

L'ACIDO ACETILSALICILICO IN PREVENZIONE PRIMARIA. A CHI?

L. Gatto, E. Romagnoli, F. Prati

Cardiologia d'Urgenza,
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma.
Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione Onlus, Roma.

Abstract

Moltissimi trial clinici hanno riconosciuto il ruolo della trombosi nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute ed hanno ormai chiaramente dimostrato il beneficio della terapia antiaggregante nella prevenzione secondaria di nuovi eventi a fronte di un rischio di sanguinamento accettabile. L'indicazione all'uso di tale terapia rimane, invece, poco chiara in prevenzione primaria. Infatti nella popolazione di pazienti senza precedenti cardiovascolari, l'Acido AcetilSalicilico (ASA) – unico farmaco antitrombotico studiato in coorti sufficientemente numerose – determina una riduzione significativa nel rischio di un primo infarto miocardico, ma aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale e di ictus emorragico. Per tale ragione, sia le Linee Guida internazionali che le opinioni di esperti differiscono nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza nella stima di un preciso rapporto rischio-beneficio.

Negli ultimi anni, inoltre, è stato evidenziato un ruolo sempre più chiaro di tale farmaco nella prevenzione di alcune neoplasie di pertinenza soprattutto del tratto gastrointestinale e, in modo particolare, il carcinoma del colon-retto.

L'impiego dell'ASA in prevenzione primaria richiede pertanto lo sforzo di individualizzare la terapia sul singolo paziente, dopo averne attentamente valutato il rischio emorragico e la possibilità di sviluppare, in un follow-up a medio e lungo termine, eventi cardiovascolari e neoplasie.

Meccanismi d'azione e farmacocinetica

L'uso dell'ASA in campo medico risale ad oltre 3.500 anni fa, quando medici Assiri ed Egizi descrissero per primi gli effetti analgesici ed antinfiammatori dell'estratto delle foglie di salice (salicina). Soltanto nel 1971 sir John

Vane scopri che l'effetto antiaggregante era dovuto all'inattivazione irreversibile e non selettiva di entrambe le isoforme della ciclo-ossigenasi (COX). Alle dosi normalmente impiegate in prevenzione cardiovascolare, l'inibizione della COX-1 è prevalente ed ostacola la formazione di trombano A2, potente vasocostrittore e promotore dell'aggregazione piastrinica. Ma l'inibizione della COX-1 determina anche una riduzione della produzione di prostaglandine che può risultare in un danno della mucosa intestinale e contribuire ai noti effetti collaterali dell'ulcera e del sanguinamento gastrointestinale¹.

Evidenze più recenti hanno suggerito un meccanismo alternativo attraverso cui l'ASA esercita benefici aggiuntivi: l'attivazione dell'ossido nitrico-sintetasi. L'ossido nitrico, rilasciato dall'endotelio, esplica un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi vascolare inibendo l'aggregazione piastrinica, l'adesione dei neutrofili alle cellule endoteliali, l'espressione di molecole infiammatorie e, ad alte concentrazioni, la proliferazione delle cellule muscolari lisce².

In soggetti sani, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica si raggiunge con basse dosi ripetute e quotidiane di ASA (circa 30 mg/die), in considerazione della irreversibilità del legame alla COX. Tuttavia, alcune condizioni cliniche (la malattia coronarica, il diabete mellito, la sindrome metabolica, la trombocitemia essenziale) sono caratterizzate da una ridotta responsività delle piastrine al farmaco³.

ASA e prevenzione cardiovascolare primaria: luci ed ombre

Una corretta prevenzione cardiovascolare primaria si deve fondare sulla valutazione del rischio basale del paziente e quindi sull'adeguato bilanciamento tra la probabilità di eventi atero-trombotici e quella di effetti collaterali legati alla terapia. Per la stima del rischio cardiovascolare possono essere utilizzati degli score riconosciuti a livello internazionale, come ad esempio il "Framingham Risk score", che predice la possibilità di sviluppare a dieci anni un evento coronarico (infarto miocardico o morte cardiaca) e che classifica i soggetti come a basso (<10%), intermedio (tra il 10 ed 20%) ed alto (>20%) rischio. Al contrario, le carte del rischio SCORE, raccomandate dalla Società Europea di Cardiologia, stimano il rischio a dieci anni di eventi aterosclerotici fatali, distinguendo il rischio in basso (SCORE <1%), moderato (SCORE tra 1 e 5%), alto (SCORE tra il 5 ed il 10%) e molto alto (SCORE ≥10%)⁴.

