

Le dimensioni del problema

Le malattie cardiovascolari costituiscono la causa maggiore di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati; la loro incidenza è in rapida crescita anche nei paesi in via di sviluppo.

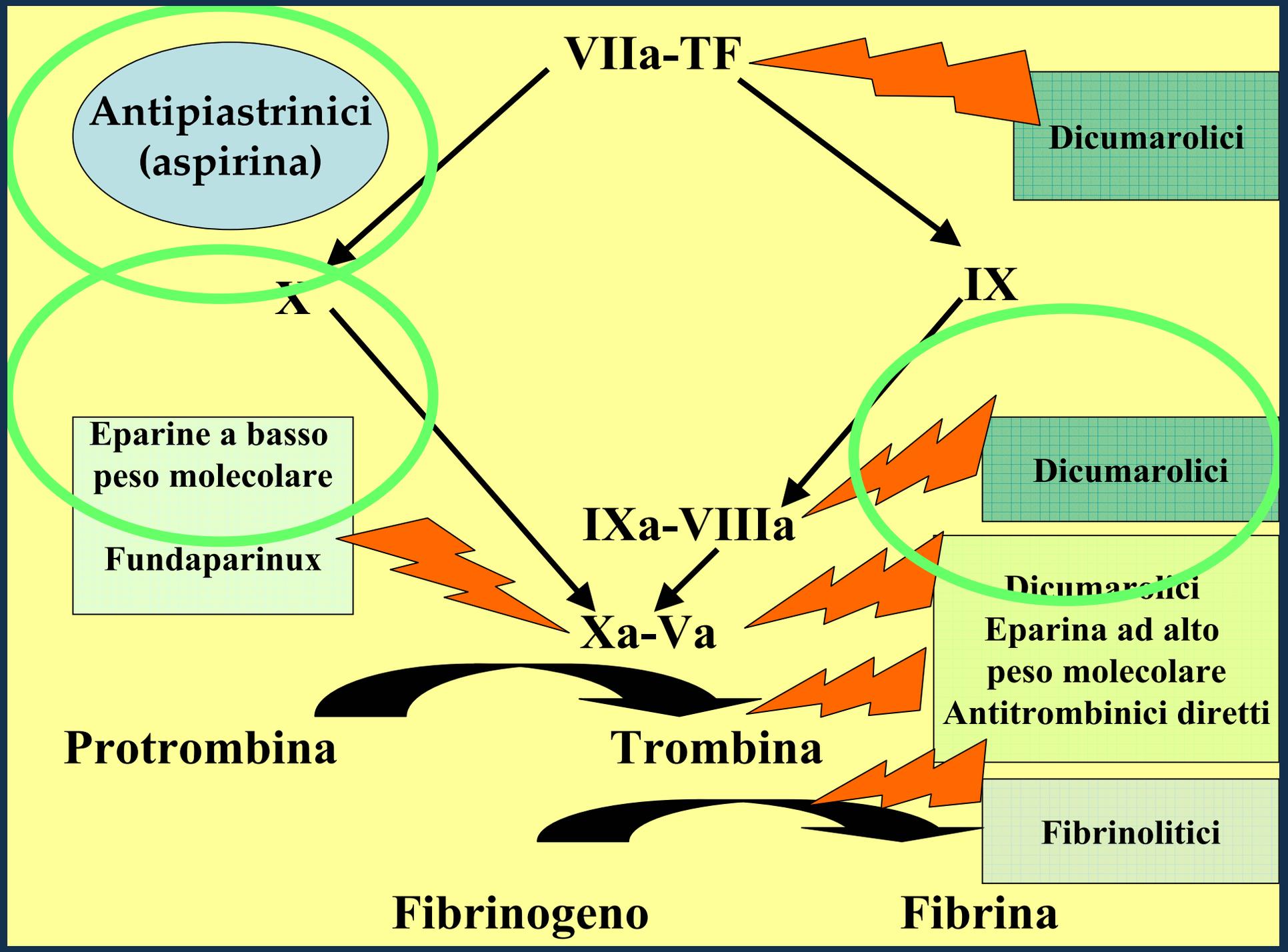
Dati e previsioni WHO

- ❑ **2002**: 16.7 milioni di morti in tutto il mondo (1/3 delle morti)
- ❑ **2020**: malattie cardiache e stroke diventeranno le cause maggiori di morte e disabilità; in proiezione > 20 million di fatalità per anno
- ❑ Ca. 40% in morti in USA ed Europa per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari
- ❑ Costi (USA): 403 MLD di dollari per 71 milioni di adulti affetti da una o più malattie cardiovascolari

