

# SONO STATO TRATTATO CON UN'ANGIOPLASTICA CORONARICA. QUANDO DEVO E QUANDO NON DEVO SOSPENDERE L'ASPIRINA E GLI ALTRI ANTIAGGREGANTI?

*"I farmaci non funzionano nei pazienti che non li assumono".*

*C. Everett Koop*

L'angioplastica coronarica rappresenta sicuramente la conclusione di un percorso fatto di esami, che hanno condotto ad una diagnosi, e di terapie che finalmente porranno fine ad una serie di sintomi, che spesso minavano la qualità della Sua vita. Le sarà, forse, capitato di giungere all'intervento di angioplastica a seguito di accertamenti fatti perché accusava un fastidio al petto, più o meno intenso, quando faceva uno sforzo, oppure nel corso di accertamenti routinari che il cardiologo riteneva opportuni. In altri casi, si giunge ad un'angioplastica coronarica in modo non programmato, ma *in urgenza*, perché si è ravvisata, spesso in Pronto Soccorso, da parte dei medici, una situazione di gravità. In questo caso, si tratta per lo più di un infarto miocardico acuto o di una situazione che potrebbe in tempi brevi esitare in un infarto.

A prescindere, comunque, dal contesto clinico e dalla diagnosi che L'ha condotta all'angioplastica, quest'ultima rappresenta la soluzione definitiva al problema e viene spesso percepita come la fase conclusiva del percorso. È sicuramente così, per certi versi, non lo è per altri. Dopo l'angioplastica coronarica, infatti, inizia per Lei un nuovo capitolo, che per semplicità definiremo *fase postangioplastica*. L'intervento garantisce, nella stragran-

de maggioranza dei casi, il ritorno alla vita di sempre, anzi, spesso conferisce un miglioramento della qualità della vita, in quanto elimina il fastidio al petto che accusava in precedenza e/o riduce significativamente il rischio di avere un infarto. Tale intervento, così delicato, rappresenta però l'inizio di un nuovo percorso. Lo stent che è stato inserito nella Sue coronarie rappresenta una piccola *mollettina* di cui Lei dovrà prendersi cura. È qualcosa che non si vede, di cui non avrà la percezione, e che Lei dovrà salvaguardare in prima persona. Nessun medico potrà mai sostituirsi a Lei in questo compito, semplice ma cruciale. Tale compito non è altro che assumere quotidianamente la terapia che Le è stata prescritta alla dimissione dall'ospedale. In particolare, i cosiddetti *farmaci antiaggreganti* rappresenteranno, d'ora in poi, dei *farmaci salvavita* per Lei. Tali farmaci, che inibiscono l'aggregazione delle piastrine, riducono il rischio che si formino dei *coaguli* di sangue, rendendolo, in tal modo, più fluido. Le piastrine, infatti, contenute nel sangue circolante, giocano un ruolo importante nella formazione di coaguli (*Fig. 1*). Questo ruolo, fisiologico, è molto importante perché protettivo contro i sanguinamenti. Infatti, queste cellule accorrono per formare un tappo, o

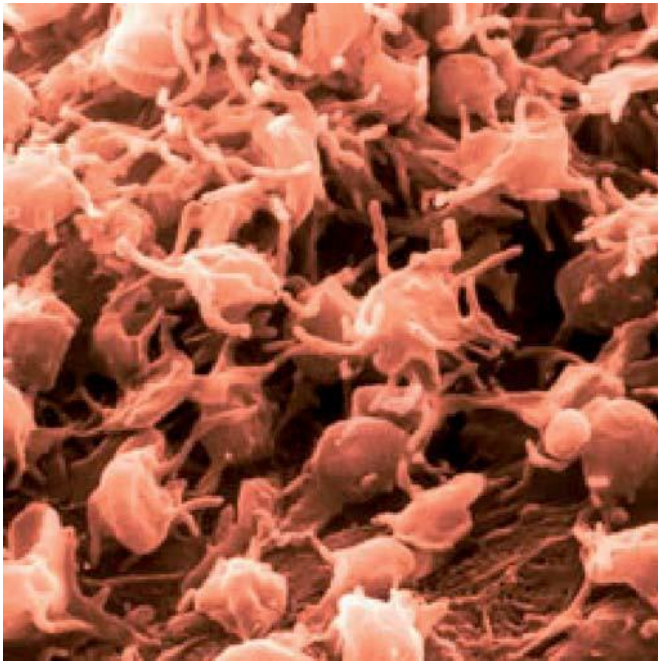


Figura 1. Le piastrine all'interno di un vaso sanguigno.



