

IL RUOLO DELL'ASPIRINA NELLE STRATEGIE DI PREVENZIONE NEL CONTINUUM CARDIOVASCOLARE

Massimo Volpe, M.D., FESC, FAHA

Professore Emerito di Cardiologia, Università di Roma Sapienza

Responsabile Area Prevenzione Cardiovascolare e Ipertensione Arteriosa dell'IRCCS San Raffaele Roma

Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

massimo.volpe@sanraffaele.it

Lo sviluppo della malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) nel corso della vita riflette un percorso biologico di adattamento del sistema cardiovascolare che è associato a manifestazioni patologiche e ad eventi cardiovascolari e che è conseguente all'esposizione prolungata a fattori di rischio geneticamente determinati o causati da stili di vita incongrui per la salute dei vasi e del cuore.

Il "Cardiovascular Continuum", così come rappresentato nella Figura 1 (generata con un'interazione attiva con un sistema di AI – ChatGPT), riflette un modello biologico realistico della progressione naturale della malattia cardiovascolare, dai fattori di rischio fino agli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) ed alla morte cardiovascolare.

In questa ottica, una suddivisione manichea e sostanzialmente arbitraria in interventi in "prevenzione primaria" o in "prevenzione secondaria" (cioè prima o dopo che si sia verificato un evento clinico documentato) per modificare il corso naturale della malattia, sebbene molto utile da un punto di vista di classificazione nosologica e di verifica dell'efficacia di un intervento nelle varie fasi dell'ASCVD, risulta artificiosa da un punto di vista biologico, soprattutto alla luce del fatto che nell'ambito del "continuum" le varie fasi successive spesso si sovrappongono o sono indistinguibili.

In particolare, come mostrato nella Figura 1, la fase 1 di prevenzione primaria, caratterizzata dalla presenza e identificazione di uno o più fattori di rischio, è spesso anche contrassegnata dalla presenza di aterosclerosi o malattia cardiovascolare subclinica, come evidente negli stadi 2 e 3 del continuum cardiovascolare.

Nell'ambito degli interventi terapeutici che si possono mettere in atto per prevenire, ritardare o mitigare lo sviluppo dell'ASCVD conclamata nel corso del "continuum cardiovascolare", accanto agli interventi principali per migliorare gli stili di vita (alimentazione corretta, promozione dell'attività fisica, astensione dal fumo), oggi disponiamo di diversi trattamenti

farmacologici (ipocolesterolemizzanti, antipertensivi, antidiabetici, aspirina a basso dosaggio) che possono essere adottati in un contesto di “prevenzione primaria intensificata”, al fine di contrastare efficacemente la progressione della malattia e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori.

Per quanto riguarda le importanti ricadute cliniche delle terapie antiaggreganti piastriniche e antitrombotiche nel “journey” del “continuum” dell’ASCVD, il farmaco che si caratterizza come quello con le più vaste e consolidate esperienze è rappresentato dall’acido acetilsalicilico – aspirina (ASA).

Il meccanismo d’azione dell’acido acetilsalicilico è strettamente collegato alla modulazione di diversi “pathways” coinvolti nel metabolismo cellulare delle piastrine attraverso l’acetilazione di proteine che svolgono un ruolo fondamentale nei processi infiammatori, emostatici, trombotici ed anche nella proliferazione cellulare. L’attività antiaggregante piastrinica dell’ASA a basso dosaggio (75-100mg) è collegata alla sua capacità di inibire in modo irreversibile la cicloossigenasi-1 (Cox-1) delle piastrine (Figura 2). Infatti, l’aspirina a basso dosaggio è in grado di produrre l’acetilazione in modo covalente di un residuo serinico della Cox-1 nelle piastrine, inibendo la conversione dell’acido arachidonico in prostaglandina-H₂, precursore del trombossano A₂ (TXA₂), potente promotore dell’aggregazione piastrinica e agente vasocostrittore. L’inibizione del TXA₂ determina inoltre riduzione dell’attivazione e reclutamento delle piastrine e conseguentemente inibisce la formazione del trombo.

L’ASA a basso dosaggio (Figura 3) determina un effetto prevalente sulle piastrine prima del passaggio epatico, riduce il TXA₂ e favorisce la produzione endoteliale di prostaglandine antiaggreganti come la PGI₂ (prostaciclina). L’effetto antiaggregante sulle piastrine determina inibizione permanente e irreversibile della sintesi di Cox-1 e dura per tutto il ciclo vitale della piastrina (7-10 giorni).

