

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2020 • Volume 19 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**ASA nella prevenzione primaria
del paziente diabetico.
Focus sulle linee guida ESC/EASD**

**ASA in primary prevention
of diabetic patients.
Focus on ESC/EASD guidelines**

Claudio Ferri

*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna,
Dottorato in Medicina Clinica e Sanità Pubblica – Università dell'Aquila
Dipartimento MeSVA – U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia
Centro per l'Ipertensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare
Ospedale San Salvatore, L'Aquila*

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 06/20
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 19 - n. 1/2020 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di marzo 2020

ASA nella prevenzione primaria del paziente diabetico. Focus sulle linee guida ESC/EASD

ASA in primary prevention of diabetic patients. Focus on ESC/EASD guidelines

Claudio Ferri

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Dottorato in Medicina Clinica e Sanità Pubblica – Università dell'Aquila
Dipartimento MeSVA – U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia – Centro per l'Iperensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare
Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Abstract

All of the major scientific societies in Europe have issued guidelines on diabetes and cardiovascular disease prevention. The conclusions released in 2019 by the panel of experts in the European Society of Cardiology/European Society for the study of Diabetes (ESC/EASD) regarding the use of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with diabetes indicated that low dose aspirin (75-100 mg/day) may be taken into consideration in high and very-high risk patients (class IIb, level A) and not recommended in the remaining ones, with the invite to consider a proton pump inhibitor to prevent gastrointestinal bleeding (class IIa, level A). Of note, in the European guidelines there is no mention of aspirin for primary prevention of a specific type of event. However, a large body of evidence suggests that diabetic patient is characterized by an increased risk to manifest either macroangiopathy, or microangiopathy, or both. Thus, with advancing age and starting from the sixth decade a progressively lower percentage of patients falls in the moderate risk class. Further, existing knowledge is mainly derived from trials and hardly represents current strategies for the management of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention in real life settings. The high level of uncertainty regarding the balance between benefits and risks of aspirin therapy has important implications for clinical practice. Based on the persistently high cardiovascular death rate in the diabetic population, we suggest that aspirin should be considered in diabetic patients in primary prevention, with the possible addition of a proton pump inhibitor or a gastroprotective agent.

Riassunto

Il diabete mellito è un determinante ben noto di macroangiopatia e microangiopatia. Per questo, la comunità scientifica è arricchita periodicamente da una moltitudine di qualificate Linee Guida sulla prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, l'ultima delle quali è uscita nel 2019 ad opera dell'European Society of Cardiology/European Society for the study of Diabetes (ESC/EASD). Per quanto attiene l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, queste Linee Guida stabiliscono che l'aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) può essere presa in considerazione nel diabetico con un rischio elevato oppure molto elevato (classe IIb, livello A), mentre non è raccomandata nel paziente diabetico a rischio moderato. L'uso di un inibitore della pompa protonica dovrebbe essere preso in considerazione al fine di limitare le emorragie gastriche (classe IIa, livello A). Orbene, con il passare del tempo un numero sempre più limitato di pazienti diabetici è destinato a rimanere – posto che così fosse ab initio – con un rischio cardiovascolare moderato. In aggiunta, la più larga parte di ciò che viene correttamente raccomandato dalle Linee Guida deriva da meta-analisi e studi clinici controllati. Molto spesso, entrambe queste evidenze sono completamente o in larga parte diverse dalla vita reale, nella quale il paziente diabetico, sia di tipo 1 con lunga durata di malattia che di tipo 2, è spesso caratterizzato da un rischio almeno elevato. Pertanto, è verosimile che il reale bilancio beneficio/nocumento non possa essere derivato solo dagli studi clinici controllati e/o dalle meta-analisi e che – considerando l'alto grado di lesività vascolare che il diabete tuttora manifesta – l'aspirina a basso dosaggio dovrebbe, più che potrebbe, essere presa in considerazione nel paziente diabetico in prevenzione primaria, eventualmente con la prescrizione simultanea di un inibitore della pompa protonica o di un gastroprotettore.

Rischio cardiovascolare nel paziente diabetico in prevenzione primaria

Linee Guida non focalizzate specificamente sul diabete

Con il termine prevenzione cardiovascolare primaria si intende comunemente la prevenzione operata – mediante un corretto stile di vita e/o farmaci e/o procedure di qualsiasi altro tipo – in un individuo che non abbia mai avuto precedenti eventi cardiovascolari e/o cerebrovascolari.