Figura 2. Le piastrine accorrono per formare un tappo, o coagulo, in sede di rottura vasale.

coagulo, in sede di rottura vasale (Fig. 2). Questo processo di aggregazione delle piastrine non avviene solo quando un vaso si rompe in tutto lo spessore della sua parete, che è costituita da diversi strati, e si ha quindi fuoriuscita di sangue, ma anche quando si viene a interrompere lo strato di rivestimento più interno del vaso a contatto con il sangue circolante all'interno, che è il cosiddetto *endotelio*. Lo strato endoteliale, che protegge il vaso, si può danneggiare spontaneamente in seguito alla rottura di una placca aterosclerotica, o subisce un danno in seguito all'impianto dello stent all'interno del

lume, accollato alla parete del vaso. Questa lesione dell'endotelio che si crea durante l'angioplastica costituisce un sito dove le piastrine tendono ad intervenire per riparare il danno, tendendo così a formare un coagulo all'interno del vaso. Mentre l'aggregazione piastrinica risulta un meccanismo protettivo in caso di sanguinamento, è invece dannosa nel caso in cui si verifica nel contesto di una placca all'interno del vaso o nella sede dello stent, poiché il tappo piastrinico causa l'ostruzione del vaso con interruzione della circolazione sanguigna, la cosiddetta *trombosi*, che causa l'attacco ischemico, vale a dire, l'infarto. È proprio per evitare questo processo che dopo l'angioplastica vengono prescritti i farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica. L'aspirina, che blocca una delle tante vie intracellulari attraverso cui le piastrine sono stimulate ad aggregarsi, è il capostipite di questi farmaci. Gli altri farmaci antiaggreganti, che bloccano una via di attivazione diversa rispetto a quella bloccata dall'aspirina, includono: ticlopidina e clopidogrel, che sono quelli che ormai vengono usati da anni nella pratica clinica dopo l'angioplastica, e quelli di nuova generazione di recente introduzione, prasugrel e ticagrelor. Abitualmente, dopo l'angioplastica coronarica, viene prescritta l'aspirina in associazione ad un secondo farmaco antiaggregante. Quest'ultimo è rappresentato dal clopidogrel, che ha praticamente soppiantato l'uso della ticlopidina, grazie ai suoi migliori profili di efficacia e sicurezza e, più recentemente, dai nuovi, più potenti farmaci antiaggreganti, prasugrel e ticagrelor. Questi 4 farmaci descritti bloccano tutti la stessa via intracellulare che porta all'aggregazione piastrinica e cioè, in altre parole, hanno tutti lo stesso meccanismo d'azione, ma differiscono tra di loro per alcune caratteristiche di tipo farmacologico, che ne condizionano un diverso grado di effetto antiplastrinico. In particolare i 2 nuovi farmaci di recente introduzione esercitano un maggior effetto inibitorio rispetto al clopidogrel, cioè sono definiti più *potenti* antiaggreganti. La scelta di uno rispetto all'altro è fatta dal cardiologo in maniera individualizzata sulla base della presentazione clinica, delle caratteristiche clinico-demografiche e della propensione propria di ogni paziente ad avere eventi ischemici o emorragici. A tal proposito è importante sottolineare che, proprio per la loro capacità di bloccare le piastrine, cruciali nel proteg-

