

Farmacologia

2° anno 1° semestre CLID 2018-19

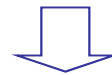


Emostasi

Per **EMOSTASI** si intende l'insieme dei meccanismi cellulari e biochimici, sequenziali e sinergici, che impediscono la perdita di sangue dai vasi danneggiati.

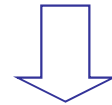
Fase vascolare

Vaso danneggiato



Fase piastrinica

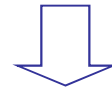
Piastrine aggregate



Tappo emostatico primario

Fase coagulativa

Attivazione locale dei fattori
plasmatici della coagulazione



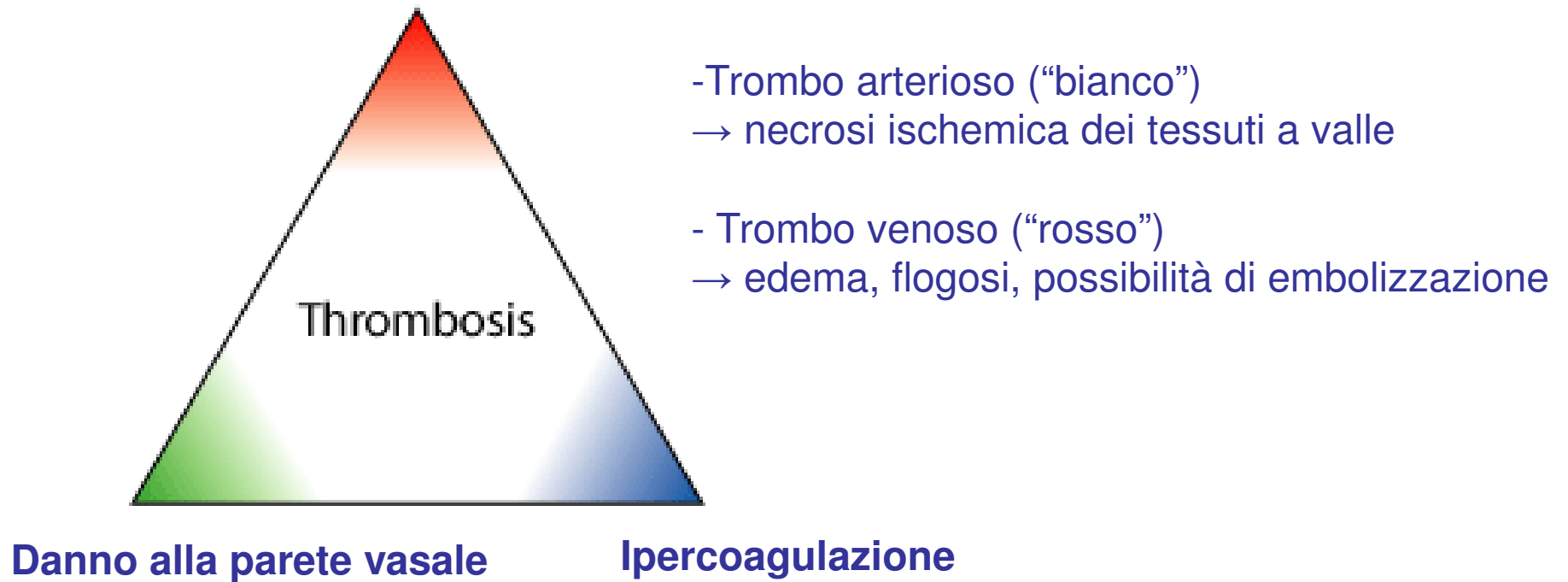
Coagulo di fibrina che rinforza
l'aggregato piastrinico

Fase fibrinolitica

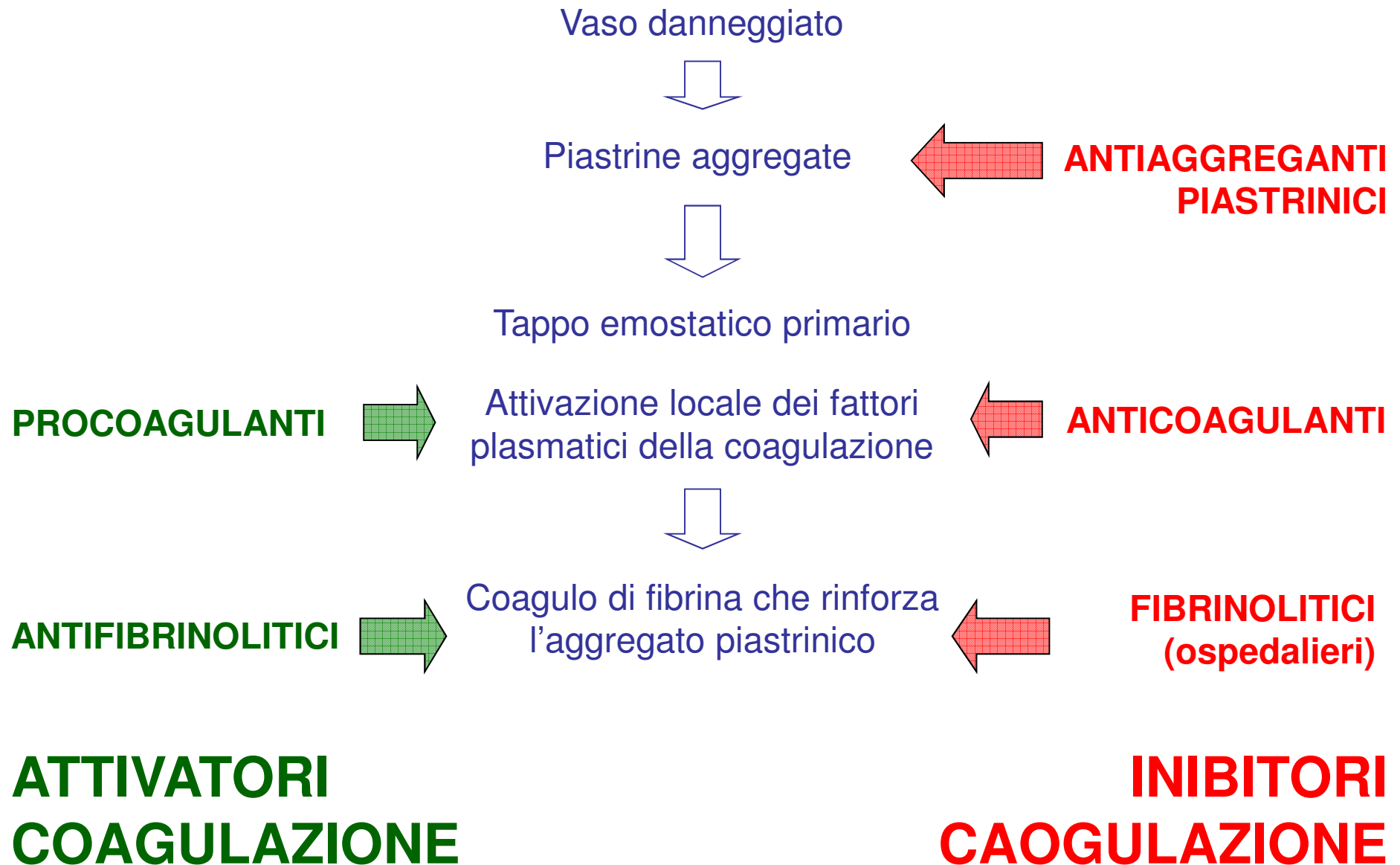
Trombosi

La **TROMBOSI** è la formazione “patologica” di un tappo emostatico per un’attivazione inappropriata dell’emostasi con formazione di un coagulo (trombo) in un vaso non danneggiato o danneggiato in modo minimo.

