



La clinica nel Diabete

# Terapia antiaggregante: quando ?

**Massimo Marci**

U.O.C. di Medicina Interna e Geriatria  
Ospedale “San Giovanni Evangelista” - Tivoli  
A.S.L. Roma 5



## Terapia antiaggregante: quando ?

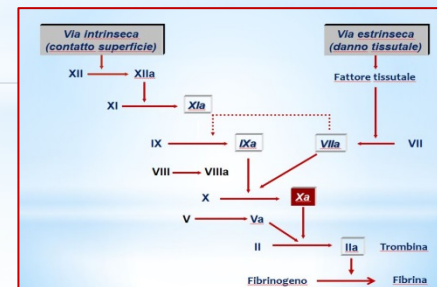
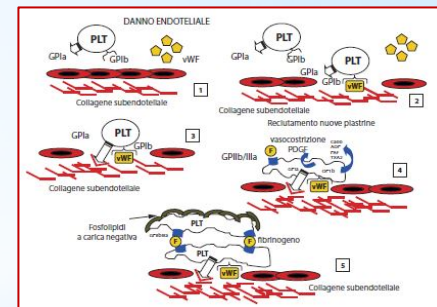
Il sottoscritto **Dott. Massimo Marci** ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

**dichiara**

che negli ultimi due anni **NON ha avuto** rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

# Emostasi propriamente detta

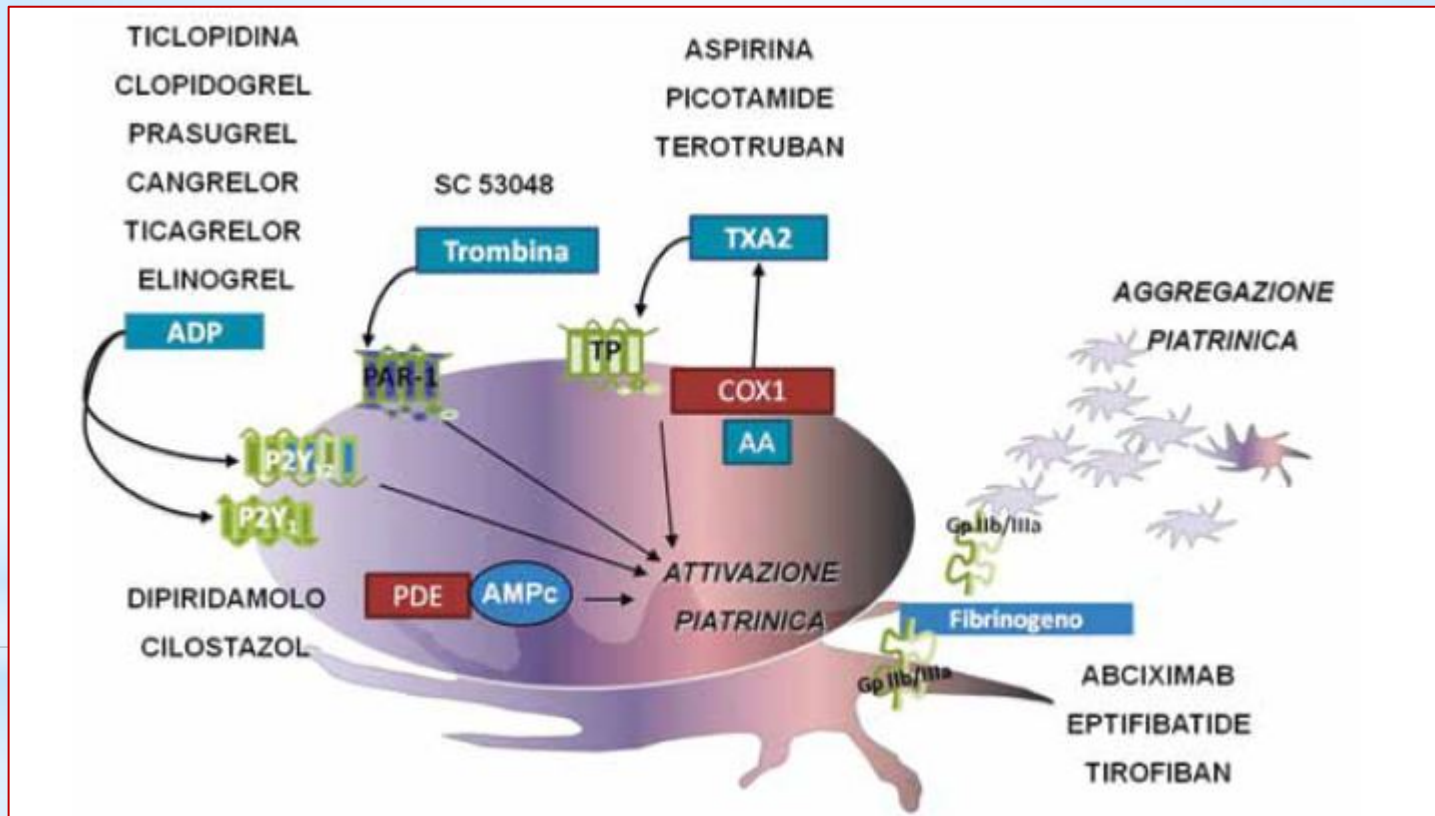
- Fase vascolare
- Fase piastrinica
- Fase coagulativa



# Terapia antiaggregante piastrinica

- **Prevenzione primaria**
- **Prevenzione secondaria**

# Antiaggreganti piastrinici





# Storia infinita dell'ASA



Ippocrate da Kos 460 a.C.



