

ANTITROMBOTICI: LA CLINICA

Gli antiaggreganti sono usati per “prevenire” eventi cardiovascolari (si tratta di prevenzione secondaria).

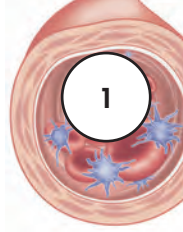
Ma attenzione: nessun anticoagulante o antiaggregante, in effetti, blocca o altera in modo rilevante la progressione dell'aterosclerosi (ne evita le conseguenze tromboemboliche).

In questa fase dopo Covid, di semi-distruzione del sistema sanitario, la prescrizione, probabilmente eccessiva, di antiaggreganti e anticoagulanti di nuova generazione risponde alle pressioni del marketing più che alla clinica. Si allargano in continuazione i criteri di somministrazione a più pazienti, più a lungo, ma non abbiamo dati e informazioni su costi e benefici di queste estese prescrizioni di popolazione. A volte, si pensa agli aspetti legali (della non-prescrizione) e la prescrizione appare come una “tutela”, un paracadute in più per il sistema sanitario. Si tratta di un mercato enorme, con grandi profitti. I costi sono sproporzionati ai prodotti che sono poi da usare, quasi sempre a vita.

Studi enormi (*Antiplatelet Trialists Collaboration*), presentano grandi numeri per dimostrare gli effetti positivi degli antiaggreganti. Ma un prodotto veramente efficace si può valutare anche con numeri limitati (i grandi numeri possono aver valore per valutare la sicurezza).

Mercati enormi propongono costi di trattamento non sempre giustificabili anche considerando il costo degli effetti collaterali possibili. Sono da studiare interazioni con altri prodotti (incluso supplementi) dato che molti pazienti prendono una collezione di farmaci e non sono mono-patologia, monofarmaco. Molti dei pazienti che vediamo usano più di 10 farmaci (senza che se ne considerino accuratamente le interazioni e senza che si intervenga sullo stile di vita, inclusa l'alimentazione).

Nella terapia e prevenzione anti-trombo Il sacro Graal sarebbe un prodotto sicuro per trattamenti antitrombotici a lungo termine, efficace sia nella trombosi venosa che in quella arteriosa, con una azione selettiva sulla trombosi (la coagulazione patologica o al posto sbagliato) più che sulla coagulazione (che è un processo “normale”).



La coagulazione è spesso difficile da comprendere e la valutazione è complessa, non gestibile sempre dal paziente (ad es. come la glicemia). È, complessivamente, un grande business nell'ambito della medicina. Tra l'altro, a lungo termine, milioni di soggetti che usano anticoagulanti potrebbero avere problemi di cui ora non conosciamo dimensione e portata incluso problemi ambientali (con farmaci e metaboliti diffusi nell'ambiente). Si dovrebbe limitare l'uso all'essenziale e ridurlo quando possibile.

La prescrizione individuale è un privilegio essenziale del paziente e del medico. Non si trattano pazienti a pacchetti. Gran parte delle "linee guida" ci sono già, non è necessario che ognuno in ogni regione si rifaccia le sue regole. È tutto già descritto ed identificato.

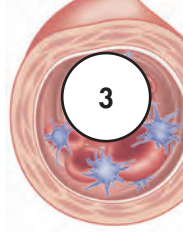
Consigliamo il BNF (*British National Formulary*) come riferimento determinante da tenere sempre a portata di mano. In effetti, gran parte delle informazioni di questo libro sono tratte dal BNF del 2022 (n. 84) e 2023 (n. 85). Meno farmaci ci sono in giro, meglio è. L'azione selettiva sulle cause ambientali e lo stile di vita, purtroppo, non ha sponsors. Questo è un documento da aggiornare periodicamente.

Speriamo di avere appena possibile un moderno anti-trombotico che non sposti il meccanismo della coagulazione ma blocchi solo trombi ed embolizzazione.

Lo studio della funzione degli antiaggreganti con diverse apparecchiature non sembra molto utile ed è artificioso; le piastrine agiscono in un contesto artificiale.

Lo studio del bleeding time è relativamente facile e può essere particolarmente utile per valutare interazioni tra diversi prodotti.

Le interazioni sono una nuova frontiera e lo studio di non-interazione con antitrombotici è da proporre per qualsiasi prodotto (drug o supplementi pharma-standard) che sono sul mercato.