Alterazioni flusso ematico



FARMACI



Adesione e attivazione piastrinica

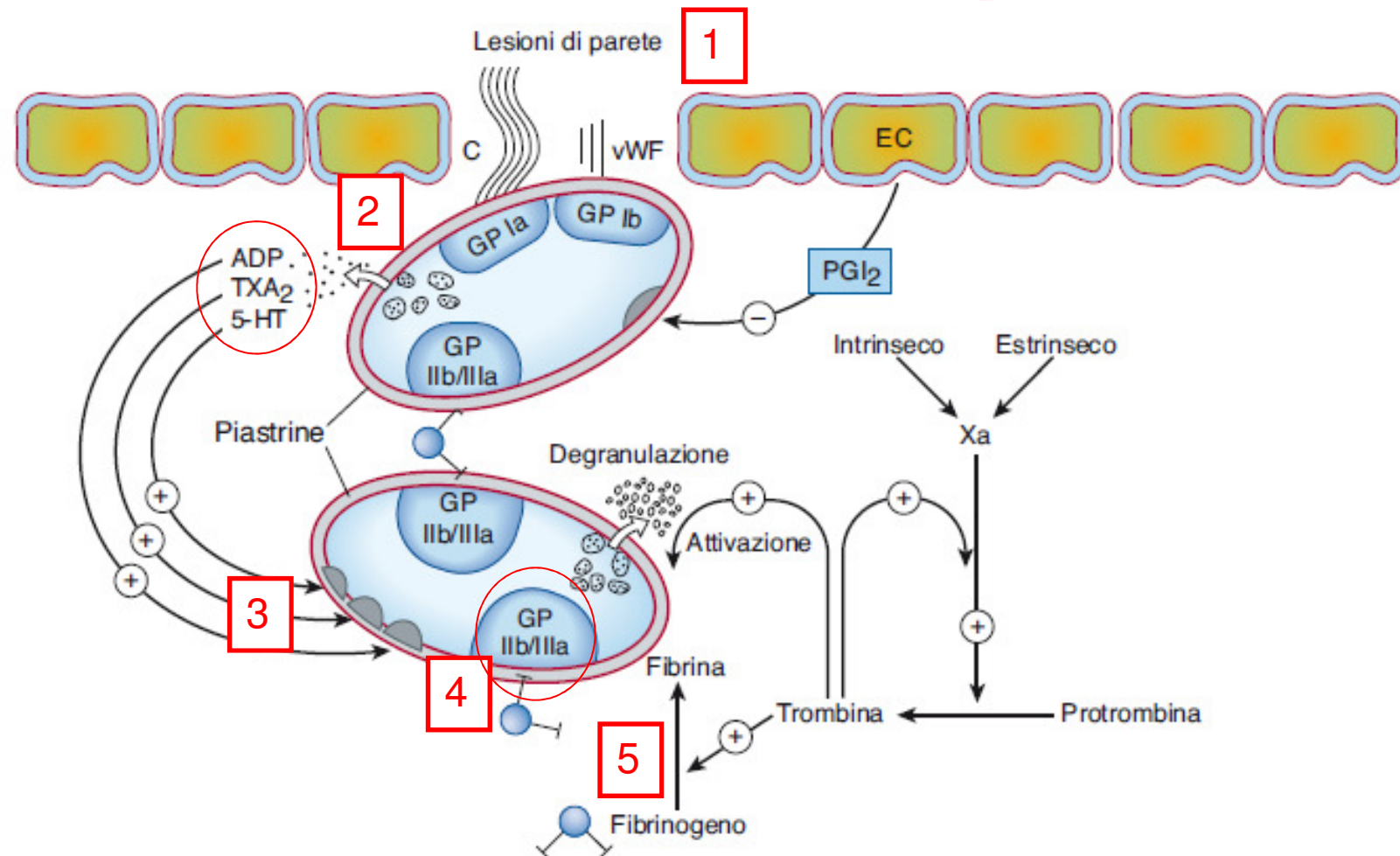
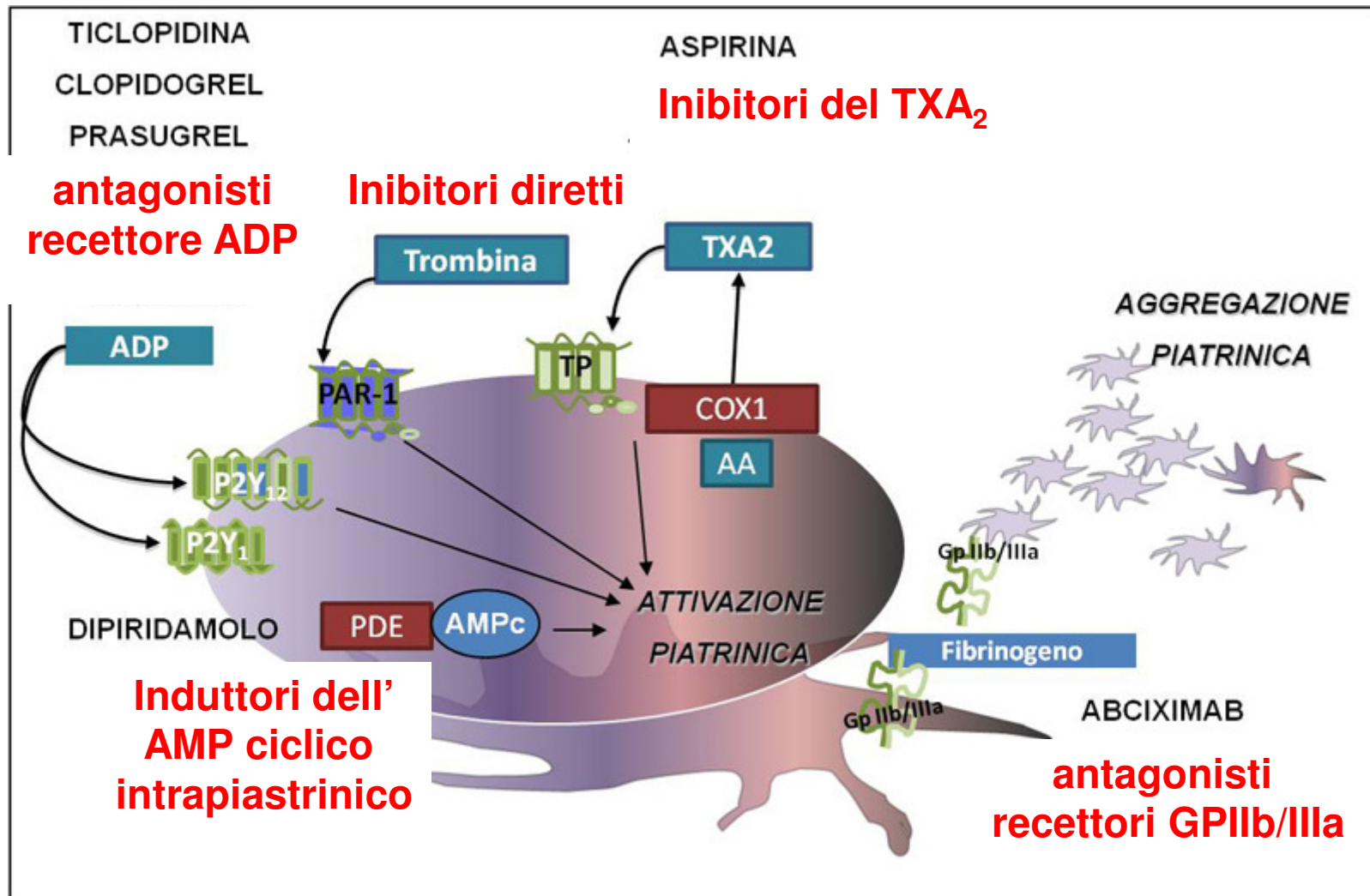


Figura 34-1. Formazione del trombo in sede di parete vasale danneggiata (EC, cellula endoteliale) e ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione. Tra i recettori di membrana piastrinici vi sono il recettore glicoproteico (GP) Ia che lega il collagene (C), Ib che lega il fattore von Willebrand (vWF) e IIb/IIIa che lega il fibrinogeno ed altre macromolecole. La prostaciclina (PGI₂), ad azione antiaggregante piastrinica, viene rilasciata dall'endotelio. Tra le sostanze aggreganti rilasciate a seguito della degranulazione piastrinica vi sono l'ADP, il TXA₂ e la 5-HT. La formazione del fattore Xa è esemplificata nella fig. 34-2. (Ridisegnata e riprodotta, previo consenso, da Simmons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment [Editorial], *Br Heart J* 1995; 74:337).

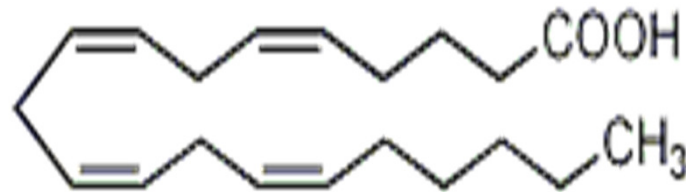
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI



➤ METABOLITI EICOSANOIDI dell' ACIDO ARACHIDONICO

ACIDO ARACHIDONICO:

Ac. cis,cis,cis,cis-5,8,11,14-eicosatetrenoico

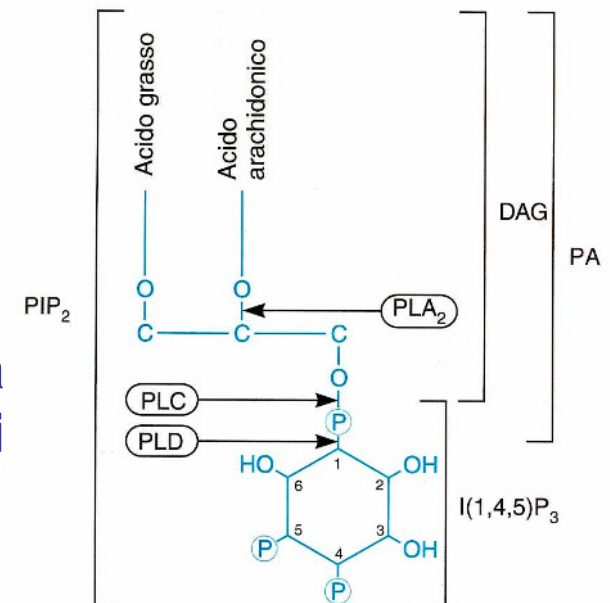


Acido grasso poliinsaturo (20C)

Acido grasso semiessenziale
(conversione dell'acido linoleico, essenziale)

Esterificato nei fosfolipidi di membrana

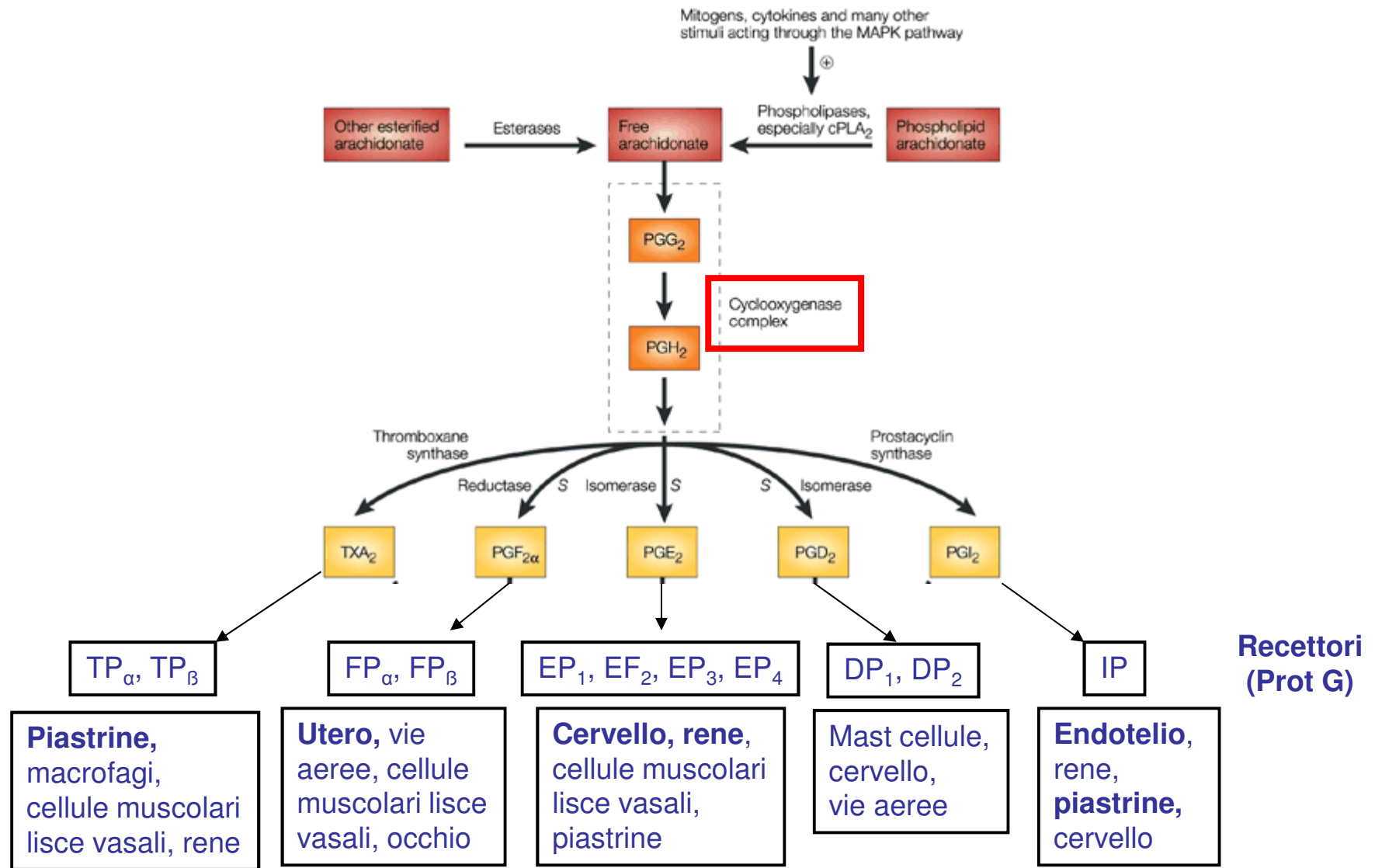
Rilasciato in seguito all' attivazione della
fosfolipasi A2 e della fosfolipasi C da parte di
stimoli proinfiammatori