Nella realtà dei fatti e per la scienza medica, questo tipo di comune considerazione è completamente errata. Infatti, per prevenzione primaria si deve intendere la prevenzione di una patologia in ogni individuo che – per quanto evidente – sia altrimenti sano (1). Per questo, molto correttamente le ultime Linee Guida sul trattamento delle dislipidemie (2) identificano il paziente a rischio cardiovascolare molto alto non solo in quello che abbia già avuto un evento coronarico o cerebrovascolare, ma anche nella popolazione con la sola evidenza con le tecniche di immagine

di malattia aterosclerotica oppure in quello con o senza queste tracce di malattia, ma con insufficienza renale al IV stadio oppure diabete mellito di tipo 2 + danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia o neuropatia) ed altri tre fattori di rischio, oppure diabete mellito di tipo 1 con durata ≥ 20 anni, oppure con un punteggio SCORE comunque $\geq 10\%$ a dieci anni, oppure, infine, con ipercolesterolemia familiare senza malattia vascolare accertata + un fattore di rischio addizionale. Pertanto, come si può rilevare, la presenza di placche oppure di insufficienza renale oppure di fattori di rischio multipli oppure di diabete mellito configurano – anche in prevenzione primaria – un rischio molto elevato: statisticamente molto simile a quello presente nel paziente in prevenzione secondaria.

In accordo con ciò, nelle medesime Linee Guida è categorizzato come paziente a rischio elevato quello che – pur in prevenzione primaria – manifesta alcune condizioni che, relativamente al diabete mellito, sono indicate – anche in assenza di danno d'organo – nella durata di malattia (10 o più anni) oppure nella presenza di un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare (2). Anche in questo caso, il raggiungimento di un punteggio SCORE tra $\geq 5\%$ ed $< 10\%$ a 10 anni configura comunque un rischio elevato.

Come nelle suddette Linee Guida, anche in quelle del 2018 relative all'ipertensione arteriosa (3) viene considerato a rischio molto alto il diabetico che sia anche iperteso; ed a rischio alto praticamente tutti gli altri pazienti diabetici, con l'esclusione di quelli con diabete di recente insorgenza e senza danno d'organo e/o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Il paziente diabetico, pertanto, è generalmente considerato di per se un paziente che – pur in prevenzione primaria – manifesta assai comunemente un rischio molto elevato oppure elevato di ospedalizzarsi o morire per un evento cardiovascolare o cerebrovascolare (come pure, per altro, di sviluppare altre complicanze macrovascolari e/o microvascolari).

Linee Guida focalizzate specificamente sul diabete

In accordo con quanto sin qui scritto, recentemente sono state pubblicate le Linee Guida relative al diabete mellito ed al pre-diabete (4). In queste Linee Guida il rischio cardiovascolare del paziente diabetico è definito come molto elevato se ci si trova in prevenzione secondaria a causa di un precedente evento vascolare, ma anche in prevenzione primaria, se è presente proteinuria oppure un filtrato glomerulare stimato < 30 mL/min/1,73 m² e/o ipertrofia ventricolare sinistra; oppure retinopatia diabetica oppure tre fattori di rischio addizionali; oppure, infine, se la durata del diabete mellito (se di tipo 1 insorto in età giovanile) è superiore

Figura 1. Stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le recenti Linee Guida ESC/EASD. È evidente come molti pazienti diabetici finiscano per avere un rischio elevato oppure molto elevato anche se in prevenzione primaria (da: Kislring LA 2019; mod.).

Linee Guida ESC/EASD 2019 Il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico	
Rischio molto elevato	Paziente diabetico in prevenzione secondaria (con malattia vascolare definita) oppure in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita), ma con: - danno d'organo (proteinuria o filtrato glomerulare stimato < 30 mL/min./1-73 m ² o ipertrofia ventricolare sinistra e/o retinopatia) oppure - tre fattori di rischio addizionali (3 di: età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) oppure - durata del diabete mellito (tipo 1) > 20 anni
Rischio elevato	Paziente diabetico da 10 o più anni in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita) e senza danno d'organo, ma con un fattore di rischio addizionale (1 di: età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità)
Rischio moderato	Paziente con diabete mellito in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita) di età < 35 anni (tipo 1) oppure < 50 anni (tipo 2) con diabete mellito di durata < 10 anni e senza alcun fattore di rischio addizionale