La metanalisi dell'Anti-Thrombotic Trialist (ATT) Collaboration, pubblicata sul Lancet nel 2009 e condotta su circa 95.000 soggetti, ha concluso che l'impiego dell'ASA in prevenzione primaria in pazienti con rischio basso, intermedio o alto secondo Framingham si associava rispettivamente a 6, 19 e 31 infarti in meno ogni 1.000 soggetti trattati a 10 anni. Sembrava, inoltre, esserci un piccolo effetto sulla mortalità (con 0-6 morti in meno ogni 1000 soggetti trattati) indipendentemente dalla categoria di rischio, ma nessuna riduzione dell'ictus ischemico. Dall'altra parte però, il rischio di emorragia aumentava parallelamente a quello cardiovascolare, pertanto la riduzione del numero di infarti era quasi completamente controbilanciata dall'incremento dei sanguinamenti; inoltre se l'ASA veniva somministrato in associazione alle statine, l'effetto protettivo si perdeva quasi completamente⁵.

Tra il 2011 ed il 2012 sono state pubblicate altre quattro metanalisi⁶⁻⁹ che hanno incluso tre trial: JPAD¹⁰ (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes), POPADAD¹¹ (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) e AAA¹² (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) che si differenziavano dai precedenti per il fatto di aver incluso soggetti che, per quanto asintomatici, presentavano un profilo di rischio più elevato per la presenza di diabete mellito, vasculopatia periferica o entrambi. In queste metanalisi, la mortalità per tutte le cause, ma non quella cardiovascolare, era di poco ridotta senza raggiungere la significatività statistica.

Nei pazienti con vasculopatia periferica asintomatica, un'ampia revisione effettuata nel 2013 confermava che non si osservano differenze significative tra ASA e placebo nell'incidenza di infarto, ictus, mortalità totale e cardiovascolare¹³.

La sintesi più recente della letteratura si deve alla U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF)¹⁴, che nel 2016 ha aggiornato le proprie raccomandazioni eseguendo una revisione sistematica degli 11 trial randomizzati^{10-12, 15-22} che hanno testato l'ASA in prevenzione primaria, per un totale di 118.445 pazienti con un follow-up variabile da 3.6 a 10.1 anni (tab. I). In otto studi è stato somministrato l'ASA a dosi ≤ 100 mg/die^{10-12, 18-22}, mentre in quelli più datati sono state utilizzate dosi più alte (da 325 a 650 mg al giorno)¹⁵⁻¹⁷; tre studi hanno arruolato esclusivamente uomini^{15-16,18}, uno, il Women's Health Study (WHS) esclusivamente donne²¹; in generale, l'età dei partecipanti era compresa tra 55 e 70.5 anni, ma sono stati arruolati pazienti fino ad 85 anni. In questa revisione, l'ASA riduceva in maniera significativa l'infarto miocardico non fatale (22%), la mortalità cardiovascolare (6%) e la mortalità per tutte le cause (6%) ed in maniera non significativa l'ictus non fatale (5%). Negli otto trial che hanno impiegato dosi ≤ 100 mg/die (87.524 pazienti), l'ASA ha ridotto in maniera significativa l'infarto miocardico non fatale (17%), l'ictus non fatale (14%) e in modo non significativo la mortalità per tutte le cause (5%). Sicuramente, i trial clinici randomizzati e le conseguenti metanalisi hanno dimostrato un beneficio scarso o nullo sulla riduzione della mortalità cardiovascolare dell'ASA in prevenzione primaria, tuttavia, alcune considerazioni devono essere fatte a questo riguardo: il tasso assoluto di mortalità in questa popolazione è molto basso, pertanto potrebbero essere necessari follow-up ancora più lunghi per vedere i benefici di un farmaco in prevenzione primaria; la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari non fatali può essere di per sé un fattore che riduce il rischio di mortalità cardiovascolare in questi pazienti; l'impiego di altre categorie di farmaci in prevenzione primaria, come ad esempio le statine, e i progressi fatti sia in campo farmacologico che interventistico nel trattamento dell'infarto miocardico e dell'ictus che ne riducono la mortalità²³, potrebbero essere altri fattori che ne mascherano l'effetto.