Il ruolo dei trattamenti basati sull’impiego dell’aspirina come antiaggregante piastrinico nel segmento della cosiddetta “prevenzione primaria” è stato lungamente dibattuto soprattutto in relazione a risultati ottenuti in studi in cui peraltro, la presenza di alterazioni cardiovascolari indicative di aterosclerosi subclinica o di ASCVD subclinica (asintomatica) non sono stati presi in considerazione limitando in tal modo una più completa e fondamentale stratificazione del rischio cardiovascolare dei singoli pazienti. Di conseguenza, mentre gli studi di “prevenzione secondaria” che hanno confrontato il trattamento con ASA con gruppi di controllo hanno inequivocabilmente dimostrato che il beneficio conseguito

attraverso la riduzione assoluta dei MACE e della mortalità (circa il 20% negli oltre 17.000 pazienti dell'ISIS-2) (Figura 4) eccede largamente il rischio assoluto di sanguinamento, che comunque deve essere sempre considerato per qualsivoglia terapia antiplastrinica, negli studi in prevenzione primaria, ove sia i MACE che i sanguinamenti sono di gran lunga meno frequenti, il beneficio netto esplorabile dell'aspirina è molto più piccolo. Di conseguenza, la disputa principale sull'impiego di aspirina in prevenzione primaria si è articolata fra coloro che ritengono che il beneficio netto sia troppo esiguo per raccomandare un impiego estensivo, altri che invece ritengono anche un beneficio più limitato sia importante perché il rischio di un evento vascolare trombotico eccede dal punto di vista clinico il potenziale danno associato a manifestazioni emorragiche, soprattutto minori e persino largamente prevenibili attraverso l'impiego combinato di inibitori di pompa protonica in terapia (Figura 5).

Anche se il beneficio negli studi in prevenzione primaria, sia alcune metanalisi tra cui quella condotta dall'Antithrombotic Trialists Collaboration del 2009, sia i più recenti trials condotti in soggetti anziani (ASPREE), in soggetti con profilo di rischio elevato (ARRIVE), o in diabetici senza ASCVD (ASCEND), non hanno contribuito a risolvere queste incertezze dando luogo a risultati, peraltro, non omogenei e persino divergenti. Va precisato che purtroppo in nessuno di questi studi è stata ricercata e valutata la presenza di aterosclerosi subclinica o di malattia cardiovascolare subclinica. Inoltre, questi studi condotti per verificare l'efficacia e sicurezza di ASA in contesti di presumibile prevenzione primaria, presentavano numerose altre importanti limitazioni che sono parzialmente presentate nella Tabella 1. Inoltre, le condizioni concomitanti e il danno d'organo subclinico che connotano gli stadi 2 e 3 della prevenzione primaria sono non soltanto di grande importanza per ottimizzare le terapie di prevenzione, soprattutto quella antiaggregante piastrinica con ASA, ma sono estremamente frequenti nella popolazione che si sottopone a screening diagnostico cardiovascolare.

Nella pratica clinica, la presenza di lesioni aterosclerotiche subcliniche (Figura 6), soprattutto al livello del circolo coronarico o carotideo possono essere oggi rilevate rispettivamente mediante TC cuore ed ecodoppler dei tronchi sopraortici, due tecniche diagnostiche divenute routinarie e non invasive, e questa valutazione può orientare verso la scelta terapeutica della terapia antiaggregante piastrinica, in particolare dell'aspirina, per ridurre o prevenire il rischio di un evento vascolare di tipo trombotico. Inoltre, in un documento di Consenso Intersocietario italiano sul ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria promosso da SIPREC, che ha visto l'adesione delle principali società scientifiche italiane del settore