LA TROMBOSI

Prof. Umberto Cornelli

Loyola University, Chicago

La trombosi è un processo patologico che induce la formazione di un coagulo all'interno di un vaso sanguigno, venoso o arterioso, causando la limitazione o l'arresto del relativo flusso. La genesi del coagulo dipende da diverse cause concomitanti che principalmente sono identificabili in tre eventi: la lesione dell'endotelio vasale, la riduzione del flusso e una condizione di ipercoagulabilità. La lesione dell'endotelio vasale dipende da diversi fattori tra i quali i più comuni sono:

- traumi;
- stasi;
- infiammazione;
- infezione.

La riduzione del flusso può essere causata da immobilità prolungata (es. letto, lunghi viaggi), presenza di varici, o insufficienza cardiaca. La condizione di ipercoagulabilità può essere di origine genetica (trombofilia) o acquisita (es. uso di contraccettivi, fumo, tumori, malattie autoimmuni) o anche una combinazione dei citati fattori. L'esito finale consiste in un'attivazione delle piastrine e dei fattori della coagulazione che convergono nella formazione di un trombo.

Nel versante clinico, l'esito della trombosi è differente a seconda della sua localizzazione venosa o arteriosa.

Le trombosi venose, pur essendo possibili in tutti gli arti, sono più frequenti in quelli inferiori dove si manifestano con gonfiore, dolore, arrossamento e si possono distinguere in superficiali e profonde. Queste ultime sono le più dannose in ragione del possibile frazionamento del trombo che è trasportato dal flusso sanguigno sino ad occludere i vasi di calibro inferiore (es embolia polmonare). Le trombosi venose possono esitare in una condizione che si auto mantiene, generando un'insufficienza venosa cronica.

Le trombosi arteriose si manifestano anche esse in qualsiasi distretto vascolare, ma più frequentemente avvengono a livello cardiaco (infarto del miocardio) e cerebrale (ictus).

Le terapie per le trombosi sono orientate innanzitutto all'eliminazione del trombo (usando dei trombolitici) ma in seguito proseguono per prevenire una sua successiva formazione (usando anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici). I trombolitici sostanzialmente impediscono l'accrescimento del trombo e consentono che questo sia ridotto e/o eliminato dai normali processi fisiologici di trombolisi. Tali prodotti sono sostanzialmente di due tipologie:

- le eparine iniettive (sia quella non frazionata che quelle cosiddette a basso peso molecolare);
- antitrombotici orali.

Le eparine iniettive inibiscono sia il fattore Xa sia che il fattore IIa (trombina) i quali tendono ad accrescere il trombo. La differenza tra quella non frazionata e quelle a basso peso

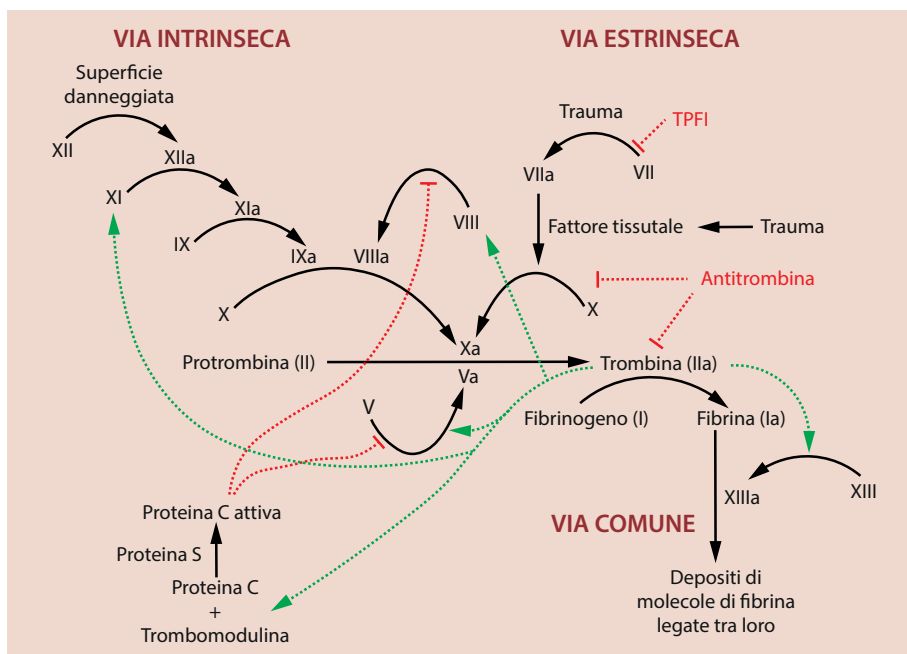


Figura 1. Le eparine inibiscono i fattori Xa e IIa: il fattore IIa scinde il fibrinogeno in monomeri e converte il fattore XIII in XIII a che favorisce la rete di fibrina; Il fattore Xa trasforma la protrombina in trombina, rivaroxoban, edoxabam, apixaban, argatroban agiscono su fattore Xa. I dicumarolici agiscono su fattori II, VII, IX, II, X. Gli antiaggreganti agiscono a monte, sulle piastrine.

molecolare è che queste ultime hanno maggior affinità per il fattore Xa rispetto al fattore IIa (il quale indirettamente favorisce la formazione della rete di fibrina), pertanto limitano i possibili fenomeni collaterali emorragici prodotti dall'eparina non frazionata. Gli antitrombotici orali sono di diversa tipologia:

- anticoagulanti;
- antiaggreganti.