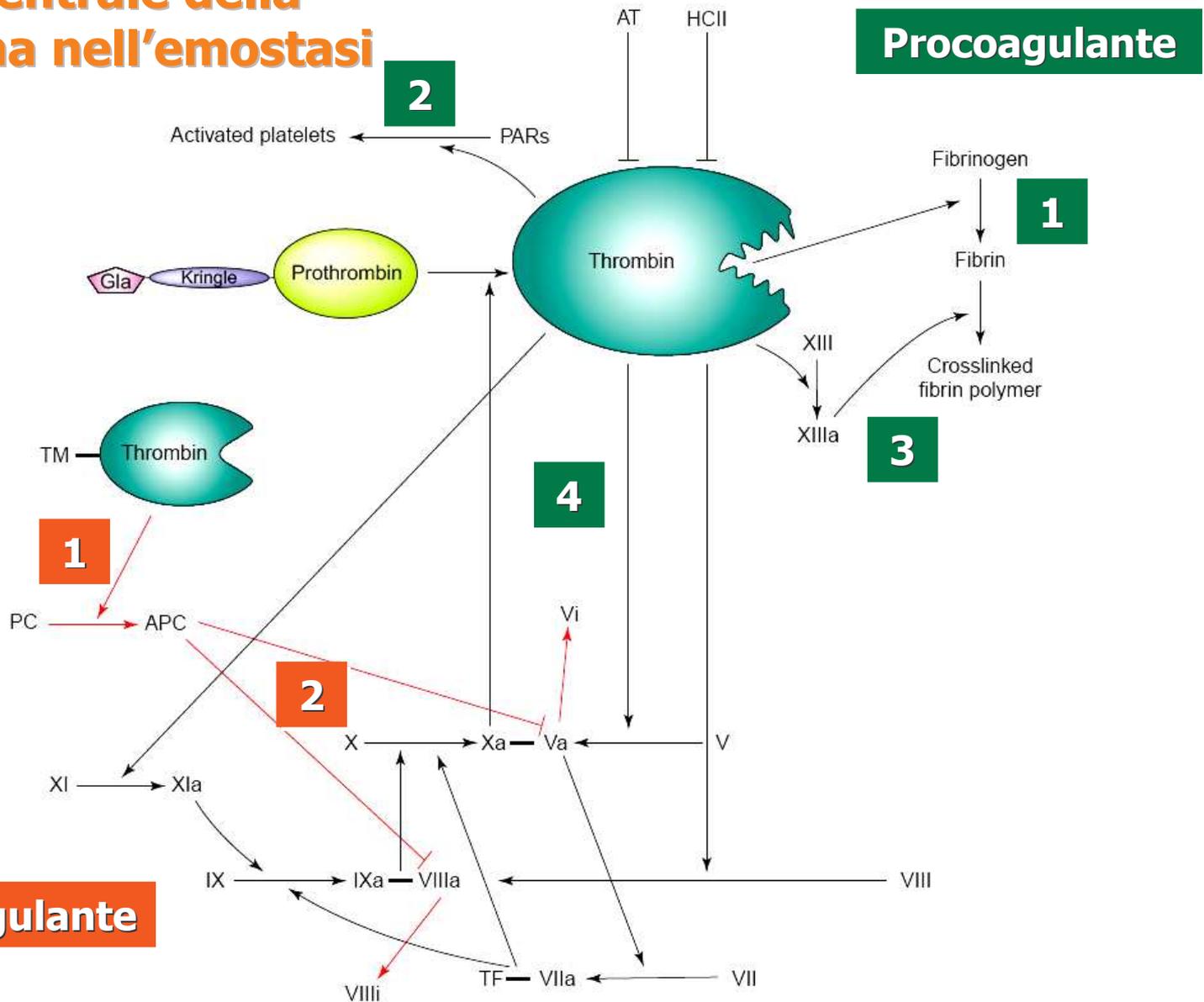
Atlas of Heart Disease and Stroke: WHO, Geneva, Switzerland, 2004

I principali agenti antitrombotici

Farmaco	Meccanismo d'azione	Status	Formul.
	Anticoagulanti: Inibitori indiretti della Trombina		
Warfarina	Antagonista Vitamina K	mercato	os
Eparin, Enoxaparina, Deltaparina, ecc.	Cofattori antitrombina	mercato	iv or sc
Rivaroxaban, apixaban, etc.	Inibitori FXa	trial clinici	os
	Anticoagulanti: inibitori diretti della trombina		
Lepirudin, bivaludrin, argatroban	Inibitori FIIa	mercato	os
Ximelagatran	Inibitore FIIa	ritirato	os
	Antiaggreganti piastrinici		
Aspirina	Inibizione COX-1 (In. biosintesiTXA ₂)	mercato	os
Abciximab, tirofiban	Antagonisti recettori GPIIb/IIIa	mercato	iv
Clopidrogrel, ticlopidina	Antagonisti recettore P2Y ₁₂ (ADP)	mercato	os
	Agenti Fibrinolitici		
Streptokinasi, alteplase, ecc.	Promuove attività plasmina	mercato	iv
Staphylokinasi	Promuove attività plasmina	R&D	iv



Ruolo centrale della trombina nell'emostasi



Anticoagulante

Procoagulante

Trombina

- Prodotto dell'idrolisi enzimatica (Xa, V, PL, Ca^{2+}) della protrombina between Arg274-Thr275 and Arg323-Ile324
- Proteasi a serina (32 kD)
- Forma approssimativamente sferica ($45 \times 45 \times 50 \text{ \AA}^3$)
- 2 Catene: A (36 aa) e B (259 aa) connesse da un ponte disolfuro (Cys1-Cys122)
- Sito attivo immerso in una cavità (canyon): loop-60
- Due esositi carichi positivamente: Esositi I and II

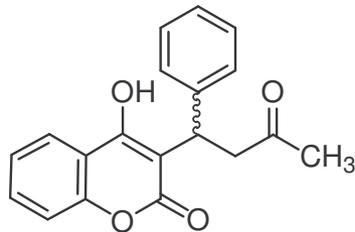
Farmaci	Meccanismo d'azione
Cumarinici	Producono fattori II, VII, IX e X disfunzionali, rendendo ipocoagulabile il sangue
Eparina (UH)	Esalta l'attività dell'ATIII, che si lega alla trombina formando un complesso ATIII-T inattivo in grado di inibire fXa e fIIa
Eparina a basso peso molecolare (LMWH)	Inibiscono prevalentemente il fXa (in minor misura fIIa)
Irudina e antitrombine sintetiche	Azione esclusiva sulla trombina
Aspirina	Inattiva la via di attivazione piastrinica dipendente dal TxA ₂ , per acetilazione irreversibile della ciclossigenasi
Ticlopidina, Clopidogrel	Inibisce l'attivazione delle piastrine, bloccando il recettore dell'ADP (P2Y ₁₂)
Dipiridamolo	Diminuisce l'attivazione piastrinica, incrementando la concentrazione di adenosina nel plasma, con aumento di cAMP, dotato di funzione inibente
Attivatore tissutale del Plasminogeno (tPA)	Agisce sul plasminogeno, attivando la fibrinolisi. Azione fibrinolitica anche dell'urochinasasi e streptochinasasi

DICUMAROLICI

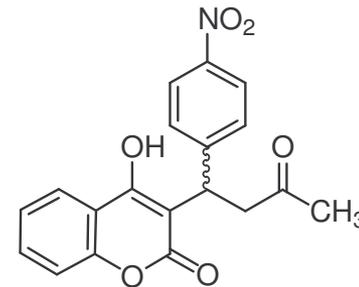
- ✓ La warfarina, composto dicumarolico, agisce inibendo la conversione della vitamina K nel suo 2,3 epossido.
- ✓ La vitamina K è responsabile della carbossilazione di fattori della coagulazione II, VII, IX, X, proteina C ed S.
- ✓ La sua attività è prevenuta dal fitonadione (vitamina K1) che è meno sensibile all'attività della warfarina.
- ✓ L'attività antitromboica (legata all'inibizione di II e X) è dissociata dall'attività anticoagulante in vitro (legata all'inibizione di VII).
- ✓ La precoce riduzione dei livelli di proteina C è ritenuta il fattore responsabile della necrosi cutanea dovuta alla warfarina.