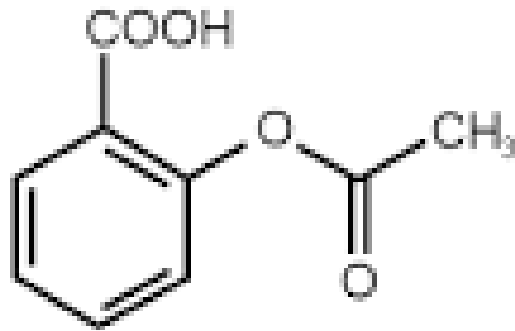
➤ METABOLITI EICOSANOIDI dell' ACIDO ARACHIDONICO



➤ METABOLITI EICOSINOIDI dell' ACIDO ARACHIDONICO



ASPIRINA



Acido acetilsalicilico

Capostipite dei FANS

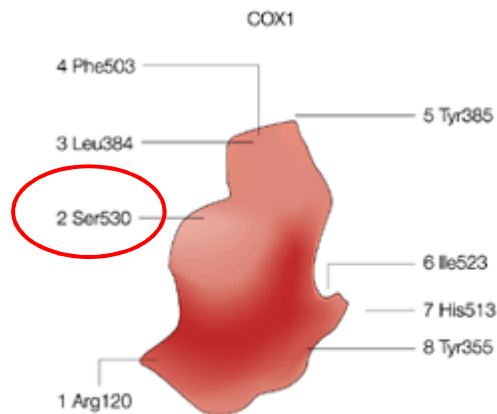
-antinfiammatorio

-analgesico

-antipiretico

Inibitore NON selettivo delle ciclossigenasi (COX₁ e COX₂)

Meccanismo d'azione diverso da quello degli altri FANS

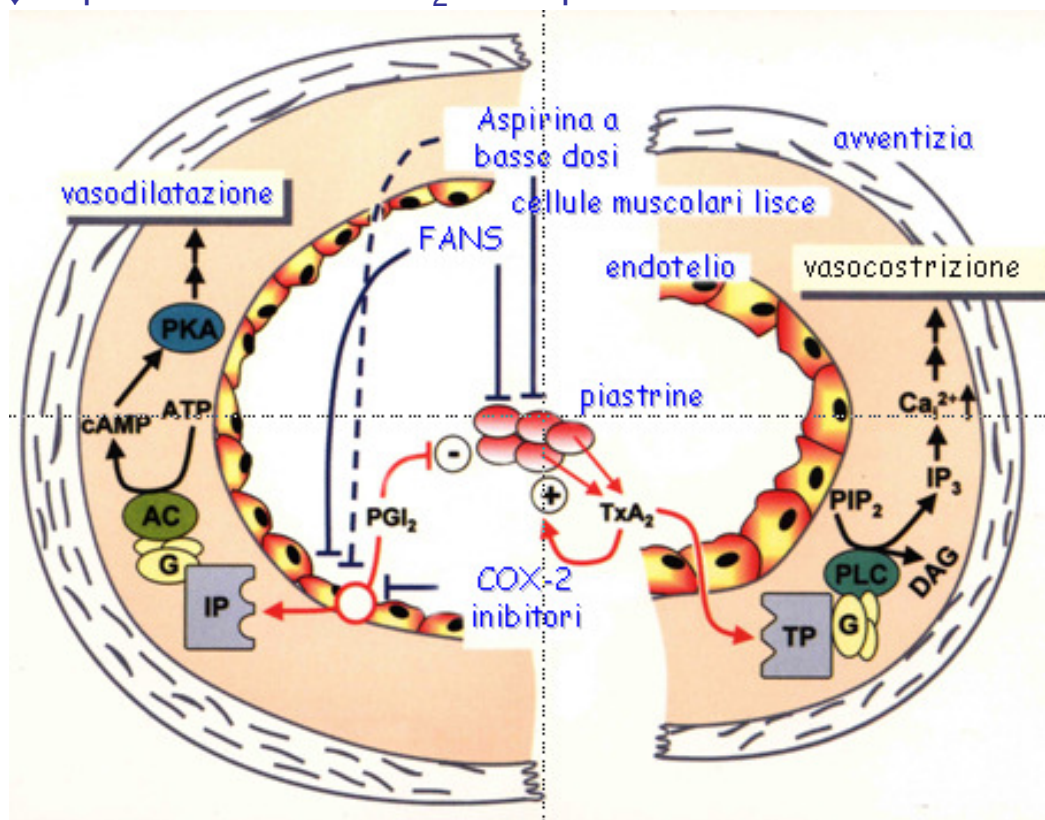


**Blocco IRREVERSIBILE
delle COX da parte
dell'aspirina (per
acetilazione dei residui di
serina)**

ASPIRINA: prevenzione cardiovascolare

➤ PREVENZIONE degli EPISODI TROMBOEMBOLICI

- Blocco delle COX-1 piastrinica (95%) a basse dosi (75-100 mg)
 - ↓ la produzione di TXA_2 dalle piastrine



- Tromboprofilassi di pazienti ad alto rischio cardiovascolare

➤ AUMENTO del TEMPO DI SANGUINAMENTO

ASPIRINA: Effetti indesiderati

➤ DISTURBI GASTROINTESTINALI

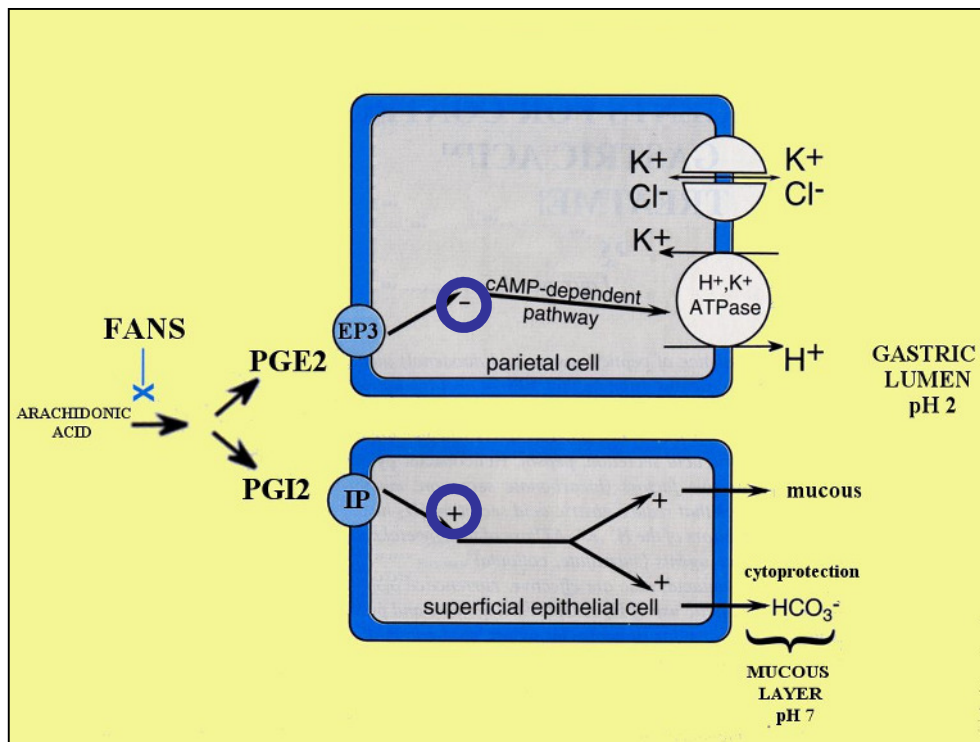
Inibizione della COX₁ gastrica → ↓PGE₂ ↓PGI₂

Dispepsia

Nausea e vomito

Sanguinamento gastrico

ulcere (GRAVI)



citoprotezione gastrica (PGE₂ e PGI₂)

- ↑ secrezione HCO₃
- ↑ rilascio mucina
- ↓ secrezione HCl

ASPIRINA: Effetti indesiderati

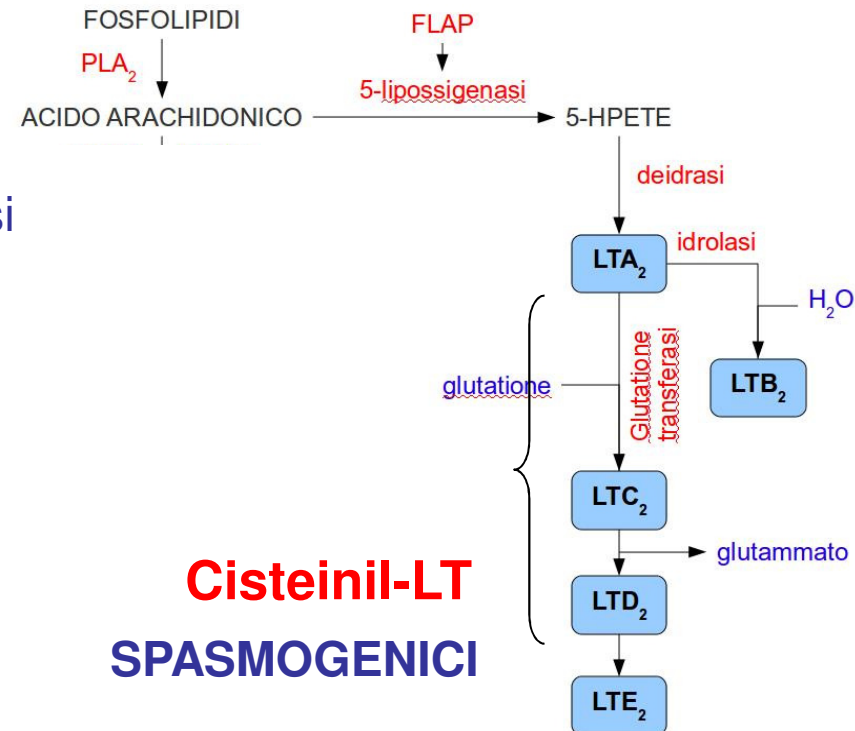
➤ “IPERSENSIBILITA”

-RINITI “ALLERGICHE”

- “ASMA” da aspirina (malattia respiratoria esacerbata dall’aspirina)

- ORTICARIA

SHIFT sulla via delle lipossigenasi



ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

La trombocitopenia può determinare un sanguinamento prolungato a seguito di interventi di chirurgia orale che si presenta generalmente come emorragia immediata, non grave, controllabile con *misure emostatiche locali* (ghiaccio, compressione, emostatici topici e per sciacqui (acido tranexamico)).