J.Andreas Buchnder 1828



Felix Hoffmann 1897



1899 marchio «Aspirina»

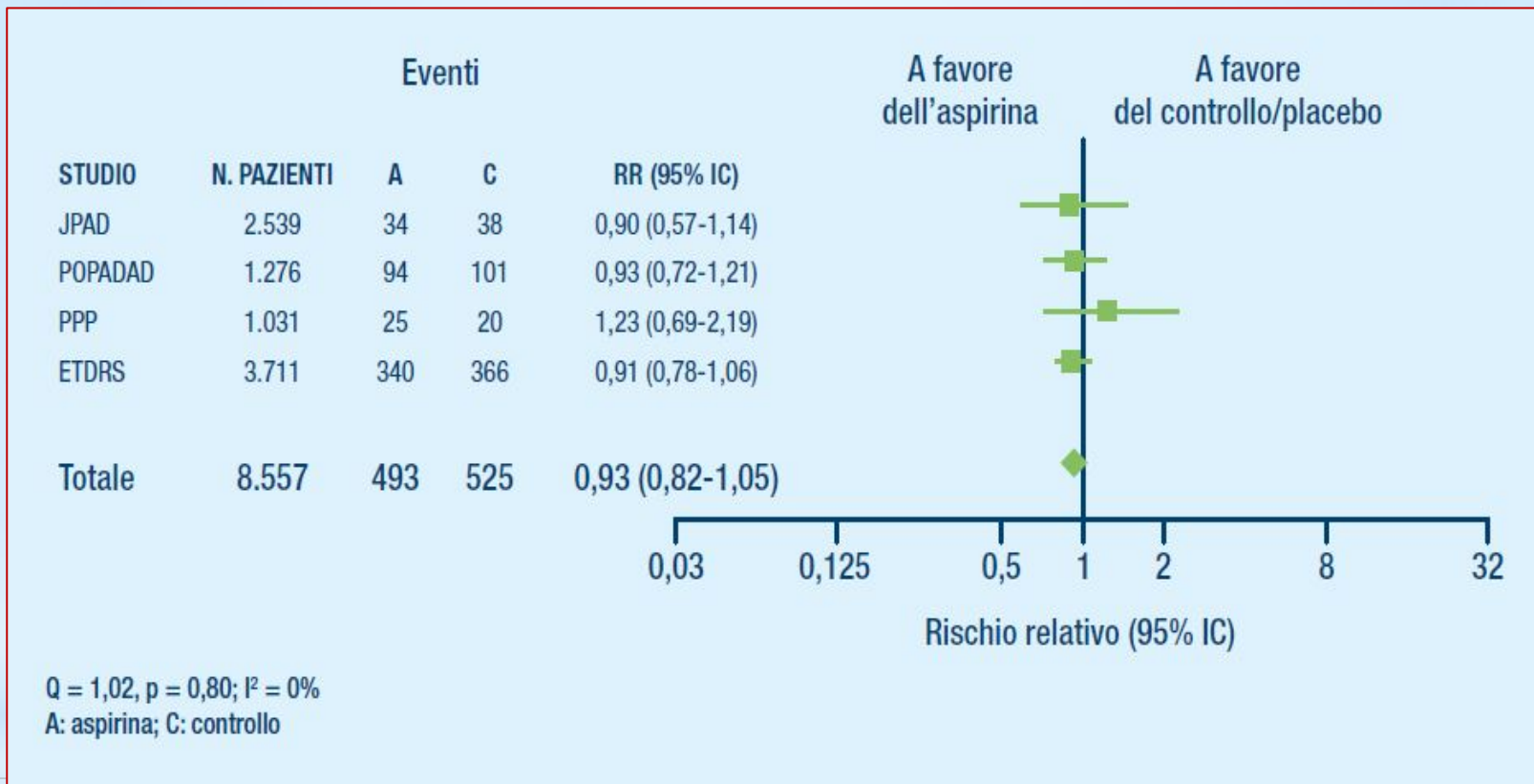


1972 miglior analgesico



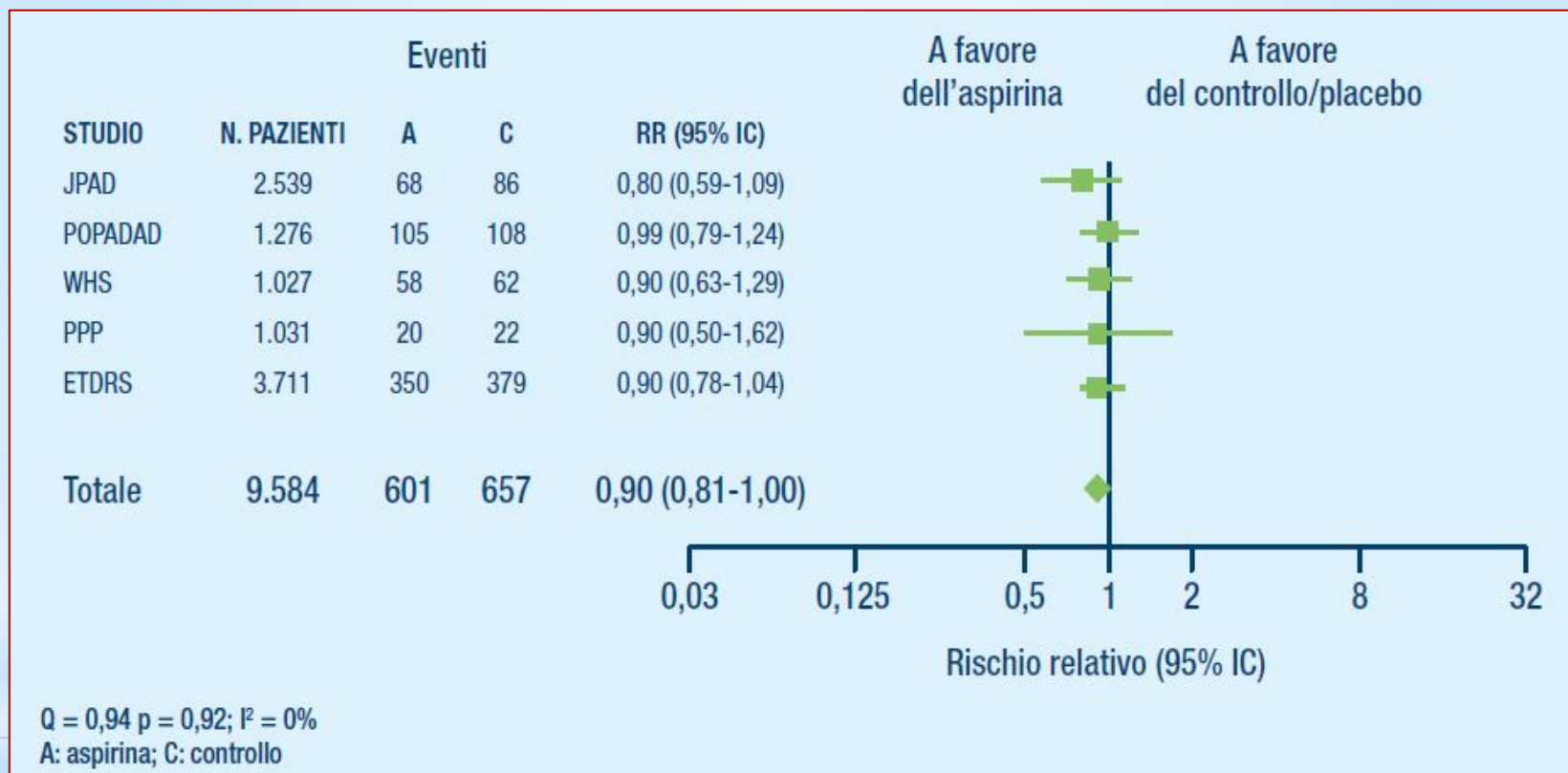
1978 previene eventi CV

# ASA - Prevenzione primaria e mortalità totale



Nelle donne una riduzione di ictus ma non nell'IMA o mortalità. Negli uomini riduzione dell'IMA ma non ictus o mortalità

## ASA – Prevenzione primaria ed eventi CV maggiori



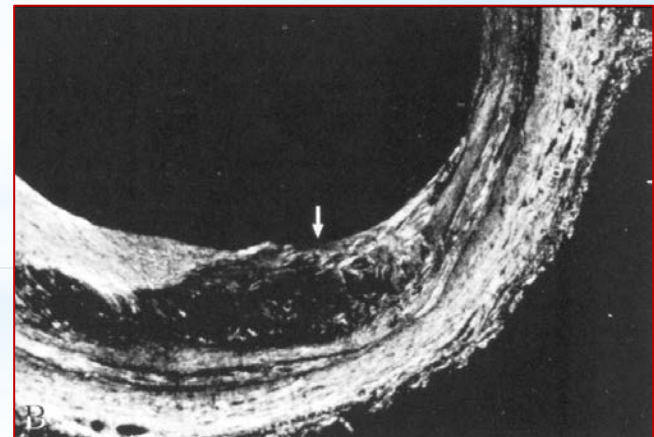
Non vi era significativa riduzione delle morti CV mentre vi era un significativo aumento degli eventi emorragici



# Prevenzione primaria

## Doppia antiaggregazione piastrinica

La placca aterosclerotica dei diabetici è caratterizzata da una aumentata vascolarizzazione dei vasa vasorum. Questo potrebbe essere associato con un aumentato rischio di emorragia intraplacca con conseguente rottura o trombosi. **Pertanto, sulla scorta dei risultati di detto studio, la terapia antiplastrinica doppia con ASA e clopidogrel non dovrebbe essere implementata a livello di prevenzione primaria nei soggetti diabetici.**



# Terapia antiaggregante in prevenzione primaria

**Una metanalisi di studi randomizzati e controllati non ha evidenziato alcun beneficio del trattamento sugli eventi CV maggiori nei pazienti affetti da Diabete mellito.**

**Anzi è stato rilevato un maggiore rischio emorragico**

# Terapia antiaggregante in prevenzione primaria

La terapia antiaggregante con ASA è indicata nei diabetici di età > 40 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare ( ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, microalbuminuria, familiarità per eventi cardiovascolari ).

