

G. Micieli · C. Zanferrari

Le Linee Guida SPREAD nella prevenzione degli eventi aterotrombotici nei pazienti con ictus e TIA

Abstract Le evidenze relative ai differenti meccanismi di azione, efficacia ed effetti collaterali degli antiaggreganti piastrinici attualmente in uso nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico rappresentano le basi per le raccomandazioni delle Linee Guida Italiane SPREAD per l'ictus cerebrale. Il loro numero, in evidente crescita, documenta una vivacità di interesse nel campo della prevenzione, quale non era stata osservata in passato. Tuttavia molti degli strumenti ad oggi disponibili appaiono ancora inadeguati a fronteggiare i rischi di re-ictus o di un evento maggiore, se il primo è stato solo un episodio a carattere transitorio (TIA). È evidente come non solo la ricerca clinica, ma anche lo studio degli effetti dei farmaci fin qui testati nella pratica della prevenzione secondaria in sottogruppi selezionati di pazienti potranno fornire le risposte che i grandi trial su cui si poggiano le raccomandazioni proprie delle Linee Guida non hanno ancora fornito.

Parole chiave Antiaggreganti piastrinici · Acido acetilsalicilico · Derivati tienopiridinici

G. Micieli (✉)
UC Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino"
Pavia, Italia
e-mail: giuseppe.micieli@mondino.it

C. Zanferrari
Dipartimento di Neuroscienze
Istituto di Neurologia
Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma, Italia

Condivise da 33 Società Scientifiche Italiane e 2 Associazioni di Volontariato, le Linee Guida Italiane sull'Ictus Cerebrale SPREAD sono già giunte alla loro seconda revisione (2003) dopo la prima edizione del 2001 [1]. Nel panorama delle Linee Guida anche internazionali si può dire detengano il primato della condivisione da parte di ricercatori e clinici delle più diverse discipline che in qualche modo sono coinvolte nella gestione di un problema di grandi dimensioni sociali, economiche e civili come l'ictus cerebrale. Allo stesso tempo, esse si vanno via via affermando come principi sempre più "praticati" nella gestione clinica del paziente con *stroke*, uniformando comportamenti, sviluppando competenze, improntando programmi di settore, modificando approcci di programmazione sanitaria, creando una base comune di comunicazione e verifica tra clinici e ricercatori del settore.

Vero modello di consenso, le Linee Guida Italiane stanno entrando a pieno titolo nell'approccio all'ictus di tutte le Società Scientifiche che le hanno condivise, così creando percorsi, modelli applicativi, strumenti prima inesistenti e tuttavia assolutamente necessari per l'assistenza a quel particolare tipo di paziente che è quello con *stroke*, sia in fase acuta che in quella post-acuta e riabilitativa o anche in quella premorbosa (prevenzione primaria).

Tanto nell'ambito della prevenzione primaria che di quella secondaria, una voce importante è rappresentata in SPREAD dai trattamenti con antiaggreganti piastrinici ed in particolare da quelli per i quali le evidenze della letteratura hanno confermato i gradi maggiori di efficacia e tollerabilità.

L'*acido acetilsalicilico* (ASA), farmaco che inibisce irreversibilmente, mediante acetilazione, la cicloossigenasi piastrinica, enzima che trasforma l'acido arachidonico in trombassano A₂, potente agente aggregante e vasocostrittore, ha una emivita di 15–20 minuti, anche se l'effetto è irreversibile e perdura circa 7 giorni (emivita piastrinica). Nelle cellule endoteliali, la cicloossigenasi favorisce la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaciclina, che inibisce

la funzione piastrinica e la vasodilatazione. Quindi l'ASA potrebbe comportarsi sia da farmaco antitrombotico che da agente protrombotico. Questa ipotesi ha indotto una serie di ricerche farmacologiche rivolte ad individuare la dose che, sfruttando il diverso effetto dell'ASA sull'enzima piastrinico, potesse "risparmiare" la prostaciclina inibendo il trombossano A2 piastrinico. Il farmaco trova indicazioni nell'ischemia cerebrale (ictus o TIA) a genesi aterotrombotica, anche se SPREAD, alla luce delle evidenze esistenti in letteratura, fa ovviamente degli importanti *distinguo* in merito.

