

Antiaggreganti piastrinici nelle sindromi coronariche acute: stato attuale e prospettive future

Letizia Riva, Giuseppe Di Pasquale, Gianni Casella, Daniela Calabrese, Silvia Zagnoni, Maria Giovanna Pallotti

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna, Bologna

Key words:
Acute coronary syndrome;
Antiplatelet agents.

Antiplatelet therapy plays a pivotal role in the treatment of patients with acute coronary syndromes (ACS), inducing a significant reduction of ischemic events. Aspirin treatment is associated with a substantial 50% reduction of death or myocardial infarction in patients with ACS, but it is usually combined with other antiplatelet agents in order to achieve a more profound inhibition of platelet aggregation. Ticlopidine was initially used in association with aspirin in patients treated with percutaneous coronary interventions (PCI), demonstrating a dramatic reduction of the risk of stent thrombosis. Later on it has been replaced by clopidogrel, which now represents in combination with aspirin the standard treatment of patients with ACS treated either medically or invasively, with a 20% risk reduction in comparison with aspirin alone. The limitation of clopidogrel resistance, documented in about 30% of patients because of genetic factors, clinical factors, and pharmacokinetic factors (ie, poor absorption and drug-drug interactions), has promoted the development of third generation thienopyridines. Prasugrel, which is a more potent and faster inhibitor of platelet aggregation, in comparison with clopidogrel is associated with a further 20% reduction of ischemic events with an increase of major bleedings in patients with ACS undergoing PCI. It is therefore recommended for patients with ACS at high ischemic risk and at non-high hemorrhagic risk. Ticagrelor, a reversible antagonist of P2Y₁₂ platelet receptor, in comparison with clopidogrel is associated with a 16% reduction of ischemic events, including a significant reduction of death from vascular causes, without increasing the rate of overall major bleeding. Intravenous cangrelor, which has been compared with clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI, yielded negative results. The use of glycoproteins IIb/IIIa inhibitors (abciximab, eptifibatide, tirofiban) is no longer recommended as upstream therapy in patients with ACS undergoing PCI, but only in the periprocedural phase. New selective antagonists of thrombin receptor 1 (PAR-1), on top of the standard dual antiplatelet therapy, are now under investigation in patients with ACS and in the secondary prevention. In conclusion, an accurate evaluation is warranted of the balance between ischemic and hemorrhagic risk when deciding the choice of antiplatelet treatment in the individual patient. The hope for the future is the development of new selective platelet inhibitors with higher antischemic efficacy and better hemorrhagic profile.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 3): 275-335)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Di Pasquale

Unità Operativa
di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo Bartolo Nigrisoli, 2
40133 Bologna

E-mail:
giuseppe.dipasquale@
ausl.bo.it

Il razionale dell'impiego dei farmaci antiaggreganti piastrinici nelle sindromi coronariche acute (SCA) è in relazione ai meccanismi fisiopatologici della rottura di placca aterosclerotica con sovrapposti aggregati piastrinici e conseguenti fenomeni trombotici¹.

Inoltre l'angioplastica coronarica, che costituisce oggi il trattamento d'elezione delle SCA, è di per sé trombogenica. La rottura della placca aterosclerotica e la dilatazione del vaso determinano una lesione della parete vascolare con attivazione del fattore tissutale e di molecole di adesione, e conseguenti infiammazione, attivazione piastrinica e generazione di trombina.

La terapia antiaggregante piastrinica insieme alla terapia anticoagulante e antischemica costituisce il cardine terapeutico delle SCA, essendo in grado di ridurre il rischio di eventi ischemici.

Aspirina

L'aspirina è il farmaco antiaggregante di riferimento e la sua azione è legata al blocco irreversibile della ciclossigenasi-1. L'evidenza di efficacia deriva da una serie di studi degli anni '80 che, pur con differenti dosaggi ed una diversa durata dei trattamenti, hanno dimostrato una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari dell'ordine del 40-60% in pazienti ad alto rischio (infarto miocardico acuto, ictus ischemico, angina stabile o instabile, arteriopatia obliterativa periferica). Tali dati sono stati confermati in seguito dalla metanalisi dell'Anti-thrombotic Trialists' Collaboration².

