

# Associazione di anticoagulanti orali e aspirina in trattamento prolungato dopo sindrome coronarica acuta

Giuseppe Di Pasquale, Stefano Biancoli, Elisabetta Cerè, Riccardo Parlangeli

U.O. di Cardiologia, Azienda USL Bologna Nord, Ospedale di Bentivoglio (BO)

**Key words:**  
Anticoagulants;  
Aspirin.

The incidence of death or myocardial infarction after acute coronary syndrome (ACS) is still high despite the widespread use of aspirin. Oral anticoagulant therapy (OAT) reducing thrombin activity has the potential to be beneficial when administered alone or in combination with aspirin after ACS. Low-intensity OAT in combination with aspirin is not superior to aspirin alone. Moderate-intensity OAT in combination with aspirin is superior to aspirin alone in reducing death, myocardial infarction or stroke after ACS. However, this regimen has higher rates of both minor and major hemorrhages. The bleeding risk combined with the difficulties of OAT management contributes to suboptimal compliance and has the potential to mitigate the superior efficacy of combined regimens.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 495-501)

© 2002 CEPI Srl

Relazione presentata al XXXII Congresso Nazionale di Cardiologia dell'ANMCO (Firenze, 20-23 maggio 2001) nell'ambito del Simposio "Utilizzo combinato dei farmaci antitrombotici nella cardiopatia ischemica".

Ricevuto il 15 novembre 2001; accettato il 18 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:  
Dr. Giuseppe Di Pasquale  
U.O. di Cardiologia  
Azienda USL  
Bologna Nord  
Ospedale di Bentivoglio  
Via Marconi, 35  
40010 Bentivoglio (BO)  
E-mail: g.dipa@libero.it

## Introduzione

Negli ultimi 20 anni si è assistito ad una rinascita di interesse per la terapia anticoagulante orale (TAO) in prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta (SCA). Tre studi clinici controllati con placebo della TAO nel postinfarto hanno dimostrato complessivamente una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari<sup>1-3</sup>. Le riduzioni di mortalità e di eventi cardiovascolari sono apparentemente superiori a quelle che risultano dalla metanalisi con aspirina<sup>4</sup>. L'intensità ottimale della TAO, definita come il livello al quale l'incidenza degli eventi ischemici ed emorragici è la più bassa, è risultata tra 3 e 4 di INR<sup>5</sup>.

Un confronto diretto tra aspirina e TAO è stato eseguito in tre trial clinici che non hanno portato a risultati conclusivi<sup>6-8</sup>. L'efficacia dei due trattamenti è risultata sovrapponibile; tuttavia problemi metodologici, compresa l'interruzione precoce di due di questi studi<sup>7,8</sup>, limitano la validità dei risultati. In mancanza di confronti diretti ed affidabili tra aspirina e TAO in pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico acuto (IMA), sembra tuttavia emergere, soprattutto dall'analisi dello studio più recente ASPECT<sup>3</sup> una superiorità della TAO nei confronti dell'aspirina (rapporto di efficacia relativa di aspirina/TAO di 0.6).

La riconsiderazione di un possibile ruolo della TAO, che sembrava dimenticata

con l'avvento della terapia antiaggregante piastrinica alla fine degli anni '70, è avvenuta in seguito al miglioramento delle conoscenze relative alle SCA. Numerosi studi hanno concordemente dimostrato un'elevata incidenza di recidive ischemiche dopo SCA nonostante l'uso dell'aspirina<sup>9-11</sup>; la sospensione dell'eparina nei pazienti con SCA determina un transitorio "rebound" di generazione e attività trombinica<sup>12</sup>. Esistono inoltre chiare evidenze di una persistente attivazione del sistema emocoagulativo per almeno 6 mesi dopo SCA<sup>13</sup> e studi di angioscopia coronarica hanno dimostrato la persistenza di un trombo murale dopo SCA nel 70-83% dei pazienti<sup>14</sup>. Contemporaneamente, negli ultimi 10 anni, vi è stata un'esplosione di conoscenze riguardo al ruolo fondamentale della trombina, non solo nella formazione del trombo coronarico, ma anche nei processi cellulari, compresa l'aggregazione piastrinica, ed infiammatori della placca aterosclerotica<sup>15,16</sup>. Sulla base di queste considerazioni di ordine clinico ed emocoagulativo, ci si è posti il quesito se l'associazione della TAO all'aspirina rispetto alla sola aspirina dopo SCA, sia vantaggiosa e sicura in termini di rischio emorragico.