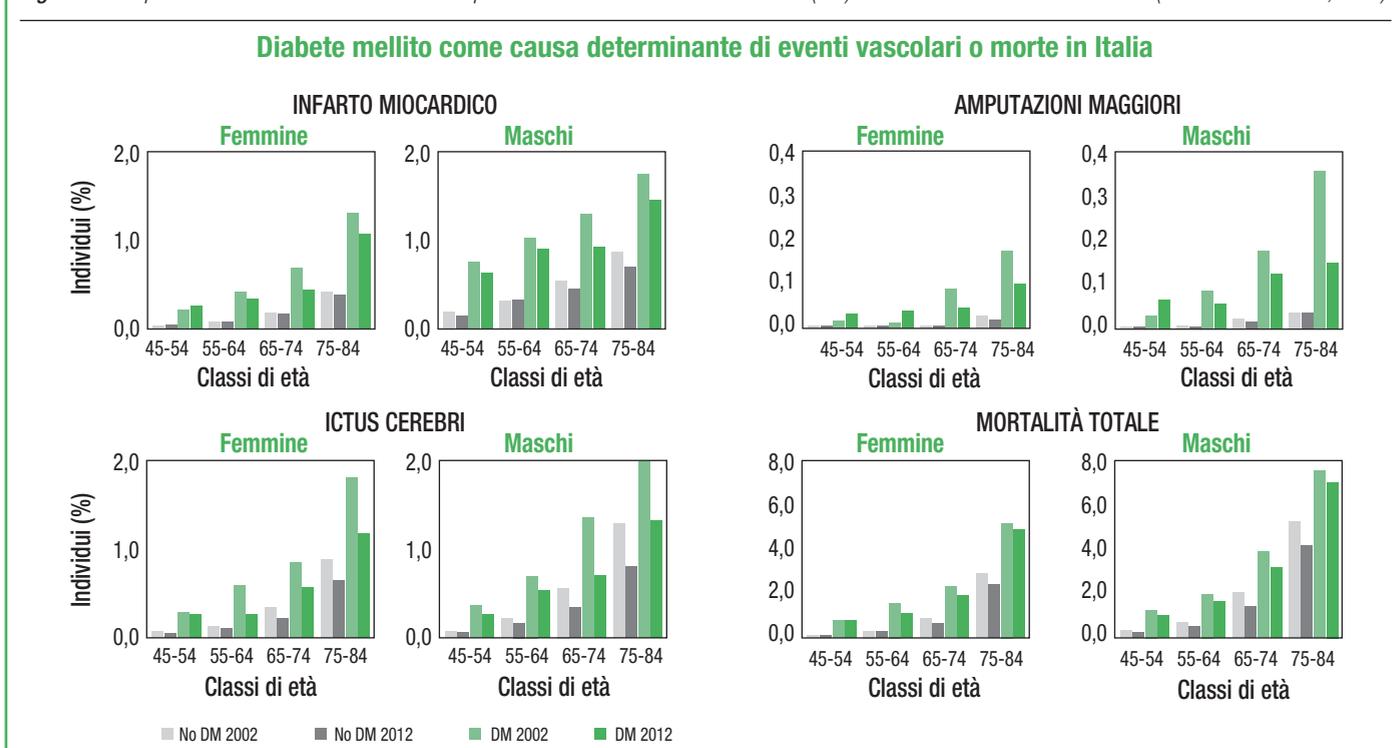
ai 20 anni. Lo stesso rischio, invece, è definito come elevato – in prevenzione primaria – se il danno d'organo è assente, ma il diabete mellito è stato diagnosticato da 10 o più anni ed è presente un fattore di rischio addizionale. **Rimane confinato al rischio cardiovascolare moderato, pertanto, solo il paziente con diabete mellito di età < 35 anni (se di tipo 1) oppure < 50 anni (se di tipo 2) e con diabete mellito di durata < 10 anni e senza alcun fattore di rischio addizionale (Fig. 1).**

Le Linee Guida ESC/EASD, pertanto, considerano il paziente diabetico come un paziente dal rischio cardiovascolare sempre e comunque consistente, anche in prevenzione primaria.

