

TERAPIA ANTIAGGREGANTE ORALE PER LA MALATTIA ATEROTROMBOTICA: L'EVIDENZA ATTUALE E NUOVE DIRETTIVE

1. INTRODUZIONE

Nonostante la comprovata efficacia della terapia antiaggregante con *aspirina* in associazione ad uno degli antagonisti P2Y12 di prima generazione (*Clopidogrel*, *Prasugrel*), in pazienti con malattia aterotrombotica, il rischio ischemico residuo resta sostanziale e la velocità di sanguinamento aumenta.

L'aumentato sanguinamento in seguito a terapia con doppia antiaggregazione può essere attribuito al blocco del trombocita A2 (da parte dell'*aspirina*) e dell'adenosina difosfato (attraverso gli antagonisti P2Y12), vie di attivazione piastrinica essenziali per l'emostasi.

L'inibitore P2Y12 di seconda generazione *ticagrelor* in associazione con l'*aspirina* ha dimostrato superiorità negli outcomes ischemici, inclusa la riduzione della mortalità totale, rispetto all'associazione *clopidogrel* + *aspirina*, pur presentando una elevata frequenza di complicanze e un maggiore rischio di sanguinamento.

Il nuovo antagonista *elinogrel*, disponibile in formulazioni orali ed endovenose, presenta un profilo rischio-beneficio più favorevole rispetto alle altre molecole di questa classe poiché si lega al recettore P2Y12 in maniera reversibile e competitiva. L'inibizione del PAR1 è un affascinante nuovo approccio nella terapia antiaggregante perché potrebbe aumentare la protezione dall'ischemia senza aumentare il sanguinamento.

L'antagonista PAR1 *varopaxar* è stato associato a sicurezza ed efficacia negli studi di fase 2. Due studi clinici di fase tre stanno valutando l'efficacia e la sicurezza di *varopaxar* in pazienti che presentano un sottoslivellamento del tratto ST nelle sindromi coronariche acute e in pazienti con documentata malattia aterotrombotica.

L'attivazione piastrinica gioca un ruolo cruciale nella trombosi, il maggiore evento fisiopatologico acuto responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia vascolare aterotrombotica, quali sindromi coronariche acute (ACS) con e senza sopraslivellamento del tratto ST (angina instabile, NSTEMI, STEMI), ictus ischemico/attacco ischemico transitorio e malattia arteriosa periferica (PAD). L'attivazione delle piastrine è inoltre importante nell'emostasi, un processo fisiologico di protezione che previene la perdita di sangue in seguito ad un insulto. Diverse vie mediano l'attivazione piastrinica.

Gli agonisti principali piastrinici, il trombocita A2 (TXA2), adenosina difosfato (ADP) e la trombina, si legano a differenti proteine G accoppiate a recettori sulla superficie piastrinica. Sebbene all'inizio questi ligandi inneschino diverse vie, tutti quanti portano a molteplici eventi comuni; la degranolazione e il rilascio di agonisti solubili, il cambiamento della forma piastrinica, attivazione del recettore del fibrinogeno GP IIb/IIIa, e l'aggregazione piastrinica.

Attualmente tra gli agenti antiaggreganti orali disponibili ricordiamo: *aspirina*, un inibitore irreversibile COX1, gli antagonisti del P2Y12 *clopidogrel* e *prasugrel*, che legano selettivamente e irreversibilmente il recettore piastrinico dell'ADP, denominato P2Y12. Sia l'*aspirina* che gli antagonisti del P2Y12, hanno dimostrato benefici in pazienti con malattia aterotrombotica.

Il trattamento combinato con *aspirina* e antagonisti del P2Y12 (doppia antiaggregazione) ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla monoterapia con altre classi di farmaci. Tuttavia nei pazienti che ricevono doppio antiaggregante, resta un rischio sostanziale di eventi ischemici, poiché gli agenti al momento disponibili non interferiscono con tutte le vie di attivazione piastrinica, compresa quella mediata dalla trombina, potente agonista piastrinico. In più, poiché l'attivazione piastrinica iniziata dal TXA2 e ADP è essenziale per l'emostasi, gli antiaggreganti orali correnti, che mirano a queste vie, sono associati ad un aumento del rischio di sanguinamento. Il rischio residuo ischemico sostanziale e l'aumento della propensione al sanguinamento con gli attuali agenti antiaggreganti orali, rivelano la necessità di agenti terapeutici che possano ridurre gli eventi ischemici, senza aumentare il rischio di sanguinamento.