L'età rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. Nonostante la metanalisi del 2009 abbia dimostrato un beneficio simile dell'ASA impiegato in prevenzione primaria nella popolazione al di sopra ed al di sotto dei 65 anni⁵, vari trial hanno tuttavia riportato alcune differenze. Soprattutto nelle donne, l'età rappresenta un punto chiave nella loro risposta cardiovascolare e nel loro rapporto rischio-beneficio in seguito al trattamento con ASA. Nelle 4.097 donne con età ≥ 65 anni arruolate nel WHS²¹ (donne totali arruolate 38.876) l'ASA ha chiaramente raggiunto l'endpoint primario, con una ri-

Tabella I - Riassunto degli undici maggiori trial clinici che hanno impiegato l'ASA in prevenzione primaria (mod. da Mora S., JAMA 2016).

TRIAL (Acronimo)	Dosaggi o Aspirina	N° di soggetti (Aspirina/controllo), Sesso, Età media (anni)	Rischio Relativo (95%), Aspirina/Controlli N° di eventi				Mortalità per tutte le cause
			Infarto miocardico non-fatale	Ictus non-fatale	Mortalità Cardiovascolare	Mortalità	
British Doctor's Study (BDS) ¹⁵	300-500 mg	3.429/1.710, M, 61	0.97 (0.67-1.41), 80/41	1.13 (0.72-1.77), 61/27	1.01 (0.74-1.37), 119/59	0.89 (0.74-1.08), 270/151	
Physicians' Health Study (PHS) ¹⁶	325 mg	11.037/11.034, M, 53	0.59 (0.47-0.74), 129/213	1.20 (0.91-1.59), 110/92	0.92 (0.66-1.28), 66/72	0.96 (0.80-1.14), 217/227	
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ¹⁷	650 mg	1.856/1.855, M/F, 50	0.83 (P<0.05), 524 (combined)	1.26 (0.89-1.80), 67/53	0.89 (0.76-1.04), 244/275	0.93 (0.79-1.09), 284/305	
Thrombosis Prevention Trial (TPT) ¹⁸	75 mg	1.268/1.272, M, 57	0.65 (0.45-0.92), 47/73	0.64 (0.34-1.20), 16/25	1.05 (0.69-1.61), 42/40	1.03 (0.80-1.32), 113/110	
Hypertension Optimal Treatment (HOT) ¹⁹	75 mg	9.399/9.391, M/F, 61	0.60 (0.45-0.81), 68/113	0.99 (0.78-1.24), 146/148	0.95 (0.75-1.20), 133/140	0.93 (0.79-1.09), 284/305	
Primary Prevention Project (PPP) ²⁰	100 mg	2.226/2.269, M/F, 64	0.69 (0.36-1.33), 15/22	0.84 (0.42-1.67), 15/18	0.56 (0.31-1.01), 17/31	0.81 (0.58-1.13), 62/78	
Women's Health Study (WHS) ²¹	100 mg	19.934/19.942, F, 54	1.01 (0.83-1.24), 184/181	0.81 (0.67-0.97), 198/244	0.95 (0.74-1.22), 120/126	0.95 (0.85-1.06), 609/642	
Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPAD) ¹¹	100 mg	638/638, M/F, 60	0.98 (0.69-1.40), 55/56	0.71 (0.45-1.12), 29/41	1.23 (0.80-1.89), 43/35	0.93 (0.72-1.21), 94/101	
Japanese Primary prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) ¹⁰	81-100 mg	1.262/1.277, M/F, 65	1.35 (0.57-3.19), 12/9	1.01 (0.60-1.72), 27/27	0.10 (0.01-0.79), 1/10	0.91 (0.57-1.43), 33/38	
Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) ¹²	100 mg	1.675/1.675, M/F, 62	0.91 (0.65-1.28), 62/68	0.97 (0.62-1.52), 37/38	1.17 (0.72-1.89), 43/35	0.95 (0.85-1.06), 609/642	
Japan Primary Prevention Project (JPPP) ²²	100 mg	7.220/7.244, M/F, 70	0.53 (0.31-0.91), 20/38	1.00 (0.77-1.31), 109/109	1.02 (0.71-1.47), 58/57	0.98 (0.84-1.15), 297/303	