La realtà italiana

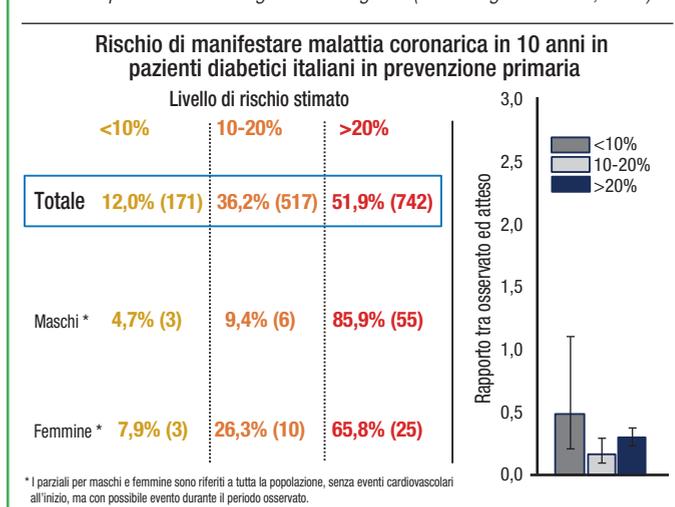
In accordo con quanto scritto nelle diverse Linee Guida, una disamina effettuata nella regione Lombardia in un numero enorme di pazienti diabetici nel corso di due differenti anni di osservazione (134.492 pazienti nel primo anno e 183.286 pazienti nel secondo anno, preso ad una decade esatta di distanza) ha permesso di evidenziare come la possibilità di andare incontro ad un

Figura 2. Complicazioni vascolari e mortalità totale in pazienti italiani affetti da diabete mellito (DM). Dati rilevati a distanza di dieci anni (da: Baviera M 2017; mod.).



infarto miocardico, un ictus cerebri, una amputazione maggiore oppure morte per ogni causa sia stata moderatamente ridotta dal trascorrere del tempo (Fig. 2) (5). Per 183.286 pazienti diabetici, in comparazione a 1.981.037 non diabetici, tuttavia, il rischio di avere nel secondo anno di osservazione un infarto miocardico (odds ratio 2,49, intervallo di confidenza al 95% 2,35-2,65, $p < 0,001$), un ictus cerebri (odds ratio 2,09, intervallo di confidenza al 95% 1,96-2,22, $p < 0,001$), una amputazione maggiore (odds ratio 7,30, intervallo di confidenza al 95% 5,72-9,31, $p < 0,001$) e, infine, di morire per qualsiasi causa (odds ratio 2,22, intervallo di confidenza al 95% 2,16-2,29, $p < 0,001$) rimaneva comunque molto consistente. Questo indica chiaramente come – malgrado il fluire di una decade ed il conseguente miglioramento dell’approccio diagnostico-terapeutico – il rischio di manifestare malattia vascolare sia sempre marcato nel paziente diabetico. Quest’ultimo, ne deriva, merita evidentemente un trattamento ancora più intensivo ed articolato di quello – pur efficace – sin qui adottato. In linea con quanto sopra, la valutazione retrospettiva di 1.532 pazienti diabetici [934 uomini e 598 donne, età mediana rispettivamente 56 e 57 anni, con un range (25°-75°) pari, sempre rispettivamente a 50-61 anni e 52-62 anni; durata del diabete mellito pari

Figura 3. Sulla sinistra, rischio di manifestare malattia coronarica a dieci anni in pazienti diabetici italiani osservati per un quinquennio e rimasti liberi da eventi durante lo stesso periodo (tra parentesi il numero di pazienti). La suddivisione per genere è relativa a tutti i pazienti: sia liberi da eventi che con evento vascolare. A destra, rapporto tra eventi osservati nell’arco di un decennio ed attesi per singole classi di rischio. Modello di rischio usato per il calcolo del rischio e riportato nell’immagine: Framingham (da: Pellegrini E 2011; mod.).