Gli anticoagulanti orali sono sostanzialmente dei derivati dicumarolici che inibiscono la formazione di Vitamina K la quale interviene nella produzione di molti fattori indispensabili per la coagulazione (fattore II, VII, IX, X). Fanno parte di questa categoria anche gli inibitori selettivi del fattore Xa (es. rivaroxaban, edoxaban, apixaban).

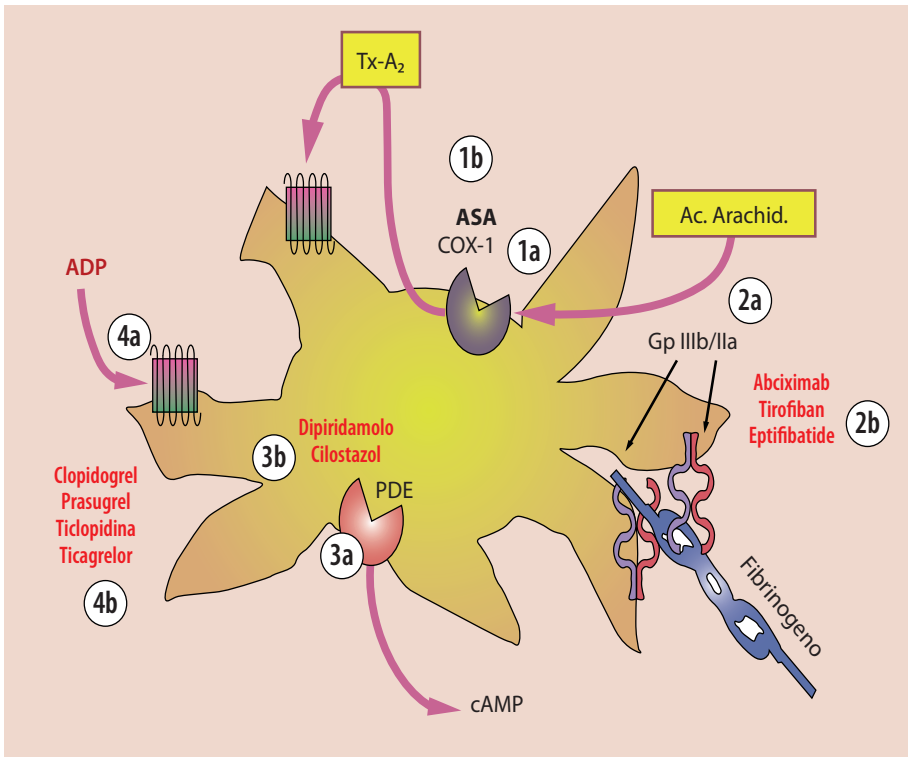
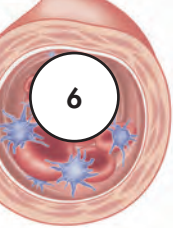


Figura 2. Punti di azione degli antiaggreganti.

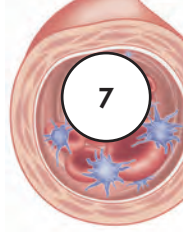


Anche l'argatroban fa parte di questa categoria (è stato il primo prodotto di tale categoria) ma a differenza degli altri è solamente iniettivo.

Gli antiaggreganti sono di diverse tipologie a seconda della loro affinità per uno specifico recettore piastrinico:

- ADP, PDE o fosfodiesterasi;
- Gp IIIb/IIa o recettori per il fibrinogeno;
- COX 1 o ciclossigenasi;
- Tx-A2 o tromboxano A2.

Il più comune è l'ASA (acido acetil salicilico o aspirina) che inibisce i recettori COX1 e TX-A2, ma ne esistono molti altri (es. ticlopidina, clopidogrel, indobufene, dipiridamolo, cangrelor, ticagrelor). Questi prodotti non interferiscono con la coagulazione e pertanto non modificano affatto gli indici come PT (tempo di protrombina che misura la via estrinseca della coagulazione o tempo necessario per la formazione di un coagulo) o PTT (tempo di tromboplastina parziale attivata, che misura la via intrinseca e comune della coagulazione). Tuttavia, gli antiaggreganti possono allungare il tempo di emorragia; motivo per il quale si dovrebbero sospendere nel caso di interventi chirurgici, anche quelli odontoiatrici).