Il sanguinamento appare come una delle maggiori reazioni avverse in pazienti con sindromi coronariche acute, e alcuni studi hanno dimostrato una relazione tra sanguinamento e mortalità. L'influenza di un maggior sanguinamento sulla mortalità sembra equivalente all'effetto di un infarto del miocardio.

Le linee guida dell'American College of Cardiology, per il trattamento di pazienti con angina instabile, prediligono una particolare strategia che tiene conto sia del rischio ischemico sia del rischio di sanguinamento.

Questo articolo di Harvey e White, pubblicato nel 2010, illustra in maniera generale i benefici ed i rischi degli agenti antiaggreganti di uso corrente (*aspirina, clopidogrel, prasugrel*). In più sono analizzate le proprietà e le evidenze cliniche disponibili per i nuovi agenti antiaggreganti orali specifici per il recettore ADP P2Y12 (*ticagrelor ed elinogrel*) come pure una nuova classe di molecole conosciute come antagonisti del recettore uno, attivato da proteasi (PAR-1) *antopaxar* e *vorapaxar*. Gli antagonisti del recettore PAR1 inizialmente venivano considerati come antagonisti del recettore della trombina, tuttavia, poiché esistono due recettori della trombina nelle piastrine umane (PAR1 e il recettore 4-proteasi-dipendente PAR-4) il termine antagonisti PAR1 sarebbe più appropriato poiché enfatizza la loro selettività verso uno dei due recettori funzionali della trombina espressi sulle piastrine umane.

2. AGENTI ANTIAGGREGANTI ORALI ATTUALI: RISCHI E BENEFICI

Gli studi con *aspirina* hanno dimostrato una riduzione degli eventi ischemici in pazienti con sindrome coronarica acuta e in quelli per cui era programmato un intervento coronarico percutaneo (PCI). Una metanalisi di 16 studi randomizzati (43.000 pazienti-anno), in cui è stato confrontato il trattamento con *aspirina* rispetto a nessun trattamento di prevenzione secondaria, ha dimostrato una significativa riduzione, approssimativamente del 20%, dei principali eventi coronarici in pazienti trattati con *aspirina*. D'altra parte però, il rischio di maggior sanguinamento extracranico (arteria extracranica), gastrointestinale, aumenta di 2,5 volte. In più, in una precedente metanalisi, è stato dimostrato che l'uso dell'*aspirina* è associato a una riduzione degli eventi ischemici vascolari del 23% e, ad un aumento del rischio di maggiore sanguinamento extracranico nel 40% dei pazienti, trattati con dosi di *aspirina* tra 160 e 325 mg/ die e nel 50% dei pazienti trattati con dosi di *aspirina*, comprese tra 75 e 150 mg/die.

3. ANTAGONISTI DEL RECETTORE ADP P2Y12

3.1. Clopidogrel

Il trial **CAPRIE** ha valutato l'efficacia della monoterapia con *clopidogrel* rispetto alla monoterapia con *aspirina*, nella prevenzione secondaria della malattia aterotrombotica. La monoterapia con *clopidogrel* ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia con *aspirina* considerato che, il livello di sanguinamento era paragonabile tra i gruppi. Il trattamento con solo *aspirina* ha portato ad una maggiore incidenza di emorragie intracraniche rispetto al *clopidogrel*. Quando somministrato con *aspirina*, il *clopidogrel* dimostra una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia con *aspirina*.

Nello studio **CURE**, che ha randomizzato pazienti con NSTEMI, la combinazione *clopidogrel+aspirina* riduceva significativamente il rischio di morte per cause cardiovascolari (CV),

infarto del miocardio non fatale, ictus, rispetto alla monoterapia con *aspirina*; un aumento significativo del sanguinamento è stato osservato, in pazienti trattati con *clopidogrel* associato ad *aspirina*, rispetto alla monoterapia con quest'ultima, inoltre, sono state osservate, differenze non significative tra i gruppi trattati, in termini di sanguinamento letale o shock emorragico.

L'analisi di pazienti sottoposti a PCI (**PCI-CURE**), ha dimostrato una significativa riduzione, alla fine dell'esperimento, della morte per cause cardiovascolari, oppure rivascolarizzazione urgente mirata, entro 30 giorni da PCI, con *clopidogrel+aspirina* rispetto alla monoterapia con quest'ultima. Nello studio **PCI CURE** non sono state osservate differenze di sanguinamento o trasfusioni di sangue nei gruppi trattati con *clopidogrel +aspirina* e monoterapia con *aspirina*.