gere dai sanguinamenti, il maggior effetto collaterale di tutti questi farmaci antiaggreganti è proprio il sanguinamento, che può essere da lieve, e quindi di nessuna rilevanza clinica, a severo, comportando importanti conseguenze cliniche. È confortante notare che, durante il trattamento antiaggregante, le emorragie maggiori hanno una bassa incidenza, intorno all'1,5-2%, di cui quelle con conseguenze fatali hanno un'incidenza intorno allo 0,1%. In particolare, è stato dimostrato che, più intenso è l'effetto antiplastrinico, come quello ottenuto con prasugrel e ticagrelor, e più alto è il rischio di sanguinamento, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti con particolari caratteristiche cliniche che li rendono più vulnerabili ed hanno quindi una maggiore tendenza a sanguinare. Ma dall'altro lato, la maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con prasugrel e ticagrelor è stata associata con migliori risultati clinici e quindi può essere molto utile in quei soggetti con un alto rischio di sviluppare un'occlusione del vaso nella sede dello stent o in sede di altre placche aterosclerotiche, che frequentemente sono presenti nei soggetti sottoposti ad angioplastica. Quindi, il farmaco *più potente* viene scelto appropriatamente per alcuni pazienti selezionati quando ci sono le condizioni di base del singolo paziente in cui c'è bisogno di una maggiore inibizione delle piastrine, e si vuole ottenere la massima efficacia clinica e quindi il maggior beneficio, derivati dalla protezione dall'ischemia, con il minimo rischio di sanguinamenti. In sintesi, con la terapia antiaggregante dopo l'angioplastica, che attualmente include la doppia combinazione di aspirina più uno dei 4 farmaci descritti, si ottengono considerevoli benefici clinici a prezzo di un piccolo rischio di avere un sanguinamento, con un guadagno clinico netto notevolmente a favore dei benefici e un grande rischio di avere un evento avverso in caso di sospensione inappropriata.

I farmaci antiaggreganti, come del resto, tutta la terapia che Le è stata prescritta, andranno presi con regolarità e metodicità, possibilmente sempre allo stesso orario, prestabilito, che potrà concordare con il Medico al momento della dimissione dall'ospedale. Tuttavia, a fronte dell'apparente quanto reale semplicità di tale compito, il numero di pazienti che disattendono le prescrizioni terapeutiche non è trascurabile ed è, purtroppo, destinato a

crescere nei prossimi anni. È stato documentato che almeno 1 paziente su 10 (in altre casistiche, anche 1 su 7) sospende autonomamente e prematuramente i farmaci antiaggreganti dopo l'angioplastica coronarica. Tale sospensione può essere di qualche giorno o permanente, e si associa ad un significativo aumento del rischio di *trombosi dello stent*. Questo evento è spesso drammatico, può essere fatale e si manifesta, nella stragrande maggioranza dei casi, con un infarto. Dati in letteratura hanno, infatti, documentato che il rischio di morte può arrivare al 50%, vale a dire che 1 paziente su 2 con trombosi dello stent va incontro a morte. Il rischio di trombosi dello stent, che esiste, purtroppo, in tutti i pazienti che sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica, è estremamente basso, quasi trascurabile, nei soggetti che assumono con regolarità la terapia antiaggregante, attenendosi strettamente alle prescrizioni che avranno trovato nella lettera di dimissione. Il rischio di trombosi dello stent, al contrario, aumenta considerevolmente, fino a 90 volte, nei soggetti che interrompono autonomamente la terapia antiaggregante.