In particolare lo studio RISC, pubblicato all'inizio degli anni '90, ha documentato come 75 mg di aspirina siano sufficienti per ridurre del 50% la probabilità di morte o reinfarto in pazienti con SCA³.

In funzione della solidità di questi dati l'aspirina, in accordo con le più recenti linee guida europee sulle SCA, è raccomandata in classe IA con dose di carico di 160-325 mg e dose di mantenimento di 75-100 mg/die in tutti i pazienti con SCA, salvo controindicazioni⁴.

Sebbene la riduzione di eventi cardiovascolari correlata alla terapia antiaggregante con aspirina sia significativa, globalmente nei pazienti ad alto rischio la protezione con la sola aspirina rimane insoddisfacente. Per questo motivo nel tempo le sono stati affiancati altri farmaci in grado di bloccare vie differenti dell'attivazione piastrinica (Figura 1)⁵.

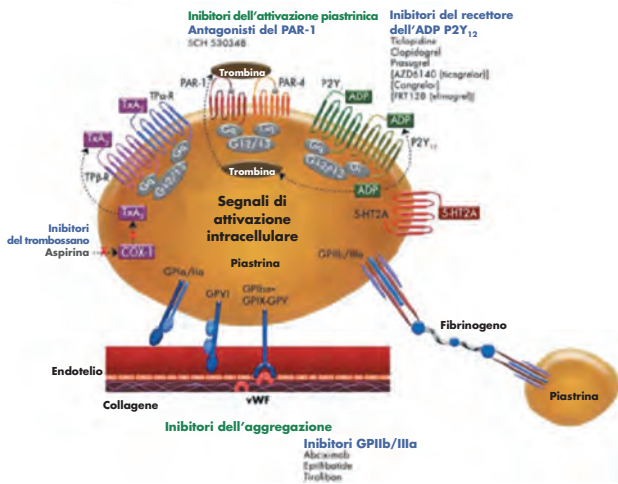


Figura 1. Meccanismi dell'inibizione piastrinica.
ADP = adenosina difosfato; COX-1 = ciclossigenasi-1; GP = glicoproteina; PAR = recettori della trombina attivati dalle proteasi; Txa₂ = trombossano; vWF = fattore di von Willenbrand.
Da Angiolillo et al⁵, modificata.

Tienopiridine

Le tienopiridine sono farmaci che agiscono con un meccanismo differente dall'aspirina, in quanto il loro metabolita attivo si lega al recettore P2Y12 dell'adenosin difosfato (ADP) e pertanto possono essere impiegati in associazione all'aspirina.

Ticlopidina

La ticlopidina, capostipite di questa classe di farmaci, inizialmente è stata utilizzata nei pazienti intolleranti all'aspirina e successivamente è stata somministrata in associazione all'aspirina stessa nei soggetti trattati con angioplastica coronarica ed impianto di stent. Proprio la duplice associazione di aspirina e ticlopidina ha consentito la diffusione dell'angioplastica con stent riducendo a valori molto bassi la trombosi di stent.

Tuttavia negli anni questo farmaco è stato rapidamente superato da altri tienopiridinici per le sue limitazioni legate al lento inizio d'azione (72h) ed i possibili gravi effetti collaterali ematologici (neutropenia, piastrinopenia, etc.)⁶.

Clopidogrel

Il clopidogrel può essere considerato l'evoluzione farmacologica della ticlopidina, in quanto esercita una più speci-

fica e completa inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP ed è meglio tollerato.

La duplice antiaggregazione con aspirina e clopidogrel è stata testata in un ampio trial multicentrico, lo studio CURE, condotto su circa 12 500 pazienti con SCA, dimostrando una riduzione del 20% dell'endpoint primario combinato (reinfarto, ictus e morte per cause cardiovascolari) rispetto alla sola aspirina (Figura 2)⁷. Da sottolineare che tale beneficio è presente già a 24h dall'inizio della duplice terapia antiaggregante, con una riduzione del 34% degli eventi cardiovascolari.