Lo studio **CURRENT_OASIS** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di alte dosi di *clopidogrel* (600 mg dose di carico, seguita da 150 mg/die per sette giorni, infine 75 mg/die) rispetto a dosi standard (300 mg iniziali, seguite da 75 mg/die) in 25.087 pazienti con ACS (STEMI o NSTEMI ACS), nei quali la PCI è stata studiata. In più i pazienti sono stati ulteriormente randomizzati a ricevere basse dosi di *aspirina* (75-100 mg/die) o alte dosi di *aspirina* (300-325 mg/die). Nella popolazione generale dello studio, che includeva 17.232 pazienti sottoposti a PCI, e 7855 pazienti non sottoposti a PCI, non sono emerse differenze significative di morte per cause CV, MI oppure ictus, a trenta giorni dalla somministrazione di alte dosi e dosi standard ai gruppi *clopidogrel* né tra le alte dosi e le basse dosi di *aspirina* (4,2% vs 4,4% rispettivamente). Il sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI e ad alte dosi di *clopidogrel* è stato associato ad una riduzione significativa del 15% di morte per cause CV, MI oppure ictus a 30 giorni e ad una riduzione del 42% della trombosi da stent. Tuttavia il trattamento con alte dosi di *clopidogrel* porta ad un significativo incremento della percentuale di sanguinamento. Infatti, è stato osservato un sanguinamento ostinato e trasfusioni di sangue $\geq 2U$, rispetto al trattamento con dosi standard di *clopidogrel*, entrambi nella popolazione totale e nella coorte PCI. Un aumento significativo del maggiore sanguinamento, con alte dosi di *clopidogrel*, è stato riscontrato nei pazienti trattati con alte dosi di *aspirina*, però un aumento significativo del 43% si osserva anche in pazienti trattati con basse dosi di *aspirina*.

Nello studio **CREDO** i pazienti randomizzati, che avevano ricevuto una dose iniziale di *clopidogrel* prima della PCI, hanno manifestato, alla fine dello studio, una percentuale minore, statisticamente insignificante di morte MI, una mirata rivascolarizzazione a ventotto giorni nella popolazione (secondo protocollo), rispetto a pazienti pretrattati con placebo. Successivamente, ai pazienti di entrambi i gruppi, (pretrattati con *clopidogrel* o placebo), è stato somministrato *clopidogrel*, 75 mg/die per 28 giorni. Al ventottesimo giorno il pretrattamento con *clopidogrel*, non ha aumentato significativamente l'incidenza di maggiore o minore sanguinamento. Continuando la terapia con *clopidogrel* più *aspirina*, oltre i 28 giorni, si è ottenuta una significativa riduzione dell'incidenza di morte, MI e ictus, ad un anno dallo studio finale, nella popolazione trattata, rispetto alla monoterapia con *aspirina*. Un insignificante aumento del rischio di sanguinamento abbondante è stato osservato, ad un anno, in pazienti trattati con *clopidogrel* più *aspirina* rispetto alla monoterapia con *aspirina*.

Nel **COMMIT**, l'associazione di *clopidogrel* più *aspirina*, ha mostrato una riduzione significativa del rischio di morte, reinfarto, ictus, rispetto alla monoterapia con *aspirina*, in pazienti con STEMI. Nessuna differenza significativa nell'incidenza di sanguinamento tra il trattamento *clopidogrel* più *aspirina* e gruppi trattati con solo *aspirina*.

Lo studio **CLARITY** ha descritto una riduzione significativa della percentuale di endpoint compositi dell'arteria occlusa dall'infarto all'angiografia, di morte o ricorrenti MI, prima dell'angiografia, in pazienti con STEMI che furono trattati con *clopidogrel* più *aspirina* e terapia fibrinolitica, rispetto a pazienti trattati solo con *aspirina* e terapia fibrinolitica. Simili tassi di abbondante sanguinamento ed emorragia intracranica sono stati osservati tra i 2 gruppi di studio.