ANTICOAGULANTI ORALI

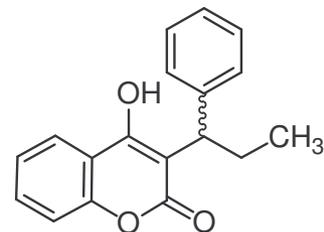
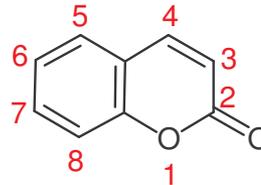
Derivati Cumarinici



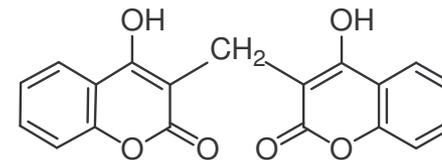
Warfarina



Acenocumarolo



Fenprocumone



Dicumarolo

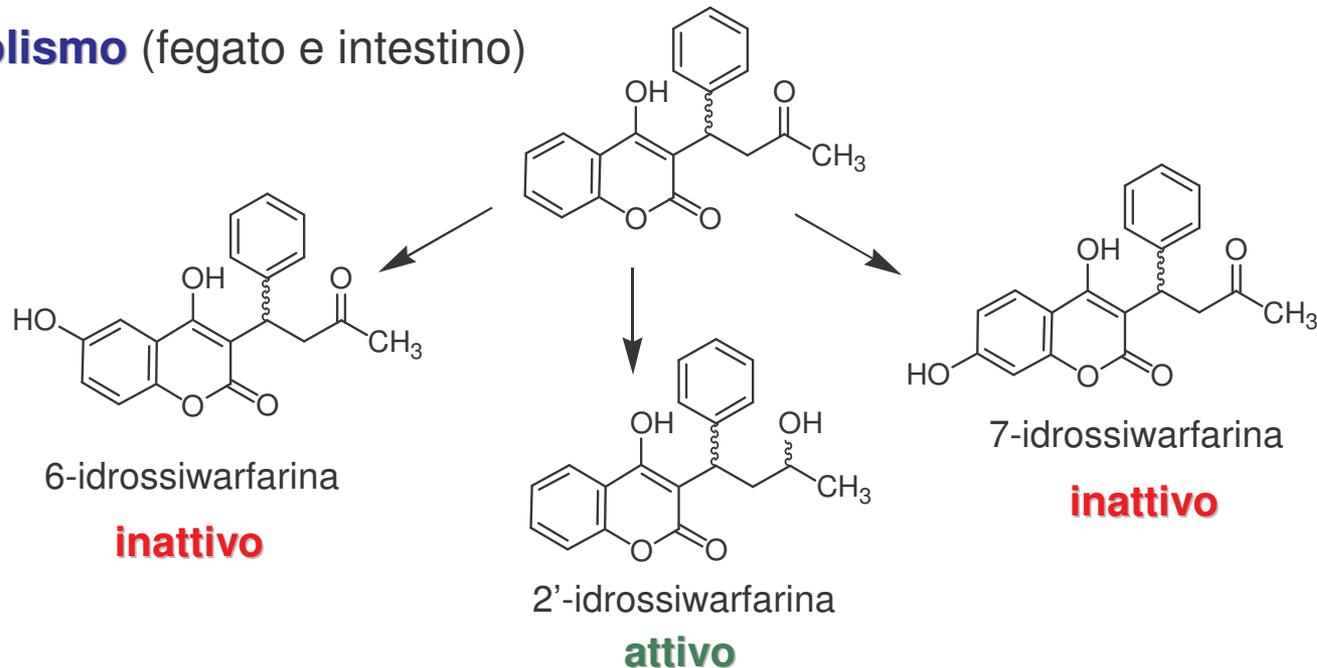
- ❑ **Meccanismo d'azione:** Inibitori degli enzimi Vitamina K 2,3-epossido reductasi e 2,3-chinone reductasi
- ❑ Al contrario dell'eparina, possono agire solo in vivo

WARFARINA (Coumadin)

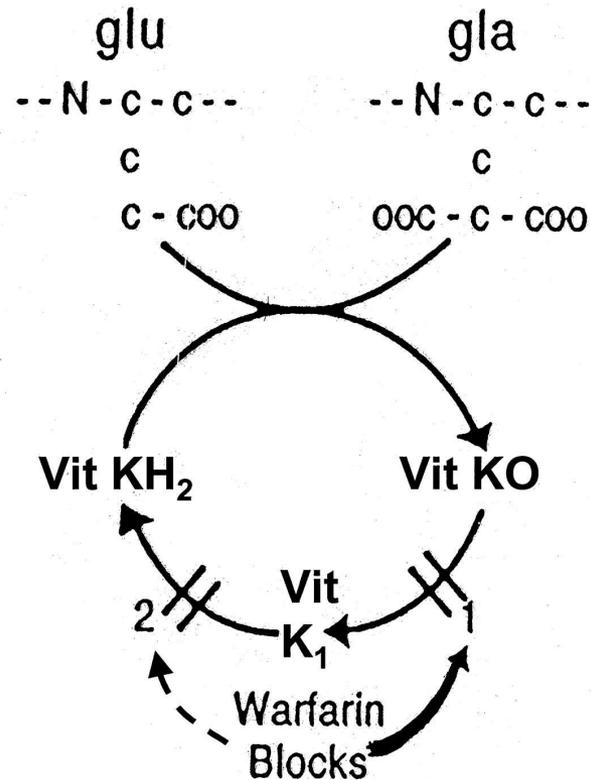
Farmacocinetica

- ❖ Sale sodico rapidamente e completamente assorbito per os. Biodisponibilità: 100%
- ❖ Forte legame alle proteine plasmatiche (95-99%); interazioni con altri farmaci (tossicità: emorragie). Il farmaco libero è la forma attiva.
- ❖ V di distribuzione ridotto ($V_d = 0.1-0.2$ L/kg). Emivita molto lunga ($t_{1/2} = 15-70$ h), probabilmente a causa del legame con le proteine.

