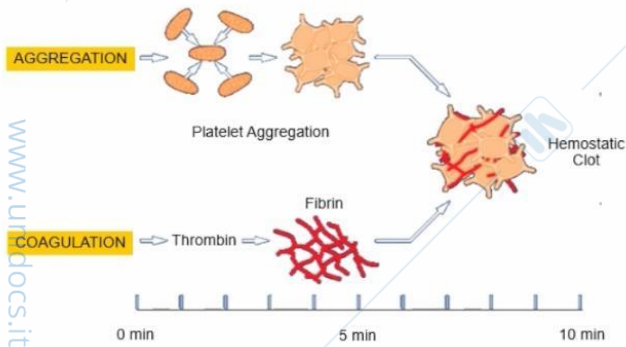


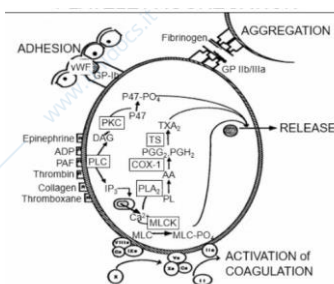
## FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI



Sono tra i farmaci da utilizzarsi nella sindrome coronarica acuta, ma si utilizzano anche in prevenzione cardiovascolare.

L'aggregazione piastrinica è un processo fondamentale nella formazione del coagulo e del trombo (forma patologica).

Le piastrine sono elementi cellulari anucleati che svolgono un ruolo fondamentale nell'emostasi, il danno vasale provoca un'attivazione delle piastrine che modificano la loro forma e rilasciano sostanze in grado di attivare piastrine adiacenti.



L'attivazione piastrinica può essere iniziata da diversi stimoli; la piastrina presenta sulla membrana diversi recettori per sostanze pro-aggreganti, di cui quella fisiologica più potente è il **trombossano**.

La piastrina attivata esprime un dimero glicoproteico, che è il complesso 2B3A, che è responsabile dell'aggregazione vera e propria.

Aggregazione piastrinica: a partire dal danno vasale → l'adesione delle piastrine allo spazio sotto endoteliali → attivazione piastrinica →

aggregazione piastrinica.

Visto il loro ruolo importante nella formazione di coagulo e trombo è evidente come farmaci disegnati per contrastare il processo di aggregazione siano di enorme utilità ed impiego per prevenire la formazione di trombi.

Gli unici farmaci in grado di portare alla *lisi* del trombo già formato sono i farmaci **trombolitici**, mentre i farmaci **antiaggreganti piastrinici** insieme agli **anticoagulanti** sono utilizzati al fine di *prevenire* il trombo.

Indicazioni all'uso di farmaci antiaggreganti piastrinici:

- Prevenzione CV primaria (mai avuto eventi) e secondaria (hanno avuto un eventi cardio-cerebrovascolari)
- Sindrome coronarica acuta

I farmaci antiaggreganti piastrinici utilizzati in prevenzione CV agiscono soprattutto sull'attivazione piastrinica, mentre in sindrome coronarica acuta sono utilizzati quei farmaci che agiscono sull'aggregazione vera e propria.

### *Antiaggreganti piastrinici utilizzati in prevenzione CV*

L'indicazione all'uso è per la prevenzione secondaria. Questi farmaci hanno diversi target sulla piastrina tra cui alcuni recettori coinvolti nell'aggregazione.

#### **1. Inibitori della ciclossigenasi**

Nell'organismo troviamo sia COX1 (costitutiva) che COX2 (inducibile). Questo enzima è indispensabile nella cascata dell'acido arachidonico che porta alla formazione di prostaglandine e trombossano.

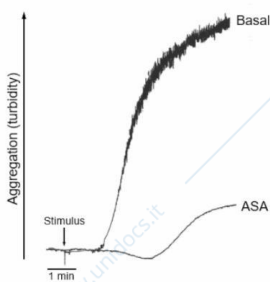
Le due COX sono presenti in diverse cellule, ma catalizzano la stessa reazione, ovvero la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandina G2.