Da queste considerazioni si evince l'estrema importanza che la terapia antiaggregante riveste nel periodo postangioplastica. Ma, ci si potrebbe domandare, quanto dura questa fase postangioplastica? La risposta è: tutta la vita. Lo stent, una volta posizionato, rimarrà per sempre nelle Sue coronarie, anche se, come già detto, andrà incontro coi mesi ad un processo di *endotelizzazione*, che ne garantirà l'assestamento all'interno della parete della coronaria. Tuttavia, la terapia antiaggregante non smetterà mai di svolgere un ruolo protettivo ed è per questo che la sua eventuale sospensione dovrà sempre avvenire dietro indicazione cardiologica. Vale a dire che Lei si dovrà scrupolosamente attenere a quanto riportato in lettera di dimissione, dove troverà i nomi dei farmaci da assumere, la quantità, gli orari di assunzione e la durata della terapia. Generalmente, viene consigliata la terapia con aspirina per tutta la vita (proprio perché, come detto in precedenza, una terapia antiaggregante è sempre protettiva) ed un secondo farmaco antiaggregante da assumere insieme all'aspirina per un durata limitata. Tale durata è variabile e va da 1 mese a 18 mesi, in rari casi selezionati potrebbe anche essere illimitata. Il tipo di questo secondo farmaco antiaggregante e la durata di tale terapia vengono decisi dal car-

diologo dopo un'attenta valutazione di ogni singolo paziente. Tale valutazione tiene conto, infatti, delle caratteristiche del paziente (della sua età, di altre malattie concomitanti come il diabete, del suo rischio di avere dei sanguinamenti ecc.), del motivo per cui è stata fatta l'angioplastica (era un infarto, era un intervento programmato?), del tipo di angioplastica (semplice, complessa?), del tipo di stent (metallico o medicato?), e così via.

Ma allora, perché ci sono alcuni pazienti che sospendono prematuramente ed autonomamente la terapia antiaggregante dopo angioplastica coronarica? L'origine di questo fenomeno è multifattoriale, riconosce, cioè, molteplici cause. Uno studio ha riportato tali cause in oltre 1300 pazienti dopo angioplastica coronarica (*Tab. 1*). Come si vede, la causa principale è rappresentata da interventi chirurgici o sanguinamenti. Spesso, un intervento chirurgico ed un sanguinamento non rendono necessaria la sospensione della terapia antiaggregante, che quindi può essere mantenuta, pur con le dovute cautele. Gli stent sono una scoperta relativamente recente e, purtroppo, altri medici non cardiologi possono non essere aggiornati adeguatamente in merito (la medicina sta diventando sempre più *ultraspecialistica* e non è fisicamente possibile essere aggiornati in tempo reale su tutte le novità). Per questo è molto importante che Lei sia adeguatamente informato sull'importanza della terapia antiaggregante e

sui rischi di una sua prematura interruzione, contattando o facendo contattare un cardiologo prima di sospenderla. Lei, quindi, come già detto, sarà determinante ed avrà un ruolo di grande responsabilità nella fase postangioplastica. In quest'ottica, è fondamentale che vi sia un'efficace comunicazione tra medico e paziente e un'adeguata motivazione del paziente. Un'efficace comunicazione richiede istruzioni precise da fornire al paziente sulla terapia prescritta e l'impiego di una terminologia idonea al livello culturale del paziente, che sia tale da poter essere compresa. I tempi di degenza che si sono notevolmente ridotti negli ultimi decenni, purtroppo, non ci aiutano in questo senso. Mentre fino a 30-40 anni fa la degenza per un infarto era di 40 giorni, durante i quali il paziente restava per lo più a letto, attualmente, grazie ai notevoli progressi rappresentati soprattutto dalla possibilità di eseguire un'angioplastica coronarica, i tempi di degenza sono di pochi giorni, dopo i quali il paziente può, il più delle volte, ritornare alla sua vita abituale. Se da un lato tutto ciò rappresenta una conquista enorme, con ricadute cliniche, sociali ed economiche di un certo rilievo, dall'altro rende più difficile la comunicazione medico-paziente. Questo per due ordini di motivi. Si riduce, infatti, il tempo a disposizione del medico per illustrare ai pazienti la malattia da cui è affetto ed istruirlo in merito alla terapia che dovrà assumere e il paziente stesso avrà più difficoltà nel percepire la gravità della patologia da cui è affetto. A dispetto, infatti, dei ridotti tempi di degenza e l'apparente banalità della procedura di angioplastica, la cardiopatia ischemica rappresenta tuttora una malattia grave e l'angioplastica una procedura molto delicata e non priva di rischi. D'altra parte, la mancanza di motivazione è legata, spesso, alla mancata comprensione della gravità della malattia o del beneficio che può conferire il farmaco e si associa alla paura di potenziali effetti collaterali o di tossicità della terapia prescritta. Infatti, i farmaci antidolorifici, ad esempio, che Lei sicuramente avrà provato per combattere un mal di testa, mal di schiena o dolori ai denti, danno un sollievo immediato e la loro efficacia ed utilità sono sicuramente percepite in modo chiaro e pressoché istantaneo. Al contrario, i farmaci che Le sono stati prescritti dopo un'angioplastica, ed in particolare quelli antiaggreganti, non Le daranno alcun beneficio immediato che Lei potrà sperimentare