Diversi studi di ampie dimensioni (> 100 pazienti) hanno confrontato l'efficacia dell'associazione TAO + aspirina rispetto all'aspirina da sola in prevenzione secondaria dopo SCA. Pur nella diversità

dei disegni degli studi, tutti questi trial sono riconducibili a due approcci generali. Il primo approccio è stato quello della valutazione di un regime di TAO a bassa intensità (INR < 2.0) in associazione all'aspirina, il secondo approccio quello della TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0) in associazione all'aspirina.

### Terapia di associazione con terapia anticoagulante orale a bassa intensità + aspirina

Tre studi (Post-CABG<sup>17</sup>, OASIS pilota<sup>18</sup>, CARS<sup>19</sup>) hanno adottato un regime di TAO a bassa intensità utilizzando warfarin a dosi fisse. Nello studio CHAMP<sup>20</sup> il warfarin era utilizzato a dosi variabili, adeguate per il raggiungimento di valori di INR 1.5-2.0; il valore medio di INR raggiunto è stato tuttavia < 2.0 (Tab. I).

Il Post-CABG<sup>17</sup> ha valutato l'efficacia della TAO a bassa intensità (INR medio 1.4) associata ad aspirina sulla progressione dell'aterosclerosi nei graft coronarici in vena safena. In questo studio, 1351 pazienti con pregresso bypass aortocoronarico sono stati randomizzati con un disegno di studio fattoriale 2 × 2 a terapia ipolipidemizzante aggressiva, a terapia ipolipidemizzante moderata, a warfarin o placebo. La grande maggioranza dei pazienti (78%) era in trattamento anche con aspirina (81 mg/die). Questo studio ha dimostrato che una terapia ipolipidemizzante aggressiva riduce la progressione dell'aterosclerosi nei graft venosi. L'associazione TAO a bassa intensità + aspirina non ha invece prodotto significativi benefici angiografici o clinici rispetto al trattamento placebo-aspirina.

Lo studio OASIS pilota<sup>18</sup> ha randomizzato in aperto pazienti con angina instabile o IMA senza soprasslivellamento del tratto ST a trattamento iniziale con irudina o eparina, ed a trattamento a lungo termine con TAO + aspirina o aspirina da sola. Nella fase 1 dello studio, un sottogruppo di 309 pazienti è stato randomizzato al confronto tra TAO a bassa intensità (mini-

dose fissa di 3 mg/die; INR medio 1.5 ± 0.6) + aspirina 325 mg/die vs aspirina da sola. Dopo 6 mesi di follow-up non sono state osservate differenze significative nell'incidenza dell'endpoint combinato morte, IMA e stroke tra i due gruppi di trattamento (6.5% nel gruppo TAO + aspirina e 2.6% nel gruppo aspirina; p = 0.10).

Lo studio CARS<sup>19</sup> è stato il trial definitivo di valutazione dell'associazione TAO a bassa intensità + aspirina. In questo studio 8803 pazienti a distanza di 3-21 giorni da un IMA sono stati randomizzati in doppio cieco a trattamento con aspirina 160 mg/die, warfarin 1 mg/die + aspirina 80 mg e warfarin 3 mg/die + aspirina 80 mg. Nei pazienti randomizzati a warfarin 3 mg/die + aspirina, l'INR mediano è risultato di 1.27 alla quarta settimana e di 1.19 a 6 mesi. Ad un follow-up di 1 anno non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi nell'incidenza di reinfarto non fatale (6.5, 6.6 e 6.2%), stroke ischemico (0.6, 1.1 e 0.8%) o morte cardiovascolare (2.1, 2.0 e 2.5%). L'endpoint primario definito quale la prima evenienza di reinfarto, stroke ischemico o morte cardiovascolare ad 1 anno di follow-up è stato dell'8.6% per il gruppo aspirina, dell'8.8% per il gruppo warfarin 1 mg + aspirina e dell'8.4% per il gruppo warfarin 3 mg + aspirina (p = NS).