a 3 anni per gli uomini, range (25°-75°) 0-8 anni, ed a 4 anni per le donne, range (25°-75°) 0-10 anni] ha messo in evidenza una stratificazione del rischio cardiovascolare nettamente spostata verso il rischio molto elevato (6). Usando l'equazione di Framingham (7), infatti, un rischio di manifestare malattia coronarica superiore al 20% a dieci anni era presente nel 51,9% (n. 742) dei pazienti senza alcuna evidenza di patologia vascolare nel corso di un quinquennio di osservazione e nel 78,4% (n. 80) di quelli con almeno un evento durante lo stesso periodo. Un rischio compreso tra il 10 ed il 20%, invece, era presente nel 36,2% (n. 517) dei pazienti senza evento e nel 15,7% (n. 16) di quelli con evento. Un rischio inferiore al 10%, infine, era evidente solo nel 12% (n. 171) dei pazienti con evento e nel 5,9% (n. 6) di quelli senza evento (Fig. 3). Pur considerando come le Linee Guida ESC/EASD si rifacciano a quelle "generaliste" del 2016 (8) per la definizione del rischio cardiovascolare e non al calcolo di Framingham, per cui un rischio molto alto è definito come un rischio di morte per malattia cardiovascolare a dieci anni >10% ed un rischio alto come il medesimo rischio compreso tra il 5% ed il 10%, appare evidente come nella realtà di tutti i giorni i pazienti diabetici italiani siano comunemente classificabili, se di età non più giovane oppure con diabete di durata consistente, come a rischio elevato oppure molto elevato. Questo, come lo studio retrospettivo ha ben messo in evidenza, indipendentemente dal trovarsi o meno in prevenzione secondaria (6). Pur in prevenzione primaria, infatti, la metà dei pazienti diabetici mostrava un rischio coronarico superiore al 20% a dieci anni. Certamente, l'applicazione di altri modelli per il calcolo del rischio, ad esempio quello del Progetto Cuore, avrebbe prodotto risultati meno severi (9). Tuttavia, anche usando questo modello il 25,5% (n. 333) dei pazienti in prevenzione primaria manifestava un rischio di avere un evento coronarico oppure cerebrovascolare a dieci anni compreso tra il 10 ed il 20%, mentre nel 10,3% (n. 134) il medesimo rischio era superiore al 20% (6).

Nella vita reale, pertanto, soprattutto considerando l'età certo non avanzata dei pazienti valutati [mediana pari a 57 anni con range (25°-75°) pari a 51-61 anni] e la modesta durata del diabete mellito [mediana 3 anni, range (25°-75°) tra 0 e 9 anni] il rischio cardiovascolare manifestato dal paziente diabetico italiano in prevenzione primaria è, generalmente, almeno elevato, meno comunemente moderato.

Aspirina a basso dosaggio: le raccomandazioni delle Linee Guida

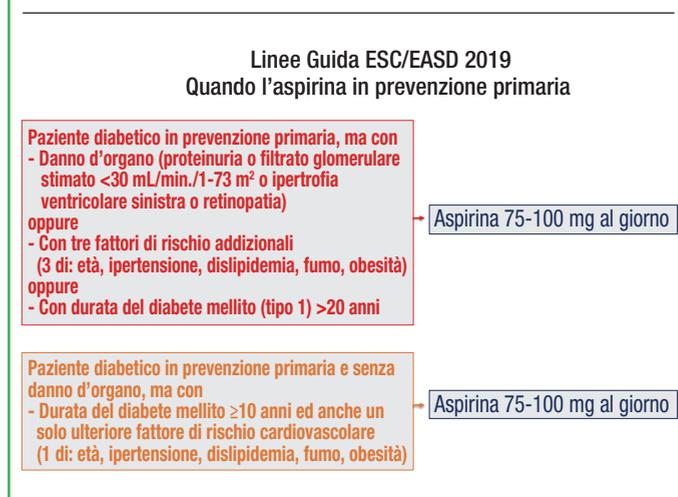
L'aspirina, come è noto, inibisce la ciclossigenasi 1 e l'aggregazione piastrinica dipendente dal trombossano A₂. In contrasto

