

## La terapia antitrombotica: attualità e prospettive

### Antithrombotic therapy: current and future events

#### Summary

The increase in incidence of atherosclerosis has led to a rise in arterial thrombosis in some organs, such as the brain and heart. After illustrating the main stages of platelet aggregation (primary haemostasis) and both the "intrinsic" and "extrinsic" coagulation cascade pathways (secondary haemostasis), the leading antiplatelet agents (aspirin, dipyridamole, ticlopidine and clopidogrel) are described along with their doses in the primary and secondary prevention of thrombotic events. The main clinical trials performed with these agents, alone or in association with anticoagulants, are also illustrated. Lastly, the characteristics of future antithrombotic agents are outlined, in the hope they will be useful in separating antithrombotic effects from haemorrhagic action.

Cacciapuoti F. *Antithrombotic therapy: current and future events. Trends Med 2007; 7(4):205-214.*

© 2007 Pharma Project Group srl

#### Key-words:

**atherosclerotic plaque  
platelets' aggregation  
coagulation (intrinsic path-  
way, extrinsic pathway)  
aspirin  
dipyridamole  
ticlopidine  
clopidogrel  
GPIIb/IIIa inhibitors**

#### Introduzione

La frequenza delle manifestazioni trombotiche continua a mantenersi elevata nonostante l'ampia diffusione di trattamenti anti-aggreganti<sup>1</sup>. Ciò è imputabile essenzialmente alle sfavorevoli modificazioni dello stile di vita e alle non corrette abitudini alimentari proprie dei Paesi a maggior sviluppo industriale, che rendono più probabile e precoce lo sbilanciamento in senso "coagulativo" dell'equilibrio emostatico<sup>2,3</sup>. Tra queste condizioni va ricordata la notevole diffusione della malattia diabetica e della resistenza insulinica caratteristica di questi ultimi decenni che, per le alterazioni della "bilancia emostatica" ad esse correlate facilitano un atteggiamento pro-trombotico della parete arteriosa<sup>4</sup>. A ben guardare però, la più elevata frequenza di queste modalità di vita non consone

sono anche alla base dell'attuale maggiore incidenza della malattia aterosclerotica, che rappresenta perciò la vera causa della elevata persistenza dei fenomeni trombotici<sup>5</sup>.

Come è noto, essa consegue a modificazioni anatomiche della struttura mio-intimale della parete arteriosa, che rimangono silenti per molti anni per rendersi evidenti in età adulto-anziana. Le lesioni aterosclerotiche sono caratterizzate da un progressivo ingrandimento di strie e di accumuli fibro-ateromasici localizzati sul versante interno del lume vasale, che si concludono con l'organizzazione della placca (figura 1)<sup>6,7</sup>. Tralasciando la dettagliata descrizione della loro composizione macro- e microscopica (che esula da questa trattazione!), è sufficiente sapere che le placche aterosclerotiche possono essere più o meno prone alla rottura e alla successiva formazio-

 **Federico Cacciapuoti**  
Cattedra di Medicina Interna  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Seconda Università degli Studi di  
Napoli  
Piazza L. Miraglia, 2  
80138 Napoli

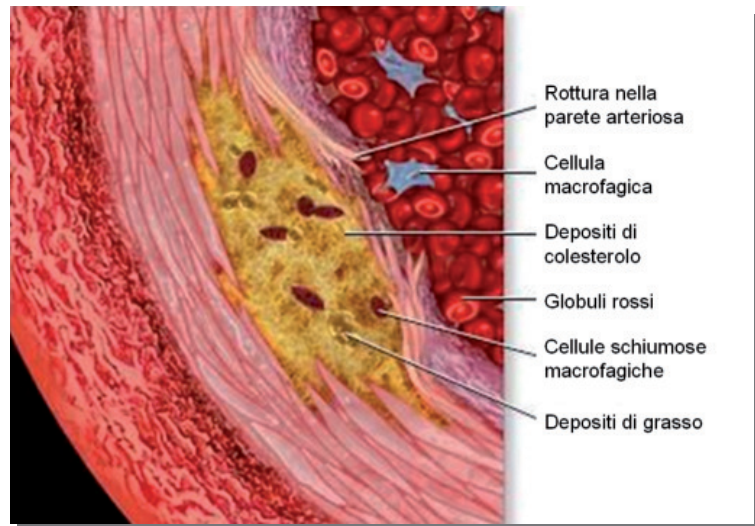
ne di un trombo riparatore (figura 2), in rapporto alle sollecitazioni chimico-fisiche cui vengono sottoposte, alla loro struttura e conformazione<sup>8</sup>.