Nell'ambito dello studio CURE un sottogruppo di pazienti è stato sottoposto ad angioplastica coronarica (PCI-CURE), ed in questo caso il beneficio del clopidogrel nei pazienti pre-trattati è emerso a 30 giorni, con una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari (reinfarto, rivascolarizzazione urgente e morte per cause cardiovascolari) dell'ordine del 40% circa⁸. Un altro dato dello studio CURE è che l'efficacia del clopidogrel non si ha soltanto nei pazienti trattati con angioplastica coronarica (PCI), ma anche nei soggetti trattati in modo conservativo e in quelli sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari dell'ordine del 10% in questi ultimi)⁹. Purtroppo l'effetto positivo (riduzione del 20% dell'endpoint primario) presente nei pazienti trattati conservativamente nel mondo reale è spesso dimenticato e rappresenta pertanto una grave omissione terapeutica.

L'associazione aspirina-clopidogrel comporta inevitabilmente un eccesso di sanguinamenti. Sia le emorragie minori che le emorragie maggiori e la necessità di emotrasiusione sono significativamente più frequenti nei pazienti trattati con clopidogrel, ma il dato confortante è che non si tratta di emorragie fatali e/o cerebrali. Il rischio globale di sanguinamenti minori è risultato superiore del 38% con la duplice antiaggregazione rispetto alla sola somministrazione di aspirina ed è stato evidenziato maggiormente in pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico nei quali il clopidogrel non era stato sospeso da almeno 5 giorni. In ogni caso questo incremento delle emorragie registrato nei pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico non è stato accompagnato da un incremento della mortalità.

Lo studio CREDO ha in seguito dimostrato l'efficacia e la sicurezza della terapia con clopidogrel per 12 mesi dopo PCI con impianto di stent, con una dose di carico di clo-

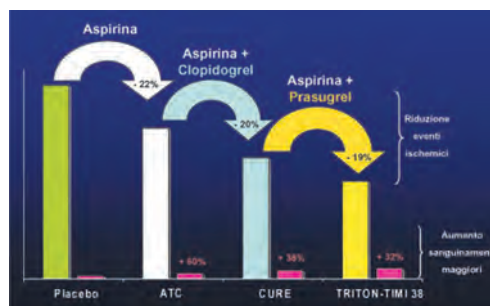


Figura 2. Terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute.
ATC = Antitrombotic Trialists Collaboration.
Da Antitrombotic Trialists' Collaboration², modificata.

pidogrel somministrato almeno 6h prima della procedura di rivascularizzazione percutanea¹⁰. Dopo questo studio l'associazione aspirina-clopidogrel è diventata lo standard terapeutico per i pazienti trattati con PCI (elettiva o urgente).

I vantaggi dell'associazione aspirina-clopidogrel sono stati dimostrati in tutte le categorie di rischio di pazienti con SCA classificati secondo il TIMI *risk score*, rispettivamente a basso (0-2), medio (3-4) e ad alto rischio (5-6) ed indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata¹¹.

L'efficacia della doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel vs la sola terapia con aspirina è stata dimostrata anche nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Nello studio COMMIT la doppia antiaggregazione ha ridotto la mortalità e morbilità, indipendentemente da altri trattamenti, quali la terapia fibrinolitica e la terapia anticoagulante. Inoltre è stata documentata la sicurezza della doppia antiaggregazione, in assenza di aumento di sanguinamenti maggiori, anche quando somministrata in associazione alla terapia fibrinolitica e/o in pazienti di età avanzata, ma senza ricorso alla dose di carico iniziale¹².

Il trial CLARITY-TIMI 28 ha invece testato l'impiego del clopidogrel rispetto al placebo nei pazienti affetti da STEMI trattati con terapia fibrinolitica e aspirina, successivamente sottoposti a coronarografia o PCI elettiva. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 20% degli eventi ischemici (mortalità cardiovascolare, reinfarto, o recidiva ischemica) ed un incremento della pervietà del vaso di necrosi nei pazienti trattati con l'associazione aspirina-clopidogrel rispetto alla sola aspirina¹³.

Il clopidogrel pertanto deve essere somministrato il più precocemente possibile dopo la diagnosi di SCA in aggiunta all'aspirina, con una dose di carico *per os* di 300 o 600 mg e con una dose di mantenimento giornaliera di 75 mg.