Metabolismo (fegato e intestino)



Il ciclo della vitamina K è legato alla carbossilazione dell'acido glutammico in proteine della coagulazione vitamina K-dipendenti



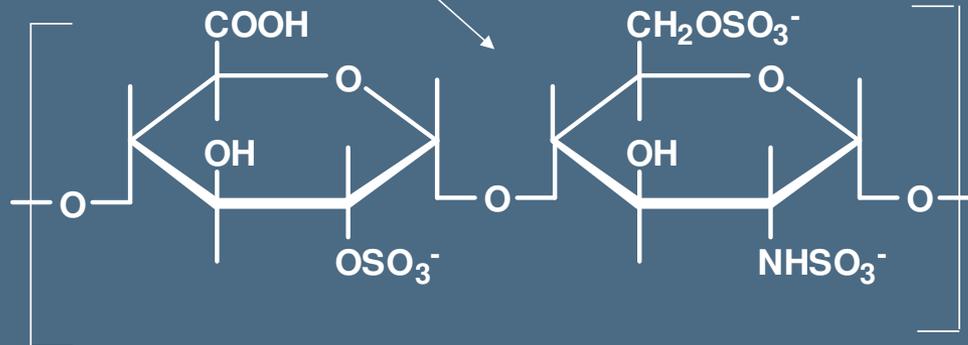
1. KO - reductase - warfarin sensitive
2. K - reductase - relatively warfarin resistant

EPARINE

- ✓ Sono la base assieme ai dicumarolici della profilassi e del trattamento del trombo-embolismo sono usate come trattamento “ponte” nella fibrillazione atriale.
- ✓ Le eparine hanno rapida azione.
- ✓ Le eparine sono polimeri saccaridici che legano nel plasma l'Antirombina III (ad alte concentrazioni legano anche il cofattore eparinico II).
- ✓ La specificità del legame con AT-III aumenta nelle eparine a basso peso molecolare. L'attività del complesso AT-III/eparina è diretta verso la forma attivata di numerosi fattori della coagulazione.
- ✓ Principale bersaglio è il fattore Xa. Sono necessari polimeri di almeno 13 unità saccaridiche per ottenere un effetto antitrombinico.

EPARINA

Legame 1-4 α -glicosidico



Infusione *i.v.*

Iniezione *i.v.*

Iniezione subcutanea

Eparina: ac. glucuronico - 2-D-glucosamina

❖ **Polielettrolita polianionico lineare**

- ❖ Struttura mucopolisaccaridica solforata, destrogira
- ❖ Eparine non frazionate (UH) commerciali, di origine porcina o bovina (intestino, polmone, ecc.), costituite da miscele di catene eterogenee di lunghezza variabile: PM 3000-30000D, PM medio 15000 (PM ca. 8000, n ca. 13, ca. 100 U.I./mg)

EPARINOIDI Anticoagulanti

Denominazioni		Usi			Note
		Topico	Orale	p.e.	
<i>Eparinoidi naturali</i>					
Da polmone bovino	β eparina (mucopolisaccaride polisolfato)	+	-	-	Levogira (contiene galattosamina)
Da mucosa duodenale	Sulfamucopolisaccaride	+	+	+	
	Glusaglicano solfato	-	+	+	
	Na mannopolisolfato	+	-	+	
Dal pancreas	Acido glusapolifosforico	-	+	-	
Dalle sanguisughe	Irudina	+	-	-	
<i>Eparinoidi semisintetici</i>					
Solfonazione delle proteine	Na galattopolifosfato	+	-	-	p.m. circa 2400
	Na,Ca metilgalattopolisolfato	+	-	-	p.m. circa 2000
Solfonazione xilani	Na xilanpolifosfato	+	+	+	p.m. circa 2000
Origine microbiologica	Na destranosolfato	+	-	-	p.m. circa 8000

EPARINE NON FRAZIONATE – MECCANISMO D'AZIONE

- ❑ Accelerano l'effetto inibitore dell'ATIII sui fattori attivati della cascata emocoagulativa (XIIa, XIa, Xa, IXa, IIa) a dosi terapeutiche
- ❑ Inibiscono la trombina (fIIa) interagendo con il fattore eparinico II (HCII) a dosi superiori

Attività dovuta sostanzialmente al **legame con l'ATIII** e alla **velocità di clearance del complesso T-ATIII-Eparina**.

Effetto secondario: attiva la lipolisi (ipolipemizzante, chiarificante)

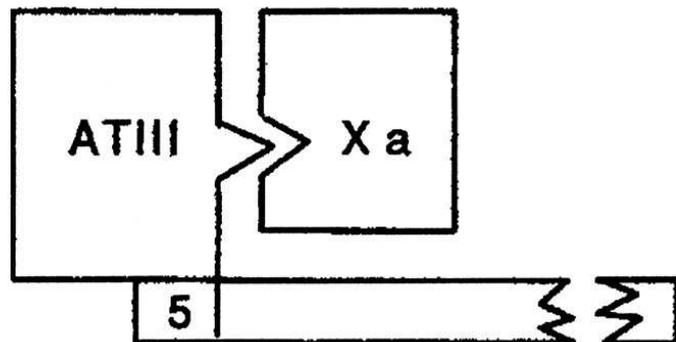
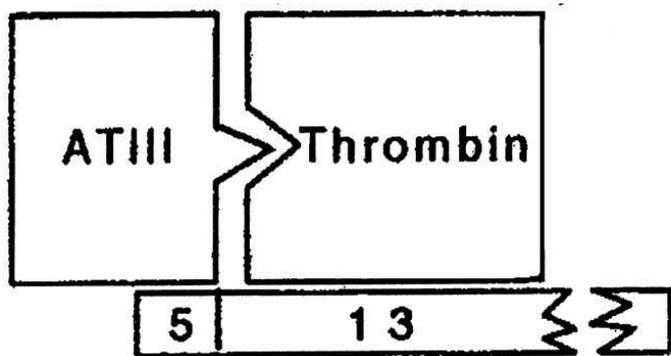
EPARINE NON FRAZIONATE (UH)