## Emostasi

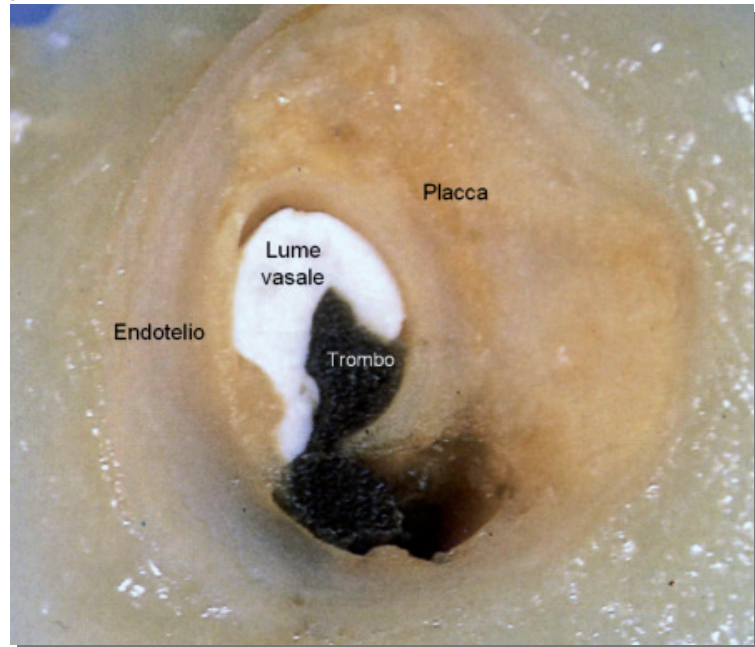
Le piastrine o trombociti sono cellule prive di DNA, che normalmente non aderiscono all'endotelio integro<sup>9</sup>. La rottura dell'integrità endoteliale comunque indotta, determina invece l'esposizione di alcuni costituenti del sub-endotelio, quali il collagene, la laminina, la fibronectina, dando il via all'adesione piastrinica. Questa prima fase dell'emostasi è mediata dal fattore di von Willebrand (vWF), che interviene a costituire legami tra specifiche glicoproteine piastriniche (Ib/IX/V) e le fibrille di collagene.

L'adesione tra le piastrine innesca la secrezione da parte delle stesse di ben definite sostanze pro-aggreganti, quali l'ADP che favorisce l'aggregazione, attivando ed amplificando l'attività di siti leganti il fibrinogeno posti sulla superficie delle piastrine, detti GP IIb/IIIa. La modalità di intervento di tali mediatori consiste nel costituire doppi legami tra le molecole di fibrinogeno presenti alla superficie delle piastrine attivate. Sul luogo dell'adesione si verifica l'accorsa di altre piastrine attivate. L'idrolizzazione dei granuli presenti sulla loro membrana cellulare induce, tra l'altro, la liberazione di Acido Arachidonico che viene scissa in vari composti dall'enzima Ciclossigenasi (COX). In realtà di questo enzima esistono due isoforme: la COX 1 e la COX 2. Quest'ultima non è presente

**Figura 1.** Placca ateromasica localizzata nel sottoendotelio



**Figura 2.** Formazione di un trombo su placca ulcerata, che ostruisce parzialmente il lume vasale.



normalmente ma si produce in seguito ad un processo infiammatorio. La COX 1 invece è un enzima costitutivo abitualmente presente nell'organismo, che ha il compito di proteggere la mucosa gastrica ed influenzare la funzione renale, oltre che favorire la produzione di  $\text{TXA}_2$ . Mentre la COX 1 stimola la produzione sia di  $\text{TXA}_2$  che

di  $\text{PGI}_2$ , la COX 2 favorisce invece solo la produzione di  $\text{PGI}_2$ . Il  $\text{TXA}_2$  ha tra le sue azioni quella di stimolare la vasocostrizione e favorire l'aggregazione, la  $\text{PGI}_2$  è invece un potente vasodilatatore ed inibisce l'aggregazione piastrinica.

In condizioni normali, l'equilibrio tra le azioni del  $\text{TXA}_2$  e della  $\text{PGI}_2$  rappresenta uno

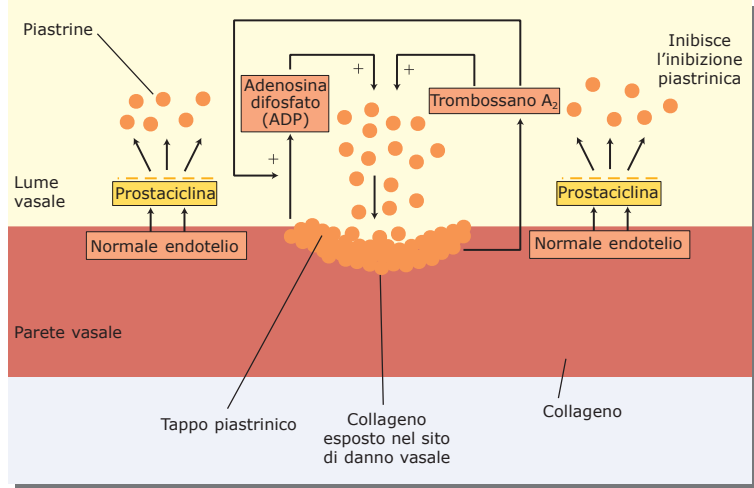
dei principali meccanismi che previene l'inadeguata formazione del trombo su un tessuto lesso.