Nonostante numerosi trial clinici abbiano dimostrato come la doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel riduca in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con SCA¹⁰⁻¹² alcuni soggetti permangono a rischio di eventi trombotici. Questo fenomeno è in parte attribuibile ad una resistenza farmacologica con conseguente elevata attività piastrinica residua, dovuta ad un'insufficiente inibizione dell'aggregazione. La resistenza farmacologica al clopidogrel si manifesta in circa il 30% dei casi ed è un fenomeno multifattoriale, attribuibile a fattori genetici (polimorfismi per enzimi e recettori), fattori clinici e fattori cellulari.

Nei pazienti con polimorfismi genetici la percentuale di clopidogrel che da profarmaco viene convertita a farmaco attivo è significativamente ridotta e questo si traduce in una diminuzione di efficacia nell'inibizione dell'antiaggregazione piastrinica con un 50% in più di eventi cardiovascolari e trombotici di stent^{14,15}. Questo problema è particolarmente evidente nei pazienti osservati nei primi mesi dopo una PCI, mentre sembra meno rilevante nei soggetti trattati conservativamente^{16,17}.

La somministrazione di una dose di carico di clopidogrel di 600 mg ottiene una più rapida e potente inibizione piastrinica rispetto ai 300 mg¹⁸ ed è di potenziale beneficio in caso di PCI immediata¹⁹. Con la dose di carico doppia di

clopidogrel la resistenza si riduce significativamente, passando dal 30% all'8% dei casi.

La problematica del dosaggio del clopidogrel è stata affrontata in un ampio trial multicentrico (CURRENT-OASIS 7), in cui circa 25 000 pazienti affetti da SCA con o senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) venivano candidati a rivascularizzazione percutanea entro 24h e randomizzati in un disegno fattoriale al dosaggio doppio vs standard di clopidogrel, e a due diversi dosaggi di aspirina (europeo vs nord-americano)²⁰. È emerso che nei soggetti trattati con PCI (70% dei casi) il dosaggio doppio di clopidogrel (600 mg quale dose di carico e 150 mg/die quale dose di mantenimento per 1 settimana, seguita da 75 mg/die) comportava una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari a 30 giorni del 15%. Inoltre il beneficio di questo dosaggio di clopidogrel è ancora più significativo nell'incidenza di trombotici di stent a 30 giorni, con una riduzione del rischio relativo del 42%, sempre associato ad un lieve aumento dei sanguinamenti, ma non di emorragie fatali e/o cerebrali. Non sono state osservate al contrario differenze statisticamente significative nell'efficacia di un dosaggio maggiore di aspirina (300-325 mg vs 75-100 mg)²¹.

Recentemente sono stati presentati i risultati del trial GRAVITAS, in cui è stata testata una dose doppia di clopidogrel in pazienti sottoposti a PCI con impianto di stent medicato. Il doppio dosaggio del clopidogrel vs il dosaggio standard non ha determinato una riduzione degli eventi a distanza o dell'incidenza di trombotici di stent ed un'attività piastrinica residua è stata documentata nel 41% dei casi. Non sono state osservate differenze statisticamente significative neppure per quanto riguarda gli eventi emorragici²².

Un'altra problematica relativa ad una ridotta e inadeguata inibizione dell'aggregazione piastrinica ad opera del clopidogrel è quella riguardante l'interazione farmacologica con gli inibitori di pompa protonica. Questi farmaci sono utilizzati ampiamente nei pazienti in duplice antiaggregazione per prevenire il rischio di sanguinamento gastrointestinale legato a questa terapia. Gli inibitori di pompa protonica inattivano il citocromo P450 2C19 epatico, deputato al metabolismo del clopidogrel, che in tal modo non può essere convertito a farmaco attivo. Gli studi pubblicati in letteratura a proposito di questa interazione farmacologica sono numerosi e contraddittori^{23,24}. Una meta-analisi basata su studi di registro e sottoanalisi di studi randomizzati che hanno incluso complessivamente circa 160 000 pazienti, di recente ha documentato come l'utilizzo di clopidogrel in associazione a inibitori di pompa protonica comporti un aumento degli eventi cardiovascolari (30% in più di reinfarto) ed una diminuzione di emorragie gastroenteriche dell'ordine del 50%, ma non sia associato ad un aumento di mortalità²⁵.