- Solo **1/3 delle catene esosaccaridiche** contiene la specifica sequenza saccaridica che costituisce il **sito di legame per l'ATIII**
- UH, somministrate per via *ev* o *sc*, **si legano rapidamente** (alta affinità) **a recettori sulle cellule endoteliali** (saturazione rapida). Si lega anche a macrofagi e piastrine.
- Nel sangue circolano **legate in maniera aspecifica a numerose proteine plasmatiche**. Il legame con alcune proteine plasmatiche neutralizzanti potrebbe determinare l'inattivazione dell'eparina (imprevedibilità della relazione dose-risposta)
- La **biodisponibilità** di UH è piuttosto modesta (**~ 30%** della dose somministrata) e la sua cinetica è dose-dipendente e non lineare.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)

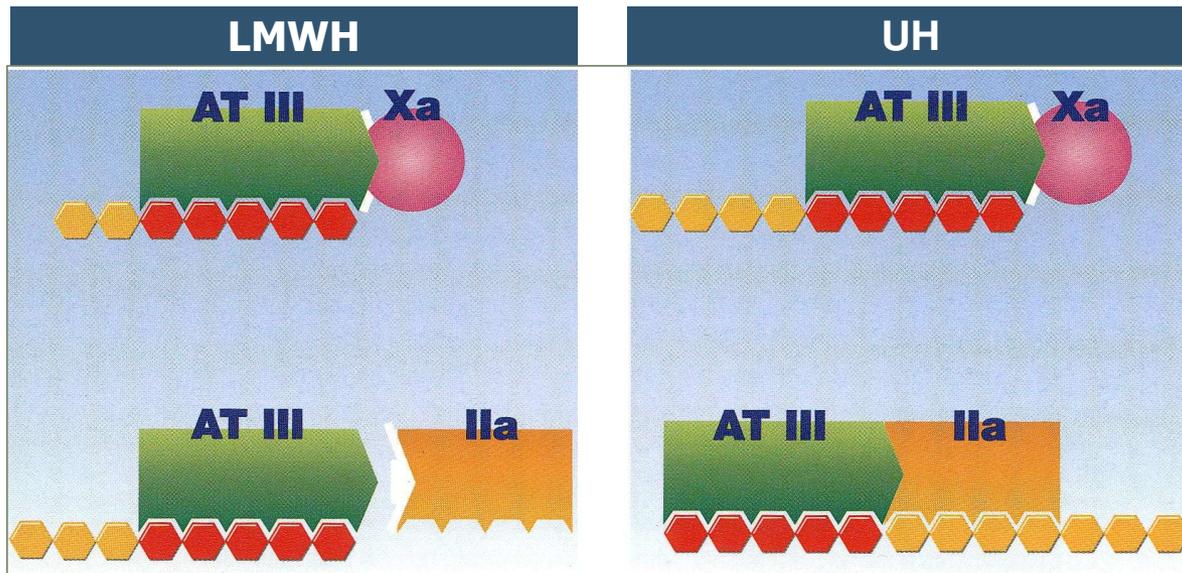
- ❑ Ottenute mediante differenti **tecniche di depolimerizzazione**.
- ❑ Miscela di frammenti mucopolisaccaridici (**PM medio 4500 D**; range 3000 – 5000 D)
- ❑ La **sequenza saccaridica più breve in grado di interagire con l'ATIII è formata da 5 unità**. L'azione sul fattore Xa è dovuta a catene composte da 5-17 unità, mentre quella sul fattore IIa è posseduta da catene con più di 18 unità
- ❑ Per le LMWHs il **rapporto attività anti-Xa/anti-IIa è più elevato** (3-4 volte) di quello osservato con le UHs (= 1)

L'Azione antitrombinica dell'eparina richiede una sequenza di almeno 13 unità saccaridiche



Hirsh, J. et al. Chest 2001;119:64S-94S

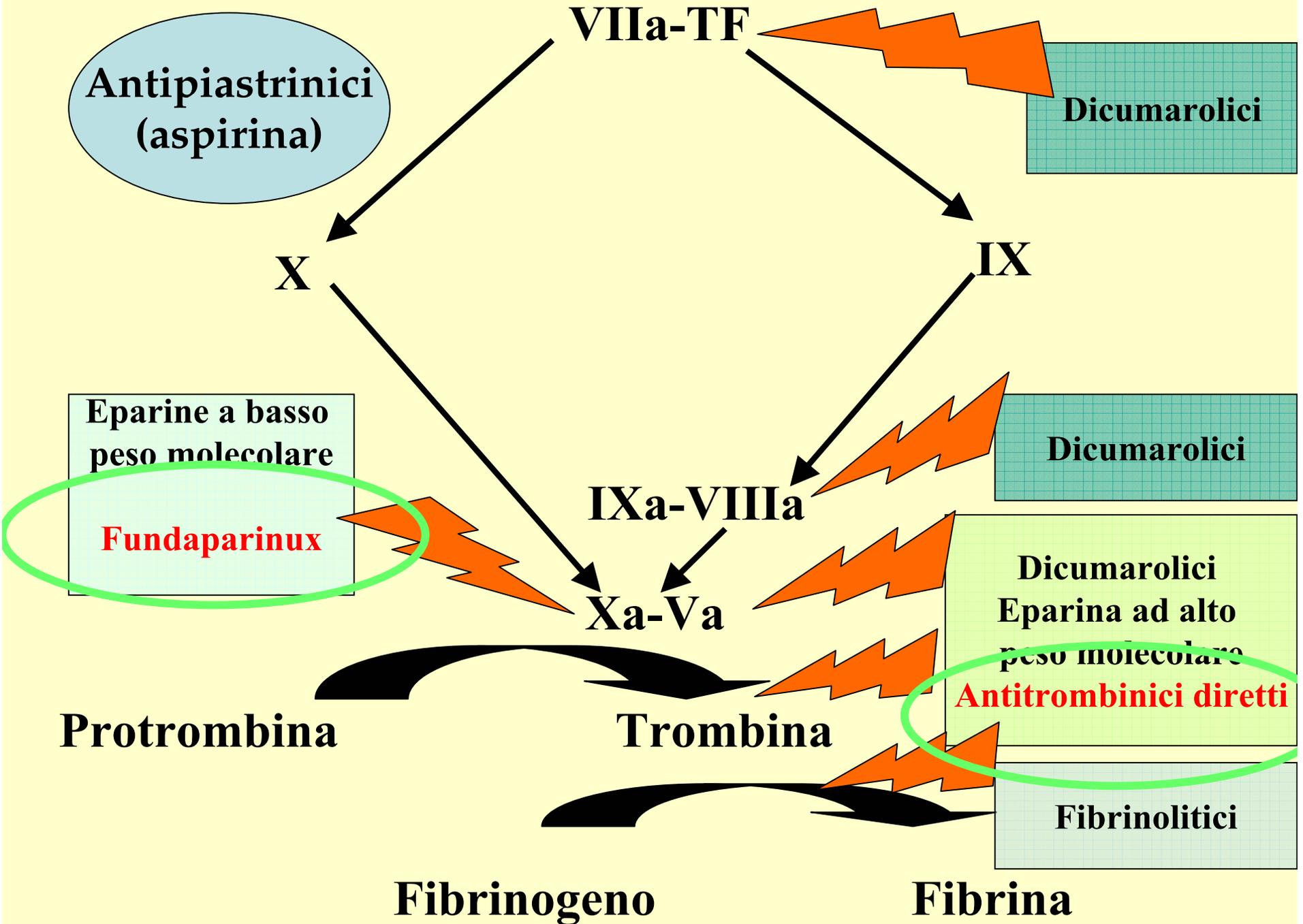
Illustrazione schematica dell'interazione con l'ATIII di LMWH e UH e conseguente inibizione dei fattori Xa e IIa