cardiovascolare, è stato sostenuto un approccio pragmatico, proponendo l'eventuale uso dell'aspirina in prevenzione primaria negli individui con un rischio stimato alto o molto alto, sulla falsariga di un documento del Working Group on Thrombosis della Società Europea di Cardiologia (ESC) (Figura 7, 8). Anche se questa rimane ancora oggi un'area controversa, in realtà, mancano ancora, e sarebbero auspicabili, studi specificamente disegnati e numericamente adeguati per esplorare gli eventuali vantaggi, in termini di beneficio clinico netto dell'aspirina in prevenzione primaria, sia nei soggetti con aterosclerosi subclinica, sia nei soggetti non diabetici con profilo di rischio elevato o molto elevato. Mentre i risultati degli studi ASPREE e ARRIVE, condotti rispettivamente in soggetti anziani "sani" e a rischio relativamente basso, e in pazienti con rischio cardiovascolare "moderato" non hanno mostrato vantaggi statisticamente significativi di ASA, lo studio ASCEND condotto in pazienti diabetici (e quindi con profilo di rischio più elevato) con un follow-up medio di 7,4 anni ha dimostrato una riduzione del 12% statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari gravi con ASA a basso dosaggio rispetto al placebo. In questo attuale contesto di conoscenze, e soprattutto in assenza di dati specificamente ottenuti nei soggetti collocabili negli stadi 2 e 3 della prevenzione primaria nel continuum cardiovascolare, molto spesso il medico si trova oggi nella condizione di dover fare scelte terapeutiche personalizzate basate su una più esaustiva valutazione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, come illustrato nella Figura 9.

La futura ricerca clinica in questo settore dovrebbe esplorare la validità di sistemi più accurati di stratificazione del rischio collegato alla ASCVD soprattutto nei soggetti apparentemente sani e comunque sempre nel contesto della cosiddetta prevenzione primaria. Da questo punto di vista l'inserimento nel calcolo del rischio del calcium score index (CAC score), o l'identificazione della presenza di placche di aterosclerotiche carotidiche subcliniche, o ancor più precisamente attraverso l'impiego delle tecniche di imaging più avanzate come la TC coronarica "photon counting", potrebbe contribuire a identificare sempre meglio i soggetti a maggior rischio nell'ambito di quelli clinicamente silenti. La identificazione di queste lesioni subcliniche dovrebbe incoraggiare strategie di prevenzione più complete che includano l'impiego di statine e aspirina a basso dosaggio. Un'altra area prospetticamente di grande interesse è legata al possibile impiego di ASA in pazienti con elevati livelli di lipoproteina(a). Sebbene la relazione tra livelli elevati di lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare sia ancora largamente basata su osservazioni di carattere epidemiologico e manchino ancora evidenze a

supporto di una relazione causale, le più recenti linee guida europee sul “management” delle dislipidemie suggeriscono un ruolo di “risk modifier” per la lipoproteina(a) il cui screening sistematico potrebbe contribuire ad individuare i soggetti a maggior rischio cardiovascolare ed a prospettare un approccio terapeutico intensificato che includa anche ASA.

Alla luce, infine, delle recenti evidenze accumulate che suggeriscono il ruolo protettivo di ASA nella prevenzione del cancro in relazione al ruolo patogenetico comune dell’infiammazione e delle piastrine nelle malattie cardiovascolari come nelle neoplasie, il rapporto beneficio/rischio dell’aspirina anche negli stadi del continuum cardiovascolare, oggi classificati in prevenzione primaria, in molti pazienti a rischio potrebbe conseguire vantaggi clinici addizionali e supportare una introduzione più precoce di ASA anche nel “setting” di prevenzione primaria. I numerosi grandi studi in corso in questo ambito potranno contribuire a chiarire quest’area di grande importanza e prospettiva della prevenzione.