Al contrario uno studio randomizzato *ad hoc*, il COGENT, ha escluso l'esistenza di un'interazione clinicamente significativa tra clopidogrel ed inibitori di pompa protonica²⁶.

In conclusione, a fronte dei dati contraddittori e delle indicazioni regolatorie FDA ed EMA, occorre oggi cautela nell'utilizzo degli inibitori di pompa protonica in associazione al clopidogrel ed il loro impiego dovrà essere sostenuto da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente²⁷.

Prasugrel

Il prasugrel è una tienopiridina orale di terza generazione, antagonista specifico ed irreversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP. Come il clopidogrel è un profarmaco, ma necessita di un minor numero di processi epatici per essere convertito a farmaco attivo e questo ne può giustificare una parte dei vantaggi clinici²⁸.

Lo studio TRITON TIMI 38 ha documentato in una popolazione di circa 13 500 pazienti affetti da SCA con o senza sopralivellamento del tratto ST, sottoposti a procedure interventistiche, una maggior e più rapida inibizione dell'aggregazione piastrinica ad opera del prasugrel (con dose di carico di 60 mg, seguita da dose di mantenimento di 10 mg/die) rispetto a quella ottenuta con il clopidogrel (dosaggio di carico di 300 mg o 600 mg), e una minor incidenza di soggetti *non responder*, per minor variabilità interindividuale. L'endpoint primario combinato, morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus, si è ridotto del 20% nei soggetti randomizzati al trattamento antiaggregante con prasugrel ed anche l'analisi degli endpoint secondari prespecificati, compresa la trombosi di stent, è risultata a favore di quest'ultimo²⁹. Di contro è stata osservata una maggior prevalenza di emorragie maggiori e fatali a carico del gruppo prasugrel in un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di sanguinamento: soggetti con precedente attacco ischemico transitorio/ictus ischemico, soggetti di età >75 anni e soggetti di peso corporeo <60 kg (Figura 2)^{2,29}.

È ragionevole pertanto prevedere un utilizzo del prasugrel in pazienti con SCA con ST sopralivellato, dove si deve ottenere un rapido effetto antiplastrinico. Nei soggetti con SCA senza sopralivellamento del tratto ST dove sia nota l'anatomia coronarica il prasugrel sarà più indicato in quelli ad alto rischio, dal momento che al suo aumento di efficacia si accompagna un aumentato rischio emorragico.

Ticagrelor

L'incremento del rischio di sanguinamenti sembra non appartenere al ticagrelor, farmaco antiaggregante di nuova generazione, antagonista orale reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP. Questa nuova molecola è molto maneggevole in quanto non è un profarmaco, ha azione immediata e breve emivita, e inoltre inibisce l'aggregazione piastrinica più efficacemente del clopidogrel²⁹. Nel trial PLATO circa 18 000 pazienti affetti da SCA con e senza sopralivellamento del tratto ST sono stati trattati con aspirina e randomizzati a trattamento con clopidogrel o ticagrelor (con dose di carico di 180 mg e dose di mantenimento di 90 mg in duplice somministrazione giornaliera). In caso di procedura di PCI nei pazienti trattati con ticagrelor è stata somministrata una dose aggiuntiva di farmaco (90 mg) pre-rivascolarizzazione. A 12 mesi si è assistito ad una riduzione del 16% dell'endpoint primario (morte per causa cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) nei soggetti in terapia antiaggregante con ticagrelor, in assenza di un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori rispetto all'impiego di clopidogrel (Figura 3)^{31,32}. L'utilizzo del ticagrelor ha comportato come effetto indesiderato minore una dispnea di entità lieve/moderata, indipendentemente dalla preesistenza di scompenso cardiaco e/o di broncopneumopatia cronica ostruttiva, che in una ridotta percen-

tuale di pazienti ha condizionato la discontinuazione del farmaco.