**Livello della prova VI**  
**Forza della raccomandazione B**

Standard di Cura AMD-SID- 2016

# **Terapia antiaggregante in prevenzione primaria**

**L'uso di aspirina in persone <50 anni di età non è raccomandato per quelli a basso rischio come pure in coloro di avanzata >50 anni con diabete senza altri importanti fattori di rischio CV.**

**Il beneficio è probabilmente superato dal rischio di sanguinamento significativo.**



# Terapia antiaggregante piastrinica in prevenzione secondaria

I diabetici con un precedente evento CV sono ad alto rischio di recidiva per cui, in assenza di controindicazioni assolute, dovrebbero essere trattati con terapia antiaggregante piastrinica.

## Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC)

Comprendeva 287 trial di prevenzione secondaria che esaminavano 212.000 pazienti con malattia vascolare acuta o pregressa; i diabetici erano 4.500. L'ASA, a dosaggi tra 75 e 325 mg/die riduceva l'incidenza di eventi vascolari dal 23,5 al 19,3% ( $p < 0,01$ ).

## Studio CAPRIE

Ha dimostrato che il clopidogrel è leggermente più efficace dell'ASA nel ridurre il rischio combinato di stroke, infarto del miocardio o mortalità CV.



# Diabete mellito e Sindrome Coronarica Acuta

La mortalità nei pazienti con infarto del miocardio con ST  $\uparrow$  , NSTEMI e angina instabile è significativamente più alta nei diabetici rispetto ai non diabetici.

Studi clinici confermano che i diabetici presentano risposte attenuate alla duplice terapia antiaggregante in quanto le piastrine sono disfunzionanti e questa si associa ad un elevato rischio aterotrombotico.

L'iperglicemia altera a livello delle piastrine l'omeostasi del calcio, determinando un aumento della secrezione di fattori proaggreganti.

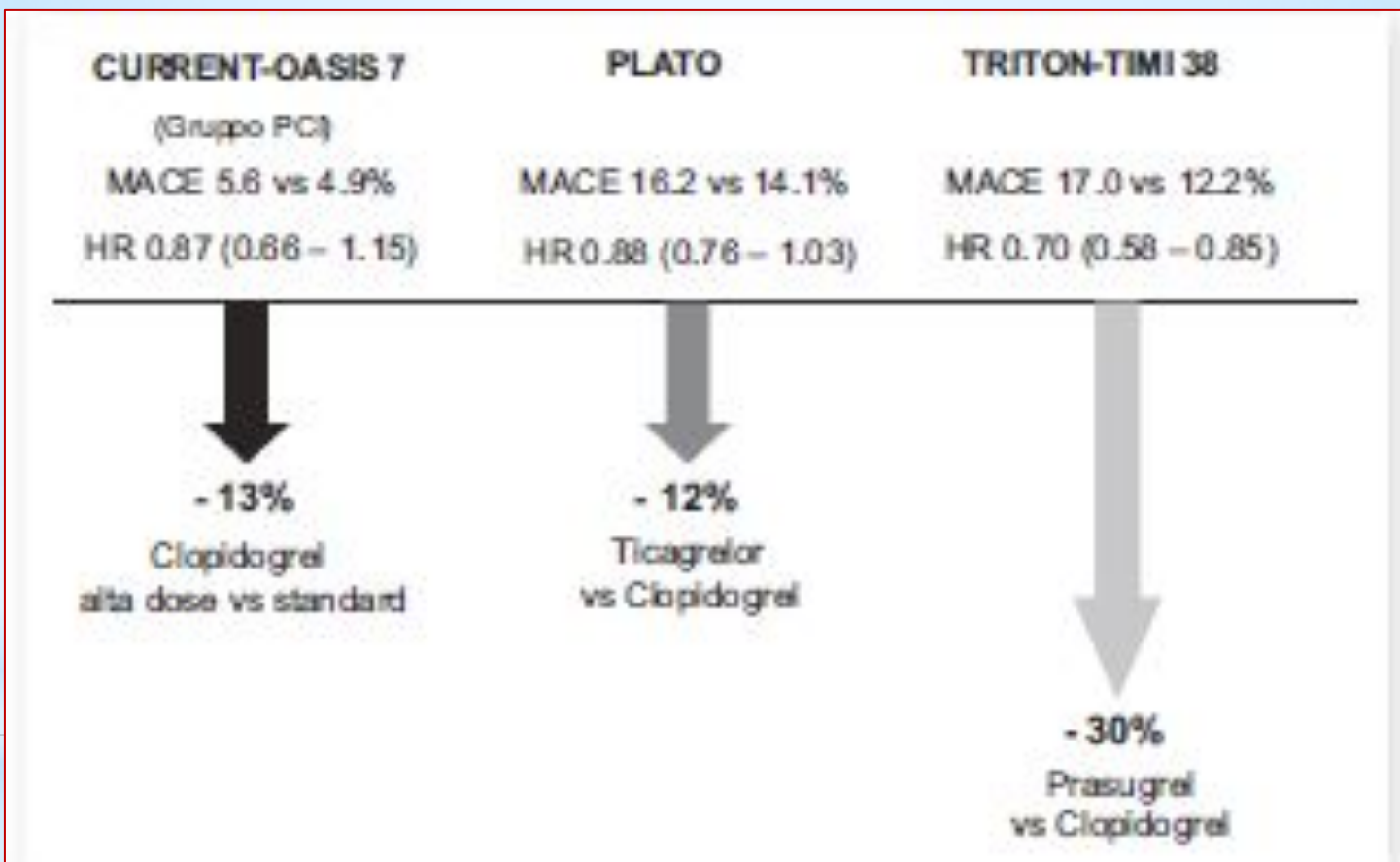
JAMA 2007; 298: 765-75.  
Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9:697-710