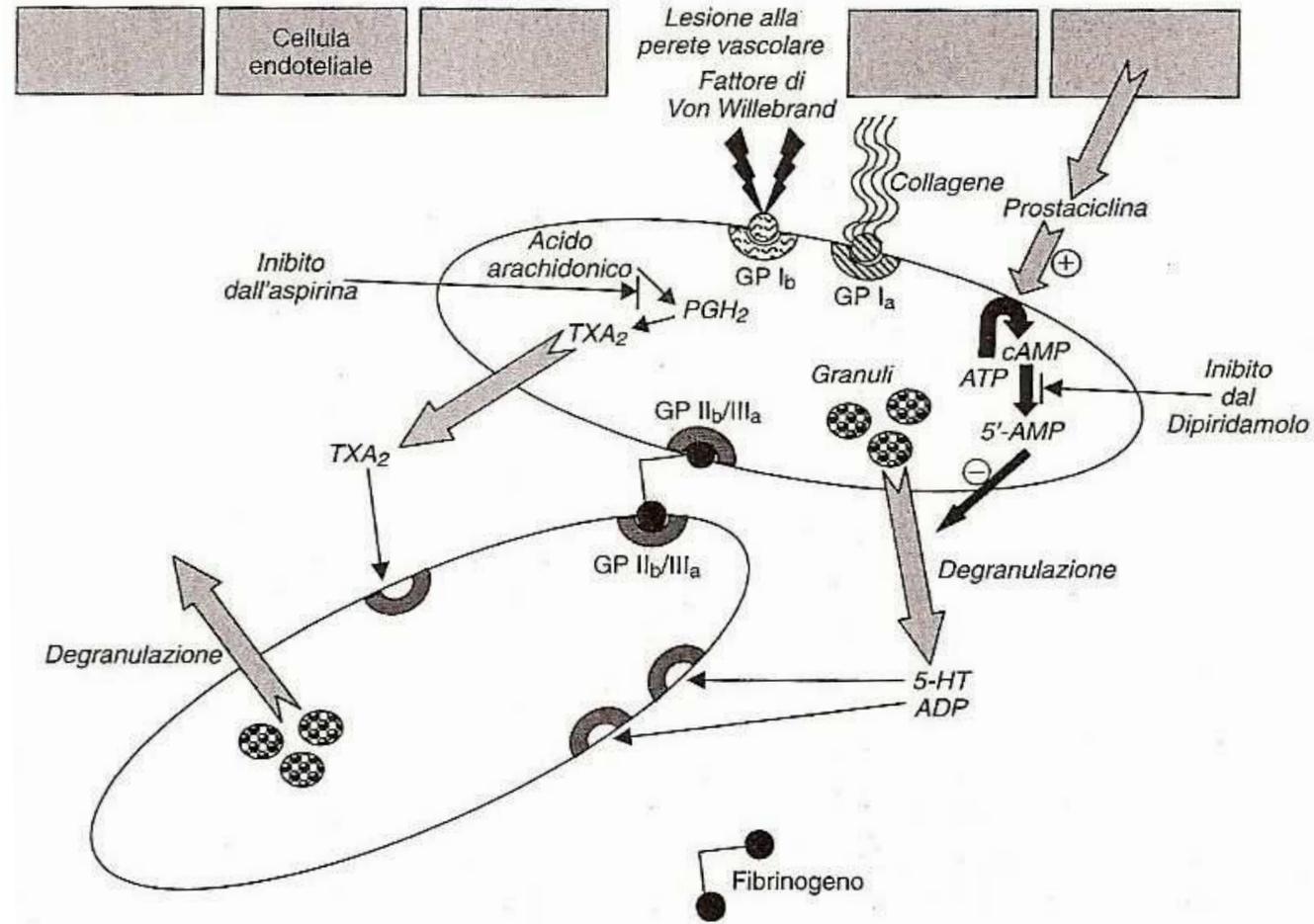
LMWH, come UH, inattiva il fattore Xa, in quanto il processo non richiede lunghe catene, ma solo il legame all'ATIII. Grazie alla catena polisaccaridica più corta rispetto all'UH, LMWH dà luogo ad una minore interazione con il fattore IIa (trombina).