duzione del 26% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico ed ictus); dall'altra parte, le donne con età compresa tra 45 e 65 anni, non hanno dimostrato nessuna protezione cardiovascolare, ma hanno sperimentato, invece, un incremento del rischio di sanguinamento gastro-intestinale. Dati non pubblicati suggeriscono che la riduzione del rischio relativo per le donne WHS con età compresa tra 70 e 79 anni è stata la stessa di quelle con età compresa tra 60 e 69 anni, con un rischio simile anche per quanto concerne il sanguinamento. L'età, inoltre, modifica il beneficio dell'ASA nella riduzione dell'infarto miocardico nel Physicians' Health Study¹⁶, dove l'ASA non riduce gli eventi cardiovascolari negli uomini più giovani di 50 anni, con invece una riduzione del rischio relativo del 42% nella fascia d'età compresa tra 50 e 59 anni, del 54% nella fascia d'età compresa tra 60 e 69 anni e del 51% nella fascia d'età compresa tra 70 ed 84 anni. Nel più recente trial JPAD¹⁰, l'ASA riduce in modo significativo (di circa un terzo) gli eventi cardiovascolari soltanto nella popolazione con età >65 anni. Le Linee Guida USPSTF del 2016 hanno concluso che le evidenze sono insufficienti per raccomandare l'assunzione di ASA in prevenzione primaria nei soggetti con età superiore ai 70 anni ed inferiore ai 50¹⁴.

Per quanto riguarda invece le differenze di genere, la metanalisi del 2009 aveva concluso che l'ASA è ugualmente efficace negli uomini e nelle donne⁵, tuttavia i singoli studi hanno riportato un impatto differente, dal momento che negli uomini riduce prevalentemente il rischio di infarto miocardico, mentre nelle donne il beneficio prevalente è sull'ictus ischemico. Non è chiaro se questo risultato sia dovuto alla differente farmacodinamica e farmacocinetica dell'ASA tra i due sessi o alla diversa incidenza di stroke ed infarto miocardico (dal momento che lo stroke ha un'incidenza più alta nelle donne più giovani e l'infarto in media si verifica nelle donne in una decade successiva rispetto agli uomini). Le raccomandazioni USPSTF non prevedono differenze tra i sessi nell'impiego dell'ASA in prevenzione primaria; tuttavia la raccomandazione più forte (di grado B) è per donne ed uomini di età compresa tra 50 e 59 anni con un rischio di eventi cardiovascolari >10%¹⁴.

Le correnti Linee Guida riflettono una certa incertezza sul dosaggio ottimale dell'ASA da somministrare in prevenzione primaria, anche se in molti trial è stata impiegata la dose di 100 mg/die. I dati disponibili supportano che un dosaggio compreso tra 75 e 162 mg/die è efficace come il dosaggio più alto nel prevenire gli eventi cardiovascolari, ma è associato ad un più basso rischio di sanguinamento. Le raccomandazioni USPSTF suggeriscono l'assunzione giornaliera di 81 mg di ASA (75 mg o 100 mg in paesi differenti dagli U.S.), sottolineando che le formulazioni tamponate o gastro-rivestite non migliorano la sicurezza del farmaco, dal momento che le ulcere ed i sanguinamenti gastro-intestinali sono determinati dall'effetto sistemico di riduzione della produzione di prostaglandine dovuta all'inibizione della COX-1¹⁴.

Il più comune evento avverso dell'ASA è senza dubbio il sanguinamento. La metanalisi dell'ATT Collaboration ha riportato che il trattamento con questo farmaco aumentava di circa il 50% il rischio di emorragia gastro-intestinale maggiore e di altri sanguinamenti extracranici (definiti come sanguinamenti richiedenti trasfusioni o fatali): praticamente, due eventi coronarici si prevenivano, ma al costo di un sanguinamento extracranico maggiore⁵. Recentemente è stato osservato che il rischio emorragico aumenta parallelamente con il ri-

schio ischemico: a 10 anni si verificherebbero 22 sanguinamenti in più ogni 1.000 soggetti trattati con ASA nella popolazione ad alto rischio, rispetto ad un eccesso di soli 4 eventi emorragici nella popolazione a basso rischio. Questo è verosimile considerando che molti fattori di rischio cardiovascolare, come ad esempio l'età, predispongono anche al sanguinamento. Una metanalisi di 16 trial clinici randomizzati (55.462 pazienti) ha mostrato che il trattamento con ASA si associava ad un aumento dell'ictus emorragico (rischio relativo 1.84; $p < 0.001$)²⁴. La revisione sistematica della USPSTF ha concluso che l'impiego dell'ASA in prevenzione cardiovascolare primaria era associato ad un aumento del rischio del 59% per sanguinamenti gastro-intestinali maggiori e di circa un terzo per lo stroke emorragico, indipendentemente dal dosaggio impiegato¹⁴.