Letteratura di riferimento

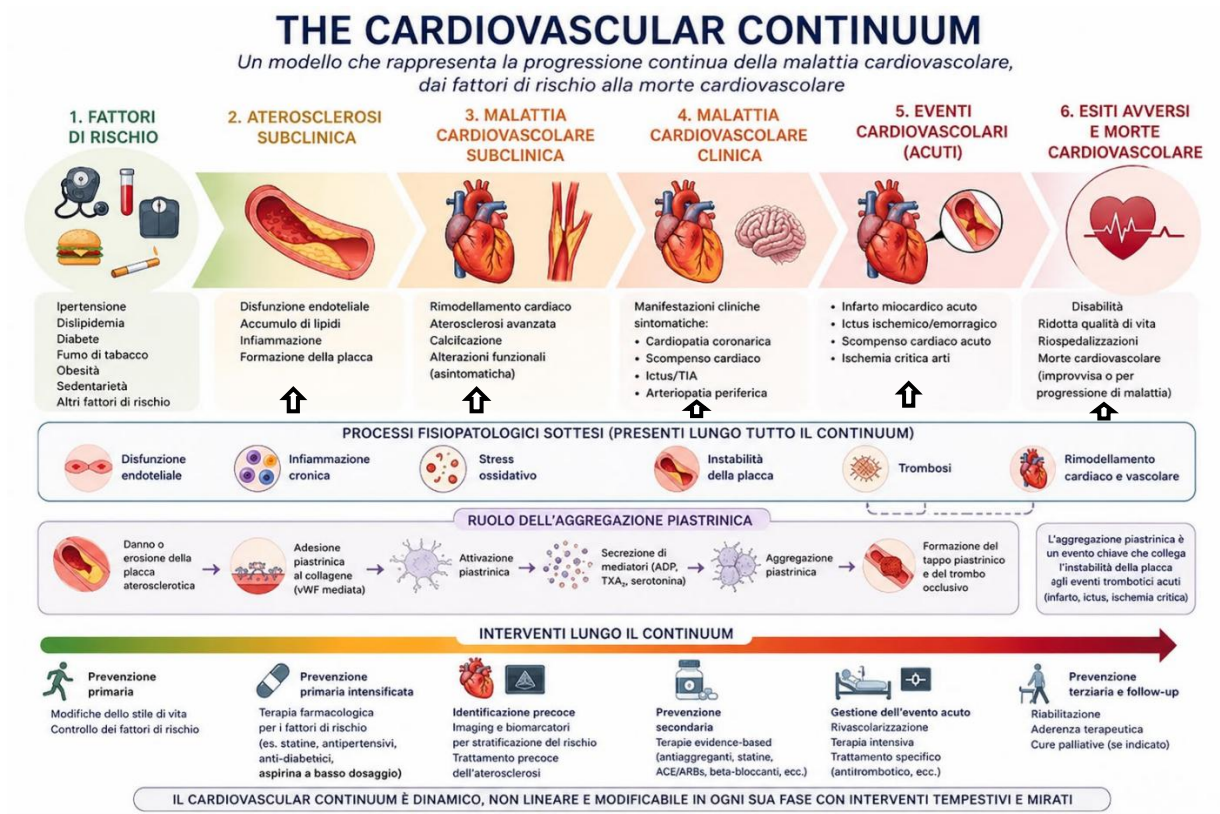
- Libby P. *Circulation* 2005;111:3481-8.
- Patrono C, et al. *Eur Heart. J.* 2022; 43:3194
- Patrignani P et al. *J. Clin. Invest.* 1982; 69:1366
- Antithrombotic Trialists Collaboration. *The Lancet* 2009; 373; 1849-60
- ISIS Collaborative Group. *The Lancet* 1988; 349-360
- Patrono C et al. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:2373-83
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Brit. Med. J.* 2002; 324:71-86
- Patrono C. et al. *Pharmacol Rev.* 2026 Jan;78(1):100109
- Volpe M et al. *G. Ital. Cardiol.* 2014; 15:442-451
- Volpe M et al. Documento Intersocietario Siprec 2018 (www.siprec.it)
- Baigent C. et al. *Eur Heart J.* 2025 Nov 7;46(42):4423-4425
- Patrono C. *Nature Rev. Cardiol.*, 2019; 16:675-86
- Gaziano, J. M. et al. *The Lancet* 2018; 392, 1036–1046
- ASCEND Study Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379, 1529–1539
- Volpe M. et al. *Clin. Cardiol.* 2018; 41:437-439
- Battistoni A, Volpe M et al. *Clin. Cardiol.* 2015; 38:387-394
- Halvorsen S. *J. Amer. Coll. Cardiol* 2014; Jul 22;64(3):319-27
- Baigent C. et al. *The Lancet* 2009;373:1849-60
- De Caterina R et al. *G Ital Cardiol* 2012; 13:494-502.
- McNeil JJ, et al. *N Engl J Med* 2018;**379**:1519–28.
- Loll PJ et al. *Nat Struct Biol* 1995; 2:637-643
- 2025 Focused Update of 2019 ESC/EAS Guidelines for Dyslipidaemias. *Eur. Heart J* 2025; 46:4359-4378
- Burn J et al. *The Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1855-1863
- Roychoudhuri R. et al. *Nature* 2013;498: 506-510
- Yang J. Et al. *Nature* 2025; 640:1052-1061
- Bruno A et al. *Pharmacol Res* 2022; 183:106
- Aimo A, et al. *European Heart Journal* 2019; 40, 2922–2923
- Raitakari O, et al. *Nature Reviews Cardiology* 2022; 19:543–554