# **Diabete mellito e terapia antiaggregante della SCA: i tre problemi**

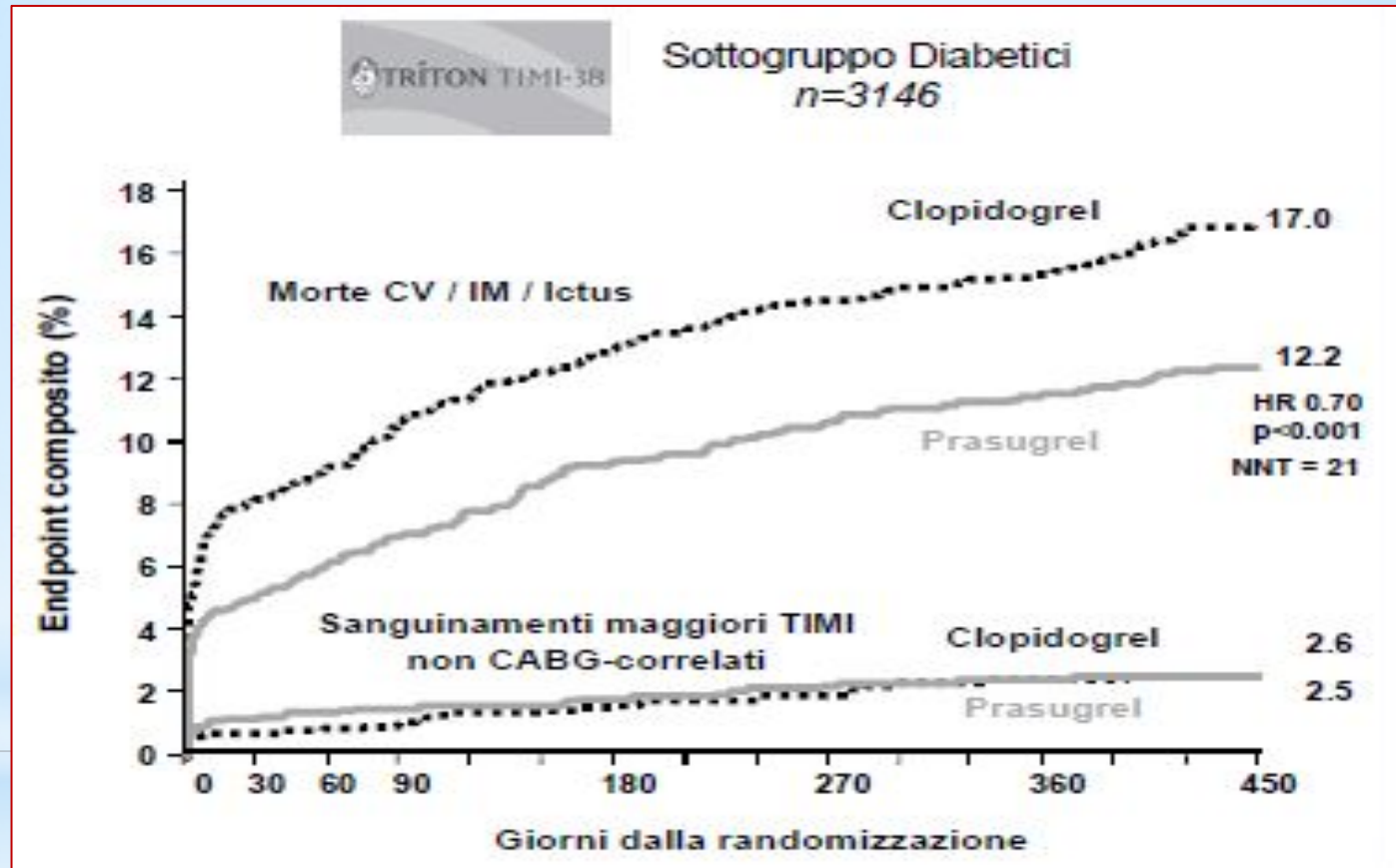
**Nella gestione della terapia antiaggregante nel paziente con SCA è importante considerare che nel paziente diabetico:**

- 1. le piastrine sono disfunzionanti;**
- 2. la disfunzione piastrinica si associa ad un aumento del rischio aterotrombotico;**
- 1. i nuovi farmaci antiaggreganti hanno mostrato una superiorità rispetto a clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici.**