Nel caso di interventi complessi con elevato rischio di sanguinamento è consigliabile programmare l'intervento e, previa consulenza medica, *sospendere la somministrazione* degli antiplastrinici (aspirina 5-7 giorni e FANS 1-2 giorni prima)

Si deve evitare l'associazione con altri farmaci che interferiscano sull'emostasi, tipo warfarin.

ANTAGONISTI del RECETTORE per ADP

Alta concentrazione di ADP nei granuli piastrinici

Il rilascio è stimolato da trombina e collagene

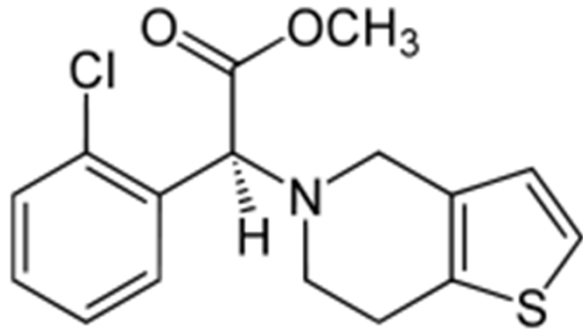
L'ADP agisce su due differenti recettori metabotropici:

- **recettore P2Y1 associato a Gq: mobilitazione di calcio e aggregazione reversibile;**
- **recettore P2Y12 associato a Gi: amplificazione di aggregazione e secrezione**

L'aumento di calcio e l'inibizione di cAMP causano il cambiamento conformazionale della glicoproteina IIb/IIIa e ne inibiscono il legame con il fibrinogeno

ANTAGONISTI del RECETTORE per ADP

Tienopiridina



Capostipite: **TICLOPIDINA**

- *neutropenia*
(1% dei pazienti)
- *trombocitopenia*
(0,2% di cui 50% muore)

CLOPIDOGREL

- *effetti rari sulle cellule ematiche*
- *grande variabilità individuale*

PRASUGREL

- *esordio d'azione più rapido*
- *minore variabilità individuale*

Inibizione irreversibile e selettiva del recettore P2Y₁₂ per l'ADP

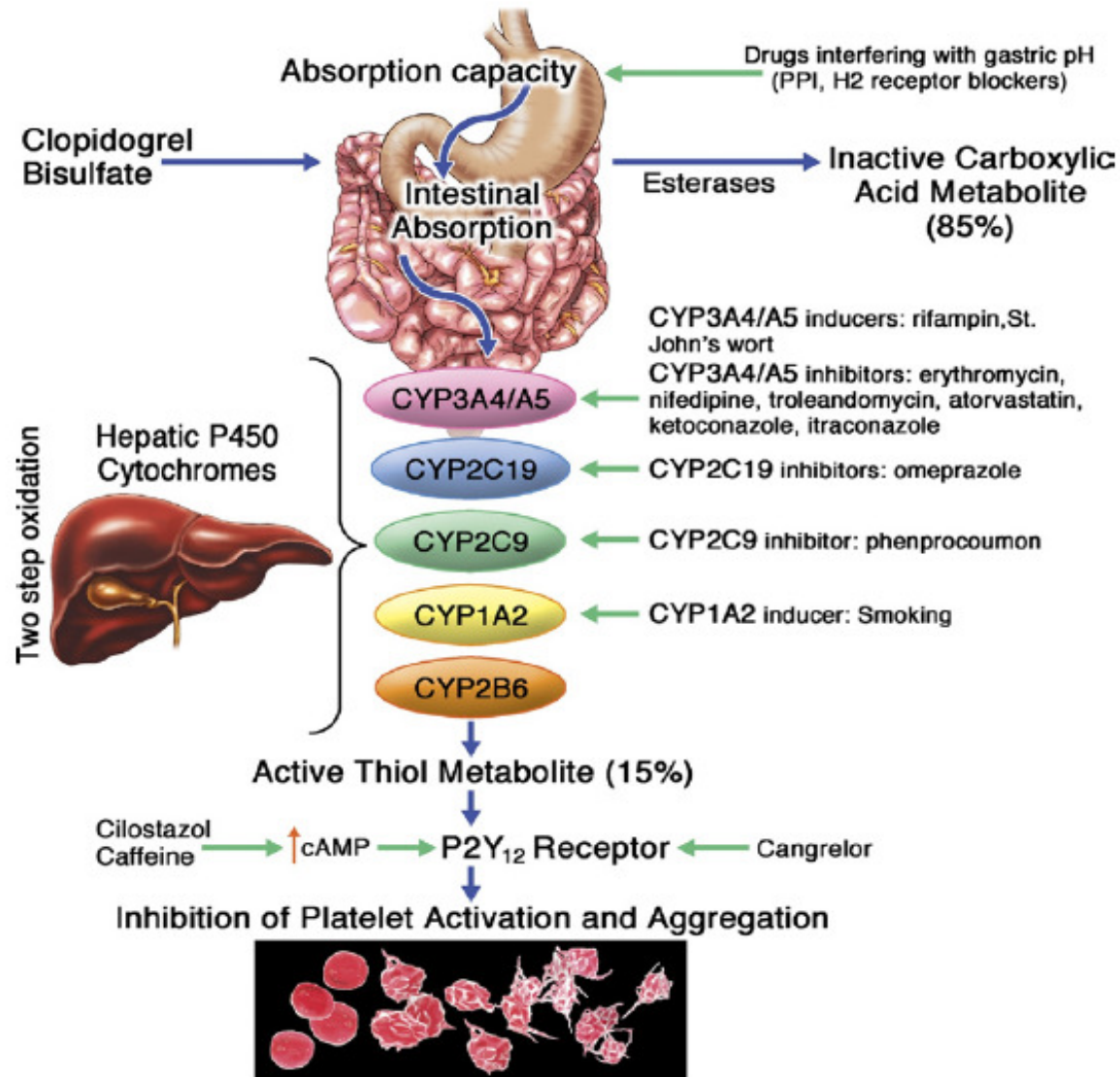
Trattamento combinato clopidogrel e aspirina (effetti additivi).

Nei pazienti con sindromi coronariche acute, il rischio di sviluppare eventi vascolari gravi e mortali diminuisce

Riservato ai pazienti intolleranti all'aspirina

CLOPIDOGREL

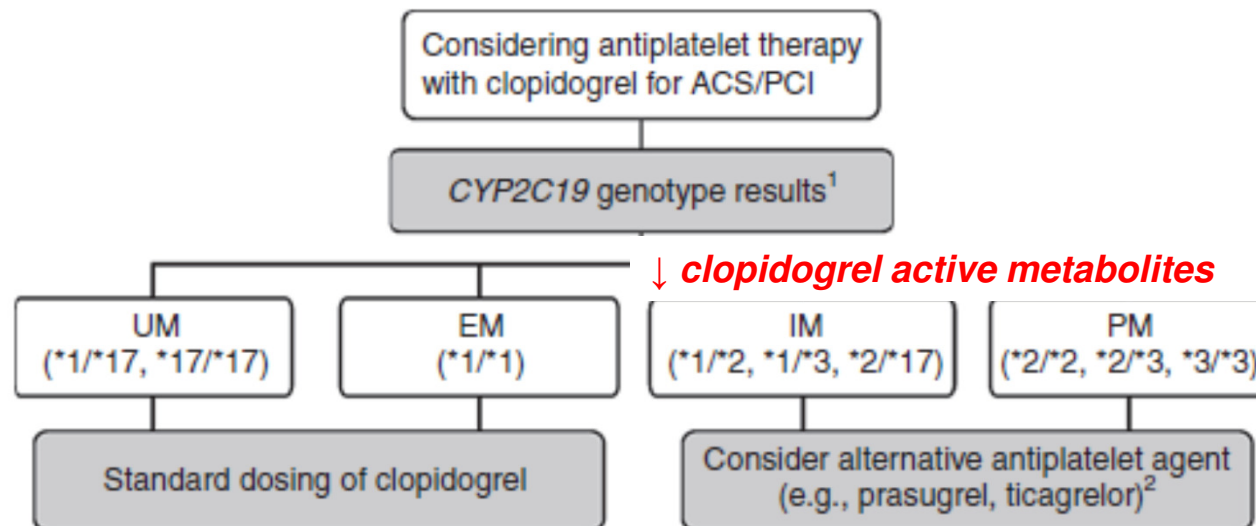
PROFARMACO: agisce solo in vivo con lenta insorgenza