Tabella 1

**PRINCIPALI LIMITI DEGLI STUDI CONDOTTI IN PREVENZIONE
PRIMARIA CON ASA**

- Durata limitata
- Pazienti con profilo di rischio troppo basso
- Insufficiente stratificazione del rischio cardiovascolare
- Assenza di informazioni sul danno d'organo cardiovascolare
- Assenza di valutazione del rapporto rischio aterotrombotico/rischio emorragico
- Scarso uso di PPI
- Sanguinamenti soprattutto gastrointestinali

Figura 1



Legenda: ↑ Stadi del Continuum cardiovascolare in cui può essere considerata o è più giustificata la terapia con aspirina

Figura 2.

L'acetilazione della ser529 prodotta dall'aspirina blocca in modo irreversibile il canale COX-1 in prossimità della tasca catalitica

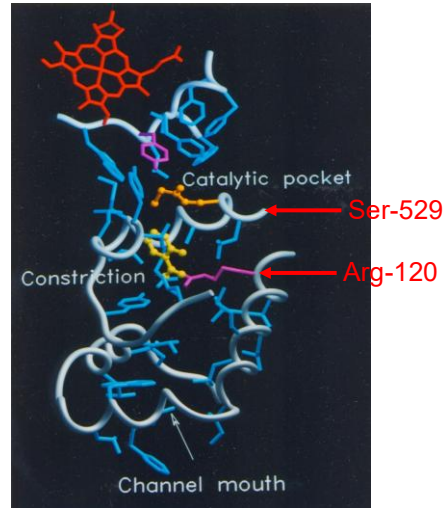
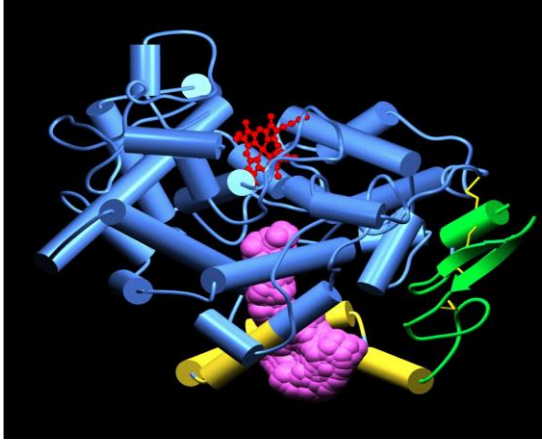
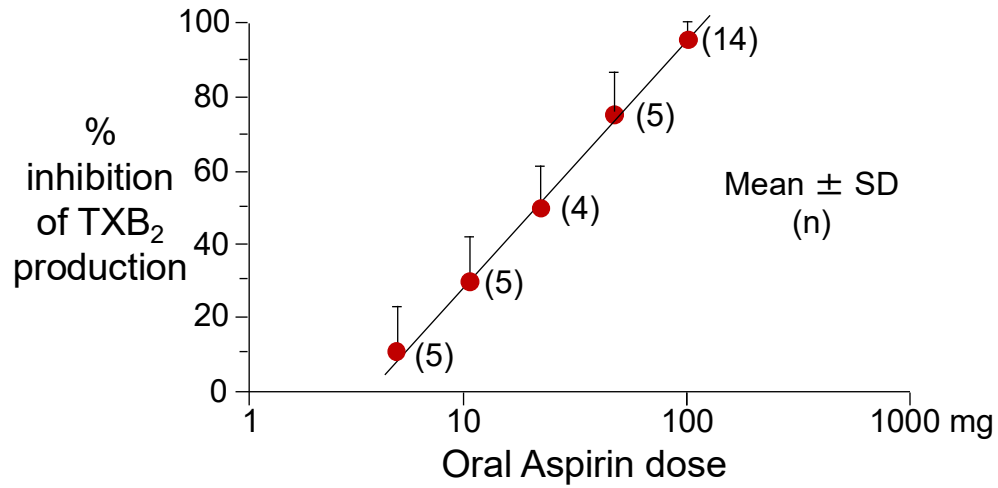


Figura 3.