In generale, la possibilità di un sanguinamento gastro-intestinale aumenta in presenza di alcuni fattori di rischio che includono: una storia di disordini del tratto gastro-intestinale superiore (dispepsia, ulcera peptica, infezione da *Helicobacter Pylori*, pregresso sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore), l'età superiore ai 60 anni (raddoppiamento del rischio per ogni decade), il sesso maschile (gli uomini hanno un rischio che è circa il doppio rispetto alle donne), i restanti fattori di rischio cardiovascolare, l'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (con un incremento del rischio da 2 a 4 volte) e di altre terapie gastro-lesive, l'eccesso di alcool, l'insufficienza renale o epatica²³.

Una metanalisi del 2015 che ha compreso trial randomizzati e studi osservazionali, ha concluso che l'impiego di farmaci Inibitori di Pompa Protonica (PPI) può ridurre del 50% il rischio di sanguinamento del tratto gastro-intestinale dovuto all'ASA, dal momento che l'inibizione della produzione di acido gastrico favorisce la guarigione delle ulcere e delle erosioni²⁵. L'uso routinario di PPI non è raccomandato in pazienti con un basso rischio di sanguinamento, ma può essere raccomandato in pazienti che presentano almeno 2 fattori di rischio o con storia di dispepsia o malattia da reflusso gastro-esofageo. Ci sono evidenze molto limitate riguardo il beneficio addizionale dall'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* nei pazienti con storia di ulcera peptica. È invece mandatorio un adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa per ridurre il rischio di ictus emorragico²³.

ASA e prevenzione delle neoplasie

Nel corso degli ultimi 10 anni, è stata proposta l'ipotesi di un effetto dell'ASA sulla prevenzione della mortalità per neoplasie. Questo concetto, derivato dapprima da casistiche di pazienti affetti da cancro del colon-retto, è stato successivamente confermato per altri adenocarcinomi. Ci sono infatti molteplici evidenze che suggeriscono un ruolo importante nella carcinogenesi della COX-2 e del fatto che l'ASA, già a basse dosi, è in grado di determinare in vitro l'apoptosi delle cellule tumorali ed in vivo di prevenire la trasformazione della mucosa gastro-intestinale normale in adenoma e la metastatizzazione a distanza²⁶.

La metanalisi di Rothwell et al., che ha considerato 8 trial clinici randomizzati di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, per un totale di 25.570 soggetti, ha dimostrato che tale trattamento è associato ad una riduzione

ne nella mortalità per cancro di circa il 20% e che in entrambi i sessi tale riduzione è tanto maggiore quanto più lungo è stato il tempo di assunzione del farmaco²⁷. Parallelamente alla riduzione della mortalità, tale terapia è associata ad una riduzione altrettanto importante dell'incidenza di nuove neoplasie, in modo particolare di quelle del colon-retto la cui incidenza a lungo termine risulta ridotta di almeno il 20%; nella revisione USPSTF la riduzione del rischio relativo raggiungeva addirittura il 40%. L'ASA si è dimostrato efficace nella prevenzione del cancro del colon-retto anche in individui con elevato rischio di sviluppare questo tipo di neoplasia (familiarità, sindrome di Lynch, storia personale di adenomi del colon-retto)¹⁴.

Cosa ci dicono le Linee Guida?

La tabella II riporta le principali raccomandazioni nazionali ed internazionali riguardo l'impiego dell'ASA in prevenzione primaria.

Tabella II - Riassunto delle Raccomandazioni delle principali Linee Guida riguardo l'impiego di basse dosi di ASA per la Prevenzione Primaria degli eventi cardiovascolari.

*Società Europea di Cardiologia (2016)*⁴

Non raccomandata (Classe III).

*US Preventive Services Task Force (2016)*¹⁴

Raccomandata in adulti con età tra 50-59 anni, con un rischio di eventi cardiovascolari $\geq 10\%$ a 10 anni, senza aumentato rischio di sanguinamento, con aspettativa di vita \geq a 10 anni ed in grado di assumere il farmaco per almeno 10 anni.

Decisione individualizzata in adulti con età tra 60-69 anni, con un rischio di eventi cardiovascolari del 10% a 10 anni, senza aumentato rischio di sanguinamento, con aspettativa di vita \geq a 10 anni ed in grado di assumere il farmaco per almeno 10 anni.