Lo studio **CHARISMA** ha valutato l'efficacia del *clopidogrel* più *aspirina* rispetto alla monoterapia con *aspirina*, nella prevenzione di eventi CV, in una popolazione mista di pazienti con malattia aterotrombotica stabile (prevenzione secondaria) o con fattori di rischio multipli (prevenzione primaria). Nessuna differenza significativa nella percentuale di endpoint compositi di MI, ictus o morte da cause CV si è manifestata a 28 mesi, tra i due trattamenti, nella popolazione totale dei pazienti. Tuttavia una successiva sottoanalisi dello studio **CHARISMA** ha dimostrato che, *clopidogrel* più *aspirina*, portano a una significativa riduzione degli endpoint compositi di morte per CV, MI oppure ictus, a 28 mesi, rispetto alla monoterapia con *aspirina*, nei pazienti ad alto rischio, come nel gruppo di pazienti **CAPRIE** (con pregresso MI, ictus ischemico oppure PAD sintomatico). Nella popolazione totale **CHARISMA**, il trattamento con *clopidogrel* più *aspirina* ha portato ad un insignificante aumento della percentuale di sanguinamento severo, e similmente nell'alto rischio, ovvero nel sottogruppo di pazienti **CAPRIE-like**, il trattamento, *clopidogrel* più *aspirina*, non ha aumentato significativamente il tasso di sanguinamento ostinato rispetto alla monoterapia con *aspirina*.

3.2. Prasugrel

Prasugrel è un antagonista orale irreversibile P2Y12, al quale si attacca più velocemente e con maggiore potenza rispetto al *clopidogrel*. La validazione del *prasugrel* è avvenuta a seguito dello studio **TRITON-TIMI 38** (vedi sezione dedicata nel sito per approfondimenti).

4. AGENTI ANTIAGGREGANTI ORALI EMERGENTI

4.1. Antagonisti P2Y12 di seconda generazione

4.1.1. Ticagrelor

È un inibitore selettivo del recettore ADP del P2Y12 a rapida insorgenza d'azione (2 ore dal picco di inibizione piastrinica). *Ticagrelor* si lega al recettore ADP del P2Y12 in maniera reversibile, con parziale recupero dell'aggregazione piastrinica dopo 12 ore dall'interruzione del trattamento. Queste caratteristiche del *ticagrelor*, possono essere vantaggiose poiché, la rapida ripresa dell'inibizione piastrinica, dopo interruzione del farmaco, potrebbe potenzialmente ridurre le complicanze di sanguinamento, in particolare, in pazienti che dovrebbero essere sottoposti ad interventi chirurgici. *Ticagrelor* ha dimostrato una maggiore potenza e consistenza d'inibizione del recettore piastrinico P2Y12 rispetto al *clopidogrel* nella fase due del trial, in pazienti con aterosclerosi. Lo studio di riferimento è il **PLATO** (vedi sezione dedicata per approfondimenti). Nel dicembre del 2010 l'uso di *ticagrelor* fu approvato nell'Unione Europea mentre la US Food and Drug Administration ha richiesto ulteriori analisi dei trial del **PLATO** prima di approvare l'uso negli Stati Uniti.

4.2. Antagonisti P2Y12 di terza generazione

4.2.1. Elinogrel

Elinogrel è un potente antagonista P2Y12 orale ed endovenoso di terza generazione, presenta potenziali vantaggi rispetto al *clopidogrel* e al *prasugrel*. Uno di questi è l'azione diretta che non richiede conversione in farmaco attivo. Questa azione diretta può provocare una riduzione della variabilità della risposta del paziente. La natura competitiva e reversibile del legame del recettore P2Y12 con *elinogrel*, presenta un profilo di sicurezza vantaggioso rispetto all'irreversibilità d'azione degli agenti quali *prasugrel* e *clopidogrel*.

Nello studio **ERASE-MI**, pazienti con STEMI sono stati randomizzati a dosi diverse di *elinogrel* (N=34) e placebo (N=36) prima della PCI. Con *elinogrel* si sono verificati cinque episodi di sanguinamento minore e nessuno di abbondante sanguinamento. Tutte le dosi furono ben tollerate.

Lo studio **INNOVATE-PCI** era uno studio di fase 2b con 652 pazienti sottoposti a PCI randomizzati per *clopidogrel* o per *elinogrel* ev, seguito da *elinogrel* per via orale. Sebbene il trattamento con *elinogrel* fu associato ad una rapida e più potente inibizione dell'attivazione piastrinica in vivo ADP-indotta, non ci furono differenze significative nel tasso di eventi ischemici tra il trattamento con *clopidogrel* e l'*elinogrel* alle 24 ore o 120 giorni. In più non si riscontrarono differenze nell'aumento dei marcatori cardiaci tra i gruppi. Il trattamento con *elinogrel* fu associato a un tasso maggiore di sanguinamento che richiese attenzione medica (secondo i criteri TIMI) e che si verificò maggiormente nei siti di accesso vascolare durante il periodo periprocedurale; una più alta incidenza di reazioni avverse, dispnea e aumento del livello enzimatico maggiore di 3volte.