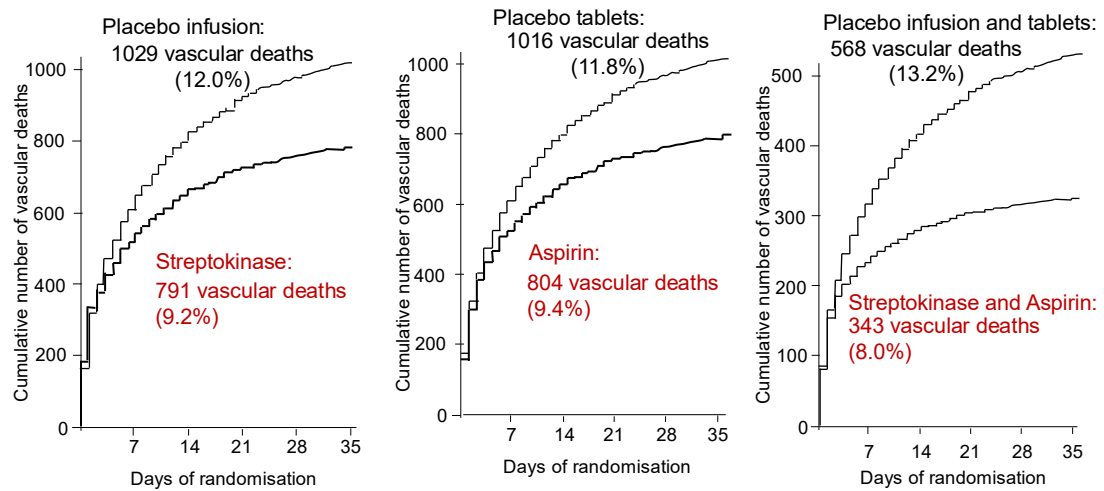
Inibizione dose-dipendente della produzione di trombossano piastrinico dopo dose singola di aspirina in soggetti normali



Patrignani, Filabozzi & Patrono, J Clin Invest 1982; 69:1366-72

Figura 4.

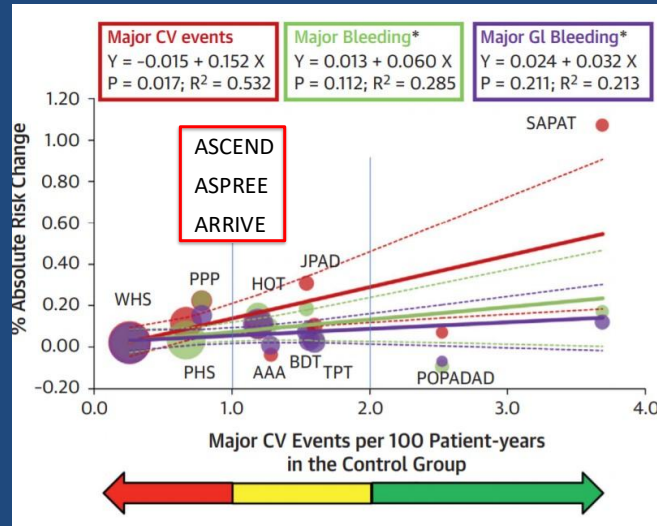
Risultati del trial ISIS-2: Effetti di aspirina, streptokinasi e loro combinazione in soggetti con infarto acuto del miocardio



