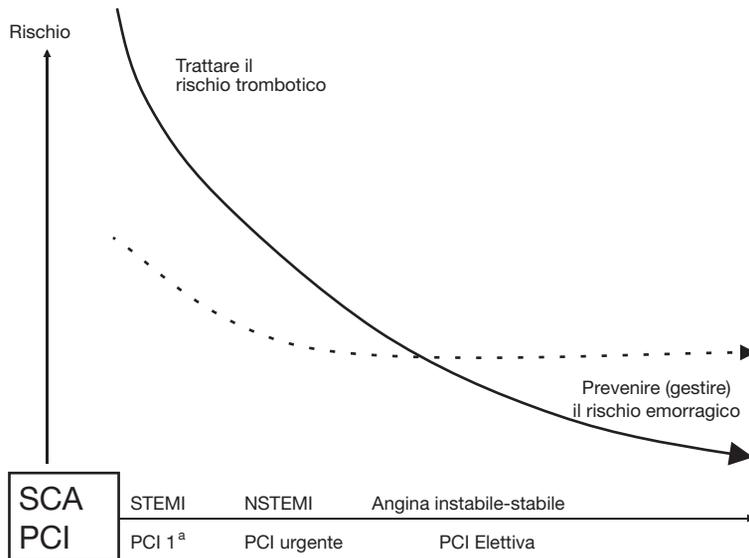


Fig. 3. Bilancio tra rischio trombotico ed emorragico nelle sindromi coronariche acute e nell'angioplastica.

antitrombotico all'altro (switching)^{30,31}. Nello studio SYNERGY i pazienti trattati con eparine diverse (UFH e LMWH) durante lo stesso ricovero hanno avuto un aumento dei sanguinamenti³². Inoltre, la dose utilizzata dei farmaci deve essere giusta; in uno studio di 30.136 pazienti con SCA, il 42% di quelli trattati con eparina o inibitori IIb/IIIa ha ricevuto una dose eccessiva di farmaco che ha causato un incremento del rischio emorragico. Anziani, donne e soggetti con disfunzione renale hanno maggior probabilità di sovradosaggio e questo rischio aumenta quando si utilizzano più antitrombotici (tab. IV). Il sovradosaggio degli antitrombotici determina fino al 15% delle emorragie nei pazienti con SCA. Le associazioni di farmaci aumentano la probabilità di interferenze farmacologiche. Amiodarone e alcuni antibiotici potenziano gli effetti del warfarin, gli inibitori della pompa protonica depotenziano quelli del clopidogrel³³. La triplice terapia con warfarin e doppia antiaggregazione aumenta sostanzialmente il rischio emorragico e deve essere utilizzata con cautela¹⁴. Se il paziente esegue una procedura invasiva alcuni aspetti

Tabella IV – Relazione tra frequenza delle emorragie maggiori e numero di farmaci antitrombotici [antiplatefici (aspirina o clopidogrel), anticoagulanti o inibitori del recettore 2b/3a] utilizzati in 56.900 pazienti con Sindrome Coronarica Acuta classificati secondo lo score di rischio emorragico CRUSADE. Modificato da Subherwal S et al. Circulation 2009; 119:1873-82.

Rischio emorragico	<2 farmaci antitrombotici	≥2 farmaci antitrombotici
Molto basso (≤20)	1.9%	3.1%
Basso (21-30)	2.6%	5.5%
Medio (31-40)	5.3%	8.4%
Alto (41-50)	6.7%	12.0%
Molto alto (>50)	13.5%	19.9%

procedurali possono influenzare i rischi legati alle terapie antitrombotiche³¹. Una corretta gestione dell'accesso vascolare (puntura femorale eco-guidata, cateteri di piccolo diametro, rapida rimozione introduttore dopo la procedura) o l'utilizzo dell'accesso radiale riducono sostanzialmente il rischio emorragico. L'accesso radiale in particolare azzera le complicanze emorragiche locali³⁴, in alcuni studi è stato associato a una riduzione della mortalità a 30 giorni e 1 anno rispetto all'accesso femorale³⁵ e può rivelarsi vantaggioso nei pazienti ad alto rischio di complicanze emorragiche locali, quali le donne e gli anziani.