In seguito ad un'interruzione della continuità tissutale, la COX 1 favorisce la formazione di TXA<sub>2</sub> a partire dall'Acido Arachidonico, che interviene nell'indurre l'aggregazione piastrinica secondo il meccanismo schematicamente illustrato in figura 3. Si origina in tal modo il trombo piastrinico, detto anche trombo provvisorio o trombo bianco.

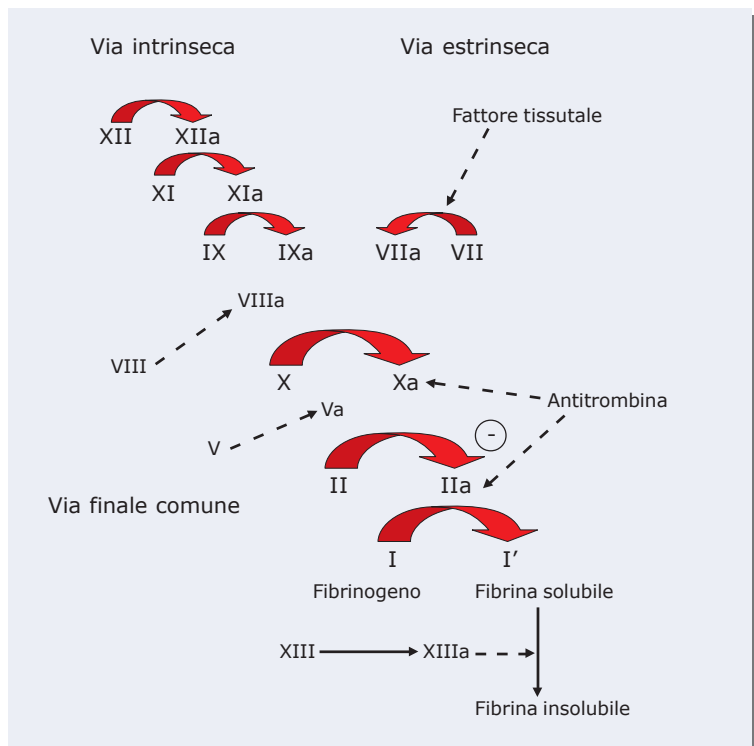
A questo punto si passa alla seconda fase del processo emocoagulativo (emostasi secondaria), che può avvenire secondo una "via intrinseca" od una "via estrinseca". Se l'ulteriore processo emostatico si verifica *in vitro*, quando cioè il sangue prelevato è posto in una provetta, avremo la prosecuzione dell'emostasi attraverso la "via intrinseca"; qualora invece si sia prodotta una ferita, si parlerà di una "via estrinseca". La differenza tra le due modalità coagulative consiste nel fatto che, mentre per la "via intrinseca" l'inizio del processo emostatico secondario è indotto dai costituenti della provetta (caolino), nella "via estrinseca" è indotto dal "tissue factor", una sostanza altamente coagulante presente nei tessuti (e quindi nella placca), che viene esposto al sangue circolante dopo l'interruzione della superficie della placca stessa.

Si comprende agevolmente come *in natura* il processo coagulativo sia solo quello che si realizza per la "via estrinseca" quando cioè si verifica l'interruzione di una placca integra o, più in generale, del-

**Figura 3.** Eventi seguenti all'interruzione della continuità endoteliale e che esitano nella iperaggregazione piastrinica (emostasi primaria).



**Figura 4.** Emostasi secondaria - via intrinseca, via estrinseca e via finale comune che conduce alla formazione della fibrina.



la continuità tissutale. All'inizio, le due vie procedono separatamente, successivamente però convergono in una via comune terminale, caratterizzata dalla trasformazione del fattore X (inattivo) in fattore Xa (attivato), che

conduce alla formazione del trombo definitivo attraverso la trasformazione del fibrinogeno in fibrina provocata dalla trombina (figura 4). Questi ultimi fattori (trombina e fattore Xa) vengono inibiti dall'eparina<sup>10</sup>.

## Terapia antiaggregante

Negli ultimi anni è stato dimostrato abbastanza chiaramente che meccanismi fisiopatologici del tutto simili a quelli descritti sono alla base di eventi aterosclerotici acuti, come la malattia coronarica acuta (CAD), le affezioni cerebrovascolari ad impronta trombotica (TIA, Stroke) e le malattie vascolari periferiche (PAD). In particolare, la rottura di una placca in un ramo coronarico può condurre alla organizzazione di trombi occlusivi e/o sub-occlusivi, mentre lo stroke ischemico si verifica allorché il flusso ematico nei rami arteriosi che forniscono sangue al parenchima cerebrale è interrotto da un trombo o da un embolo. C'è da aggiungere che, mentre la diramazione arteriose che vanno incontro a trombosi cerebrale sono usualmente già danneggiate da un processo aterosclerotico,

gli emboli provengono da fonti più o meno lontane e si inseriscono in rami cerebrali che possono essere ancora esenti da lesioni aterosclerotiche<sup>11,12</sup>.