LMWHs *versus* UHs

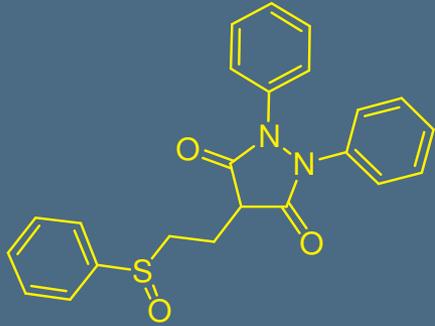
- ❑ **Minor legame alle proteine plasmatiche e quindi maggiore **biodisponibilità** (~ 90%)**
- ❑ **Minore interazione con le piastrine e quindi diverso profilo di **tollerabilità** (rischi minori di emorragia e trombocitopenia)**



Attivazione delle piastrine



SULFINPIRAZONE



- ❖ Attività uricosurica (cura della gotta)
- ❖ Potente inibitore COX reversibile (non ha influenza sulla sintesi della PGI2 nelle cellule endoteliali)
- ❖ Anche il metabolita ridotto (solfuro) ha attività antiaggregante

33

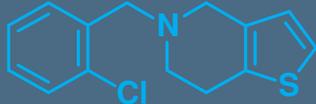
DIPIRIDAMOLO



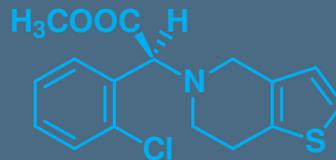
- ❑ Coronarodilatatore
- ❑ Induce aumento dei livelli di cAMP piastrinico, bloccando l'assorbimento dell'adenosina, la quale agisce sui recettori A2 stimolando l'adenilato ciclasi delle piastrine
- ❑ Usato in associazione con l'aspirina; da solo ha effetto scarso o nullo

34

TIENOPIRIDINE



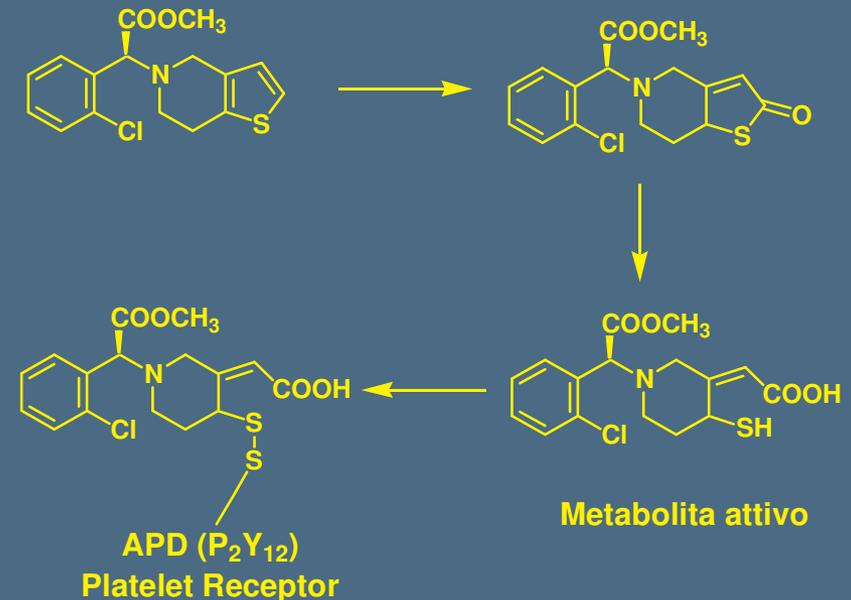
Ticlopidina



Clopidogrel
(S attivo)

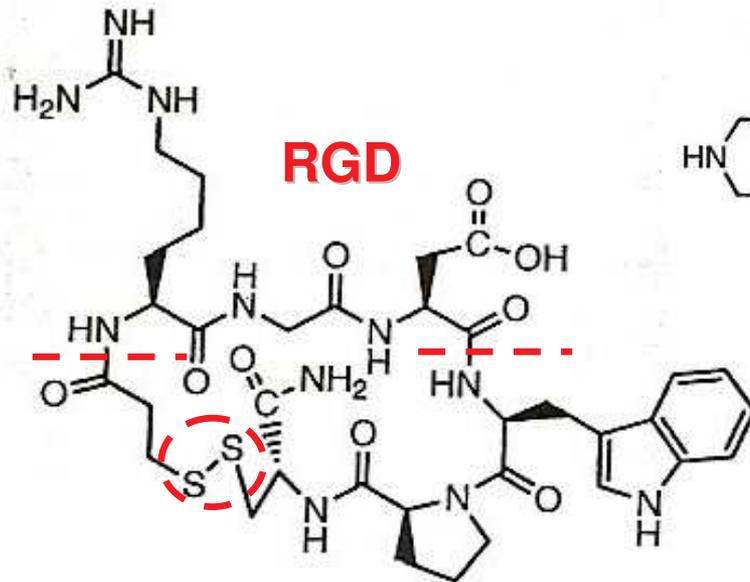
- ✓ Inibitori di aggregazione piastrinica indotta da ADP (antagonisti P₂Y₁₂)
- ✓ Indicazioni: fenomeni aterosclerotici in pazienti con infarto miocardico recente, stroke o disfunzioni arteriose periferiche. Clopidogrel in associazione con aspirina dopo impianto di stent medicato.

Metabolismo e meccanismo d'azione del Clopidogrel

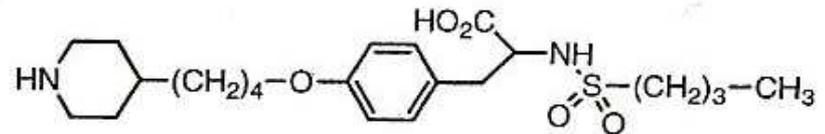


Antagonisti delle glicoproteine GPIIb/IIIa

- Anticorpi monoclonali anti-recettore
- Alcuni peptidi naturali (o sintetici) isolati dal veleno di serpente contenenti la sequenza **Arg-Gly-Asp (RGD)**