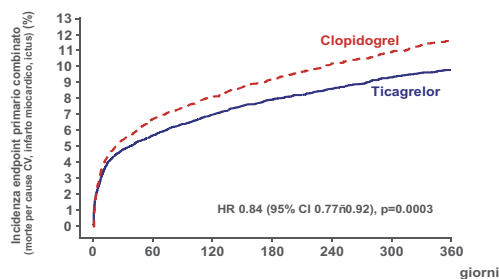


Figura 3. Efficacia e tollerabilità del ticagrelor vs clopidogrel nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta trattati con angioplastica.

HR = hazard ratio, CI = intervallo di confidenza.

Da Steg et al³¹, modificata.

Cangrelor

Il cangrelor è un altro farmaco antiaggregante, inibitore selettivo e reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP, che viene utilizzato per via endovenosa con effetto dose-dipendente e con possibilità di inibizione dell'aggregazione piastrinica del 100%³³. I due studi fino ad ora pubblicati (CHAMPION PCI e CHAMPION PLATFORM) sono stati interrotti precocemente per risultati negativi, in quanto il cangrelor, confrontato con il clopidogrel e con placebo in pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica coronarica, non ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'endpoint primario (morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione urgente per ischemia residua) e ha aumentato il rischio di sanguinamenti minori³⁴⁻³⁷.

Elinogrel

L'elinogrel è un inibitore selettivo e reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP, che può essere usato sia *per os* che per via endovenosa³⁸.

Nello studio pilota ERASE-MI l'elinogrel è stato confrontato con il placebo, in pazienti con STEMI indirizzati alla riperfusione con PCI e trattati con terapia antiaggregante standard [aspirina, clopidogrel, inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa dove indicato]. Il farmaco è stato somministrato a dosi diverse a seconda del gruppo di studio 10 min prima di eseguire la coronarografia. Sebbene lo studio sia stato interrotto precocemente per motivi amministrativi ed il numero di pazienti trattati sia stato esiguo, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di eventi avversi e sanguinamenti tra elinogrel e placebo³⁹.

In seguito è stato disegnato lo studio INNOVATE-PCI, il quale valuta l'impiego di elinogrel *per os* e per via endovenosa vs clopidogrel in pazienti candidati ad angioplastica coronarica non urgente⁴⁰.

In sintesi i nuovi farmaci antiaggreganti antagonisti del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP sono risultati più efficaci del clopidogrel negli studi di confronto a lungo termine, in considerazione delle migliori caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Tuttavia questa maggiore efficacia antischemica avviene al prezzo di un aumentato rischio emorragico per cui nel singolo paziente è necessario adattare le scelte terapeutiche al corretto bilancio del rischio ischemico e emorragico individuale.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Gli inibitori delle GP IIb/IIIa inibiscono il legame al recettore piastrinico GP IIb/IIIa, e bloccano il passaggio finale dell'aggregazione piastrinica. Per queste loro caratteristiche rappresentano i farmaci antiaggreganti in grado di ottenere la maggior inibizione piastrinica. Visto il fallimento legato ad un eccesso del rischio emorragico negli studi nei quali questi farmaci erano somministrati per via orale, ora il loro utilizzo (abciximab, eptifibatide e tirofiban) avviene unicamente per via endovenosa nel contesto della PCI dove hanno dimostrato la maggior efficacia.

Nei pazienti affetti da SCA ad alto rischio (troponina positiva) o diabetici sottoposti ad angioplastica la somministrazione di abciximab ha evidenziato una consistente riduzione degli eventi precoci ed a distanza⁴¹. Tale efficacia è stata dimostrata anche nei pazienti già trattati con aspirina e clopidogrel⁴². Non è emersa invece una superiorità del trattamento con abciximab rispetto al placebo, nei pazienti trattati in modo conservativo⁴³.

Allo scopo di stabilizzare il paziente con SCA e di meglio prepararlo alla rivascolarizzazione, per molto tempo è stata utilizzata una strategia terapeutica cosiddetta *upstream*, che consiste nel pre-trattamento con inibitore delle GP IIb/IIIa per 24-48h prima dell'angioplastica coronarica. Questa strategia in passato è risultata efficace con le piccole molecole (eptifibatide e tirofiban), ma non altrettanto con abciximab.