## Efficacia dei nuovi antiaggreganti piastrinici rispetto al clopidogrel nella SCA

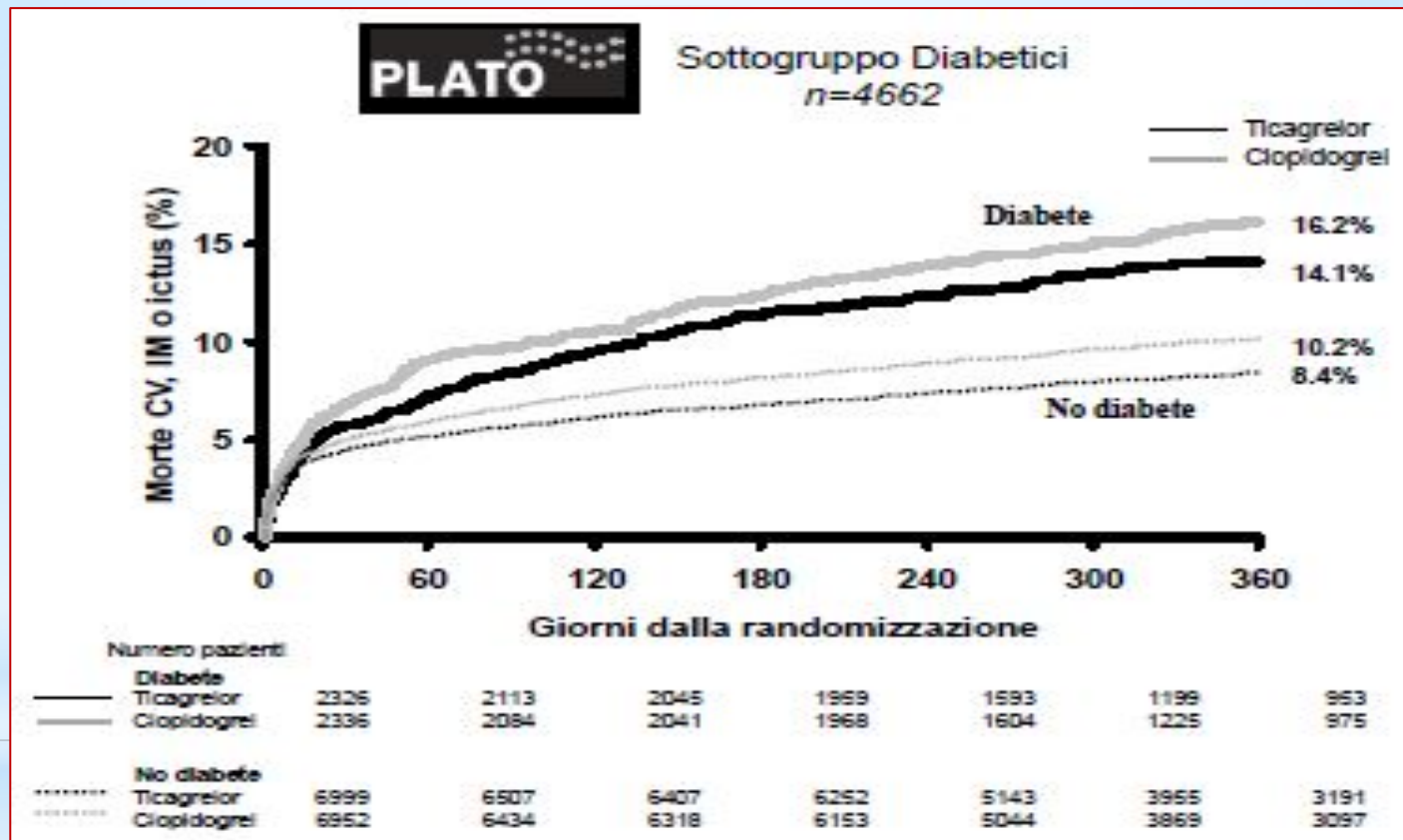


# Confronto prasugrel versus clopidogrel



TRITON-TIMI 38 Investigators. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.

# Confronto ticagrelor versus clopidogrel



PLATO Study Group. Eur Heart J 2010; 31: 3006-16.