Non raccomandata per adulti con età < 50 anni e ≥ 70 anni.

*American Diabetes Association (2016)*²⁸

Raccomandata (al dosaggio tra 75 e 162 mg/die) in soggetti diabetici, senza aumentato rischio di sanguinamento e con un rischio di eventi cardiovascolari $> 10\%$ a 10 anni (inclusi donne ed uomini con età ≥ 50 anni con il diabete e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare).

Decisione individualizzata in pazienti diabetici, con età < 50 anni, con multipli fattori di rischio cardiovascolare ma con rischio di eventi a 10 anni compreso tra il 5 ed il 10%

Non raccomandata in paziente diabetici a basso rischio cardiovascolare (rischio di eventi a 10 anni $< 10\%$).

*American Heart Association (2011)*²⁹

Può essere utile in donne con età ≥ 65 anni, se la pressione arteriosa è ben controllata ed il possibile beneficio supera il possibile rischio.

Può essere ragionevole in donne con età < 65 anni per la prevenzione dell'ictus ischemico. Non raccomandata in donne con età < 65 anni per la prevenzione dell'infarto miocardico.

*Canadian Cardiovascular Society (2011)*³⁰

Considerarne l'impiego soltanto in particolari circostanze: pazienti ad alto rischio ischemico e basso rischio emorragico. Non raccomandato l'uso routinario.

*Documento di Consenso Intersocietario Italiano (2016)*³¹

Considerarne l'impiego in soggetti di entrambi i sessi ad un livello di rischio di eventi cardiovascolari maggiori $> 2/100$ soggetti-anno ed in assenza di un aumentato rischio di sanguinamento.

Conclusioni

L'indicazione per l'uso dell'ASA in prevenzione primaria continua ad essere un argomento dibattuto, con divergenze importanti tra le principali Linee Guida Internazionali e andrebbe individualizzata sul singolo paziente. Per rendere più facile tale compito è stata recentemente sviluppata un'applicazione di telefonia mobile (Aspirin-Guide decision support tool) che parte con il calcolo del rischio ischemico ed emorragico in base ad algoritmi diagnostici che fanno riferimento ai "number needed to treat and to harm" ricavati dalla letteratura; rifinisce poi il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni prendendo in considerazione età e sesso del paziente, ed infine fa riferimento al possibile beneficio sulla prevenzione delle neoplasie del colon-retto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vane JR*. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232-5
- 2) *O'Kane P, Xie L, Liu Z, et al*. Aspirin acetylates nitric oxide synthase type 3 in platelets thereby increasing its activity. *Cardiovasc Res* 2009; 83:123-30
- 3) *Patrono C*. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013; 34:3403-11
- 4) *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al*. 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 J Prev Cardiol* 2016; 23:NP1-NP96
- 5) *Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al*. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60
- 6) *Bartolucci AA, Tendera M, Howard G*. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107:1796-801
- 7) *Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J*. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124:621-9
- 8) *Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR*. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162:115-24.e2
- 9) *Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al*. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:209-16
- 10) *Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al*. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134-41
- 11) *Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al*. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease

- and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840
- 12) *Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al.* Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:841-8
 - 13) *Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S, et al.* Treatment strategies for patients with peripheral artery disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2013
 - 14) *Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP.* Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:804-13
 - 15) *Peto R, Gray R, Collins R, et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:313-316
 - 16) *Steering committee of the Physicians' Health Study research group.* Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135
 - 17) *ETDRS Investigators.* Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268:1292-1300
 - 18) Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351:233-241
 - 19) *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62
 - 20) *de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project.* Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:89-95
 - 21) *Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-1304
 - 22) *Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:2510-20
 - 23) *Mora S, Manson JE.* Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1195-204
 - 24) *He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ.* Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280:1930-5
 - 25) *Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD.* Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015; 69:1088-111
 - 26) *Patrignani P, Patrono C.* Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:967-76
 - 27) *Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31-41
 - 28) *American Diabetes Association.* Cardiovascular Disease and risk management. *Diabetes Care* 2016; 39:S60-S71
 - 29) *Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO et al.* AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic

- Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124:2458-73
- 30) *Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al.* The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol* 2011; 27:208-21
 - 31) *Volpe M, Abrignani MG, Borghi C et al.* Italian intersocietary consensus document on aspirin therapy in primary cardiovascular prevention. *G Ital Cardiol* 2014 Jul; 15:442-51