Prospettive future per migliorare il rapporto rischio beneficio della terapia antitrombotica

Sviluppo di farmaci più sicuri

L'antitrombotico ideale dovrebbe avere una farmacocinetica prevedibile, un effetto specifico e costante, essere rapidamente reversibile o antagonizzabile. La ricerca insegue questi obiettivi e cerca di sviluppare farmaci sempre più sicuri e specifici. Gli antagonisti per il recettore della trombina, ad esempio, aggrediscono questo sito sulla superficie delle piastrine, che inibisce l'attivazione piastrinica mediata dalla trombina. In teoria questi prodotti inibiscono l'attività protrombotica lasciando intatte le proprietà emostatiche delle piastrine e quindi provocano meno sanguinamenti. Questo è stato osservato negli studi preliminari sull'antagonista del recettore PAR-1 (SCH 530348), ma va confermato da studi più consistenti³⁶. Nello studio PLATO, il ticagrelor ha dimostrato di ridurre l'incidenza dell'obiettivo composito primario del 15% rispetto al clopidogrel, ma senza aumentare significativamente i sanguinamenti maggiori¹⁰. In alternativa, possono essere sviluppati farmaci con una risposta farmacologica prevedibile che non richiedono il monitoraggio degli effetti. È il caso dei nuovi inibitori diretti orali della trombina che, a differenza del warfarin, hanno un effetto molto specifico e stabile³.

Ricerca farmacogenetica

La farmacogenetica è una disciplina in rapida evoluzione cui il clinico vorrebbe chiedere di trasformare in realtà il proprio sogno di trattare solo chi ne ha necessità e nel modo giusto. Il sogno è trovare "scritto" nei geni individuali i rischi precisi e i trattamenti necessari. Qualcosa è stato fatto e la farmacogenomica può aiutare a identificare la "giusta dose" individuale di un antitrombotico; questo può essere utile per i farmaci con maggior variabilità individuale, come il warfarin e il clopidogrel. Per il warfarin vi sono alcune varianti genetiche che ne influenzano il metabolismo (CYP2C9) o il meccanismo d'azione (VKORC1); la conoscenza di queste alterazioni genetiche potrebbe influenzare il trattamento dei pazienti a maggior rischio emorragico. La valutazione farmacogenetica per gli antiaggreganti è più complessa per l'ampio numero di recettori piastrinici. Alcune variazioni genetiche influenzano l'assorbimento (ABCB1), la conversione nella forma attiva (CYP 3A5, CYP 2C19) e l'attività biologica del clopidogrel (P2Y12 e ITGB3), per cui ne è stata studiata l'associazione con gli eventi clinici³⁷. I dati più consistenti hanno dimostrato una relazione tra la presenza dell'allele a ridotta funzione CYP 2C19 e la maggior frequenza di eventi ischemici nei pazienti trattati con clopidogrel; questa relazione non è presente con il prasugrel. Purtroppo questi risultati affascinanti hanno ancora bisogno di una robusta conferma nella pratica clinica.

Monitoraggio degli effetti farmacologici

Monitorare l'effetto di un farmaco ne migliora il beneficio clinico. Questo concetto è stato dimostrato con il warfarin, ma potrebbe essere estendibile anche agli antiaggreganti. Alcuni studi hanno dimostrato che il 10-20% dei pazienti trattati con aspirina o clopidogrel hanno una "resistenza" a questi farmaci e mantengono un'attivazione piastrinica più elevata nonostante il trattamento. Al contrario, vi sono altri pazienti ipersensibili al clopidogrel i quali hanno un'inibizione piastrinica superiore all'atteso e quindi un maggior rischio emorragico. Conoscere il livello preciso d'inibizione piastrinica ottenuto con il trattamento, in modo simile a quanto facciamo quotidianamente con il warfarin, potrebbe migliorare il beneficio della terapia rendendola indipendente dalle diverse variazioni o interazioni genetiche, metaboliche, farmacologiche o cliniche individuali. Purtroppo i numerosi tests per la valutazione dell'inibizione piastrinica in commercio non sono ancora ben standardizzati e l'utilità clinica di queste valutazioni è ancora controversa³⁸.

Miglioramento della qualità delle cure

Negli ultimi anni abbiamo imparato quanto l'aumento della qualità delle cure fornite migliora il beneficio dei trattamenti. Proprio nel campo delle SCA è dimostrato che una maggiore aderenza alle linee guida, una miglior conoscenza dei farmaci antitrombotici e delle loro complicità, una maggior attenzione alla valutazione del rischio ischemico ed emorragico possono ridurre il numero di eventi³⁹. Il costante aggiornamento delle Linee Guida, la loro implementazione capillare e la misurazione della qualità delle cure - tra le misure di performance proposte vi è la dose corretta degli antitrombotici - hanno migliorato sostanzialmente la gestione della terapia antitrombotica⁴⁰.