In questa Rassegna verranno esposte le caratteristiche dei principali agenti antiaggreganti, le loro modalità di impiego sia in prevenzione primaria che secondaria, le possibilità ed i limiti della doppia antiaggregazione, nonché l'opzione di associare una terapia antiaggregante con una anticoagulante e i miglioramenti terapeutici offerti dall'uso dei nuovi agenti antitrombotici<sup>13</sup>.

Nella figura 5 sono evidenziate le modalità ed i siti di intervento dei più comuni agenti antiaggreganti impiegati nella emostasi primaria.

### Aspirina

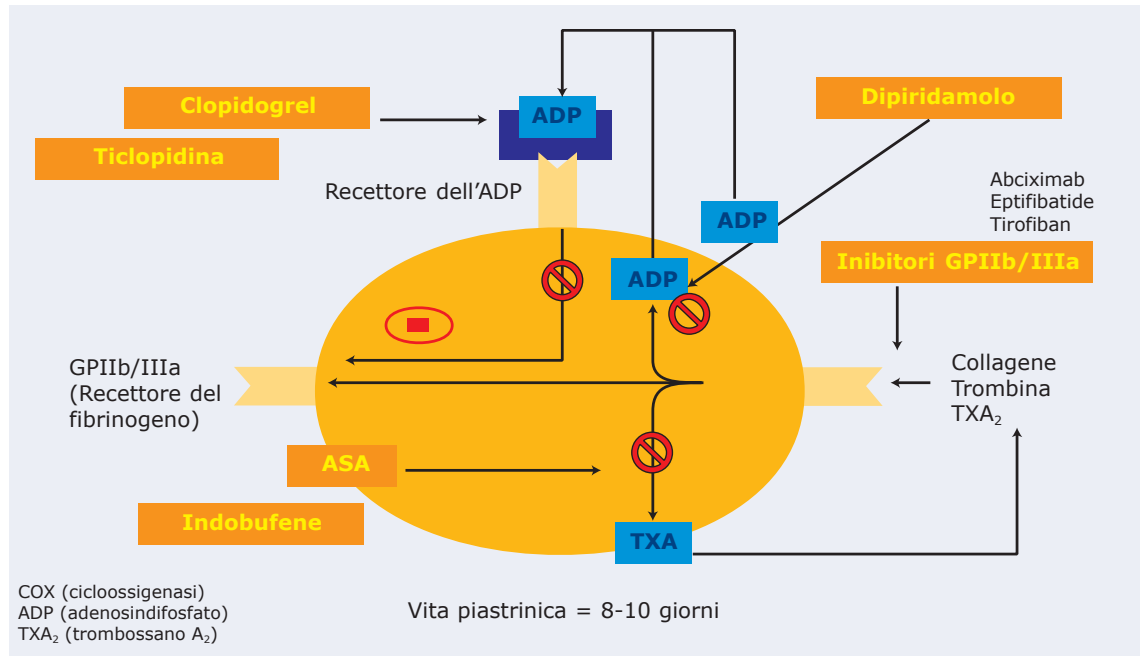
L'aspirina (ASA) è il farmaco antiaggregante maggiormente utilizzato nella prevenzione degli eventi trombotici<sup>14</sup>, la cui azione si esplica mediante un

blocco irreversibile della cicloossigenasi (COX).

Anche se in prevenzione primaria il suo impiego rimane controverso, specialmente per i pazienti a basso rischio<sup>15</sup>, essa è largamente somministrata per la prevenzione secondaria delle malattie cardio e cerebrovascolari ad impronta trombotica<sup>16</sup>.

In riferimento alle dosi da adoperare, per ottenere l'effetto antiaggregante sono richieste dosi molto più basse di quelle necessarie per la sua azione analgesica ed antipiretica. Ciò è conseguente alla diversa capacità dell'aspirina di inibire le cicloossigenasi in rapporto alle dosi somministrate. È stato infatti evidenziato che, mentre alle basse dosi (fino a 100-150 mg/die), la sostanza inibisce solo la COX 1 e quindi la formazione di TXA<sub>2</sub>, alle alte dosi (da 300 mg/die ed oltre) essa agisce anche sulle COX e 2 perciò anche sul processo infiammatorio, determinandone l'inibizione.

**Figura 5.** Modalità e siti di intervento dei più comuni agenti antiaggreganti.





A dimostrazione della dissociazione tra attività antiplastrinica ed anti-infiammatoria in rapporto alle dosi, il Dutch TIA Study ha messo in evidenza un effetto antitrombotico sia a 30 mg/d che a 283 mg/d. Tuttavia, la dose più bassa ha indotto il 24% in meno di complicanze emorragiche maggiori e il 41% in meno delle forme emorragiche minori<sup>17</sup>. Si è concluso perciò che la posologia da impiegare per conseguire l'azione antiplastrinica dell'aspirina varia da 80 a 150 mg/die<sup>18</sup>.