Nello studio CHAMP<sup>20</sup>, 5059 pazienti sono stati randomizzati in aperto a trattamento con aspirina 162 mg/die o TAO (INR 1.5-2.5) + aspirina 81 mg; l'endpoint primario era la mortalità totale. Nei pazienti randomizzati alla terapia di associazione l'INR medio raggiunto è stato di 1.9, quello mediano di 1.5. L'analisi "intention-to-treat" in un follow-up mediano di 2.7 anni non ha evidenziato differenze tra i due gruppi TAO + aspirina e aspirina da sola in termini di mortalità totale (17.3 vs 17.3%), mortalità cardiovascolare (4.7 vs 4.2%), reinfarto non fatale (13.1 vs 13.3%) e stroke non fatale (4.7 vs 4.2%). Da segnalare che nei pazienti randomizzati a TAO + aspirina, il trattamento di associazione è stato effettivamente iniziato solo nell'81% dei pazienti e successivamente interrotto nel 26%, mentre

**Tabella I.** Terapia anticoagulante orale (TAO) a bassa intensità + aspirina (ASA) vs ASA da sola.

Studio	Anno	N. pazienti	Durata terapia	INR	Endpoint primario		p
					TAO + ASA (%)	ASA (%)	
Post-CABG <sup>17</sup>	1997	1351	4.3 anni	1.4 (medio)	28*	31*	0.48
OASIS pilota <sup>18</sup>	1998	309	6 mesi	1.5 (medio)	6.5**	2.6**	0.10
CARS <sup>19</sup>	1997	8803	14 mesi	1.9 (mediano)	8.4**	8.6**	0.57
CHAMP <sup>20</sup>	1999	5059	2.7 anni	1.5 (mediano)	17.3 <sup>§</sup>	17.3 <sup>§</sup>	NS

\* = media per paziente di graft venosi con progressione della malattia aterosclerotica; \*\* = morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke; § = mortalità totale.

l'aspirina è stata effettivamente iniziata nel 91% dei pazienti ed interrotta solo nel 13%. L'incidenza di emorragie maggiori è risultata bassa in entrambi i gruppi, tuttavia la terapia di associazione TAO + aspirina ha comportato un rischio doppio di emorragie maggiori, soprattutto digestive ( $p < 0.001$ ), senza un aumento delle emorragie cerebrali o fatali.

Complessivamente questi studi (Tab. I)<sup>17-20</sup> dimostrano concordemente che l'associazione della TAO a bassa intensità con l'aspirina non offre alcun vantaggio rispetto all'aspirina da sola, mentre si associa ad un aumentato rischio di emorragie maggiori. Questi risultati sono del tutto in accordo con quelli dello studio SPAF III<sup>21</sup>, che ha confrontato l'associazione di TAO a bassa intensità (mini-dosi fisse) con l'aspirina nei riguardi della TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0), nella prevenzione delle tromboembolie in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, dimostrando l'inefficacia di un regime di scoagulazione a bassa intensità con INR  $< 1.8$ .

L'associazione di TAO a bassa intensità (INR target 1.5; medio 1.47) + aspirina 75 mg è risultata invece efficace nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica. Nel Thrombosis Prevention Trial<sup>22</sup>, 5499 uomini di età compresa fra 45-69 anni ad elevato rischio coronarico sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti: aspirina 75 mg, warfarin, warfarin + aspirina o placebo. L'endpoint primario era costituito dalla somma di morte coronarica e IMA fatale e non fatale. Rispetto al placebo l'aspirina ha determinato una riduzione dell'endpoint primario del 20%, principalmente attraverso una riduzione degli eventi coronarici non fatali; il warfarin ha determinato una riduzione del 21%, principalmente riducendo gli eventi fatali; l'associazione warfarin + aspirina ha determinato una riduzione dell'endpoint primario del 34%, attraverso una riduzione sia degli eventi coronarici fatali che non fatali, a fronte tuttavia di un eccesso di stroke emorragici.