### Aspirina:

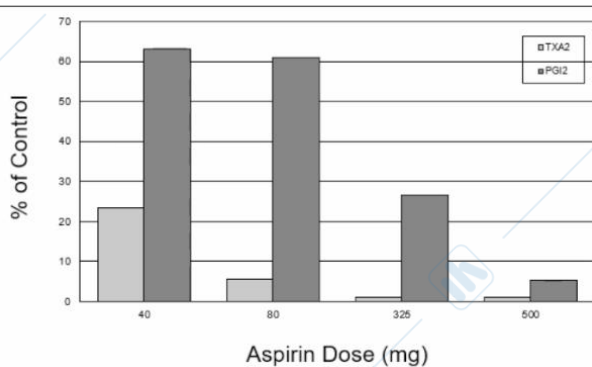
L'aspirina inibisce in maniera irreversibile la COX per interazione con uno specifico aa, Ser in posizione 129.

L'aspirina inibisce sia la COX1 e la COX2 con un'importante differenza: la COX1 è inibita già a bassi dosaggi, mentre la COX2 richiede elevati dosaggi di aspirina.

L'inibizione della COX da parte dell'aspirina porta all'inibizione della produzione di trombossano A2 potente pro-aggregante.



In risposta all'aspirina, infatti, si osserva una riduzione dell'aggregazione piastrinica. Qui vediamo un asse condotto su un prelievo di sangue: se in provetta si aggiunge uno stimolo (ADP, trombossano) questo induce l'aggregazione e questa viene misurata come torbidità della provetta. Se il prelievo viene fatto in un paziente che ha assunto aspirina dopo 2 ore si vede come la curva scende.



Il dosaggio di aspirina, come già detto, è differente per le due COX: a bassi dosaggi l'inibizione di trombossano A2 a 80 mg/die è quasi massima, mentre a 325 mg/die migliora e non si osserva. Se guardiamo la prostaciclina notiamo che a 40 mg/die o 80 mg/die viene ridotta in modo marginale, mentre dobbiamo arrivare a dosaggi di 500 mg/die per ottenere un'inibizione della produzione di prostaciclina.

Le *piastrine* hanno COX1, mentre COX2 è tipica delle *cellule infiammatorie*; l'attività dell'aspirina sulle piastrine, quindi sulla COX1, si vede già a dosaggi di 100 mg/die, mentre l'attività sulle cellule infiammatorie, quindi sulla COX2, richiedono dosaggi più elevati.

### Dosaggi di aspirina:

- Attività antiaggregante a dosaggio <325 mg/die
- Attività analgesica a dosaggio tra 325-650 mg ogni 4-6 h
- Attività antipiretica a dosaggio tra 325-650 mg ogni 4-6 h
- Attività antinfiammatoria a dosaggio di 1000 mg ogni 4-6 h

Oggi parliamo di dosaggi inferiori a 325 mg/die perché parliamo di farmaci antiaggreganti piastrinici.

È stato dimostrato da studi clinici che il dosaggio ideale per ottenere il miglior effetto preventivo su eventi CV è 75-150 mg/die che è il tipico dosaggio in questo tipo di prevenzione. Oggi non vi è alcun dubbio che l'aspirina sia efficace nel prevenire gli eventi cardio-cerebrovascolari in pazienti in prevenzione secondaria su eventi coronarici, stroke ischemico e su tutti gli eventi vascolari.

Invece, ci sono dubbi sull'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria, i dati di oggi sono contraddittori e non sempre positivi in termini di eventi.

### Effetti collaterali:

L'aspirina, come tutti gli antiaggreganti, ha un effetto collaterale che è il rischio emorragico, ma in particolare l'effetto collaterale caratteristico dell'aspirina è il rischio di sanguinamento gastrico che non sembra essere dose dipendente, infatti già a dosaggi bassi tipicamente impiegati in prevenzione CV possono portare a sanguinamento gastrico dovuto all'attività del farmaco sulla COX che porta ad una riduzione delle prostaglandine citoprotettive.

In alcuni pazienti l'aspirina non funziona correttamente, se effettuiamo il test sul campione di sangue non si osserva l'inibizione. Questa mancata risposta ha diverse cause, anche genetiche, in una percentuale difficile da stabilire di pazienti, ma non molto elevata.