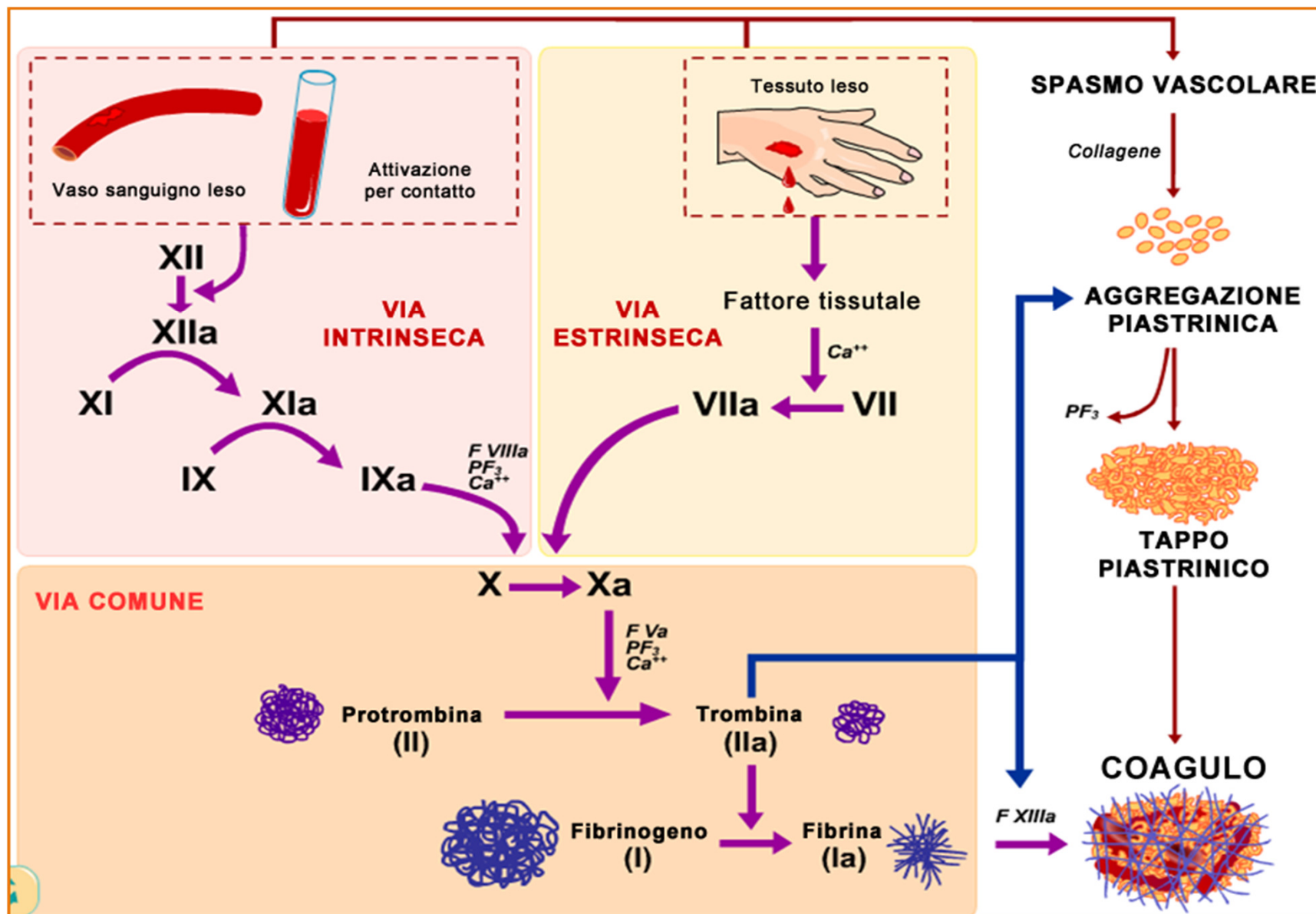
CYP2C19- CLOPIDOGREL CPIC guidelines

Patients affected by coronary syndromes (ACSs) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)

	Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
UM	Ultrarapid metabolizer: normal or increased activity (~5–30% of patients)	An individual carrying two increased activity alleles (*17) or one functional allele (*1) plus one increased-activity allele (*17)	*1/*17, *17/*17
EM	Extensive metabolizer: homozygous wild-type or normal activity (~35–50% of patients)	An individual carrying two functional (*1) alleles	*1/*1
IM	Intermediate metabolizer: heterozygote or intermediate activity (~18–45% of patients)	An individual carrying one functional allele (*1) plus one loss-of-function allele (*2–*8) or one loss-of-function allele (*2–*8) plus one increased-activity allele (*17)	*1/*2, *1/*3, *2/*17
PM	Poor metabolizer: homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (~2–15% of patients)	An individual carrying two loss-of-function alleles (*2–*8)	*2/*2, *2/*3, *3/*3



CASCATA della COAGULAZIONE



Cascata della coagulazione

- Via estrinseca: attivata da un fattore rilasciato dall'endotelio lesionato (*Tissue factor*, TF, detto anche *tromboplastina*) che lega il FVII attivandolo. Rapida, ma poco amplificata.
- Via intrinseca: coinvolge molti fattori che sono presenti in forma inattiva nel plasma. Una cascata di attivazione più lunga comporta più tempo ma anche una maggiore amplificazione del fenomeno coagulativo. Lenta, completa e rafforza la coagulazione.

Cascata della coagulazione

- Le due vie si ricongiungono nella attivazione del fattore X e quindi nella successiva attivazione della trombina dal suo precursore (FII o protrombina).
- Risultato finale: la trombina trasforma il fibrinogeno circolante in monomeri di fibrina che rapidamente polimerizzano.
- La fibrina polimerizzata, è ancora solubile, ma viene resa insolubile dal fattore XIIIa il quale crea legami crociati tra le catene. Nella rete vengono trattiene i corpuscoli del sangue (piastrine e globuli rossi in prevalenza) in quel momento presenti.
- Questo modello è a oggi ritenuto superato ed è generalmente presentato come semplificazione didattica. Si ritiene che il fattore tissutale attivi entrambe le vie.

FARMACI ANTICOAGULANTI

- **Farmaci ad assunzione orale**

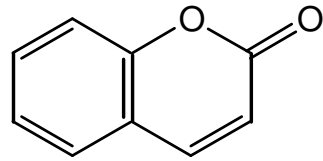
Antagonisti della vitamina K (Cumarine)

Anticoagulanti diretti (NOAC)

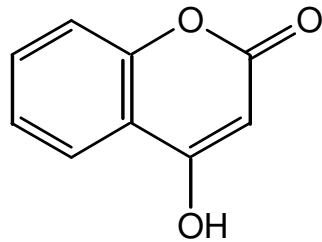
- **Farmaci ad assunzione parenterale**

Eparine a diverso peso molecolare

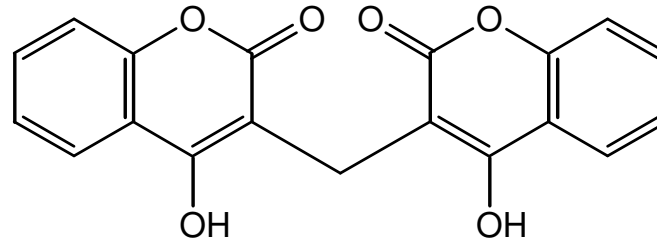
CUMARINE



Cumarina



4-Idrossicumarina

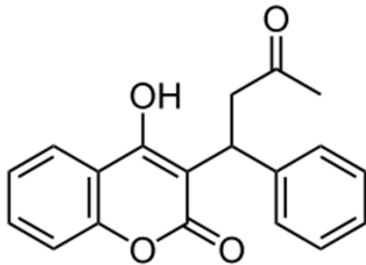


Dicumarolo

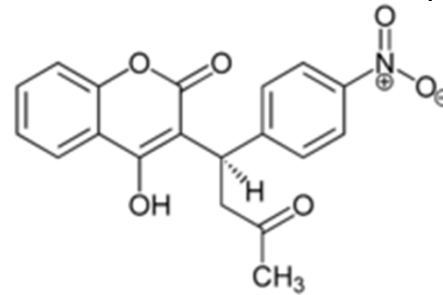
- Dall'osservazione che il trifoglio dolce ingerito dal bestiame causava morte per emorragia, si è isolato il principio attivo presente nel vegetale, il dicumarolo.

MECCANISMO d'AZIONE delle CUMARINE

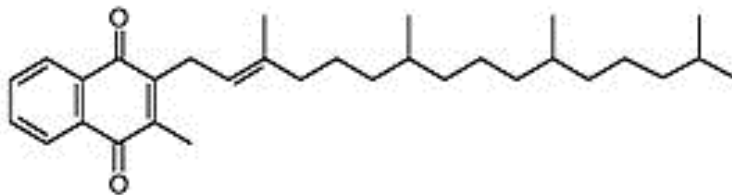
- Warfarin (Coumadin®)



- Acenocumarolo (Sintrom®)



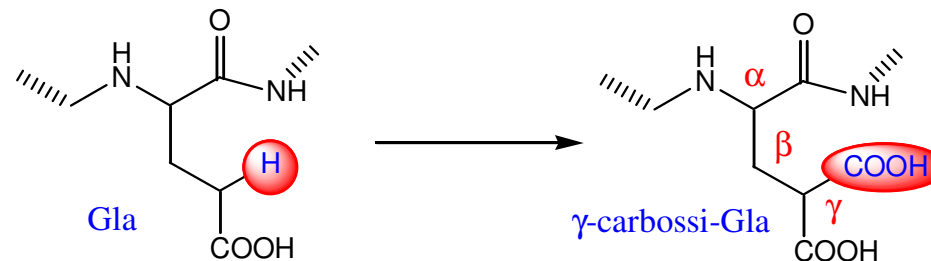
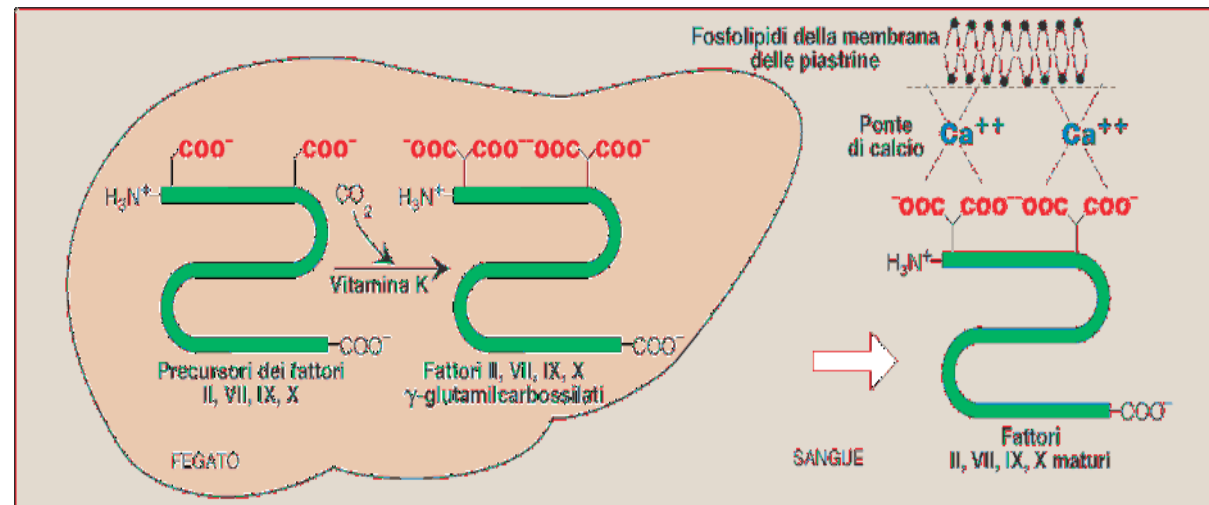
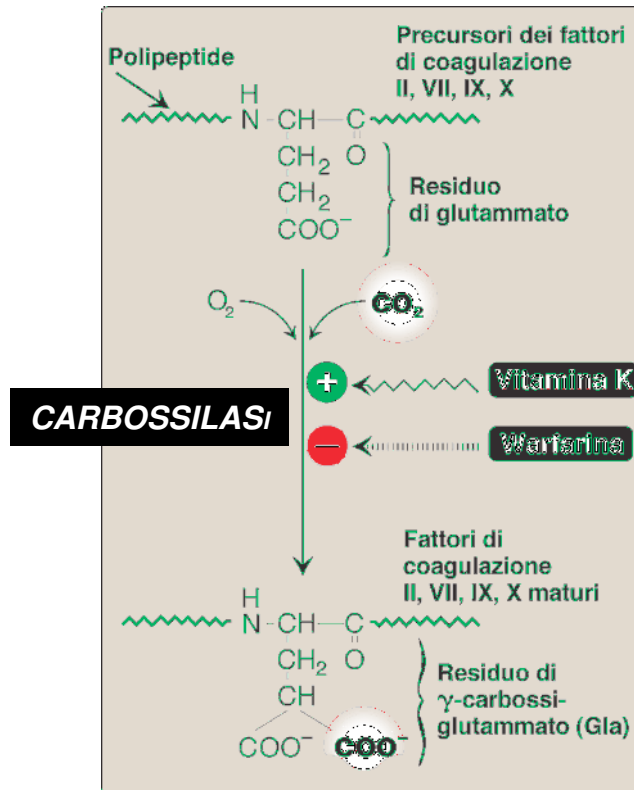
- Vitamina K