In particolare, in prevenzione primaria non vi sono attualmente evidenze di efficacia per l'uso dell'ASA, anche se questo può essere considerato in sottogruppi ad alto rischio (ad esempio, quale alternativa alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare di età superiore ai 65 anni in cui gli anticoagulanti siano controindicati, nei pazienti con età superiore ai 75 anni ad elevato rischio emorragico, o nei casi nei quali è prevedibile una scarsa compliance). La dose ottimale in questi casi sarebbe quella di 325 mg/die. L'ASA trova soprattutto indicazioni, come è noto, nella prevenzione secondaria ed in particolare nel TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico, il trattamento è indicato a dosi comprese tra 100 e 325 mg/die (dose consigliata 100 mg/die). Infine, nella fase acuta l'ASA risulta efficace nel ridurre la percentuale di recidive, di morte o di dipendenza alla dimissione [2, 3]. Questo farmaco è quindi indicato in tutti i pazienti non candidabili alla terapia anticoagulante od alla trombolisi. La dose più efficace rimane controversa, ma anche secondo le indicazioni dell'*American Heart Association* e della *Food and Drug Administration*, la dose raccomandata in prevenzione secondaria è compresa tra 50 e 325 mg/die [4]. In linea generale il gruppo SPREAD suggerisce la somministrazione di 300 mg/die in fase acuta e 100 mg/die quale dose di mantenimento a lungo termine. La dose di 160–300 mg/die è anche indicata nella prevenzione secondaria precoce dopo un ictus cardioembolico, in tutti i casi nei quali la terapia anticoagulante è controindicata o non possa essere adeguatamente monitorata al momento della dimissione. Queste indicazioni derivano dai dati di letteratura ed in particolare da una recente meta-analisi [5], che ha rivisto 10 studi controllati, nei quali è stato impiegato solo ASA a dosaggi differenti su un totale di 6171 pazienti con TIA o ictus non invalidante ed ha portato gli autori a concludere che la riduzione del rischio relativo di eventi combinati non è significativamente diversa nei differenti dosaggi (<100 mg; 300–325 mg; >900 mg). D'altronde né la meta-analisi condotta dall'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, né le recenti osservazioni di Barnett et al. [6, 7, 8] hanno dimostrato con chiarezza una differenza significativa fra le alte e le basse dosi di ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus.

Gli effetti collaterali più frequenti dell'ASA sono notoriamente rappresentati da quelli gastrointestinali (gastrite, nausea, vomito o anche ulcera peptica ed emorragie digesti-

ve: si tratta di effetti dose-dipendenti, correlati sia all'inibizione della sintesi di prostaglandine che al contatto diretto con la mucosa), da tinnito, ipoacusia e vertigini ad alte dosi e da reazioni allergiche e lieve rialzo degli enzimi epatici.