Un'analisi successiva sull'intensità minima efficace della TAO ha dimostrato che per la TAO da sola, la riduzione degli eventi coronarici era ottenibile solo per valori di INR  $\geq 1.4$ , mentre per l'associazione TAO + aspirina non esistono differenze significative nell'incidenza di eventi coronarici per valori di INR  $\geq 1.4$  oppure  $< 1.4$ <sup>23</sup>.

### Terapia di associazione con terapia anticoagulante orale a moderata intensità + aspirina

Cinque studi [ATACS<sup>24</sup>, OASIS pilota<sup>18</sup>, OASIS-2<sup>25</sup>, ASPECT-2 (European Society of Cardiology 2000, dati non pubblicati), WARIS-2 (European Society of Cardiology 2001, dati non pubblicati)] hanno confrontato un regime di TAO a moderata intensità associato ad aspirina nei riguardi dell'aspirina da sola (Tab. II).

Lo studio ATACS<sup>24</sup> è stato il primo trial che ha confrontato la terapia di associazione aspirina + anticoagulazione (eparina-warfarin) con aspirina da sola in pazienti con angina instabile ed IMA non Q. In questo studio, 214 pazienti sono stati randomizzati in aperto a trattamento con aspirina da sola 162.5 mg/die o aspirina 162.5 mg + eparina non frazionata e.v. seguita da TAO (INR 2.0-3.0; mediano 2.3). Nel follow-up a 14 giorni si è osservata una riduzione significativa del 60% dell'endpoint primario (angina ricorrente, IMA e morte) nel braccio anticoagulante + aspirina (10.5 vs 27%;  $p = 0.004$ ). A 12 settimane questo trend persisteva (13 vs 25%) ma non era statisticamente significativo ( $p = 0.06$ ).

Nella fase 2 dello studio OASIS pilota<sup>18</sup>, un sottogruppo di 197 pazienti è stato randomizzato al confronto tra TAO a moderata intensità (INR medio 2.3  $\pm$  0.6) + aspirina 325 mg vs aspirina da sola. Dopo 3 mesi di terapia si è osservata una riduzione relativa del 61% nell'incidenza dell'endpoint combinato morte,

**Tabella II.** Terapia anticoagulante orale (TAO) a moderata intensità + aspirina (ASA) vs ASA da sola.

Studio	Anno	N. pazienti	Durata terapia	INR	Endpoint primario		p
					TAO + ASA (%)	ASA (%)	
ATACS <sup>24</sup>	1994	214	12 settimane	2.3 (mediano)	13*	25*	0.06
OASIS pilota <sup>18</sup>	1998	197	3 mesi	2.3 (medio)	5.1*	13.1*	0.05
OASIS-2 <sup>25</sup>	2001	3712	5 mesi	2.0-3.0	7.6§	8.3§	0.40
ASPECT-2	2000	993	< 2 mesi	2.0-2.5 (medio 2.4)	5.1**	9.2**	0.057
WARIS-2	2001	3630	4 anni	2.0-2.5 (medio 2.2)	15**	20**	0.0005

\* = angina ricorrente con modificazioni elettrocardiografiche, infarto e/o morte; \*\* = morte, infarto e stroke; § = morte cardiovascolare, infarto o stroke.

IMA e stroke tra i due gruppi di trattamento (5.1% nel gruppo TAO + aspirina vs 13.1% nel gruppo aspirina;  $p = 0.05$ ). Inoltre un numero significativamente più basso di pazienti è stato ospedalizzato per angina instabile nel gruppo warfarin rispetto al gruppo controllo (7.1 vs 17.2%;  $p = 0.03$ ).