con quanto osservabile per altre attività, come quella antipiretica oppure quella antalgica, l'attività antiaggregante compare anche per dosi molto modeste, come quelle comunemente usate in prevenzione cardiovascolare (10). Lo stesso può essere detto per la monosomministrazione quotidiana, ritenuta efficace nell'inibire l'aggregazione piastrinica nelle 24 ore (10). Nell'espone le proprie raccomandazioni in merito all'uso, pertanto, di aspirina (75-100 mg in monosomministrazione quotidiana) le Linee Guida affermano che il paziente con malattia cardiovascolare dovrebbe essere trattato indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito. Relativamente al paziente senza malattia cardiovascolare – con tutte le precisazioni che abbiamo fatto nel paragrafo precedente, vale a dire che non è solo l'evento coronarico o cerebrovascolare ad indicare nel paziente diabetico, sia di tipo 1 che di tipo 2, la presenza di un rischio alto oppure molto alto, bensì anche l'evidenza di fattori di rischio, danno d'organo e/o riduzione del filtrato glomerulare stimato (Fig. 1) – il paziente diabetico con rischio moderato non deve essere trattato, mentre può essere trattato quello con rischio cardiovascolare elevato oppure molto elevato, anche se in prevenzione primaria. Come postilla estremamente significativa, le Linee Guida suggeriscono anche come il paziente diabetico, in ragione di un accelerato turn-over piastrinico, potrebbe aver bisogno di due somministrazioni quotidiane (11). Questo, aggiungiamo noi, con la possibilità di raddoppiare, ma anche di non aumentare la dose quotidiana complessiva.

Le Linee Guida espongono in particolare su un recente studio, **l'Aspirin Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)**, nel quale 15.480 pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare hanno ricevuto aspirina 100 mg al giorno oppure placebo (12). **L'outcome composito primario (infarto miocardico non fatale, ictus cerebri non fatale di tipo non emorragico/attacco ischemico transitorio, oppure morte cardiovascolare non dovuta ad ictus emorragico confermato) è stato osservato in 658 pazienti (8,5%) in trattamento con aspirina ed in 743 (9,6%) in trattamento con placebo (rapporto di rischio=0,88, intervallo di confidenza al 95% 0,79–0,97, p=0,01).** I sanguinamenti maggiori, tuttavia, erano pari al 4,1% (n. 314) nel gruppo aspirina ed al 3,2% (n. 245) in quello placebo (rapporto di rischio=1,29, intervallo di confidenza al 95% 1,09–1,52, p=0,003). Ciò sembra spingere verso la prudenza nei confronti della prescrizione dell'aspirina nel paziente diabetico in prevenzione primaria, ma a ben guardare i dati tabellari è facile rilevare come i sanguinamenti maggiori siano stati nel 41,3% dei casi a carico dell'apparato gastrointestinale, con il 62,3% dei suddetti casi localizzati a livello superiore (per buona sostanza:

stomaco e duodeno). Gli eventi emorragici fatali, invece, erano pochi ed osservabili equanimente in entrambi i gruppi [n. 19 pazienti (0,2%) nel gruppo aspirina e n=16 pazienti (0,2%) in quello placebo] come pure quelli intracranici [n=25 pazienti (0,3%) nel gruppo aspirina e n= 26 pazienti (0,3%) in quello placebo]. Anche la severità dell'ictus cerebri non era influenzata dal trattamento, con 4 ictus disabilitanti nel gruppo aspirina e 4 ictus disabilitanti nel gruppo placebo. **Pertanto, a ben guardare il paziente diabetico in prevenzione primaria reclutato nell'ASCEND ha riportato un beneficio complessivo pari ad una riduzione del 12% dell'outcome composito primario, a fronte di un incremento non dei sanguinamenti maggiori tout court, bensì sostanzialmente soltanto dei sanguinamenti gastrointestinali superiori di tipo non fatale** (12). Di ulteriore interesse, il rischio emorragico non sembrava essere influenzato dal genere, mentre era pressoché assente nel paziente diabetico <60 anni (rapporto di rischio aspirina versus no-aspirina=1,07, intervallo di confidenza al 95% 0,79–1,45) ed in quello con durata di malattia ≥9 anni (rapporto di rischio=1,06, intervallo di confidenza al 95% 0,83–1,36). Pertanto, anche in prevenzione primaria l'uso dell'aspirina sembra prevedere attenzione ed oculatezza nei confronti dei sanguinamenti gastrici nel paziente dopo la sesta decade di vita e con diabete di insorgenza ben inferiore alla decade. In linea con questa attenzione, in una recente meta-analisi (13) è stato mostrato come l'uso di inibitori della pompa protonica (o, comunque, di cosiddetti gastroprotettori) possa ridurre in modo sostanziale il rischio di sanguinamento gastrointestinale indotto da antinfiammatori non steroidei ed aspirina. Purtroppo, nello studio ASCEND appena 1.073 pazienti (13,9%) nel gruppo aspirina e 1.181 pazienti (15,3%) in quello placebo ricevevano un inibitore della pompa protonica fin dall'inizio, quindi questi erano sostanzialmente ben protetti dal rischio cardiovascolare ma esposti a sanguinamenti gastrointestinali. Pur salendo questi numeri/percentuali al termine del follow-up fino a 1.370 (24,2%) e 1.392 (25,0%), rispettivamente, appare evidente come anche in uno studio clinico controllato non ci sia la massima attenzione nei confronti dei trattamenti non oggetto specifico dello studio stesso. In aggiunta a questo, va anche rilevato come la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici reclutati nell'ASCEND (14) mostri un rischio di manifestare morte vascolare, infarto miocardico non fatale oppure ictus cerebri non fatale a dieci anni che appare confinato in un'area grigia, non superando sostanzialmente lo scoglio del 10% del rischio a 10 anni. Il paziente diabetico ASCEND, in altre parole, non è certo un paziente caratterizzato mediamente da un rischio molto elevato.