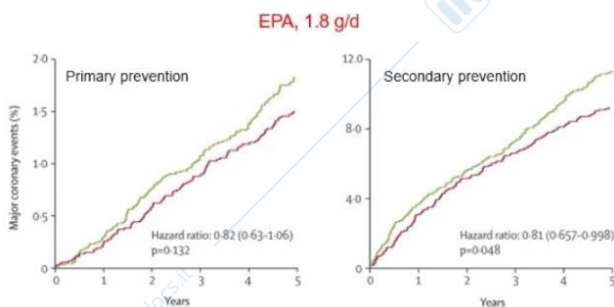
#### Controindicazioni:

- Ulcera gastrica
- Emorragie in corso
- Asma
- Ipersensibilità
- Disfunzione renale

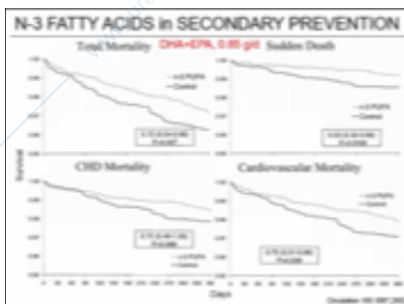
Esiste anche un inibitore reversibile delle COX che è l'**indobufene**.

## 2. Acidi grassi della serie N-3 (n meno 3)

Sono acidi grassi a lunga catena, in particolare EPA e DHA, quindi AG polinsaturi. Hanno diverse proprietà tra cui la capacità di inibire l'aggregazione piastrinica, spiegata grazie alla loro capacità di sostituirsi agli AG dei fosfolipidi di membrana della piastrina rendendola meno aggregabile.



Gli AG della serie n-3 al dosaggio di EPA è di 1,8 g/die, pur non essendo i farmaci di prima scelta, sono utilizzati in prevenzione CV e come antiaggreganti efficaci in prevenzione secondaria, ma non in primaria.



Qui vediamo una miscela dei due AG (EPA e DHA) che è la formulazione più frequente e si nota come in prevenzione CV questi si sono rivelati capaci di ridurre non solo la mortalità cardiovascolare, ma anche la mortalità totale nei pazienti.

## 3. Inibitori del recettore P2Y12 o tienopiridine

I più importanti sono *ticlopidine*, *clopidogrel* e *prasugrel*. Sono pro-farmaci che vengono convertiti in vivo nel metabolita attivo che ha come target il recettore P2Y12 che è uno dei due recettori dell'ADP presente sulla piastrina (questa interazione promuove l'attivazione piastrinica).

*Clopidogrel* (più utilizzato) una volta introdotto nell'organismo viene metabolizzato da citocromi P450 nel metabolita attivo, solo il 15% del farmaco è in realtà convertito in metabolita attivo, mentre l'85% viene convertito da esterasi in metaboliti non attivi. Il metabolita attivo interagisce con il target promuovendo l'attività antiaggregante.

L'attività di questo farmaco è sensibile alla genetica dei soggetti, in particolare a varianti presenti sul gene che codifica per il CYP2C19 responsabile della conversione del farmaco nel metabolita. Se misuriamo la diminuzione dell'aggregazione piastrinica in soggetti controllo a dosaggi classici (75-100 mg/die) e lo misuriamo in soggetti che sono portatori di un avariante in forma eterozigote o omozigote allora agli stessi dosaggi abbiamo un'inibizione dell'aggregazione modesta, sarà necessario quindi aumentare il dosaggio di farmaco per ottenere l'inibizione dell'aggregazione.

La farmacogenetica del clopidogrel si riflette non solo sulla farmacodinamica del farmaco stesso, ma anche sugli outcome (?): se andiamo a misurare la mortalità o gli eventi cardiovascolari in pazienti portatori della variante del citocromo eterozigote allora vediamo una maggiore mortalità causata da una ridotta inibizione dell'aggregazione.

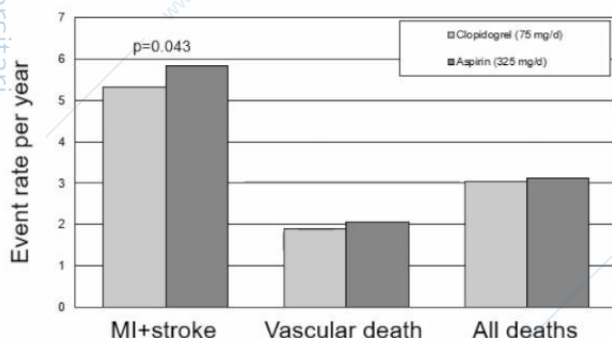
Questo farmaco inoltre ha anche problemi di interazione con altri farmaci, anche farmaci normalmente somministrati in soggetti con problemi CV.