Successivamente a questo studio pilota è stato realizzato un ampio sottostudio nell'ambito dell'OASIS-2<sup>25</sup>, che in 10 141 pazienti con SCA ha eseguito un confronto tra irudina ed eparina. Un sottogruppo di 3712 pazienti con ischemia miocardica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST è stato randomizzato a TAO a moderata intensità (INR 2.0-2.5) + aspirina o aspirina da sola per 5 mesi. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'8% dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IMA o stroke) a favore del braccio terapia di associazione (7.6 vs 8.3%;  $p = 0.40$ ). Tuttavia a 5 mesi circa il 37% dei pazienti randomizzati al braccio TAO + aspirina aveva interrotto la TAO. Analizzando separatamente i centri con una buona compliance alla TAO ( $\geq 70\%$  di aderenza alla terapia a 35 giorni) si è osservata una riduzione del 31% del rischio relativo dell'endpoint primario a favore del braccio terapia di associazione (6.1 vs 8.9%;  $p = 0.02$ ). Nei centri "good compliers" si è osservata inoltre nei pazienti trattati con TAO + aspirina, rispetto a quelli trattati con aspirina da sola, una riduzione significativa del ricorso alle procedure coronarografiche (22.8 vs 28.7%;  $p = 0.004$ ) e di rivascolarizzazione coronarica (15.0 vs 18.3%;  $p = 0.006$ ). L'incidenza delle emorragie maggiori e di quelle minacciose per la vita è risultata maggiore nel gruppo TAO + aspirina rispetto al gruppo aspirina da sola (emorragie maggiori 2.7 vs 1.3%,  $p = 0.004$ ; emorragie minacciose per la vita 1.4 vs 0.8%,  $p = 0.07$ ).

Combinando in una metanalisi i risultati dell'ampio studio OASIS-2 con quelli dell'ATACS e dell'OASIS pilota, la riduzione dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IMA o stroke) risulta del 17% (7.4 vs 8.8%;  $p = 0.10$ ), statisticamente non significativa ma clinicamente rilevante<sup>25</sup>. Se invece si considerano i dati provenienti dall'OASIS-2 "good compliers", i risultati cumulativi evidenziano una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario del 28% (5.9 vs 9.4%;  $p = 0.002$ ).

Nello studio ASPECT-2, 993 pazienti con SCA sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento: aspirina 80 mg da sola, TAO a moderata intensità (INR 2.0-2.5; medio 2.4) + aspirina e TAO ad elevata intensità (INR 3.0-4.0; medio 3.2) da sola. In confronto all'aspirina da sola, entrambi i bracci di TAO hanno dimostrato una significativa riduzione relativa del 43-45% dell'endpoint composito primario (morte, IMA, stroke). L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 9.2% nel braccio aspirina da sola, del 5.1% nel braccio TAO + aspirina e del 5.2% in quello TAO da sola. Il rischio relativo dell'endpoint composito per i pazienti trattati con associazione TAO + aspirina è risultato 0.55 nei con-

fronti dell'aspirina da sola (intervallo di confidenza-IC 95% 0.31-0.98). L'incidenza di emorragie maggiori per i bracci aspirina da sola, TAO + aspirina e TAO da sola è risultata rispettivamente dello 0.9, 2.1 e 0.9% ( $p = \text{NS}$ ); l'incidenza di emorragie minori è risultata del 4.8 e 7.7% ( $p < 0.001$ ), rispettivamente.