Conclusioni

Le SCA costituiscono una delle manifestazioni più drammatiche dell'aterotrombosi, ma grazie all'utilizzo di una terapia antitrombotica molto aggressiva e della rivascolarizzazione gli eventi legati alle SCA sono oggi sensibilmente ridotti. Questo è accaduto perché il medico cerca quotidianamente un equilibrio tra la volontà di massimizzare i benefici di una terapia antitrombotica aggressiva e il desiderio di ridurre al minimo i rischi (emorragici) che ne conseguono. Questo processo richiede la valutazione di un'ampia serie di fattori (farmacologici, clinici e di qualità delle cure) i quali da soli o interagendo tra di loro possono alterare in modo sostanziale il rapporto rischio-beneficio della terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:2999-3054
- 2) Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. American College of Chest Physicians. Parente-

- ral anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6):141S-159S
- 3) *De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al.* Anticoagulants in heart disease: current status and perspective. Eur Heart J 2007; 28:880-913
 - 4) *White HD, Chew DP, Hoekstra JW et al.* Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY trial. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1734-41
 - 5) *Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al.* OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. J Am Med Assoc 2006; 295:1519-30
 - 6) *Becker RC, Meade TW, Berger PB et al.* American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6):776S-814S
 - 7) *Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ.* Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1945-53
 - 8) *Cattaneo M.* P2Y12 receptor antagonists: a rapidly expanding group of antiplatelet agents. Eur Heart J 2006; 27:1010-12
 - 9) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-15
 - 10) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.* PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57
 - 11) *Harrington RA, Becker RC, CP Cannon et al.* American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6):670S-707S
 - 12) *Holbrook A, Pereira JA, Labiris R et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005; 165:1095-1106
 - 13) *Hylek E, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S.* Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115:2689-96
 - 14) *Lip GYP, Huber K, Andreotti F et al.* Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31:1311-18
 - 15) *De Luca L, Casella G, Lettino M et al.* Clinical implications and management of bleeding events in patients with acute coronary syndromes. J Cardiovasc Med 2009; 10: 677-686
 - 16) *Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al.* Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE bleeding score. Circulation 2009; 119:1873-82
 - 17) *Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S.* Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006; 114:774-782
 - 18) *Steg PG, Huber K, Andreotti F et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32:1854-64
 - 19) *Mehran R, Pocock SJ, Stone GW et al.* Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. Eur Heart J 2009; 30:1457-66

- 20) Wang T, Xiao L, Alexander KP et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation* 2008; 118:2139-45
- 21) Wang TY, Ou FS, Roe MT et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation* 2009; 119:2454-62
- 22) Crespo EM, Oliveira GB, Honeycutt EF et al. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry. *Am Heart J* 2009; 157:651-657
- 23) Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121:1960-70
- 24) The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930-942
- 25) Spinler SA, Ou FS, Roe MT et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy* 2009; 29:631-638
- 26) Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100:203-205
- 27) Mehran R, Pocock S, Nikolsky E et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention. Results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2, ACUITY and HORIZON-Ami trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4:654-664
- 28) Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1041-57
- 29) Desai N, Mega J, Jiang S, Cannon C, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1273-78
- 30) Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, Applegate RJ. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1-10
- 31) Marso SP, Amin AP, House JA et al. for the National Cardiovascular Data Registry. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Med Assoc* 2010; 303(20): 2156-64
- 32) Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K et al. SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1346-54
- 33) Ho MP, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc* 2009; 301:937-944
- 34) Kinnaird T, Anderson R, Hill J, Thomas M. Bleeding during percutaneous intervention: tailoring the approach to minimize risk. *Heart* 2009; 95:15-19
- 35) Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the MORTAL study (Mortality benefit of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94:1019-25
- 36) Becker R, Moliterno DJ, Jennings LK et al. TRA-PCI Investigators. Safety and tolerability of SCH 530,348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373:919-928
- 37) Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response

- to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-362
- 38) *Gurbel P, Becker R, Mann K, Steinhubl S, Michelson AD*. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1822-34
- 39) *Fox KAA, Carruthers K, Steg PG et al. for the GRACE*. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010; 31:667-675
- 40) *Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL et al*. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and American College of Emergency Physicians Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2046-99