Un ampio studio di fase 3 in doppio cieco contro placebo chiamato **ECLIPSE** è stato iniziato in pazienti con pregressa storia di MI.

4.3. Antagonisti PAR1

L'attivazione piastrinica trombina-mediata è importante per la trombosi ma può non essere essenziale nell'emostasi come suggerito da uno studio su topi privi dei principali recettori per la trombina (PAR4 nei topi). Questi topi avevano un limitato fattore di crescita trombinico nel lume dell'arteria ma, l'iniziale aderenza piastrinica, come la deposizione di fibrina nella lesione, erano normali e non ci furono evidenti sanguinamenti spontanei. Coerente con questi risultati, il trattamento con antagonisti PAR-1 (principale recettore umano della trombina), negli studi preclinici, prolunga significativamente il tempo di occlusione trombotica, dopo lesione arteriosa, nei porcellini d'india e nelle scimmie, senza interferire con i tempi di sanguinamento o parametri di coagulazione. Negli umani il principale recettore che media l'attivazione piastrinica in risposta alla trombina è il PAR1; PAR4 umano gioca un ruolo secondario nell'attivazione piastrinica e diventa più attivo ad alte concentrazioni di trombina.

4.3.1. Vorapaxar

E' un potente antagonista orale selettivo PAR1. Negli studi preclinici il trattamento con *vorapaxar* non ha mostrato effetti significativi sulla coagulazione o sui parametri di sanguinamento. La fase 2 del **TRA-PCI** trial ha dimostrato che, l'inibizione del PAR1 con *vorapaxar*, utilizzato in combinazione con *aspirina* e *clopidogrel*, non aumenta il sanguinamento maggiore o minore, in pazienti sottoposti a PCI. Una non significativa tendenza verso una riduzione della mortalità e degli

eventi cardiaci maggiori (MI in particolare) è stata osservata inoltre con *vorapaxar*. In questo studio non è emerso un rischio aumentato di sanguinamento con *vorapaxar* in pazienti sottoposti a CABG.

Vorapaxar inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dal recettore della trombina, agonista peptidico dose-dipendente, ma non influenza l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, acido arachidonico o collagene.

Uno studio di fase due in pazienti giapponesi con NSTEMI, per i quali era previsto PCI, ha evidenziato tassi simili di sanguinamento maggiore o minore, nei due gruppi trattati con *vorapaxar* più la terapia standard o la sola terapia standard rispettivamente. Una riduzione significativa nel tasso di MI non letale è stata osservata in pazienti trattati con *vorapaxar*.

Nessun episodio di TIMI major, TIMI minor e sanguinamento non-TIMI, nella fase di studio 2, è stato osservato in pazienti giapponesi con pregresso ictus ischemico trattati con *vorapaxar* più aspirina. Due studi clinici di fase tre stanno valutando l'efficacia e la sicurezza di *vorapaxar* in pazienti con malattia aterotrombotica. Il **TRA-CER**, sta valutando l'efficacia di *vorapaxar* più la terapia standard rispetto alla sola terapia standard nella prevenzione di morte CV, MI, ictus, rivascolarizzazione coronarica in pazienti con NSTEMI ACS, ha completato il reclutamento di 13.000 pazienti approssimativamente ed i suoi risultati verranno presentati alla fine del 2011. Nel **TRA-2P-TIMI50** si sta valutando l'efficacia e la sicurezza del *vorapaxar* più la terapia standard nella prevenzione secondaria di morte per CV, MI, ictus e urgente rivascolarizzazione coronarica in pazienti con pregressa MI, ictus o PAD. Il trattamento con *vorapaxar* è stato interrotto in pazienti con pregresso ictus a causa dell'aumento di emorragia intracranica. Lo studio del trattamento farmacologico sta continuando in pazienti con pregresso MI o PAD.

4.3.2. Atopaxar

Atopaxar è un antagonista orale selettivo che ha dimostrato effetti antitrombotici senza interferire con i parametri di sanguinamento negli studi preclinici. *Atopaxar* ha dimostrato una forte inibizione dell'aggregazione piastrinica in vivo indotta da trombina, ed una inibizione minore dell'aggregazione piastrinica, indotta da ADP e collagene.