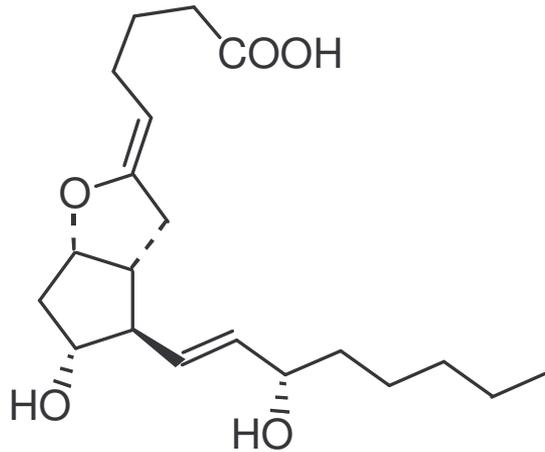
Eptifibatide



Tirofiban

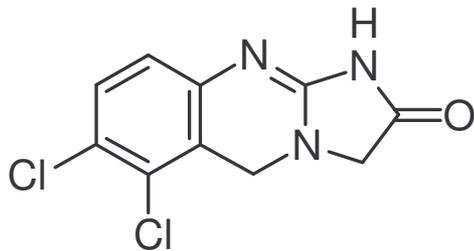
- ✓ Indicati per la terapia dell'angina instabile, procedure coronariche percutanee, ecc.
- ✓ Rischi: sanguinamento, trombocitopenia

Altri farmaci antiplastrinici



Epoprostenolo

- Prostaciclina (PGI₂, PGX); prostaglandina biciclica derivata dal metabolismo ossidativo dell'acido arachidonico, dotata di potenti attività vasodilatatrici e antiaggreganti
- Estesamente metabolizzato, va incontro a rapida degradazione a pH neutro



Anagrelide

- Diidroimidazochinazolidone
- Estesamente metabolizzato ed eliminato per via renale (emivita ca. 1.3 ore)

ASPIRINA

- ✓ Inibitore irreversibile e competitivo della cicloossigenasi tipo 1 (COX-1) legando SER529 (ARG120 è il sito di legame degli altri FANS)
- ✓ Inibitore parziale della COX-2
- ✓ Previene la sintesi di trombossano A2 nelle piastrine dalla dose di 30 mg/die
- ✓ Attiva entro 1 ora alla dose di 160-300 mg per os (3-4 ore per l'aspirina gastroprotetta)
- ✓ Attiva alla dose di 75 mg nel trattamento cronico

FARMACI FIBRINOLITICI (trombolitici, antitrombotici)

- Eparinoidi
- Streptochinasi (*da Streptococcus β haemolyticus*)
- Urochinasi (*da urina umana*)
- Plasmina umana (*fibrinolisin*)
- Plasminogeno umano (*profibrinolisin*)
- Enzimi plasminosimili (*es. Ancrod da Agkistrodon rhodostoma (vipera malese)*)

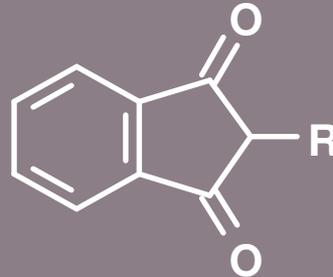
FARMACI ANTIFIBRINOLITICI

ε- Amminoacidi:

- *acido ε aminocapronico* NCCCCCCC(=O)O
- *acido tranexamico* NCCCC1CCCC1C(=O)O
- *acido p-aminometilbenzoico* NCC1=CC=C(C(=O)O)C=C1
- *acido 4-aminometil-biciclo [2,2,2] ottan-1-carbossilico* NCC12CC3CC1CC2C3C(=O)O

Anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K)

INDANDIONICI



$R = C_6H_5:$

Fenindione

$R = C_6H_4-p-OCH_3:$

Anisindione

$R = C_6H_4-p-Cl:$

Clorindione

$R = C_6H_4-p-Br:$

Bromindione

$R = COCH(C_6H_5)_2:$

Difenadione

$R = COC(CH_3)_3:$

Pindone

L'uso di farmaci antitrombotici è associato ad un significativo incremento del rischio emorragico

L'uso di anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale si accompagna ad un maggior rischio di grave emorragia (fino a 2,6 % per anno verso 0,7% nel controllo)

Fattori determinanti del rischio emorragico sono

- ✓ L'intensità del trattamento
- ✓ Le caratteristiche del paziente:
comorbidità (ipertensione, neoplasia, insufficienza renale e cardiaca), età avanzata, precedente emorragico,
- ✓ Trattamenti concomitanti
uso di FANS

L'uso di farmaci antitrombotici è associato ad un significativo incremento del rischio emorragico

L'uso di aspirina nella fibrillazione atriale si accompagna ad un certo incremento del rischio emorragico, non sempre apprezzabile.

Fattori di rischio per emorragia gastroenterica sono:

- ✓ La dose (aspirina 100 mg/die RR 2,3, 95% CI 1,7-3,2) con maggior rischio per dosi più elevate
- ✓ Le caratteristiche del paziente

Non vi sono sostanziali evidenze che basse dosi di aspirina determinino un rischio maggiore rispetto ad altri farmaci antiplastrinici.

Nuovi farmaci per il trattamento del tromboembolismo

Ximelagatran

- ✓ E' un antritrombinico diretto, un pro-farmaco del melagatran, è un anti-trombinico diretto.
- ✓ Presenta un rapido assorbimento intestinale ed è rapidamente convertito nella forma attiva.
- ✓ La massima concentrazione di melagatran si verifica 1.6 to 1.9 ore dopo la somministrazione.
- ✓ Ha un'emivita di 3-5 ore ed è escreto non metabolizzato per via urinaria (80%).
- ✓ Va somministrato 2 volte al giorno.
- ✓ Non è necessario il monitoraggio della sua attività farmacologica.

Altri farmaci non saggiati nelle fibrillazione atriale

- ✓ Bivaluridina, antitrombinico diretto
- ✓ Fundaparinux, pentasaccaride, eparina

Il trattamento antitrombotico nella fibrillazione atriale.

Questioni non risolte

- ✓ L'applicazione delle raccomandazioni e la prescrizione del trattamento antitrombotico non sono ottimali (*sottoutilizzati nelle età più avanzate*).
- ✓ La definizione dei fattori di rischio individuali e dell'entità del rischio per tromboembolismo sistemico e cerebrale nella fibrillazione atriale necessita di ulteriori valutazioni (*miglioramento dei criteri di stratificazione del rischio*).
- ✓ I farmaci disponibili non sono ottimali per efficacia e tollerabilità (*il farmaco ideale non è in vista*).
- ✓ L'indicazione al trattamento antitrombotico e la intensità del trattamento da usare in alcune condizioni di elevato rischio, indipendentemente dal ripristino del ritmo sinusale, non sono stati definiti.