Figura 4. La prescrizione di aspirina 75-100 mg al giorno può essere presa in considerazione in prevenzione primaria nel paziente diabetico di tipo 1 e 2 che, senza aver mai manifestato eventi cardiovascolari, presenti un rischio elevato (rosso) oppure molto elevato (arancione) (da: Kisling LA 2019, Linee Guida ESC/EASD; mod.).



Conclusioni

Le Linee Guida ESC/EASD (4), molto correttamente, si soffermano – per quanto attiene il paziente diabetico in prevenzione primaria – sostanzialmente su dati meta-analitici e sullo studio ASCEND caratterizzato da pazienti a rischio molto moderato. Tuttavia, come abbiamo commentato, nella vita reale il rischio cardiovascolare del paziente diabetico in prevenzione primaria – anche nel nostro paese – è ben superiore a quello dei pazienti mediamente reclutati nell'ASCEND. Nella stessa vita reale, la prescrizione di gastroprotettori, particolarmente di inibitori della pompa protonica, minimizza o annulla il rischio di manifestare sanguinamenti gastroduodenali nel paziente diabetico in trattamento con aspirina. Di più, le Linee Guida ESC/EASD non possono prendere in considerazione alcuni benefici preventivi che l'aspirina a basso dosaggio svolge nel medio-lungo periodo sulla cancerogenesi soprattutto a livello coloretale (15). Pertanto, le raccomandazioni delle Linee Guida ESC/EASD (4) sono molto sagge e, anche nel paziente diabetico, indicano come l'uso dell'aspirina a basso dosaggio in prevenzione primaria vada individualizzato sulla scorta del rischio cardiovascolare individuale (Fig. 4) (16). I dati recenti e meno recenti della letteratura e, perché no, la pratica clinica quotidiana suggeriscono però fortemen-

te che anche altri aspetti, non ultimo la stratificazione del rischio emorragico a livello gastroduodenale, siano importanti al fine di prendere in considerazione la prescrizione di aspirina a basso dosaggio. In linea con quanto scritto nelle Linee Guida (4), anzi, tali aspetti sembrano poter indurre alla più diffusa prescrizione di un inibitore della pompa protonica che, come abbiamo scritto, fortemente riduce, se non annulla, il rischio di manifestare eventi emorragici gastrointestinali aspirina-correlati. Ciò, per altro, sia nel diabetico che nel non diabetico, indipendentemente dall'età del paziente (17). Naturalmente anche l'uso degli inibitori della pompa protonica va certamente incoraggiato quando appropriato, ma alla luce delle possibili implicazioni di natura infettiva legate all'abbat-

timento del "filtro acido" a livello dello stomaco, non quando indiscriminato (18).

In sintesi, pertanto, il paziente diabetico è – nella vita di tutti i giorni – un paziente esposto ad un carico/rischio di malattia vascolare assai consistente. La prescrizione di aspirina a basso dosaggio in prevenzione primaria, soprattutto se la durata di malattia non è bassa ed il controllo metabolico/pressorio non è perfettamente soddisfacente, dovrebbe più che potrebbe essere presa in considerazione. Questo anche in vista dei benefici non direttamente cardiovascolari che emergono da diversi studi, nonché dalla possibilità di minimizzare il rischio emorragico con inibitori della pompa protonica o gastroprotettori.