### TABELLA I

#### Principali cause di sospensione prematura della terapia antiaggregante

Cause	(%)
Sanguinamenti	34,5%
Interventi chirurgici	21,0%
Decisioni mediche	17,6%
Procedure odontoiatriche	7,6%
Motivi economici	7 (5,9)
Terapia anticoagulante orale	5,0%
Allergia/Intolleranza	2,5%
Motivi sconosciuti	1,7%
Decisione del paziente	1,7%
Errore del paziente	1,7%
Trauma	0,8%



soggettivamente, poiché hanno un ruolo diverso: un ruolo preventivo, in grado di mantenere in condizioni ottimali lo stent nelle coronarie. Anzi, purtroppo talora tutto ciò che Lei potrà sperimentare in prima persona saranno solo gli effetti collaterali dei farmaci, come ad esempio una maggior tendenza ad avere piccoli sanguinamenti (spesso il paziente segnala che *il sangue fa fatica a fermarsi dopo piccoli taglietti*). Tutto ciò non La deve preoccupare e sicuramente non deve rappresentare motivo valido per sospendere autonomamente la terapia. Per qualunque dubbio o perplessità è sempre necessario che Lei con-

tatti un medico e senta il parere di un cardiologo prima di un'eventuale sospensione della terapia antiaggregante. In conclusione, possiamo così sintetizzare un *vademecum* sulla terapia antiaggregante dopo angioplastica:

**1. Quando devo sospendere la terapia antiaggregante?**

Quando riportato in lettera di dimissione. In casi eccezionali (p.es. in caso di alcuni interventi chirurgici), quando consigliato da un cardiologo.

**2. Quando non devo sospendere la terapia antiaggregante?**

Quando lo fa di Sua iniziativa o comunque senza aver consultato prima un cardiologo.

**Roberta Rossini, Piera Capranzano\***

*USC Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy*

*\*Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania, Catania, Italy*

**Bibliografia**

\* Delamater AM. Improving patient adherence. *Clin Diabetes* 2006;24:71-7.  
 \* Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook. New York, NY: Plenum Press; 1987.  
 \* Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010;121:1455-8.  
 \* Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.  
 \* Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-7.  
 \* Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7.  
 \* Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1028-36.  
 \* Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86.  
 \* Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772-9.  
 \* Cuisset T, Cuisset T, Frere C, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J* 2009;157:889-93.  
 \* Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.  
 \* de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, Perez de Prado A, Hernández JM, Sanchis J, Nodar JM, Gomez-Jaume A, Larman M, Diarte JA, Rodríguez-Collado J, Rumoroso JR, Lopez-Minguez JR, Mauri J; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008 Mar 11;51(10):986-

90.  
 \* Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.  
 \* Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, Predictors, and Long-Term Prognosis of Premature Discontinuation of Oral Antiplatelet Therapy after Drug Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol* 2011 Jan 15;107(2):186-94.  
 \* Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011 Oct 6;152(1):56-60. Epub 2010 Aug 1.  
 \* Oates DJ, Paasche-Orlow MK. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009;119:1049-51.  
 \* Ho MP, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.  
 \* Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;CD000011.  
 \* Heneghan CJ, Glasziou P, Petra R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;CD005025.  
 \* Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:722-32.  
 \* McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-79.  
 \* Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:540-50.  
 \* Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve patient compliance with anti-hypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005 Dec;59(12):1441-51.