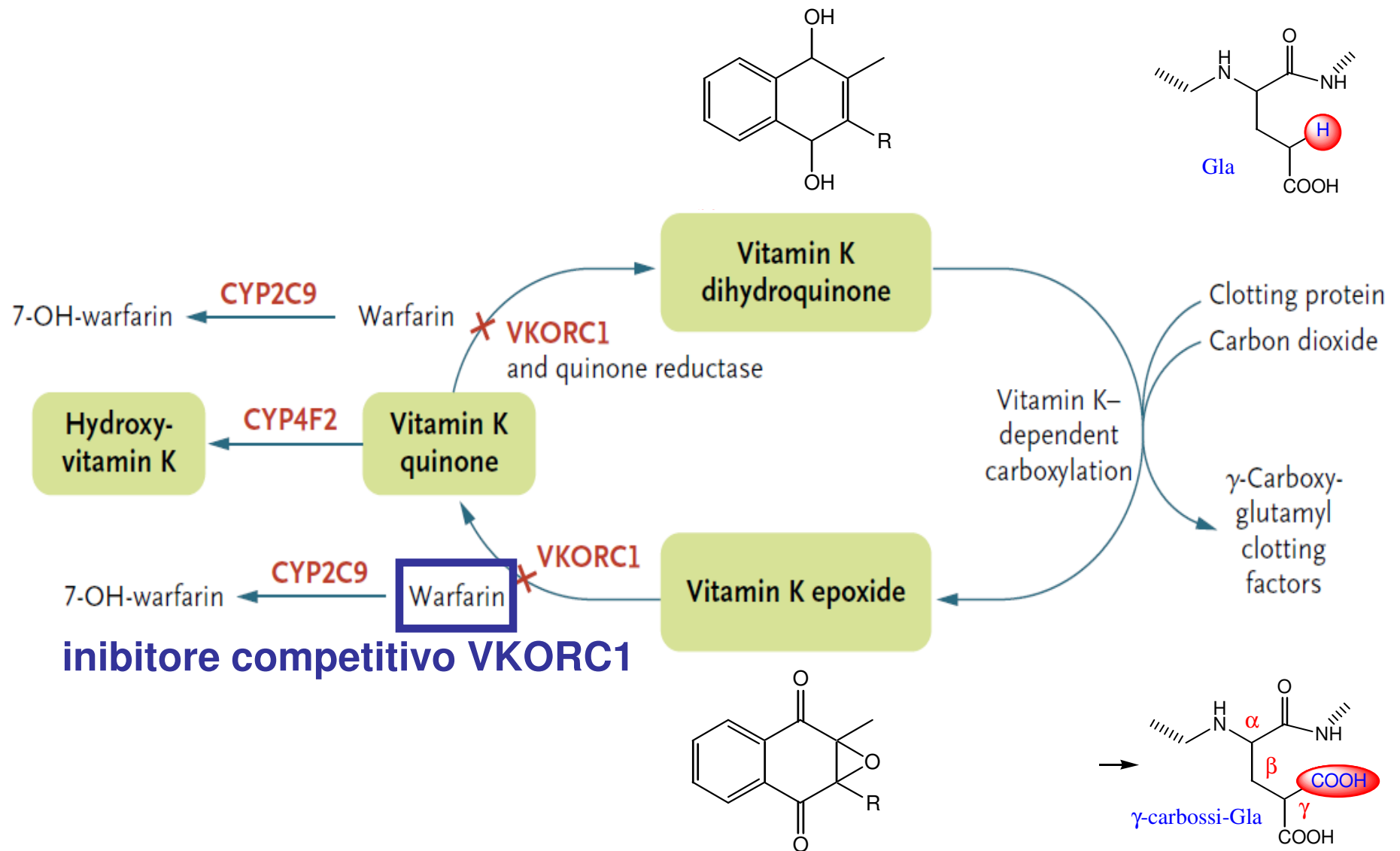
- E' evidente una analogia strutturale tra le cumarine e la parte naftochinonica della **Vitamina K**

VITAMINA K: FUNZIONI

- Modificazione post-traduzionale di proteine



MECCANISMO d'AZIONE delle CUMARINE

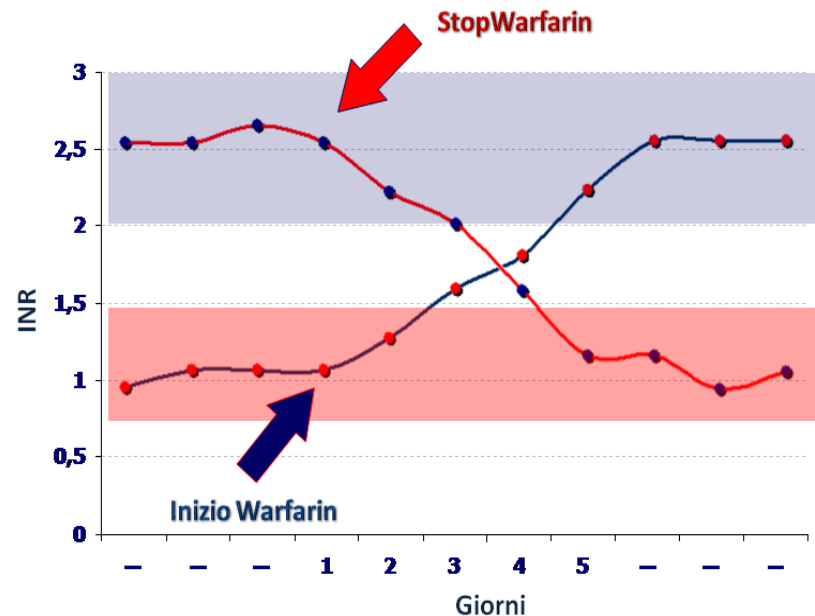


MECCANISMO d'AZIONE delle CUMARINE

- Le cumarine bloccano il ciclo di γ -carbossilazione dei residui glutammici dei fattori della coagulazione.
- I fattori non carbossilati, anche se attivati, non sono più funzionali, perché non riescono a legare il calcio.
- Le cumarine agiscono **bloccando la sintesi di NUOVE proteine funzionali**, ma quelle già formate permangono attive fino alla normale degradazione.

MECCANISMO d'AZIONE delle CUMARINE

- Ciò comporta che l'inizio della attività anticoagulante necessita un tempo di latenza, dovuto al graduale ricambio dei fattori nel sangue (fattore VII: emivita 6 ore, IX: 24, X: 40, II: 60; l'effetto antitrombotico pieno sarà raggiunto dopo parecchi giorni).
- Così pure l'effetto persiste dopo l'interruzione del trattamento fino alla risintesi graduale di nuovi fattori funzionali.



FARMACOCINETICA delle CUMARINE

Vengono assorbiti per os in modo rapido, completo e costante.

Hanno un legame sieroproteico molto elevato (97%).

Volume di distribuzione apparente basso (10-12 % rispetto al peso corporeo, superiore a quello dell'eparina).

T $\frac{1}{2}$ plasmatico: 24-36 ore

Vengono metabolizzati dal fegato a livello microsomiale e sono suscettibili ai fenomeni di induzione e inibizione enzimatica.

Attraversano la placenta e sono TERATOGENI

Si ritrovano nel latte materno.

BASSO INDICE TERAPEUTICO

Importanti interazioni farmacologiche e non

PRECAUZIONI d'USO delle CUMARINE

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Tipo farmacocinetico		Tipo farmacodinamico	
	Assorbimento	Variazione dei livelli dei fattori coagulativi	←
→	Trasporto (legame proteico)	Effetti aggiuntivi sul sistema emostatico	←
→	Metabolismo (P450)	Variazione nella biodisponibilità della vitamina k	←
	Eliminazione		

→	Spiazzamento dall'albumina plasmatica
→	Induttori/ inibitori/ polimorfismi CYP2C9
←	Stati fisiologici (gravidanza)/patologici (febbre, ipotiroidismo, disfunzioni epatiche)
←	Aspirina e FANS
←	Malattie intestinali e biliari/ antibiotici/interazioni alimentari

PRECAUZIONI d'USO delle CUMARINE

INTERAZIONI ALIMENTARI



Alimenti ad alto contenuto di Vitamina K

	microgrammi / 100 g
Lattuga	160
Spinaci	108
Olio oliva,mais,burro	50
Cavolo	34
Broccoli,cavolfiori	33

MONITORAGGIO TERAPEUTICO delle CUMARINE

**Stretta finestra terapeutica
tra efficacia anticoagulante e rischio emorragico**

Monitoraggio laboratoristico regolare

INR= International Normalized Ratio

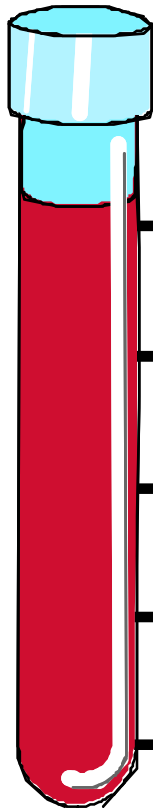
$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Patient PT}}{\text{Control PT}} \right)^{\text{ISI}}$$

PT= Tempo di protrombina o di Quick (secondi)