Recentemente al Congresso dell'European Society of Cardiology sono stati presentati i risultati dello studio norvegese WARIS-2. Un totale di 3630 pazienti con IMA è stato randomizzato in aperto alla dimissione a tre bracci di trattamento: aspirina 160 mg da sola, TAO da sola (INR 2.8-4.2), TAO a moderata intensità (INR 2.0-2.5; medio 2.2) + aspirina 75 mg/die. I pazienti sono stati seguiti per una media di circa 4 anni. L'endpoint primario (morte, reinfarto, stroke) si è verificato nel 20% dei pazienti del gruppo aspirina da sola, nel 16.7% del gruppo TAO da sola e nel 15% del gruppo TAO + aspirina. L'odds ratio per la terapia di associazione vs aspirina da sola è risultato di 0.71 (IC 95% 0.58-0.86;  $p = 0.0005$ ), ovvero una riduzione del rischio relativo del 29%. Anche la TAO da sola è risultata significativamente più efficace dell'aspirina con un odds ratio di 0.81 (IC 95% 0.67-0.98;  $p = 0.028$ ). Comunque il beneficio della terapia di associazione TAO + aspirina rispetto alla TAO da sola non ha raggiunto una significatività statistica (odds ratio 0.88; IC 95% 0.72-1.07;  $p = 0.20$ ). L'incidenza di emorragie maggiori è risultata 4 volte maggiore nei gruppi TAO + aspirina e TAO da sola rispetto al gruppo aspirina da sola (0.52, 0.58 e 0.15%/anno, rispettivamente), ma i numeri assoluti di eventi maggiori osservati è stato in realtà molto basso (25, 28 e 7 eventi emorragici, rispettivamente).

In aggiunta a questi studi clinici di efficacia con endpoint primario, morbilità e mortalità, due studi angiografici confermano l'efficacia della strategia di associazione TAO a moderata intensità + aspirina. Lo studio APRICOT-2 (European Society of Cardiology 2000, dati non pubblicati) ha confrontato aspirina 80 mg e associazione di TAO (INR 2.0-2.5) + aspirina nella prevenzione di riocclusione e reinfarto in 300 pazienti con IMA, sopraslivellamento del tratto ST e flusso TIMI 3 dopo trombolisi. A 3 mesi la riocclusione coronarica si è verificata nel 30% dei pazienti trattati con aspirina e nel 18% di quelli trattati con terapia di associazione. Il rischio relativo per la riocclusione nel gruppo TAO + aspirina è stato di 0.60 (IC 95% 0.39-0.93). In particolare un flusso coronarico TIMI 0-1 era presente nel 19% del gruppo aspirina e solo nel 9% del gruppo TAO + aspirina. Inoltre, nel gruppo di pazienti trattati con terapia di associazione, vi è stata una riduzione relativa del 46% del rischio di eventi (morte, reinfarto e rivascolarizzazione;  $p < 0.01$ ). In un altro studio angiografico, Williams et al.<sup>26</sup> hanno valutato 57 pazienti con angina instabile o IMA e dimostrazione angiografica di "culprit lesion". Dopo la coronarografia iniziale i pazienti sono stati randomizzati a trattamento con aspirina 150 mg e aspirina + TAO. Al controllo angiografico eseguito dopo 10 settimane una progressio-

ne della “culprit lesion” era presente nel 33% del gruppo aspirina e solo nel 4% del gruppo aspirina + TAO ed una regressione nel 19 e 9%, rispettivamente ( $p = 0.02$ ). Questo beneficio angiografico si accompagnava ad una significativa riduzione relativa dell’86% del rischio di reinfarto (3 vs 21%;  $p = 0.052$ ).

Complessivamente questi studi dimostrano che l’associazione della TAO a moderata intensità con l’aspirina è superiore all’aspirina da sola per quanto riguarda la prevenzione degli eventi primari dopo SCA e la stabilizzazione della lesione coronarica colpevole dell’ischemia acuta (Tab. II)<sup>18,24,25</sup>.

Il rischio di emorragie connesso alla TAO è in relazione diretta all’intensità dell’anticoagulazione<sup>27,28</sup> (Fig. 1). L’incidenza più elevata di emorragie maggiori è stata riscontrata nei vecchi trial con TAO da sola ad elevata intensità nel postinfarto<sup>1-3</sup>, nei quali il monitoraggio della terapia era molto variabile nei diversi paesi e la durata del trattamento significativamente più lunga rispetto ai trial più moderni. Negli studi di associazione TAO + aspirina, l’incidenza di emorragie maggiori mostra un graduale incremento in relazione all’intensità dell’INR adottato nei diversi protocolli. Queste osservazioni suggeriscono che nei pazienti in TAO il fattore predittivo più importante del rischio emorragico è l’intensità dell’INR piuttosto che l’eventuale concomitante associazione di aspirina.