Di recente lo studio randomizzato EARLY-ACS ha escluso un vantaggio sostanziale di una strategia di trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa rispetto al trattamento in sala durante la procedura di PCI⁴⁴.

In base a questi dati e considerando i moderni sviluppi della terapia antiplastrinica le più recenti linee guida europee sulla rivascolarizzazione miocardica non consigliano un trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa nei pazienti con SCA avviati all'angioplastica. In questi soggetti viene ritenuto più indicato un trattamento intraprocedurale⁴⁵.

Antagonisti recettoriali della trombina

La persistenza di eventi ischemici in pazienti già adeguatamente trattati con aspirina e clopidogrel può essere legata al fatto che quest'associazione blocca solo due delle numerose vie di attivazione piastrinica. In particolare nessuno dei farmaci fino ad ora discussi riesce a bloccare in modo significativo la trombina, in assoluto il più potente attivatore dell'aggregazione piastrinica. Il blocco di questa ulteriore via dell'aggregazione piastrinica costituisce la premessa per ottenerne una più efficace e completa inibizione.

Recentemente sono stati valutati farmaci antagonisti selettivi del recettore 1 della trombina (PAR-1), che non comporterebbero incremento del rischio di sanguinamento⁵. L'inibizione del PAR-1 infatti non interferisce con la formazione di fibrina dipendente dalla trombina.

È attualmente in corso il trial TRA•CER dove vengono valutate l'efficacia e la tollerabilità dell'inibitore orale del PAR-1 SCH 530348 vs placebo, in aggiunta alla terapia standard con doppio antiaggregante, in pazienti affetti da

NSTEMI⁴⁶. Lo stesso farmaco è attualmente testato anche in prevenzione secondaria in pazienti con cardiopatia ischemica stabilizzata⁴⁷.

Conclusioni

La terapia con farmaci antiaggreganti piastrinici costituisce un cardine terapeutico nelle SCA dove ha dimostrato di ridurre efficacemente gli eventi a breve e lungo termine, con un modesto incremento del rischio emorragico. Per superare le limitazioni (resistenza e variabilità di risposta individuale, interferenza farmacologica, latenza d'azione) nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂ sono stati introdotti nella pratica clinica, consentendo un ulteriore incremento dell'effetto antischemico, ma con un rischio emorragico non trascurabile. Questo rende ancor più necessaria un'accurata valutazione individuale del bilancio tra rischio ischemico e rischio emorragico per ottenere il massimo beneficio clinico.

È possibile che nuovi inibitori piastrinici particolarmente selettivi riescano ad associare ad una forte efficacia antischemica un miglior profilo di rischio emorragico.

Riassunto

La terapia antiaggregante piastrinica costituisce uno dei cardini terapeutici delle sindromi coronariche acute (SCA), essendo in grado di ridurre il rischio di eventi ischemici. Nonostante l'aspirina riduca del 50% la probabilità di morte o infarto dopo SCA, nel tempo le sono stati associati altri farmaci antiaggreganti per ottenere una più completa inibizione dell'aggregazione piastrinica. La ticlopidina, capostipite dei tienopiridinici, impiegata in associazione all'aspirina nei soggetti trattati con angioplastica con significativa riduzione della trombosi di stent, è stata rapidamente superata dal clopidogrel, che attualmente in aggiunta all'aspirina costituisce lo standard terapeutico per i pazienti con SCA, trattati sia in modo conservativo che interventistico, riducendo del 20% gli eventi cardiovascolari, rispetto alla sola aspirina. La resistenza farmacologica al clopidogrel, riscontrata nel 30% dei casi e dovuta a fattori genetici, clinici e di interazione farmacologica ha portato allo sviluppo di tienopiridine di terza generazione. Il prasugrel rispetto al clopidogrel comporta un'ulteriore riduzione del 20% degli eventi cardiovascolari ischemici nei pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica, in associazione tuttavia ad un incremento di emorragie maggiori. Attualmente è raccomandato nei pazienti con SCA ad elevato rischio ischemico ed a rischio non elevato di sanguinamento. Il ticagrelor, antagonista reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂, rispetto al clopidogrel comporta una riduzione del 16% di eventi ischemici, compresa una riduzione significativa della morte per cause vascolari, senza un aumento complessivo di emorragie maggiori. L'impiego del cangrelor, utilizzato per via endovenosa, nei pazienti con SCA finora ha dato risultati negativi. Un eccesso di sanguinamenti ha ridotto l'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide e tirofiban), che oggi non sono più raccomandati come trattamento *upstream* nei pazienti con SCA avviati all'angioplastica, ma soltanto in fase periprocedurale. Nuovi farmaci, antagonisti selettivi del recettore 1 della trombina (PAR-1), in aggiunta alla terapia standard con doppia antiaggregazione, sono attualmente testati in pazienti con SCA ed in prevenzione secondaria. In conclusione, nella scelta dei farmaci antiaggreganti piastrinici attualmente disponibili per il trattamento dei pazienti con SCA, è necessaria un'accurata valutazione individuale del bilancio tra rischio ischemico ed emorragico. In futuro è possi-