Bibliografia

1. Kisling LA, Das JM. Prevention Strategies. StatPearls Publishing; 2019 Jan 31.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(12):2284-2309.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
5. Baviera M, Avanzini F, Marzona I et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(1):54-62.
6. Pellegrini E, Maurantonio M, Giannico IM et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(11):885-892.
7. Wilson WF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using riskfactor categories. *Circulation* 1998;97:1837e47.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease. Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
9. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segna R et al. Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto Cuore individual score. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40:393e9.
10. Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009;7 (Suppl 1):258-261.
11. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10 (7):1220-1230.
12. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-1539.
13. Scally B, Emberson JR, Spata E et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):231-241.
14. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary cardiovascular prevention: is there a need for risk stratification? *Eur Heart J* 2019;40(34):2922-2923.
15. Thun MJ et al. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:259-267.
16. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3):319-327.
17. Desideri G, Ferri C. Aspirin for primary prevention in elderly hypertensive patients: to treat or not to treat? *J Hypertens* 2019;37(6):1154-1156.
18. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al.; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157(3):682-691.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: **principio attivo:** acido acetilsalicilico 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA - Compresse gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche

1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- dopo infarto del miocardio
- dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
- in pazienti con angina pectoris instabile
- in pazienti con angina pectoris stabile cronica.

2) Prevenzione della riuclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio*

* *In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).*

4.2 Posologia e modo di somministrazione - Adulti Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione. La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg. E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino. Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza esplicita prescrizione del medico. **Popolazione pediatrica** Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. - Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito), - anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei, - ulcera gastroduodenale, - diatesi emorragica, - grave insufficienza renale, - grave insufficienza epatica, - grave insufficienza cardiaca, - trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5), - ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - *L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi:* - ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie, - anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastrointestinali, - trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5), - nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta, - nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute, compromissione della funzionalità epatica, - alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). - L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità. - A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). - A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. - I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. - Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e anti-infiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate: Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):** Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4). Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione. **Anticoagulanti, trombolitici / altri agenti antiplastrici:** Aumento del rischio di sanguinamento. **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi:** Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:** Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. **Ciclosporina e altri immunodepressivi:** aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani. **Digossina:** Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. **Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:** Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. **Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. **Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison:** Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. **Inibitori dell'Enzima di Conversionem dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. **Altri anti-ipertensivi (beta bloccanti):** diminuzione dell'azione anti-ipertensiva dovuta all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. **Acido valproico:** Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. **Fenitoina:** aumento dell'effetto della fenitoina. **Uricosurici come benzbromarone, probenecid:** Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). **Alcool** Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - **Gravidanza** L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionico/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primo quarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); - disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idrarnios; la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati - Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. **Patologie del sistema emolinfopatico:** Ippotrombinemia (a dosi elevate), anemia. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. **Patologie del sistema nervoso:** A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. **Patologie gastrointestinali:** emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. **Patologie del tratto gastrointestinale superiore:** esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. **Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:** ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino

(colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. **Patologie epatobiliari:** Epatotossicità. Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema. Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme. **Patologie renali e urinarie:** Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** Ritardo del parto. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	Risultati delle indagini biochimiche e strumentali	Misure terapeutiche
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperpnea		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es: prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AC06.

Meccanismo d'azione

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (COX-1). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di resintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E2 della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Efficacia clinica

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e anti-infiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza,

per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC): 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010).

Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglia-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95%IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012).

L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la Cmax dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato. La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione:** Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraverso la placenta (vedere paragrafo 4.6). **Metabolismo/Biotrasformazione:** L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. **Eliminazione:** La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia in-vivo che in-vitro; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti - **eccipienti:** polvere di cellulosa, amido di mais.

rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato.

6.2 Incompatibilità - Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 30 compresse da 100 mg - 4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 60 compresse da 100 mg - 6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 90 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 25/11/1995. Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

- Determinazione AIFA del 01/2020

PREZZO AL PUBBLICO

Cardioaspirin 100 mg - 30 compresse gastroresistenti 100 mg Classe A - Euro 2,35

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile

L'informativa relativa al trattamento dei dati personali è continuamente aggiornata.
In qualsiasi momento è possibile visionare l'ultima versione al link http://webapp.italy.intranet.cnb/PH/Informativa_Privacy_PH.pdf
oppure chiedendone copia all'informatore scientifico di riferimento.