## Conclusioni

Sulla base degli studi clinici randomizzati, si può affermare che la terapia di associazione warfarin + aspirina è più efficace dell’aspirina da sola in prevenzione secondaria dopo IMA o angina instabile. Un beneficio

addizionale rispetto all’aspirina è tuttavia ottenibile solo con l’associazione della TAO ad intensità moderata (INR 2.0-3.0). Una TAO a bassa intensità (INR target < 2.0), quale quella praticata con le mini-dosi fisse di warfarin, non offre sicuramente vantaggi rispetto all’aspirina da sola.

A fronte dell’efficacia della strategia terapeutica TAO a moderata intensità + aspirina, è necessario tuttavia sottolineare che la gestione della TAO non è certo facile, e che la terapia di associazione comporta un significativo incremento del rischio di emorragie maggiori e minori. Questo contribuisce a spiegare l’insoddisfacente compliance dei pazienti osservata in diversi trial ed ancora di più nel mondo reale.

Al momento attuale la terapia di associazione TAO + aspirina è verosimilmente proponibile nei pazienti che presentano recidive ischemiche in corso di terapia antiaggregante piastrinica, in particolare allorché non sia possibile prevedere procedure di rivascolarizzazione percutanea o chirurgica. Questo a condizione che esistano i presupposti logistici e organizzativi per una gestione sicura e affidabile della TAO, ed una buona compliance del paziente alla terapia. Diversamente, il rischio di emorragie sarebbe sicuramente superiore al beneficio terapeutico di riduzione degli eventi ischemici. Tuttavia, in uno studio recente, condotto su 135 pazienti con SCA e pregresso bypass aortocoronarico non candidabili per procedure di rivascolarizzazione, la TAO a moderata intensità (INR 2.0-2.5) da sola o associata ad aspirina 80 mg non è risultata superiore all’aspirina da sola nella prevenzione delle recidive di eventi ischemici cardiaci<sup>29</sup>.

Difficile è ipotizzare quale sarà in futuro il ruolo della TAO, ed in particolare dell’associazione TAO + aspirina, in considerazione dei risultati dello studio

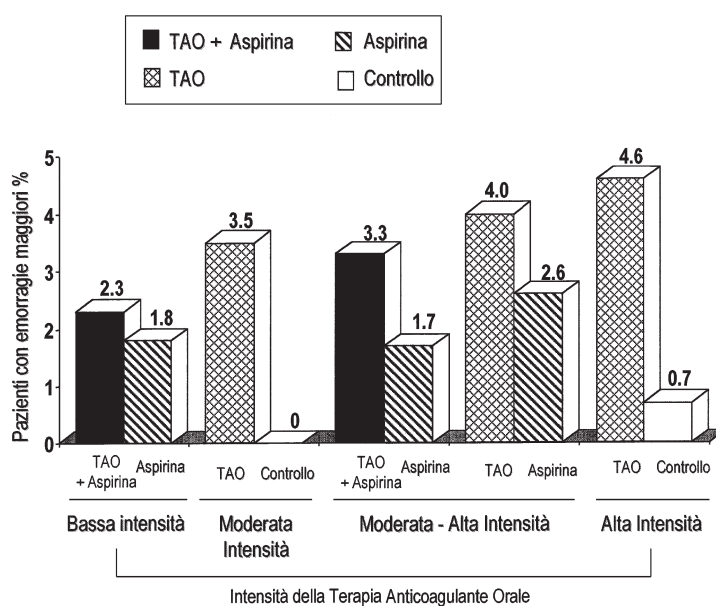


Figura 1. Incidenza di emorragie maggiori nei trial clinici controllati di terapia anticoagulante orale (TAO) in pazienti con sindrome coronarica acuta. Da Anand e Yusuf<sup>27</sup>, modificata.