ISIS-2 Collaborative Group, Lancet 1988; II:349-360

Figura 5

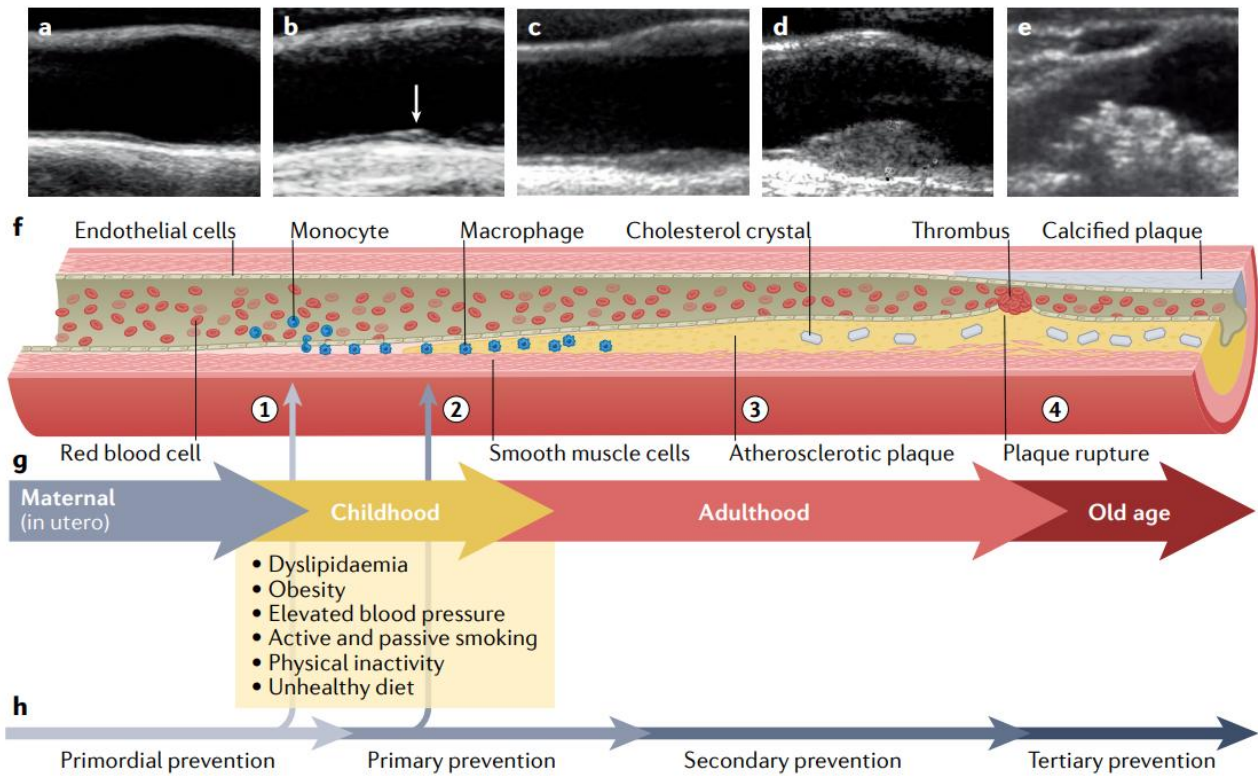
Relazione tra l'entità del beneficio antitrombotico vs. rischio emorragico e rischio cardiovascolare nei trials condotti con aspirina in prevenzione primaria



Aimo A, et al. European Heart Journal 2019; 40, 2922–2923

Figura 6

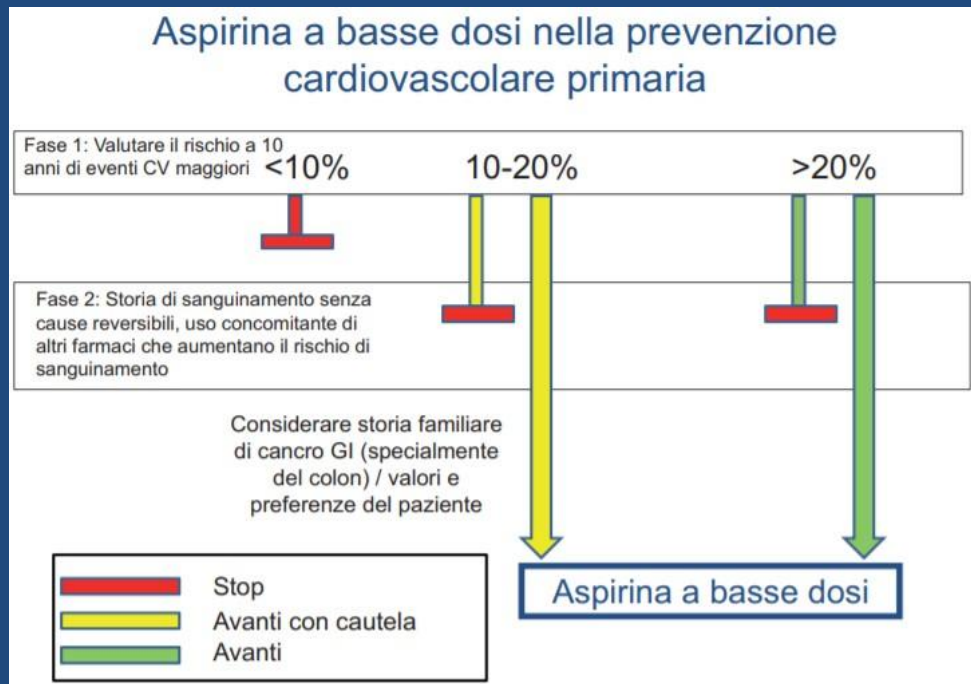
L'aterosclerosi: una malattia a carattere progressivo ed evolutivo



Raitakari O, et al. Nature Reviews Cardiology volume 19, pages543–554 (2022).