bile che nuovi inibitori piastrinici selettivi riescano ad associare ad un'elevata efficacia antischemica un miglior profilo di rischio emorragico.

Parole chiave: Antiaggreganti piastrinici; Sindromi coronariche acute.

Bibliografia

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
3. Wallentin LC. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587-93.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
5. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 17-28.
6. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001246.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
9. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
10. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
11. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622-6.
12. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
13. Gibson CM, Murphy SA, Pride YB, et al, for the TIMI Study Group. Effects of pretreatment with clopidogrel on non-emergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study. *Am Heart J* 2008; 155: 133-9.
14. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505-16.
15. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
16. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and non fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting on predicted by residual platelet activity by ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up study. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
17. Parè G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704-14.
18. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al, for the Albion Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
19. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. 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.
20. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al, for the CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
21. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom J, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-43.
22. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al. Evaluation of individualized clopidogrel after drug eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity; design and rationale of the GRAVITAS Trial. *Am Heart J* 2009; 157: 818-24, 824e1.
23. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
24. Kreuz RP, Stanek EJ, Aubert R, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stenting placement: the clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-96.
25. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010, in press.
26. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
27. Postmarket drug safety information for patients and providers. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm> [accessed December 6, 2010].
28. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 357-74.

29. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
30. Kumar A, Cannon CP. News and views from the literature. Antiplatelet therapy. Ticagrelor in acute coronary syndrome: a new frontier in platelet inhibition. *Rev Cardiovasc Med* 2010; 11: 117-20.
31. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. A platelet inhibition and patients outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131-41.
32. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) PLATELET Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1456-62.
33. Ferreira JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 1195-201.
34. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318-29.
35. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al, for the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330-41.
36. Faxon DP. Antiplatelet therapy: cangrelor for ACS-lessons from the CHAMPION trials. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 124-5.
37. Kastrati A, Ndrepepa G. Cangrelor - a champion lost in translation? *N Engl J Med* 2009; 361: 2382-4.
38. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol* 2010; 6: 445-53.
39. Berger JS, Roe MT, Gibson CM, et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y₁₂ ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid ReversAl of platelet thrombosis with intravenous Elinogrel before PCI to optimize reperfusion in acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J* 2009; 158: 998-1004.
40. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing intravenous and oral administration of elinogrel, a selective and reversible p2y(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to evaluate tolerability and efficacy in nonurgent percutaneous coronary interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J* 2010; 160: 65-72.
41. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2059-65.
42. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al, for the ISAR-REACT 2 Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-8.
43. Simoons ML, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
44. Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, et al, for the EARLY ACS Steering Committee. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatid in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome-study design and rationale. *Am Heart J* 2005; 149: 994-1002.
45. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2051-5.
46. The TRA•CER Executive and Steering Committee. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA•CER) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2009; 158: 327-34.e4.
47. Morrow DA, Scirica BM, Fox KA, et al, for the TRA 2°P-TIMI 50 Investigators. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events. TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Am Heart J* 2009; 158: 335-41.