CURE<sup>30</sup>. Questo studio recentemente pubblicato ha dimostrato una significativa superiorità dell'associazione clopidogrel + aspirina, rispetto all'aspirina da sola in pazienti con SCA, a fronte di un aumento di emorragie maggiori, ma non tuttavia di quelle cerebrali o minacciose per la vita, con la terapia di associazione. L'associazione clopidogrel + aspirina, piuttosto che l'aspirina da sola, dovrebbe costituire lo standard di riferimento per futuri trial di valutazione dell'associazione TAO + aspirina in pazienti con SCA.

A favore dell'associazione TAO + aspirina depongono sicuramente i costi ridotti di questo trattamento rispetto ad altre strategie antitrombotiche, quale quella validata nel CURE o di prossima valutazione nei trial clinici. Analisi di costo-efficacia eseguite nella realtà olandese ed in quella italiana hanno dimostrato un vantaggio o perlomeno un'equivalenza della TAO rispetto all'aspirina nel postinfarto<sup>31,32</sup>.

## Riassunto

L'incidenza di morte o infarto miocardico dopo sindrome coronarica acuta (SCA) è ancora elevata nonostante l'utilizzo dell'aspirina. La terapia anticoagulante orale (TAO), riducendo l'attività della trombina, ha i presupposti fisiopatologici per essere vantaggiosa da sola o in associazione all'aspirina in trattamento a lungo termine dopo SCA. L'associazione di TAO a bassa intensità + aspirina non ha dimostrato vantaggi rispetto all'aspirina da sola. L'associazione di TAO a moderata intensità + aspirina si è dimostrata invece superiore rispetto all'aspirina da sola nella riduzione di morte, infarto o stroke dopo SCA. Tuttavia, questa associazione comporta un incremento del rischio di emorragie minori e maggiori. Il rischio emorragico, insieme alle difficoltà di gestione della TAO, rendono conto della compliance non ottimale dei pazienti e attenuano la superiorità della strategia di associazione TAO + aspirina.

*Parole chiave:* Anticoagulanti; Aspirina.

## Bibliografia

1. A double-blind trial to assess long-term anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
2. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
3. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and

- stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
5. Azar AJ, Cannegieter SC, Deckers JW, et al. Optimal intensity of oral anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 27: 1349-55.
6. Breddin D, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the German-Austrian Study Group. *Circulation* 1980; 62 (Suppl 5): 63-72.
7. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701-8.
8. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996; 313: 1429-31.
9. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-14.
10. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
11. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
12. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 1929-35.
13. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
14. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
15. Becker RC, Bovill EG, Seghatchian MJ, Samama MM. Pathobiology of thrombin in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1998; 136: S19-S31.
16. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258-64.
17. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
18. Anand S, Yusuf S, Pogue J, Weitz JI, Flather M. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064-70.
19. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
20. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin

- alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557-63.
21. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial*. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
  22. Thrombosis Prevention Trial. Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
  23. MacCallum PK, Brennan PJ, Meade TW. Minimum effective intensity of oral anticoagulant therapy in primary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2462-8.
  24. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. *Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group*. *Circulation* 1994; 89: 81-8.
  25. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 475-84.
  26. Williams MJA, Morison IM, Parker JH, Stewart RAH. Progression of culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 364-9.
  27. Anand S, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
  28. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108S-121S.
  29. Huynh T, Th eroux P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S. Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2001; 103: 3069-74.
  30. 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.
  31. van Bergen P, Jonker J, von Hout B, et al. Costs and effects of long-term oral anticoagulant treatment after myocardial infarction. *JAMA* 1995; 273: 925-8.
  32. Gianetti J, Gensini G, De Caterina R. A cost-effectiveness analysis of aspirin versus oral anticoagulants after acute myocardial infarction in Italy: equivalence of costs as a possible case for oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 887-93.