Figura 7.

Un algoritmo pratico per l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria



2014 ESC Working Group on Thrombosis
Volpe M, Desideri G. GIC 2018

Figura 8

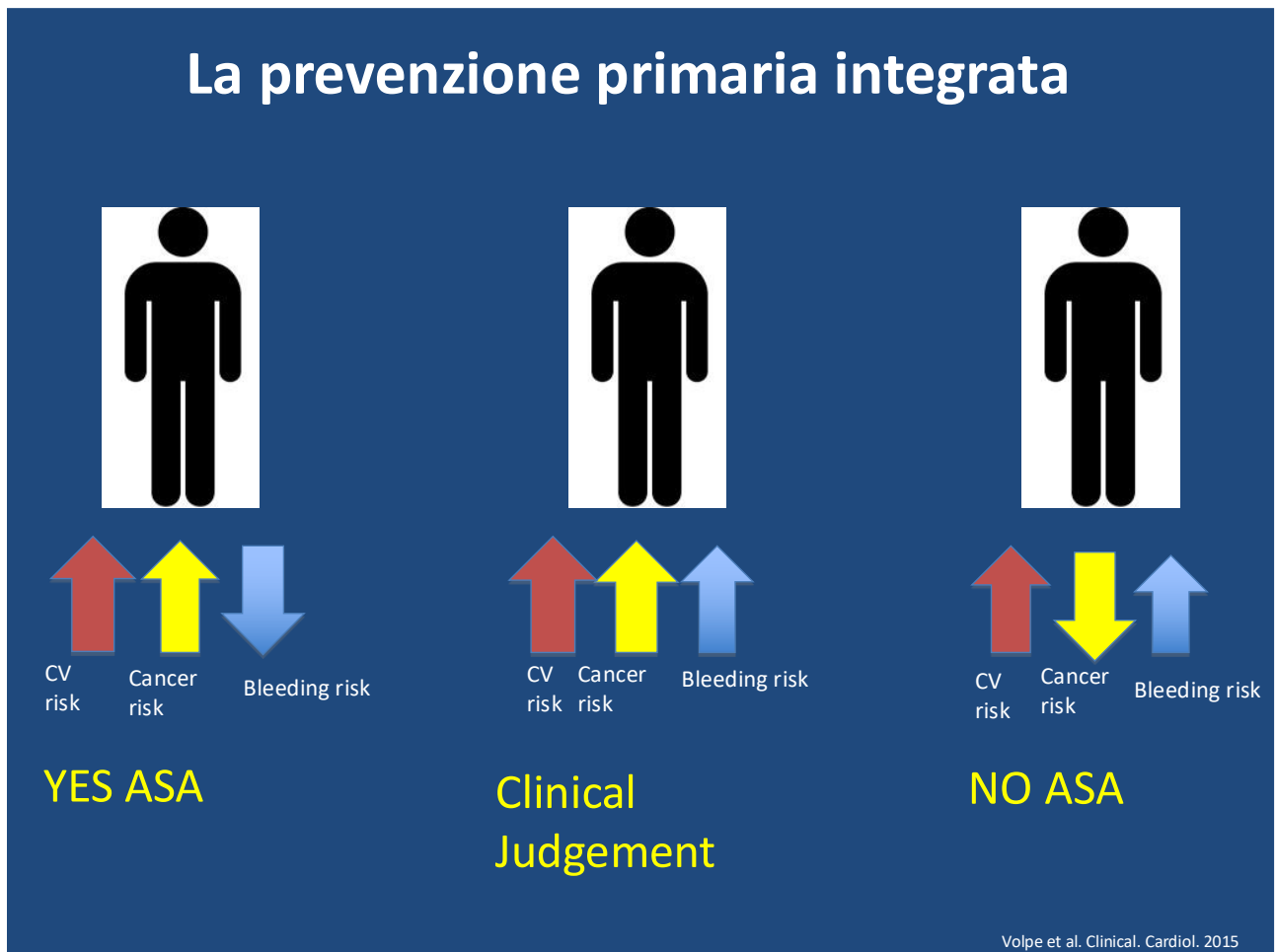


Figura 9

Impiego dell'aspirina nel continuum cardiovascolare.