La *ticlopidina* inibisce selettivamente le risposte piastriniche all'adeonosintrifosfato (ADP), probabilmente inibendo la sua interazione con lo specifico recettore piastrinico. La ticlopidina esercita la sua azione attraverso metaboliti attivi prodotti a livello intestinale o epatico, relativamente instabili ed escreti a livello renale. L'inibizione della aggregazione piastrinica è irreversibile: la sua azione antiaggregante si manifesta dopo circa 3–5 giorni dalla somministrazione e continua per 7–10 giorni dopo la sospensione. Alcuni farmaci possono interferire con il metabolismo della ticlopidina (cimetidina, carbamazepina, fenitoina, ciclosporina, teofillina) e viceversa, per cui è opportuno verificare la necessità di adeguamenti terapeutici. L'associazione con altri antiaggreganti può amplificarne l'effetto [9]. La massima biodisponibilità viene raggiunta con la somministrazione in fase post-prandiale ed il dosaggio efficace è di 250 mg per 2 volte al dì. Nella prevenzione secondaria a lungo termine, la ticlopidina ha dimostrato un effetto preventivo sia sulla morte che sulle recidive ictali [10]. Le principali indicazioni all'uso di questo farmaco, sottolineate anche da SPREAD, sono rappresentate dal trattamento di pazienti allergici od intolleranti all'aspirina, dalla recidiva di ischemia in pazienti già in trattamento con aspirina, in associazione con aspirina nell'angioplastica con uso di *stent*. La recente introduzione del clopidogrel, maggiormente efficace e sicuro, ha progressivamente ridotto le reali indicazioni all'uso della ticlopidina.

Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli ematologici, con neutropenia ed agranulocitosi, rari (2,4% dei casi trattati) ma talora letali (0,9%), che di solito insorgono nei primi 3–4 mesi di terapia (opportuno il controllo dell'emocromo ogni 15 giorni) e che sono reversibili con la pronta sospensione del farmaco. Più raramente si verifica una porpora trombotica trombocitopenica (1/2000–4000 pazienti). Altri effetti collaterali sono rappresentati da disturbi gastrointestinali, da *rush* cutanei o aumenti del colesterolo totale (prevalente incremento del colesterolo LDL).

Il *clopidogrel* rappresenta una nuova tienopiridina, strutturalmente simile alla ticlopidina con la quale condivide, oltre al nucleo tienopiridinico, l'attività inibitoria sul recettore piastrinico dell'ADP e l'effetto antiplastrinico graduale, mentre ha un profilo di tossicità largamente più favorevole. Nello studio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) l'efficacia del clopidogrel (75 mg/die) è stata confrontata con quella dell'ASA (325 mg/die) in 9185 pazienti con recente evento vascolare poi seguiti per un massimo di tre anni. Il clopidogrel è risultato in grado di ridurre gli eventi studiati (ictus ischemico, infarto del miocardio e morte vascolare) di un ulteriore 8,7% rispetto all'ASA. L'efficacia di clopidogrel è risultata essere significativamente superiore rispetto all'ASA nella preven-

zione di eventi ischemici maggiori nei pazienti con arteriopatía periferica (3,71% eventi/anno nel gruppo clopidogrel vs. 4,86% nel gruppo ASA, con una riduzione del rischio relativo del 25,8%) e lievemente superiore nel sottogruppo con pregresso ictus (7,5% clopidogrel vs. 7,3% ASA: RR 7,3%), mentre nessuna differenza è stata dimostrata nel sottogruppo con pregresso infarto del miocardio [11]. La dose consigliata di clopidogrel in prevenzione secondaria è quella di 75 mg/die per os in un'unica somministrazione, che migliora la *compliance* dei pazienti. In alcuni sottogruppi con cardiopatia ischemica, è stata proposta una dose di attacco superiore (300 mg/die) allo scopo di raggiungere rapidamente l'effetto massimale. Il clopidogrel è indicato anche da SPREAD nella prevenzione secondaria di pazienti con malattia vascolare (cerebrale, miocardica, periferica), essendo dotato di una efficacia lievemente superiore all'aspirina, anche se con costi significativamente maggiori. Pertanto esso trova indicazione nei pazienti con ictus ischemico o TIA nei quali l'ASA non sia tollerato o sia inefficace, in alternativa alla ticlopidina; nei pazienti con recidiva di ischemia in pazienti già in trattamento con ASA, in associazione ad ASA nell'angioplastica coronarica con uso di *stent*. Naturalmente il miglior profilo di tollerabilità fa preferire l'uso del clopidogrel anche nella facile previsione del suo uso a lungo termine. Numerosi studi sono tuttora in corso (ed in parte già conclusi) per validare l'efficacia di questo interessante composto in sottogruppi di pazienti che potrebbero giovare del suo uso o dell'uso combinato con ASA.