Riferendoci alla prevenzione primaria, l'US Physicians' Health Study ha messo in evidenza una riduzione del 44% del rischio di malattie cardiovascolari in medici di sesso maschile trattati con aspirina rispetto al placebo<sup>19</sup>. L'Hypertension Optimal Treatment ha dimostrato che l'aspirina, alla dose di 75 mg/die, riduce del 15% tutti gli eventi cardiovascolari e di ben il 36% l'incidenza dell'IMA rispetto al placebo<sup>20</sup>.

Un trattamento giornaliero è raccomandato per tutti gli uomini di età superiore a 40 anni; per le donne in postmenopausa; gli ipertesi; i diabetici; quelli con elevati tassi di colesterolo e per i fumatori. Per la prevenzione secondaria, l'American Heart Association raccomanda la somministrazione giornaliera di aspirina in tutti coloro che abbiano sofferto di un episodio coronarico acuto, angina instabile, TIA, stroke di natura ischemica ed eventi vascolari periferici, in assenza di controindicazioni di tipo emorragico<sup>21</sup>.

I benefici derivanti dalla sua somministrazione continuata nella prevenzione delle affe-

zioni cerebrovascolari sono stati recentemente ribaditi<sup>22</sup>. In precedenza, il Canadian Cooperative Study aveva documentato una significativa riduzione (31%) degli incidenti cerebrovascolari nei pazienti con storia di TIA o di "minor" stroke trattati con aspirina rispetto a quelli che ricevevano sulfinpirazone. È interessante notare che tale effetto era strettamente legato al sesso (altamente significativo negli uomini rispetto alle donne)<sup>23</sup>. Successivamente, l'Antiplatelet Trialists' Collaboration ha confermato che la sostanza, somministrata in prevenzione secondaria, è in grado di ridurre del 23% il rischio di stroke non fatale<sup>24</sup>.

Facendo riferimento alla sua associazione con un anticoagulante, lo studio Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC-I) ha evidenziato che la somministrazione di un'eparina a basso peso molecolare + aspirina è più valida della sola aspirina nel prevenire ulteriori episodi trombotici in pazienti che già avevano sofferto di un precedente episodio coronarico acuto (angina instabile o infarto non-Q)<sup>25</sup>. Un altro studio di ridotte dimensioni ha messo in evidenza che l'associazione di un anticoagulante orale (warfarin) + aspirina per 10 settimane è in grado di ridurre l'incidenza di infarto miocardico o di nuove occlusioni coronariche rispetto alla somministrazione di eparina + aspirina o della sola aspirina. Infine con lo studio OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Pirudina ricombinante (un inibitore trombinico diretto) si è dimostrata superiore al trattamento combina-

to: eparina + aspirina - nel ridurre l'end-point composito costituito dalla morte, infarto miocardico ed angina<sup>26,27</sup>.

Un comune campo di applicazione di una terapia antiemostatica è quello dei disturbi del ritmo. È noto che i pazienti in fibrillazione atriale (FA) vengono trattati con anticoagulanti orali, specialmente in presenza di una disfunzione ventricolare e/o di un ingrandimento atriale ecocardiograficamente evidenziato. Queste due condizioni infatti sono predittrici di elevato rischio embolico cerebrale. Anche i pazienti in FA in attesa di defibrillazione elettrica o farmacologica sono abitualmente trattati con un anticoagulante orale. In assenza di tali condizioni ed in pazienti di oltre 60 anni, è possibile tuttavia somministrare la sola aspirina, conseguendo risultati analoghi a quelli ottenibili con l'anticoagulante.

Tralasciando di riportare gli innumerevoli studi clinici in cui la sostanza è stata adoperata da sola o in associazione con altri farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti in numerose condizioni patologiche, bisogna ricordare il ricorso alla singola e doppia antiaggregazione nei pazienti che hanno subito un'angioplastica coronarica e nei portatori di stent. Numerosi studi eseguiti impiegando l'associazione: clopidogrel + aspirina nei pazienti sottoposti a stenting coronarico hanno evidenziato benefici sovrapponibili a quelli conseguiti con la somministrazione di ticlopidina + aspirina<sup>28</sup>. In proposito, è necessario ricordare che il CLAS-SICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), pur avendo riba-

dito la sovrapposibilità dei risultati delle due associazioni nei pazienti sottoposti ad applicazione di stent coronarico, ha evidenziato una riduzione di circa il 50% degli effetti collaterali negativi con l'associazione clopidogrel + aspirina<sup>29</sup>. Da considerare però che la combinazione di agenti antiaggreganti con anticoagulanti può aumentare il rischio di episodi emorragici, che diventano particolarmente pericolosi qualora interessino i vasi cerebrali, per cui tale associazione deve essere fatta molto cautamente, anche perchè gli eventuali vantaggi sono di solito di limitate proporzioni e non sempre evidenti.

### **Dipiridamolo**

Interferisce con la funzione piastrinica, aumentando la concentrazione intracellulare dell'AMP ciclico e del GMP e quindi bloccando i flussi intracitoplasmatici di  $Ca^{2+}$ .