La fase due dello studio **J-LANCELOT**, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di *atopaxar* rispetto al placebo, somministrato in associazione con la terapia standard, in pazienti giapponesi con ACS (N=241) o ad alto rischio di malattia coronarica (CAD) (N=263). Tassi simili di TIMI definiti major, minor e sanguinamento minimo, che richiedono attenzione medica, sono stati osservati nei gruppi trattati con *atopaxar* e placebo in pazienti con ACS (5,5% vs 6,6% con placebo) ed in pazienti con CAD (1,6% vs 1,5% con placebo).

Nonostante non siano state osservate differenze, nei tassi di eventi cardiaci maggiori, tra i gruppi trattati con *atopaxar* e il placebo, in pazienti con ACS ed in pazienti con CAD (1,0% vs 4,5% con placebo P=0,66), l'incidenza di questi eventi è risultata consistentemente più bassa nel gruppo trattato con *atopaxar*. Non fu osservata nessuna differenza significativa nell'incidenza di reazioni avverse o seriamente avverse tra i gruppi trattati con *atopaxar* e placebo, sia nei pazienti con ACS che in quelli con CAD. Il trattamento con *atopaxar* fu associato ad un aumento degli enzimi epatici sia nei pazienti con ACS che in quelli con CAD.

La fase due dello studio **LANCELOT ACS**, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di *atopaxar* rispetto al placebo, somministrati in combinazione con *l'aspirina + clopidogrel* o *ticlopidine*, nei pazienti con NSTEMI ACS. Tassi simili di sanguinamento sono stati osservati tra l' *atopaxar* e i gruppi placebo.

Nessuna differenza significativa nel tasso di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia ricorrente è stata osservata tra i 2 gruppi di trattamento, anche se c'era una tendenza verso una minore incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus nei pazienti trattati con *atopaxar*. In aggiunta, il trattamento con *atopaxar* ha portato ad una significativa riduzione del 33%, dell'incidenza di ischemia rispetto al trattamento con placebo, a 48 ore dopo la somministrazione. Un aumento dose-dipendente degli enzimi di funzionalità epatica è stata osservata nei pazienti trattati con *atopaxar*. Inoltre, un prolungamento significativo dell'intervallo QT è stato osservato nei pazienti trattati con le dosi di mantenimento più elevate (100 mg e 200 mg) di *atopaxar*.

4.4. Altri agenti

Numerosi altri nuovi agenti antiaggreganti, sono stati recentemente valutati in studi preclinici e/o clinici. Questi includono *revacept* (PR-15, un inibitore della GP VI- che media adesione piastrinica e attivazione), *61 DZ-697b* (un inibitore dell'attivazione mediata dal collagene), *62 terutroban* (un inibitore selettivo del recettore del trombossano), *3,63 picotamide* (un inibitore del recettore del trombossano e della TXA2 sintetasi), *64 e AZD-6482* (un inibitore selettivo della fosfoinositide 3-chinasi). Anche se questi agenti hanno dimostrato risultati promettenti, non sono attualmente in corso avanzati studi clinici.

5. CONCLUSIONE

La singola terapia antiaggregante con *aspirina* e la duplice terapia antiaggregante con *aspirina* ed un antagonista P2Y12 (*clopidogrel* o *prasugrel*) hanno dimostrato efficacia nella prevenzione e nel trattamento della malattia aterosclerotica. La duplice terapia antiaggregante è stata associata a miglioramento dell'efficacia rispetto alla monoterapia, ma i tassi di sanguinamento sono aumentati, e rimane un rischio insoddisfatto e persistente di elevati tassi di evento ischemico. *Ticagrelor* ha dimostrato di ridurre la mortalità rispetto al *clopidogrel*, anche se è stato associato ad aumento del sanguinamento. Gli antagonisti P2Y12 e gli agenti che inibiscono il recettore PAR-1 possono ridurre gli eventi ischemici offrendo al contempo un più favorevole profilo di sanguinamento. I risultati di studi di fase 3, con agenti antiaggreganti, possono portare a nuove strategie di trattamento ottimizzate per le popolazioni di pazienti diversi, in base alla documentazione sui benefici e sui rischi di ciascun agente.

Harvey, D.; White, MB.; Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. American Heart Journal Volume 161, Number 3, October 4, 2010.