Il *dipiridamolo* è un farmaco che inibisce la fosfodiesterasi, enzima che catabolizza l'AMP ciclico, e la captazione di adenosina, sostanza che stimola la produzione di AMP ciclico da parte dei globuli rossi e di altri tessuti. L'attività antiaggregante del dipiridamolo è maggiore *in vivo* che *in vitro*, probabilmente perché *in vivo* esso aumenta i livelli plasmatici di adenosina. Il dipiridamolo trova indicazioni (alla dose di 400 mg/die in due somministrazioni) soprattutto nell'ischemia cerebrale (ictus o TIA) a genesi non cardioembolica. Lo studio ESPS-2 ha stabilito la sua efficacia nella prevenzione secondaria dell'ictus [12]: in monoterapia esso ha una efficacia pari a quella dell'ASA, mentre l'associazione di dipiridamolo (200 mg per 2/die) ed ASA (25 mg per 2/die) appare più efficace dei due farmaci somministrati singolarmente, senza un significativo incremento degli effetti collaterali.

L'*indobufene* inibisce reversibilmente, a differenza dell'ASA, la cicloossigenasi piastrinica, determinando una diminuita produzione di trombossano B₂. Inoltre, esso inibisce la COX2 extrapiastrinica, enzima particolarmente espresso in pazienti con ischemia coronarica o cerebrale. I dati di letteratura esistenti riguardano la prevenzione da parte dell'indobufene della fibrillazione atriale non valvolare e sembrano dimostrare che il farmaco, alla dose di 100 o 200 mg per 2 volte al dì presenta una efficacia analoga alla terapia anticoagulante orale con minori complicanze emorragiche.

Il *triflusal*, antiaggregante di sintesi che agisce sia direttamente, sia attraverso un metabolita attivo, inibendo in maniera irreversibile la cicloossigenasi piastrinica senza inibire, a differenza dell'ASA, la sintesi endoteliale di prostacicline e di altre prostaglandine ad effetto vasodilatatore, non ha dimostrato una efficacia maggiore dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico ed attualmente non trova indicazioni cliniche al suo utilizzo in questo campo [13].

Nonostante per anni non abbia presentato sostanziali cambiamenti, il capitolo degli antiaggreganti piastrinici, e quello relativo della prevenzione secondaria di ictus e TIA, appare oggi in costante evoluzione grazie a preparati e studi clinici controllati sempre più interessanti. È verosimile sperare che l'intero capitolo possa modificarsi sostanzialmente negli anni a venire; tuttavia è importante sottolineare come, grazie ai criteri rigorosi adottati, le Linee Guida SPREAD abbiano sin qui fornito un quadro di applicazioni pratiche per la medicina generale e specialistica, quale la stessa letteratura non aveva fornito in modo sistematico in passato.

Bibliografia

1. SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) (2003) Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Catel, Milano
2. International Stroke Trial Collaborative Group (1997) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1569–1581
3. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early heparin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349:1641–1649
4. Albers G, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL (1999) AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30(11):2502–2511
5. Algra A, van Gjin J (1996) Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:197–199
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81–106
7. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE (1978) Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 299:53–59
8. Barnett HJM, Kaste M, Meldrum H, Eliasziw M (1996) Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 27:588–592

9. Sharis J, Cannon C, Loscalzo J (1998) The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Int Med* 129:394–405
10. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG (1989) The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in the thromboembolic stroke. *Lancet* 1:1215–1220
11. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329–1339
12. European Stroke Prevention Study (ESPS-2) Working Group (1996) Secondary stroke prevention: aspirin/dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo. *J Neurol Sci* 143:1–13
13. Matias Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jmenez MD, Lago A, Melo T (2003) TACIP Investigators. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP Study: a randomised, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 34(4):840–848