ISI= International Sensitivity Index

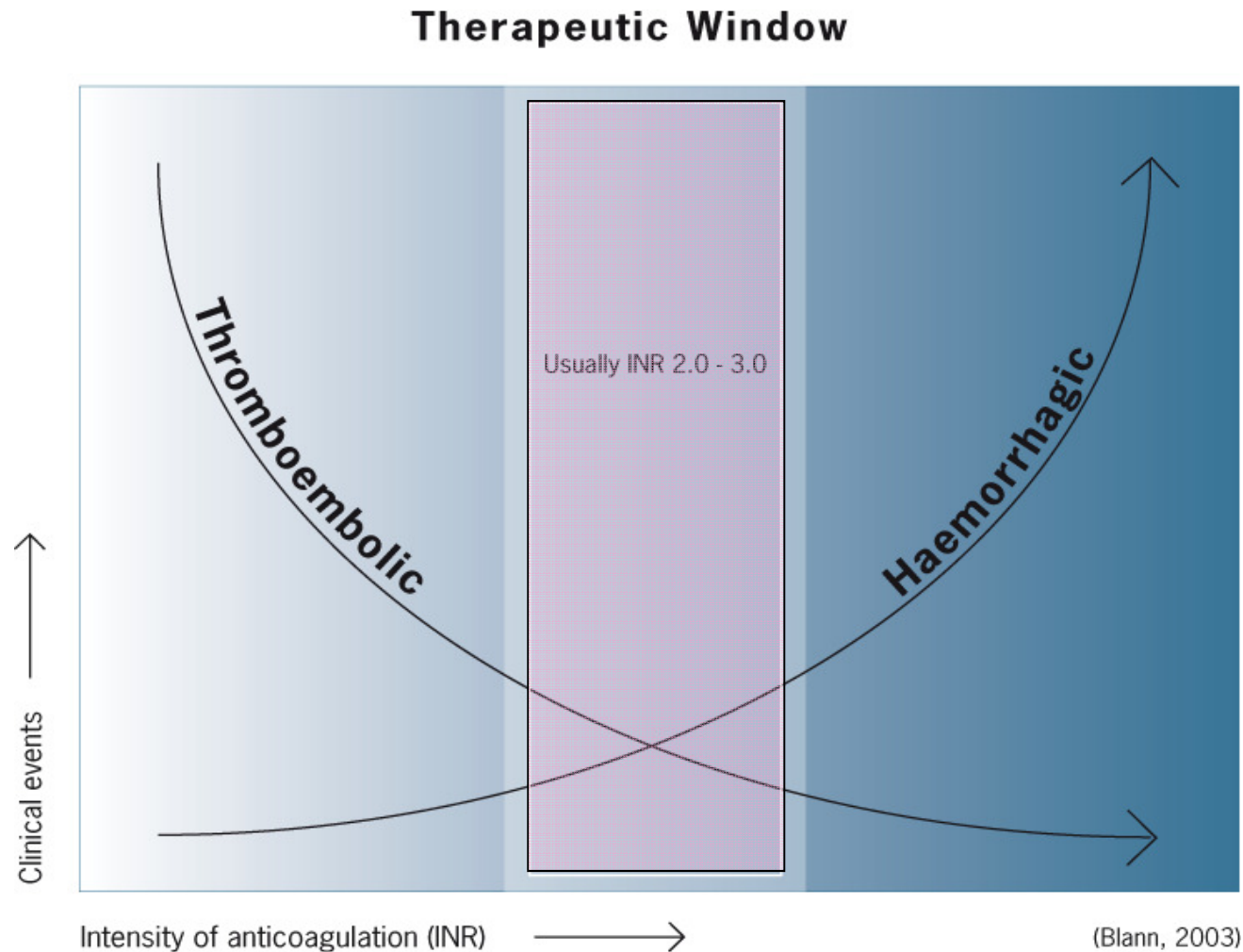
How Different Thromboplastins Influence the PT Ratio and INR

Blood from a single patient



Thromboplastin reagent	Patient's PT (Seconds)	Mean Normal (Seconds)	PTR	ISI	INR
A	16	12	1.3	3.2	2.6
B	18	12	1.5	2.4	2.6
C	21	13	1.6	2.0	2.6
D	24	11	2.2	1.2	2.6
E	38	14.5	2.6	1.0	2.6

MONITORAGGIO TERAPEUTICO delle CUMARINE



Aggiustamento del dosaggio sulla risposta del paziente

SOVRADOSAGGIO da CUMARINE

Complicanze emorragiche

- Emorragie intracraniche
- Sangue nelle feci o nelle urine
- Eccessivo sanguinamento mestruale
- Lividi
- Sanguinamento dal naso
- Sanguinamento delle gengive
- Ferite superficiali
- Sanguinamento da tumore, **ulcera**, o altra lesione

Antidoto:

- Riduzione del dosaggio o sospensione
- Vitamina K
- Plasma fresco o soluzione concentrate dei fattori della coagulazione (casi gravi)

Anticoagulanti orali cumarinici

(controindicazioni)

Gastrointestinali: *ulcera peptica sanguinante o attiva, ernia iatale o esofagite peptica, steatorrea o sindromi da malassorbimento e altre cause di carenza di vitamina K, epatopatie gravi*

Cardiovascolari: *ipertensione maligna, endocardite infettiva, aneurisma dissecante dell'aorta*

Renali: *insufficienza renale*

Neurologiche: *episodi cerebrovascolari ricorrenti non da causa embolica, intervento chirurgico recente o trauma del S.N.C., puntura lombare e anestesia spinale*

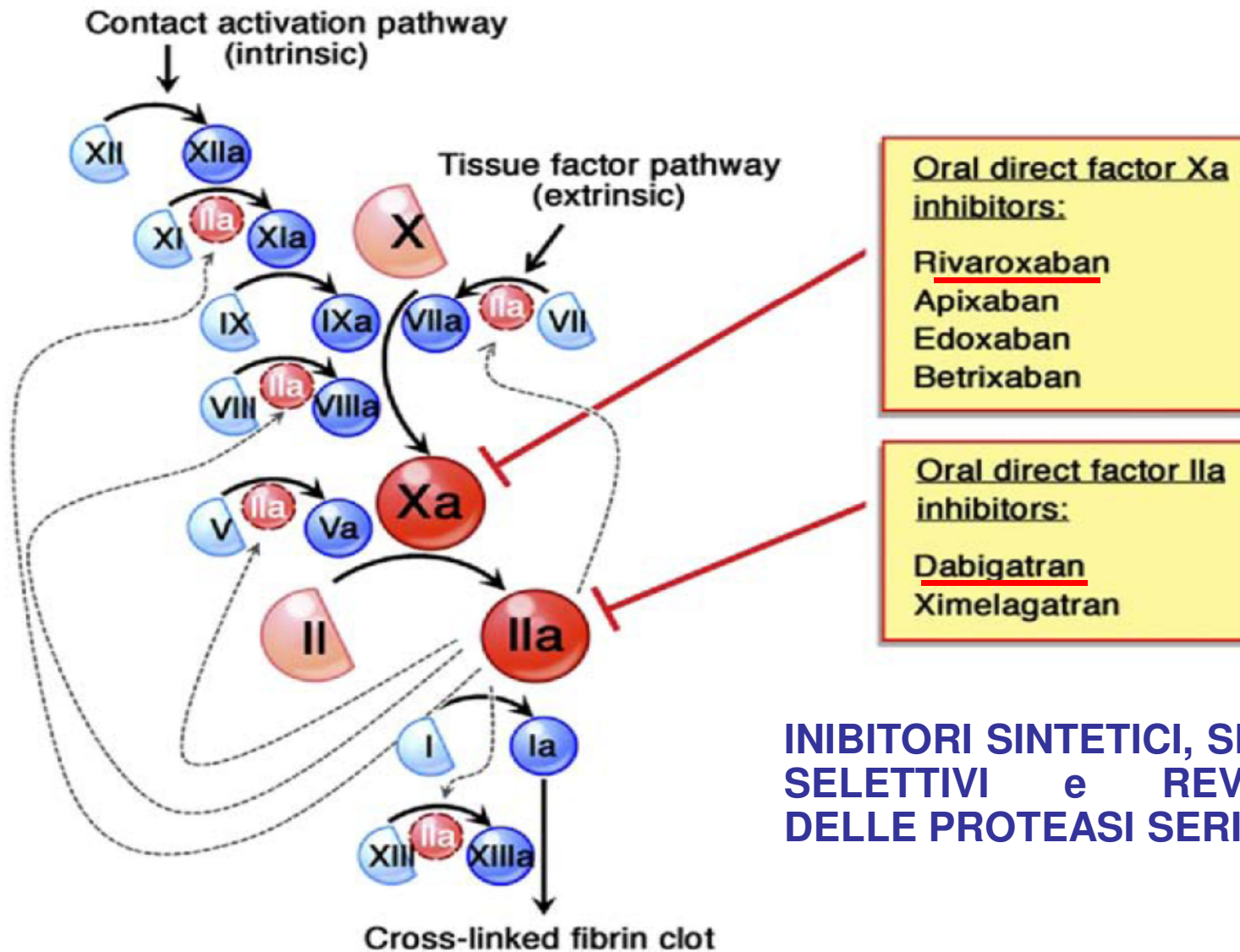
Oftamiche: *retinopatie gravi*

Ematologiche: difetti coagulativi congeniti o acquisiti, gravi episodi recenti di sanguinamento

Gravidanza: in tutte le fasi (passano nella circolazione fetale e sono teratogeni)

Allattamento: passano nel latte

Nuovi anticoagulanti orali



**INIBITORI SINTETICI, SPECIFICI,
SELETTIVI e REVERSIBILI
DELLE PROTEASI SERINICHE**

NOAC: New oral anticoagulants

(rispetto alle cumarine)

Assunzione per os (=)

Dosi fisse (non variabili e da adattare al paziente)

No monitoraggio clinico

Ridotti effetti emorragici

Antidoti specifici in caso di emorragia

- *Idarucizumab* (in clinica) vs dabigatran
- *Andexanet-α* (sperimentale) vs Anti-XA

Scarse interazioni farmacologiche con cibi e farmaci

**RICHIEDONO VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA'
EPATICA E RENALE PRIMA DELLA LORO
SOMMINISTRAZIONE**

NOAC: New oral anticoagulants

Tab. 1: Principali proprietà farmacologiche di dabigatran e rivaroxaban

	(Pradaxa) Dabigatran	Rivaroxaban (Xarelto)
<i>Meccanismo di azione</i>	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto fattore Xa
<i>Profarmaco</i>	Si	No
<i>Biodisponibilità (%)</i>	3-7%	80%
<i>Legame alle proteine (%)</i>	35	>90
<i>Emivita (h)</i>	14-17	5-9
<i>Eliminazione</i>	100% farmaco e metaboliti attivi	50% farmaco attivo e 50% metaboliti inattivi
<i>Via d'eliminazione</i>	80% urine 20% feci	70% urine; 30% feci
<i>Substrato del citocromo P450</i>	No	CYP3A4, CYP2J2*
<i>Substrato della glicoproteina-P</i>	Si	Si

Interazioni farmacologiche: *maggiori

induttori P-gp (rifampicina) o inibitori (chinidina, amiodarone, il verapamil) possono rispettivamente determinare riduzione dell'assorbimento intestinale e l'aumento dei livelli plasmatici dei NOACs

NOAC: New oral anticoagulants

Dabigatran e rivaroxaban sono approvati in UE dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ed in USA da Food and Drug Administration (FDA) e per:

- 1. Prevenzione di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale dell'anca o del ginocchio;**
- 2. Prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.**



NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E IL TUO TRATTAMENTO ODONTOIATRICO

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Questa informazione è destinata a chiunque stia assumendo uno degli anticoagulanti orali diretti (DOAC): DABIGATRAN (PRADAXA) - RIVAROXABAN (XARELTO) - APIXABAN (ELIQUIS) - EDOXABAN (LIXIANA) e ha necessità di un trattamento odontoiatrico

Questi anticoagulanti possono anche essere chiamati NOACS (Nuovi anticoagulanti orali)
DOACs (Anticoagulanti orali diretti) o TSOACS (Anticoagulanti orali specifici per il bersaglio)

CHE COSA DEVO FARE IO?