ANTITROMBOTICI

Gli antiaggreganti riducono l'aggregazione piastrinica e bloccano in parte l'inizio della formazione del trombo, in particolare nella **circolazione arteriosa**; in vasi con flusso veloce i trombi sono composti prevalentemente da piastrine con una minima quantità di fibrina.

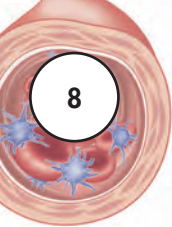
L'uso generico di **Aspirina** nella prevenzione primaria (in soggetti asintomatici) delle patologie cardiovascolari – ad es. placche aterosclerotiche - in pazienti con o senza diabete o ipertensione è raccomandato genericamente per tutti. L'uso a lungo termine di ASA a basso dosaggio (100 mg/die) si raccomanda in pazienti con malattia vascolare stabilita/definita (con precedenti sintomi ad es. TIA) come prevenzione secondaria. Ammesso che l'aspirina sia tollerata. L'ipertensione va sempre controllata prima di dare ASA. Se il paziente è a rischio di avere problemi gastrointestinali significativi e sanguinamento gastrico, si può usare un protettore gastrico (o si cambia prodotto). L'aspirina si usa dopo un bypass coronarico, nella fibrillazione atriale, nella claudicatio intermittens, nell'angina stabile ed in sindromi coronariche acute, dopo uno stent coronarico e dopo uno stroke. Dopo impianto di una valvola via catetere (TAVI) si considera monoterapia con Aspirina più che una doppia terapia. Se l'aspirina non è tollerata si consiglia clopidogrel come alternativa.

Il **Clopidogrel** si usa per la prevenzione di eventi atero-trombotici in pazienti con storia di ischemia sintomatica (ad es. uno stroke ischemico).

In pazienti con *sindromi coronariche acute senza elevazione ST*, il clopidogrel viene usato per tre mesi – dopo un evento – in associazione con aspirina a basso dosaggio o anche – su base individuale - a più lungo termine.

Sindromi coronariche acute con elevazione ST: in questo caso il clopidogrel si usa fino a 4 settimane in associazione con ASA low-dose a lungo termine.

Con *elevazione ST ed una sindrome coronarica acuta* il clopidogrel si usa per 4 settimane con ASA low-dose a lungo termine.



Il Clopidogrel si usa anche in combinazione con ASA low-dose nella *prevenzione di episodi aterotrombotici ed eventi tromboembolici*, nella *fibrillazione atriale* (ed almeno un fattore di rischio importante associato per eventi vascolari) e per i pazienti per cui warfarin è inutilizzabile. L'associazione Clopidogrel+ASA aumenta rischio di sanguinamento. La monoterapia con Clopidogrel può essere un'alternativa quando ASA non si può usare o non è tollerata.

Il **Dipiridamolo** si usa (per via orale), per prevenzione secondaria di stroke ischemici e TIAs. Si associa come aggiunta all'anticoagulazione orale, per la profilassi della tromboembolia associata a protesi valvolari cardiache. Preparazioni a lento rilascio si usano per prevenzione secondaria di stroke ischemici o TIAs.

Cangrelor, in combinazione con aspirina, si usa per ridurre eventi trombotici cardiovascolari in pazienti con coronaropatia che sono trattati con angioplastica coronarica che non hanno fatto un trattamento con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor prima della procedura ed in cui la terapia orale con questi farmaci non è possibile.

Angrelor si usa solo sotto supervisione esperta.

Antiaggreganti e stents coronarici. Pazienti selezionati per *angioplastica coronarica/stents* richiedono una doppia terapia con aspirina e cangrelor, clopidogrel, prasugrel, o ticagrelor (non approvato). La terapia con aspirina si continua indefinitamente.

Dopo angioplastica coronarica, nei soggetti con angina stabile, si raccomanda clopidogrel in associazione con aspirina per almeno un mese dopo l'inserzione di uno stent scoperto, metallico e per 6 mesi almeno se si usa uno stent medicato (drug-eluting). Il clopidogrel non va sospeso prematuramente in pazienti con stent medicati. C'è un rischio aumentato di trombosi dello stent a causa del farmaco diffuso dallo stent che rallenta l'endotelizzazione.

Pazienti considerati a rischio di sviluppare una trombosi tardiva dello stent medicato possono richiedere un trattamento più prolungato con clopidogrel+aspirina.

Prasugrel o **Ticagrelor** sono alternative al clopidogrel in alcuni pazienti trattati con angioplastica coronarica.