Esempio: co-somministrazione di clopidogrel con un inibitore di pompa (omeprazolo) vediamo che la reattività piastrinica risulta essere maggiore se clopidogrel è somministrato in concomitanza con omeprazolo.

Un secondo farmaco della classe è *Prasugrel* che diversamente da clopidogrel ha una serie di vantaggi:

- Viene convertito nel metabolita attivo al 100%, perciò questo sarà un vantaggio rispetto al farmaco precedente.
- Non risente della genetica del soggetto: se andiamo a vedere il outcome e gli eventi di mortalità in pazienti portatori o non portatori delle varianti del gene che codifica per il CYP2C19 non c'è differenza.
- Non c'è l'interazione con gli inibitori di pompa.

In questa classe troviamo anche nuovi farmaci che sono già attivi e non profarmaci, in particolare *Cangrelor* e *Ticagrelor* che va direttamente al suo sito d'azione senza bisogno di essere convertito. Ticagrelor è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica.



Qua vediamo un confronto tra aspirina 325 mg/die e clopidogrel 75 mg/die in prevenzione secondaria valutandoli secondo il rischio di eventi per anno, sia stroke che infarto che morte per tutte le cause, e si vede come i due farmaci sono paragonabili.

### Effetti collaterali

Il rischio principale per le tienopiridine è il rischio emorragico, abbiamo anche disturbi GI.

### Controindicazioni

Controindicati in emorragie, ipersensibilità e malattia epatica solo per la tienapiridina.

## Antiaggreganti piastrinici utilizzati in sindrome coronarica acuta

### 1. Asprina

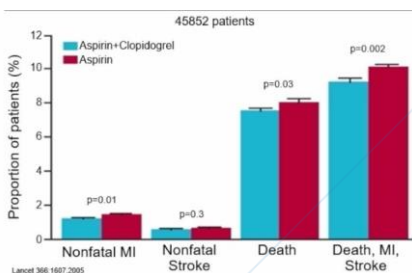
È di grande efficacia sia in pazienti con infarto sia con angina instabile, se andiamo a misurare il reinfarto e la mortalità nei pazienti trattati vediamo che c'è una riduzione significativa di eventi, così come se misuriamo nel paziente con angina instabile l'infarto, la mortalità e la riuclusione c'è una riduzione significativa.

Perciò non ci sono dubbi sulla sua efficacia, tanto che va somministrata a pazienti con sindrome coronarica acuta immediatamente e indefinitamente.

### 2. Gli acidi grassi della serie N-3 NON si utilizzano in fase acuta, ma solo in prevenzione

### 3. Gli inibitori del recettore P2Y12

Si utilizzano anche in fase acuta. La loro efficacia è dimostrata sia sulla mortalità CV che sulla mortalità per tutte le cause.



In sindrome coronarica acuta è possibile l'utilizzo anche della doppia terapia antiaggregante: **ASPIRINA+CLOPIDOGREL**.

Questo studio dimostra come la co-somministrazione sia più efficace rispetto a quella dell'aspirina da sola nel ridurre la mortalità, il reinfarto e lo stroke nel paziente con sindrome coronarica acuta.

La somministrazione della doppia terapia antiaggregante determina, tuttavia, un aumento dei sanguinamenti, perciò migliora gli outcome, ma con un maggiore rischio di effetti collaterali.

### 4. Inibitori del complesso 2B3A

Sono una classe di farmaci antiaggreganti piastrinici che si utilizzano **ESCLUSIVAMENTE** in sindrome coronarica acuta.

Questi farmaci inibiscono la vera e propria aggregazione piastrinica: la piastrina che può essere attivata da una serie di segnali molecolari una volta attivata esprime il complesso 2B3A che è responsabile dell'aggregazione grazie alla formazione di un ponte con il fibrinogeno.

Il complesso 2B3A è proprio delle piastrine, appartiene alla famiglia delle integrine e ogni piastrina presenta dai 50 agli 80 mila molecole del complesso. Questo lega soprattutto il fibrinogeno, anche se in realtà può legare anche altre proteine quali fibronectina, vitronectina e il vWF.