**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 0, 1–48  
doi:10.1093/eurheartj/ehx419

**ESC GUIDELINES**

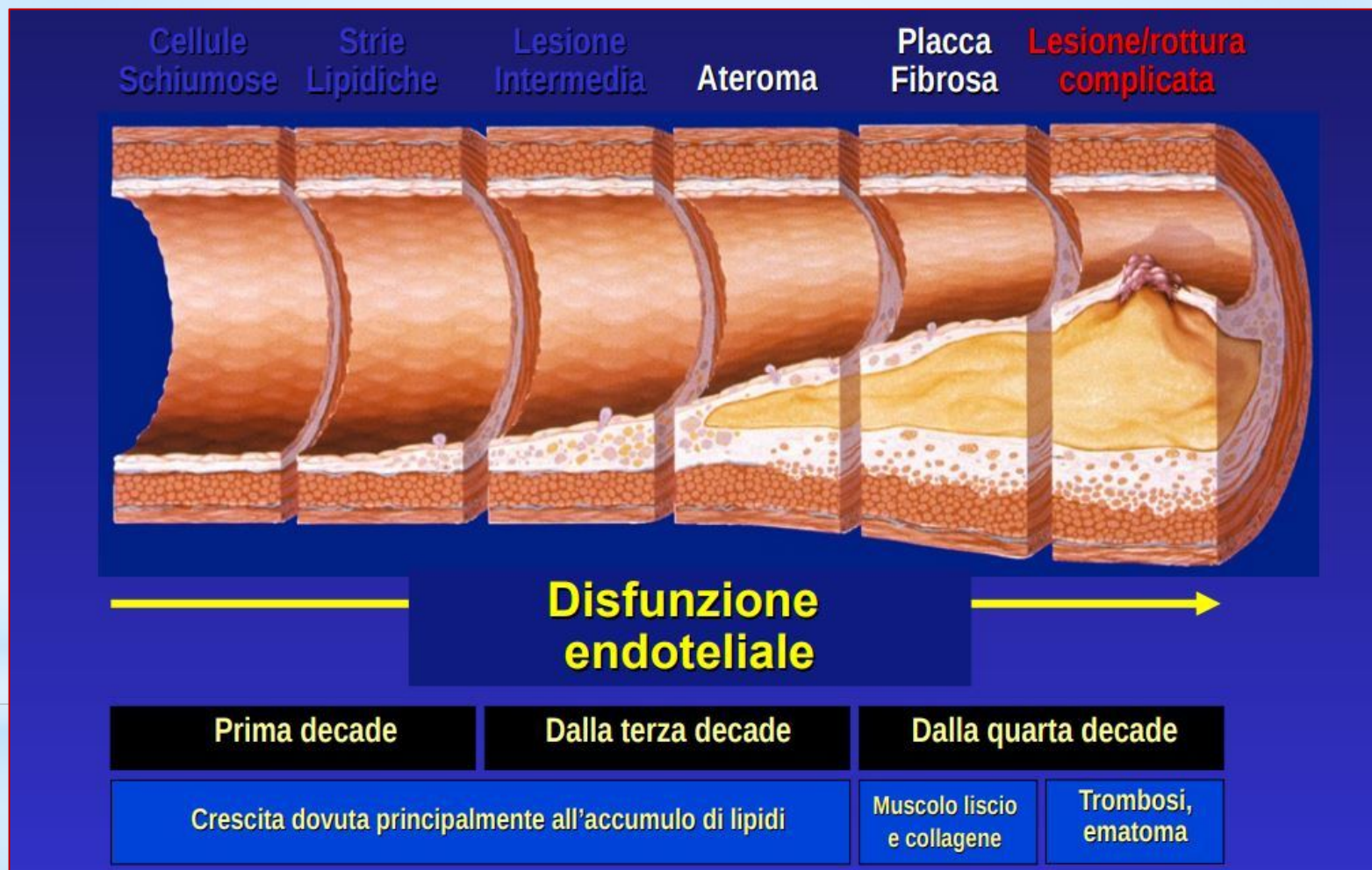
## **2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS**

- **Nello Studio PLATO non vi è alcuna prova convincente che la presenza di Diabete mellito dovrebbe influenzare la decisione alla somministrazione degli inibitori P2Y12.**
- **Nello Studio TRITON-TIMI 38 vi era una consistente mancanza di eterogeneità.**
- **Nello Studio PEGASUS le prove attuali suggeriscono che il paziente diabetico non dovrebbe essere l'unico per decidere il tipo e la durata della doppia antiaggregazione.**

# Fattori di rischio emorragico in corso di terapia antiaggregante piastrinica

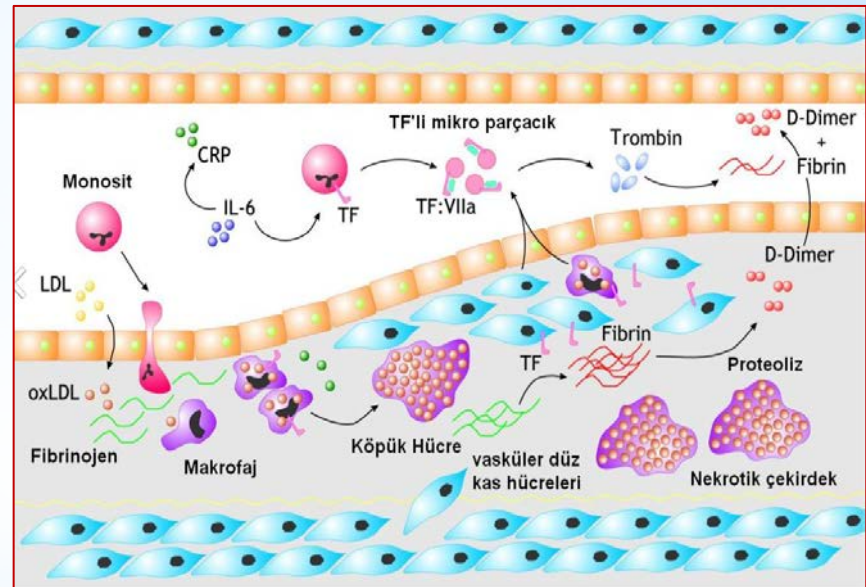
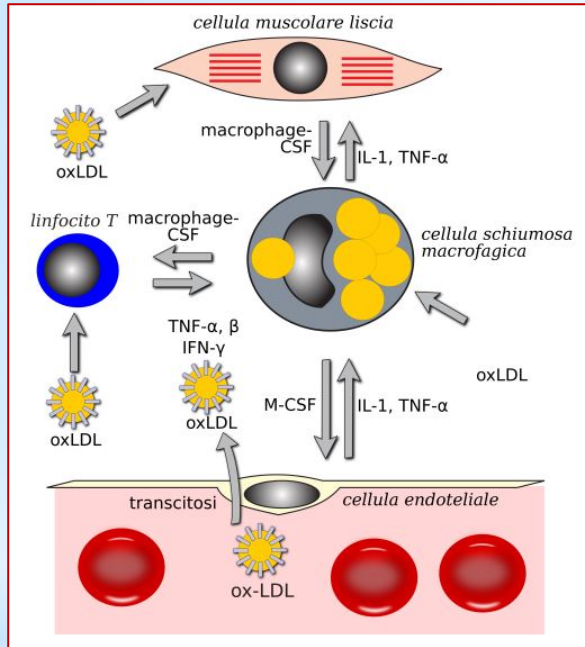
- **Età**
- **Insufficienza renale**
- **Sesso femminile**
- **Basso peso**
- **Disordini emostatici**
- **Associazione antitrombotici**
- **Comorbilità**
- **Procedute invasive**
- **Pregressa emorragia cerebrale**
- **Pressione arteriosa fuori range**
- **Storia di emorragia gastrointestinale**
- **Associazione di FANS/Steroidi**