L'ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study) ha dimostrato che sia l'aspirina a basse dosi (50 mg/die) che il dipiridamolo (200 mg x 2), somministrati singolarmente, forniscono una protezione sovrapposibile per lo stroke ischemico nei pazienti che avevano già subito un precedente evento vascolare cerebrale acuto di tipo trombotico. La loro somministrazione combinata sortisce però un effetto additivo<sup>30</sup>, per cui si conclude per l'utilità della combinazione dei due farmaci.

Dalle esperienze riportate deriva che il dipiridamolo va utilizzato soprattutto in associazione all'aspirina. Tuttavia, oggi il farmaco è adoperato meno frequentemente che in passato, specialmente in virtù

dei minori effetti collaterali e della più intensa anti-trombotica svolta da altre molecole.

### **Ticlopidina**

E' la prima (in ordine di tempo) tienopiridina introdotta nella terapia antiplastrinica. Essa inibisce l'ADP che interviene nelle prime fasi del processo emostatico, favorendo in tal modo l'aggregazione piastrinica. La molecola provoca però numerosi eventi avversi quali rash cutanei, diarrea e neutropenia che, pur essendo completamente reversibili, tendono a diminuirne l'impiego a favore di altre sostanze dello stesso gruppo.

La sua efficacia nel prevenire la replica di accidenti cerebrovascolari in pazienti che abbiano sofferto di precedente episodio trombotico cerebrale è stata valutata nel Canadian American Ticlopidine Study (CATS). In tale studio sono stati randomizzati a placebo o ticlopidina oltre 1000 pazienti con una pregressa storia di stroke ischemico. Rispetto a coloro che furono trattati col placebo, i pazienti che ricevettero ticlopidina ridussero di oltre il 30% l'incidenza dell'end-point composito costituito da un successivo evento ischemico cerebrale, infarto miocardico acuto o un accidente vascolare<sup>31</sup>.

Successivamente, nel TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) questa tienopiridina (250 mg x 2) è stata comparata all'aspirina (1300 mg/die). L'indagine ha dimostrato che il rischio di una ripetizione di un evento ischemico cerebrale è significativamente ridotto per i successivi 24 mesi nel gruppo trattato con ticlopidina rispetto ai pazienti che avevano ricevuto l'aspirina<sup>32</sup>.

Contrariamente a quest'ultima indagine, l'African American Antiplatelet Stroke Prevention Study (AASPS) non è però riuscito a dimostrare una chiara superiorità della ticlopidina sull'aspirina nella prevenzione degli eventi trombotici, probabilmente in rapporto all'eterogeneità razziale dei pazienti arruolati<sup>33</sup>. Per effetto dei risultati contrastanti ottenuti, a tutt'oggi la maggiore efficacia della tienopiridina sull'aspirina rimane ancora da dimostrare.

### **Clopidogrel**

E' un'agente antiplastrinico relativamente nuovo, dotato di un meccanismo di azione del tutto simile a quello della ticlopidina. Analogamente a questa, il clopidogrel infatti inibisce in maniera selettiva ed irreversibilmente il legame dell'ADP con il recettore piastrinico, opponendosi al processo aggregativo piastrinico. La massima inibizione viene conseguita tra il 3° ed il 7° giorno, mentre il tempo di sanguinamento e l'aggregazione piastrinica ritornano normali tra il 4° ed 8° giorno dalla fine della terapia.

La posologia abituale alla quale viene cronicamente somministrato il farmaco è di 75 mg/die x os .

Il clopidogrel è meglio tollerato rispetto alla ticlopidina, non determina alterazioni della crasi ematica ed è dotato di minori effetti collaterali, soprattutto gastrici.

Il farmaco è stato saggiato in un notevole numero di pazienti con storia di TIA pregresso o stroke. Nel Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Recent Ischemic Events (CAPRIE) sono stati arruolati oltre 19.000 pazien-

ti con pregressi episodi cerebrovascolari, infarto miocardico o malattie vascolari periferiche. L'indagine è durata poco meno di due anni ed ha evidenziato una netta superiorità del clopidogrel sull'aspirina ed una ridotta incidenza di effetti collaterali negativi rispetto a questa<sup>34</sup>.

L'efficacia di questo farmaco tienopiridinico nel prevenire lo stroke ischemico in pazienti già affetti da vasculopatia cerebrale è stata ribadita recentemente nello studio MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients). In esso 7599 pazienti con storia di stroke, TIA od altri rischi vascolari sono stati randomizzati ad un trattamento con solo clopidogrel o clopidogrel + aspirina. L'end-point composito dello studio comprendeva l'ospedalizzazione per un qualsiasi evento ischemico, lo stroke e l'infarto cardiaco.

Al termine della sperimentazione, durata 18 mesi, è stato evidenziato un piccolo e non significativo beneficio nel braccio: clopidogrel + aspirina rispetto al solo clopidogrel. Questo risultato depone per una sostanziale inutilità di associazione. Inoltre, la combinazione dei due agenti antiplateletici ha indotto un chiaro aumento delle manifestazioni emorragiche rispetto alla mono-somministrazione<sup>35</sup>.