I farmaci inibitori del complesso 2B3A competono per il legame con il fibrinogeno. Sono disponibili per uso clinico 3 inibitori di questo complesso:

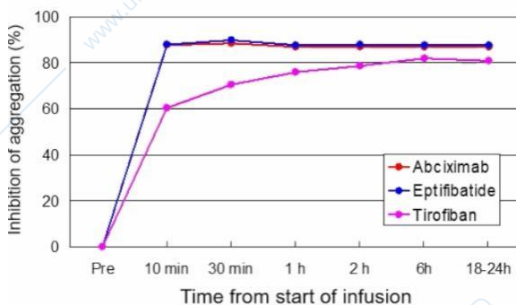
- Un anticorpo monoclonale → **abciximab**
- Un peptide ciclico → **eptifibatide**

- Una molecola di sintesi per via parenterale → **tirofiban**

Sono state sviluppate, ma mai arrivate al commercio molecole somministrabili per via orale, ma per problemi di emorragia non commercializzate.

Queste tre molecole sono molto diverse tra loro:

- Abciximab è un frammento di anticorpo monoclonale (chimerico) e quindi è una molecola di grandi dimensioni (48 kD). È il capostipite tra gli inibitori del complesso 2B3A, ha un onsets rapido, ma una reversibilità lenta. Può presentare immunogenicità.
- Eptifibatide è un peptide ciclico di 7 aa (832 D), ha un onsets rapido ed una reversibilità rapida.
- Tirofiban è una piccola molecola di sintesi con basso peso molecolare, ha un onsets rapido (un po' meno) e una reversibilità rapida.



Abciximab ed Eptifibatide inibiscono molto rapidamente l'aggregazione piastrinica, mentre meno rapidamente per Tirofiban e l'aggregazione resta inibita per tutto il periodo dell'infusione; questi farmaci si somministrano per infusione, preceduta da un bolo, che può protrarsi fino a 96h.

C'è una differenza importante tra l'anticorpo monoclonale e le altre due molecole: l'anticorpo monoclonale lega in maniera pressoché irreversibile il complesso 2B3A, perciò al termine del

tempo di infusione di 24h se andiamo a misurare l'aggregazione piastrinica vediamo che dopo 48h dall'interruzione dell'infusione c'è ancora un 50% di inibizione dell'aggregazione; al contrario con le altre due molecole l'aggregazione piastrinica riprende nell'arco di poche ore.

Questa differenza rappresenta per l'Abciximab un vantaggio perché vuol dire che il paziente continua ad essere protetto dall'antiaggregante anche dopo l'interruzione dell'infusione.

Tuttavia, in caso di effetto avverso, come il sanguinamento, per le due molecole che hanno il legame reversibile basta interrompere l'infusione per avere un risultato, mentre con l'anticorpo monoclonale dovremo attendere.

Questi farmaci sono utilizzati soprattutto in pazienti che vanno incontro ad angioplastica coronarica, vediamo che sia la mortalità a 30 gg che la mortalità a lungo termine (6-12 mesi) viene ridotta nei pazienti, ma non in quelli trattati con fibrinolisi.

Tutte e tre le molecole si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità a breve, medio e lungo termine in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica coronarica.

### Indicazioni

Procedure di rivascularizzazione e sindromi coronariche acute.

### Effetti collaterali

Emorragie e trombocitopenia.

### **Riassunto → antiaggreganti in terapia**

Sindrome coronarica acuta:

- Aspirina appena possibile ed indefinitamente.
- Tienopiridina se esiste controindicazione all'aspirina, in quanto l'effetto collaterale principale dell'aspirina è il rischio di sanguinamento gastrico, quindi c'è controindicazione nella sua assunzione in pazienti che hanno intolleranza GI o ipersensibilità.
- Si aggiunge l'antagonista del complesso 2B34 in pazienti nei quali l'ischemia continua e che presentano un importante danno d'organo.

#### Procedure di rivascularizzazione:

- Aspirina indefinitamente
- Si aggiunge una tienopiridina (Clopidogrel) all'aspirina per un massimo di 6-12 mesi in pazienti con stent medicato e di 1 mese in caso di stent metallico.
- Si può aggiungere l'antagonista del complesso 2B3A