# Sviluppo della placca aterosclerotica

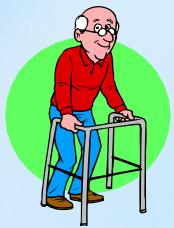




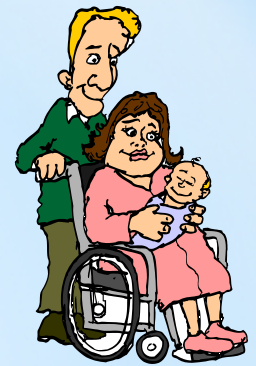
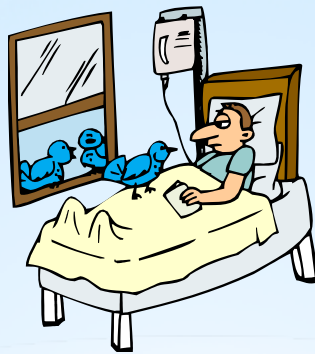
# Ruolo delle piastrine nel processo aterosclerotico



## Complessità del processo aterosclerotico

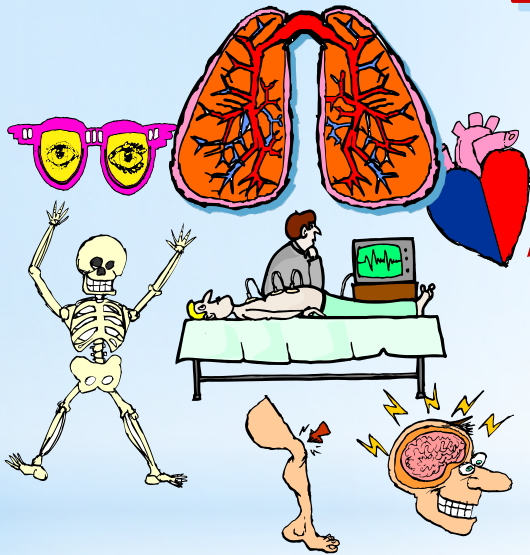


Anziano fragile

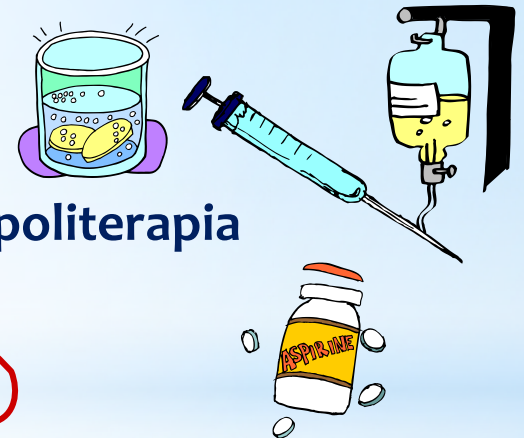


Con problematiche sociali

**Complessità**



Con polipatologia



In politerapia



Attenta valutazione  
clinica Geriatrica

**Semplicità e  
Razionalità**



# Raccomandazioni e Conclusioni

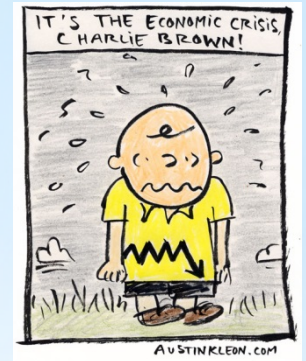
## Standard di Cura AMD-SID 2016

- La terapia con ASA è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare o POAD.  
(Livello I, Forza raccomandazione A).
- La terapia con ASA è indicata nei diabetici di età > 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare.  
(Livello II, Forza della raccomandazione B).
- In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con ASA non è indicato.  
( Livello I, Forza della raccomandazione A).
- In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti o resistenti può essere preso in considerazione il clopidogrel oppure la ticlopidina.  
(Livello II, Forza della raccomandazione B).
- L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel è indicata fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta.  
(Livello I, Forza della raccomandazione B).
- La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni.  
(Livello VI, Forza della raccomandazione B).

# Ulteriori Conclusioni Dubbi? Tanti.....!

Vi sono ancora molte incertezze.  
Credere e seguire le linee guida  
per quanto possibile.

**Costi .....**



E' comunque triste che noi medici dobbiamo farci  
indicare dagli Enti Regolatori, dai DCA, dalle Leggi,  
come dobbiamo curare i pazienti.

**Ma la nostra professionalità dove è andata a finire ?**

**Spero di aver risolto  
qualche piccolo dubbio...  
Sicuramente ne ho creati tanti altri...  
Ma il bello della MEDICINA è proprio questo !**



**Grazie per  
l'attenzione**

**Massimo Marci**

U.O.C. di Medicina Interna e Geriatria  
Ospedale "S. Giovanni Evangelista" - Tivoli  
A.S.L. Roma 5