Nei pazienti che avevano subito un impianto di stent coronarico, lo studio CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) ha dimostrato infine un'efficacia sovrapponibile fra l'associazione clopidogrel ed aspirina e quella fra ticlopidina + aspirina, anche se l'incidenza degli effetti collaterali

indesiderati è risultata inferiore del 50% con la prima associazione<sup>29</sup>.

### **Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa**

L'attivazione piastrinica provoca modifiche conformazionali delle integrine (glicoproteine IIb/IIIa), che sono i recettori per le molecole di fibrinogeno situati sulla superficie piastrinica e che intervengono nelle prime fasi del processo di aggregazione fra le piastrine.

In questi ultimi anni sono stati sinteticamente allestiti numerosi inibitori della GP IIb/IIIa. Il primo composto sintetizzato in ordine di tempo e già testato in numerosi trial clinici è stato l'abciximab<sup>36</sup>. La sua somministrazione per via venosa si è dimostrata in grado di ridurre significativamente l'incidenza di morte e l'occlusione coronarica acuta, qualora effettuata prima o durante interventi di angioplastica in pazienti con ACS<sup>37,38</sup>.

Inibitori della GP IIb/IIIa sintetizzati successivamente sono: l'eptifibatide<sup>39</sup>; il tirofiban<sup>40</sup> ed il lamifiban<sup>41</sup>. Essi sono stati saggiati con buoni risultati nei pazienti con angina instabile o infarto miocardico non-Q. Tuttavia, il Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network trial (PARAGON) ha dimostrato che l'incidenza di morte e di infarto miocardico non fatale non differisce significativamente nei pazienti trattati con lamifiban, con e senza l'aggiunta di eparina, o con la sola eparina<sup>42</sup>. Anche altre esperienze non hanno evidenziato benefici clinici derivanti

dall'impiego di tali sostanze<sup>42,43</sup>.

Per effetto di questi risultati contrastanti, è necessario attendere la fine dei trials tuttora in corso e saggiare gli effetti della sostanza su più ampie casistiche.

### **Orientamenti terapeutici futuri**

In considerazione del ruolo svolto dal "tissue factor" nel processo di coagulazione, appare logico l'impiego di un inibitore dello stesso (che ha lo scopo di impedire l'attivazione del fattore X). E' stato infatti dimostrato come elevati livelli circolanti del "tissue factor" si accompagnano ad una condizione di ipercoagulabilità (ad es.: il diabete mellito)<sup>44</sup>.

A tale scopo sono state condotte ricerche nell'animale da laboratorio<sup>45</sup> e recentemente anche nell'uomo<sup>46</sup> tendenti a dimostrare l'efficacia e la validità di anticorpi diretti contro il "tissue factor" nel ridurre la trombosi e l'iperplasia intimale che fa seguito ad un'interruzione vasale. La loro efficacia è stata descritta in studi pre-clinici effettuati su animali di laboratorio affetti da coagulazione intravasale disseminata<sup>46</sup>.

Un altro farmaco testato in ratti portatori di coagulazione disseminata, è l'inibitore del gene trascrizionale del "tissue factor"<sup>47</sup>.

Anche l'inibitore del fattore VIIa si è dimostrato in grado di prevenire la formazione del trombo<sup>48</sup> senza tuttavia allungare il tempo di sanguinamento<sup>49</sup>. Ciò significa che gli inibitori del "tissue factor" posseggono effetti antitrombotici ma non compromettono la funzione emostatica.

## Conclusioni

La conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi patogenetici che presiedono alla formazione del trombo, rendono conto della necessità di instaurare nei soggetti a rischio una terapia antiaggregante, da attuarsi sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. Il trattamento va eseguito indipendentemente da altre terapie di ordine emodinamico tendenti al ripristino della funzionalità del parenchima coinvolto e/o metabolico e sintomatico. In considerazione poi della maggiore gravità e della precocità dei processi aterotrombotici dei pazienti diabetici,

sarebbe buona norma procedere in questi ultimi ad una doppia antiaggregazione o meglio, ad una terapia combinata, in modo da contrastare tanto l'aggregazione piastrinica che il processo coagulativo. Nel diabete mellito infatti è particolarmente attiva sia l'emostasi primaria (iper-aggregazione piastrinica) che quella secondaria (attività pro-coagulante del "tissue factor")<sup>50</sup>.

Ovviamente, la descrizione dei grandi trials clinici non ha la pretesa di aver esposto tutte le evenienze che più frequentemente si presentano, ma solo di aver tratteggiato a grandi linee le situazioni più comuni per le quali è richie-

sto un trattamento anti-emostatico.

C'è da augurarsi infine che le opzioni terapeutiche in via di allestimento riescano a separare sempre più l'effetto emostatico da quello emorragico, che costituiscono i due bracci della "bilancia emostatica".

E' anche auspicabile la sintesi di farmaci antiplastrinici ed anticoagulanti sempre più validi ed efficaci, che ci consentano di correggere più efficacemente e senza effetti collaterali l'attuale, più elevata, tendenza "trombofilica" dipendente da cause specifiche, che sono anche responsabili dell'attuale maggiore incidenza della malattia aterosclerotica. **TiM**

## Bibliografia

1. **American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update. Dallas, Tex.
2. **Hariri RJ, Alonso DR, Hajjar DP, et al.** Aging and atherosclerosis. I Development of myointimal hyperplasia after endothelial cells injury. *J Exp Med* 1986; 164:1171-1178.
3. **Badimon I, Chesebro JH, Badimon JJ.** Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and re-thrombosis on evolving thrombi. *Circulation* 1992; 86: III74-III85.
4. **Moss SE, Klein R, Klein BE.** Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 1991; 81(9):1158-1162.
5. **World Health Organization.** Statistical Information (WHOSIS) Geneva: WHO, 2004.
6. **Stary HC.** Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9:119-132.
7. **Wissler RW.** USA Multicenter Study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 1991; 623:29-39.
8. **Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, et al.** Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1562-1569.
9. **Celermajer DS.** Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:325-333.
10. **Cacciapuoti F.** Trombolitici, Antitrombotici e Anticoagulanti. Cuzzolin Ed, Napoli 2001.
11. **Blake GJ, Ridker PM.** Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283-294.
12. **Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.** Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-2485.
13. **Hirsh J, Weitz JI.** New anti-thrombotic agents. *Lancet* 1999; 353:1431-1436.
14. **Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al.** Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
15. **Sammuganathan PS, Gharhani P, Jackson PR, et al.** Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265-271.
16. **Awtry EH, Loscalzo J.** Aspirin. *Circulation* 2000; 101:1206-1218.
17. **The Dutch TIA Trial Study Group.** A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-1266.
18. **Saseen JJ.** ASHP therapeutic position statement on the daily use of aspirin for preventing cardiovascular events. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1398-1405.
19. **Steering Committee of the Physicians' Health Study Rese-**



- arch Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321, 129-135
20. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
  21. **ACC/AHA** 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-1374.
  22. **Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al.** Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:483S-512S.
  23. **The Canadian Cooperative Study Group.** A randomised trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299:53-59.
  24. **Antiplatelet Trialists Collaboration.** Collaborative overview of randomised trials of platelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 106:308-381.
  25. **Weitz JL.** Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688-698.
  26. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation* 1997; 96:769-777.
  27. **Stary HC, Blankenborn DH, Chandler AB, et al.** A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1992; 85:391-405.
  28. **Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al.** Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99:2364-2366.
  29. **Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al.** Double-blind study of safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-629.
  30. **Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al.** European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143 (1-2):1.
  31. **Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al.** The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1:1215-1220.
  32. **Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al.** A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321:501-507.
  33. **Gorelik PB, Richardson D, Kelly M, et al.** Aspirin and Ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: A randomised trial. *JAMA* 2003; 289, 2947-2957.
  34. **CAPRIE Steering Committee.** A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
  35. **Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, et al.** Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-337.
  36. **Coller BS.** Platelet GP IIb/IIIa antagonists: the first integrin receptor therapeutics. *J Clin Invest* 1997; 99:1467-1471.
  37. **The EPIC investigation.** Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-961.
  38. **The EPISTENT Investigators.** Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87-92.
  39. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention. IMPACT II. Integrilin to minimize platelet aggregation and coronary thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349:1422-1428.
  40. **Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators.** A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498-1505.
  41. **The PARAGON Investigators.** Platelet IIb/IIIa Antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. International randomised controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97:2386-2395.
  42. **The SYMPHONY Investigators.** Sibafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. Comparison of sibafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355:337-345.
  43. **Heeschen C, Hamm CW.** Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355, 330-331
  44. **Taylor AFB Jr, Chang A, Ruf W, et al.** Lethal E. Coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 1991; 33:127-134.

45. **Ragni M, Cirillo P, Pascucci I, et al.** Monoclonal antibody against tissue factor shortens tissue plasminogen activator lysis time and prevents reocclusion in a rabbit model of carotid artery thrombosis. *Circulation* 1996; 93:1913-1918.
46. **Rauch U, Bonderman D, Bohrmann B, et al.** Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood* 2000; 96:170-175.
47. **Drollinger AG, Netser JC, Rodgers GM.** Dithiocarbamates ameliorate the effects of endotoxin in a rabbit model of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:429-433.
48. **Kirchhofer D, Tshopp TB, Baumgartner HR.** Active site-blocked factors VIIa and IXa differentially inhibit fibrin formation in human ex vivo thrombosis model. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1995; 15:1098-1106.
49. **Himber J, Kirchhofer D, Raiederer M, et al.** Dissociation of antithrombotic effect and bleeding time prolongation in rabbits by inhibiting tissue factor function. *Thromb. Hemost.* 1997; 78:1142-1149.
50. **Miller SR, Littenberg B, MacLean CD.** Prevalence of antiplatelet therapy in patients with diabetes. *Cardiovasc. Diabetology* 2005; 4:18-25.