E' molto importante che il dentista e l'igienista siano al corrente dei farmaci che stai assumendo e conoscano le tue condizioni di salute generale.

Determinate condizioni di salute possono aumentare il sanguinamento.

Comunica al tuo dentista quale molecola DOAC stai assumendo: apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) o rivaroxaban (Xarelto), edoxaban (Lixiana).

Comunica al dentista quali altri farmaci stai assumendo, compresi quelli che assumi in auto-medicazione.

Potrebbe essere utile mostrare al dentista tutte le ricette dei farmaci che stai assumendo.

L'**aspirina** e altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene (ad es. Moment, Brufen) e il Diclofenac (ad es Voltaren) possono aumentare il sanguinamento.

Devi informare il dentista se stai assumendo farmaci acquistati in erboristeria, farmaci omeopatici o integratori di qualsiasi tipo.

Informa il dentista sulle tue condizioni di salute generale, in particolare se hai malattie del fegato o del rene.

CHE COSA DEVE FARE IL DENTISTA?

Il tuo dentista pianificherà il trattamento odontoiatrico più appropriato per te e discuterà con te le varie opzioni di trattamento.

Il tuo dentista è in grado di mettere in atto varie procedure in grado di minimizzare ogni sanguinamento che si verificasse durante il trattamento odontoiatrico.

Nella maggior parte dei casi il tuo dentista potrà portare a termine il trattamento odontoiatrico e non avrà bisogno di modificare le terapie che stai assumendo.

Per le procedure che possono causare un maggior sanguinamento, il tuo dentista potrà prescriverti di ritardare o non assumere il giorno del trattamento una dose della molecola DOAC che stai assumendo.

Il tuo dentista ti dirà quando assumere la dose successiva al trattamento odontoiatrico.

Il tuo dentista potrebbe eseguire all'inizio solo un trattamento limitato o dividere il trattamento in più appuntamenti.

Il tuo dentista potrebbe applicare dei punti di sutura per arrestare ogni sanguinamento.

Il tuo dentista di darà tutte le informazioni necessarie per sapere cosa fare dopo il trattamento e ti indicherà chi contattare in caso di dubbio su eventuali sanguinamenti successivi al trattamento odontoiatrico.

Queste informazioni permettono al dentista di decidere il trattamento più appropriato per te.

Il tuo dentista può contattare il tuo medico di medicina generale se ha bisogno di più informazioni

IL FARMACO CHE STAI ASSUMENDO PUO' CONDIZIONARE IL TRATTAMENTO DENTALE DI CUI NECESSITI

L'anticoagulante o "fluidificante del sangue" che stai assumendo aiuta a prevenire la formazione di pericolosi coaguli di sangue nei vasi sanguigni. Dato che questi farmaci funzionano riducendo la formazione di coaguli di sangue, possono anche farti sanguinare più facilmente e per più tempo. Questo può accadere specialmente se stai ricevendo un trattamento che può causare normalmente un sanguinamento, come succede per alcune procedure odontoiatriche.

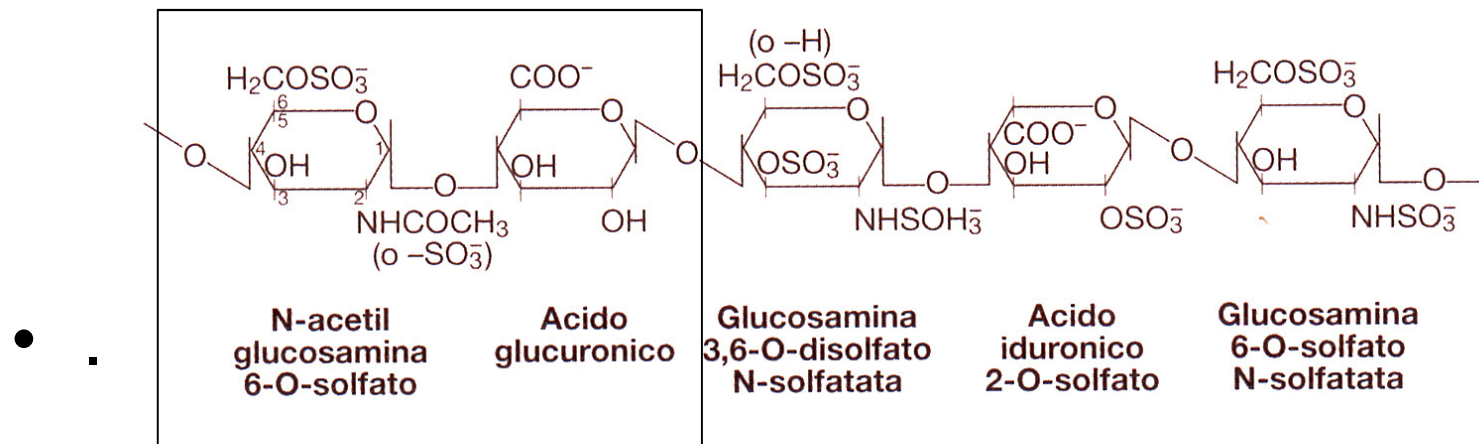
Ci sono alcune cose che tu ed il tuo dentista potete fare per ridurre la possibilità di avere problemi di sanguinamento dopo un trattamento odontoiatrico.

POSSO PULIRE NORMALMENTE I MIEI DENTI ANCHE SE ASSUMO UN ANTICOAGULANTE?

Sì, è importante per chiunque mantenere una buona igiene orale e anche tu dovresti continuare a pulire i tuoi denti come sempre. Una igiene orale inadeguata può portare a malattia parodontale (malattie delle gengive e dell'osso di sostegno dei denti): le gengive si gonfiano e sanguinano più facilmente. Prendendoti cura della tua salute orale puoi prevenire le malattie gengivali e ridurre anche la necessità di cure odontoiatriche che potrebbero causare sanguinamento. Dovresti comunque andare dal tuo dentista e igienista come al solito anche se assumi un anticoagulante.

EPARINE

- Miscele di glicosaminoglicani solfati (5-30kDa)
- Struttura base: catene polisaccaridiche costituite da disaccaridi di acido iduronico e glucosamina (legami 1-4) portanti cariche negative dovute alla elevata presenza di gruppi solfato e carbossilato. La mancanza di alcuni gruppi solfato causa inattivazione

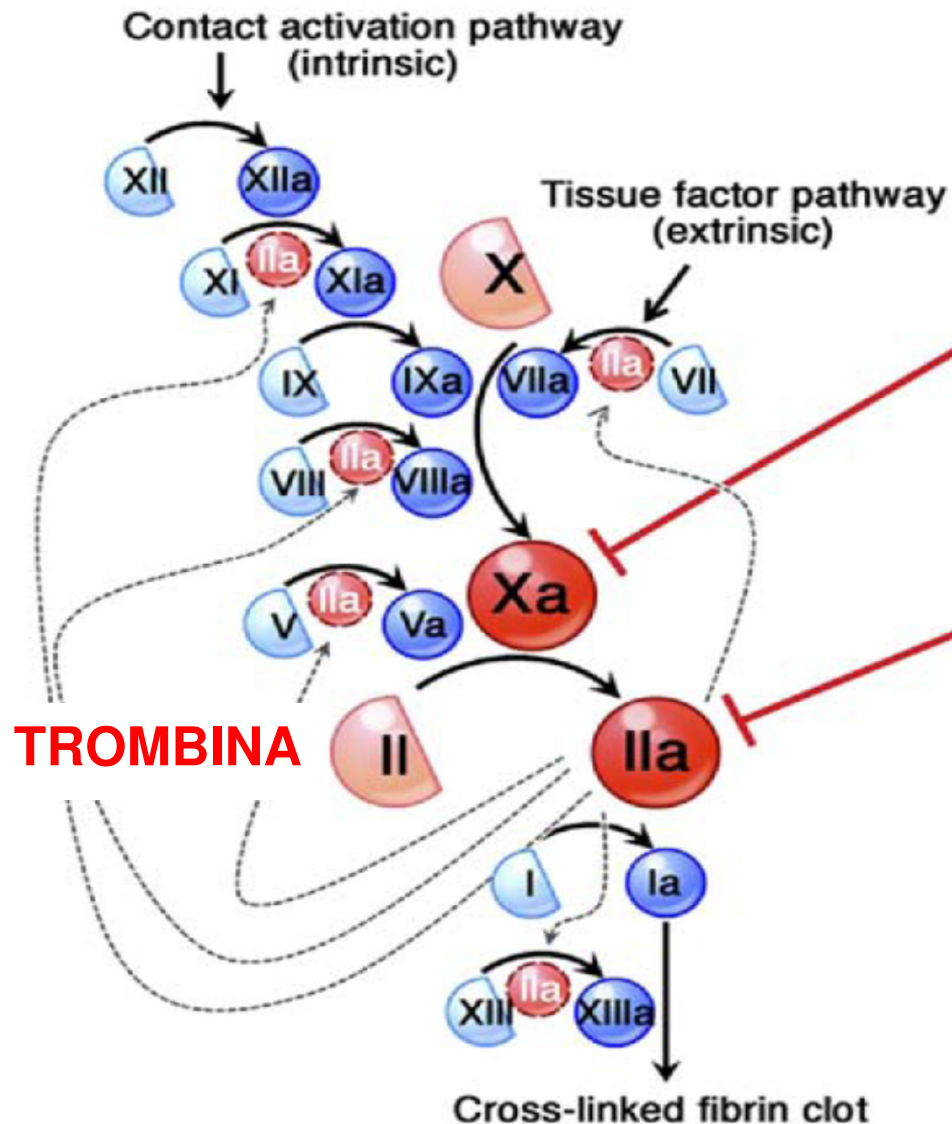


EPARINE

- Fisiologicamente presenti nei mastociti del fegato, dei polmoni e dell'intestino umani ed animali. Non sono presenti in circolo in concentrazioni attive ma vengono rilasciati in seguito a degranulazione dei mastociti.
- Ottenute da fonti animali (es. intestino di bovini e porcini). Sono attualmente in uso anche derivati semisintetici a basso peso molecolare (si producono tramite depolimerizzazione chimica o enzimatica controllata di quella naturale- più standardizzabili)
- ENOXAPARINA
DALTEPARINA
FONDAPARINUX
- **L'azione anticoagulante delle eparine è legata alla sua capacità di legare e potenziare l'azione dell'antitrombina III, un anticoagulante fisiologico endogeno.**

ANTITROMBINA III (ATIII)

ATIII è un anticoagulante fisiologico
Polipeptide glicosilato a catena singola (PM=58kDa), sintetizzata dal fegato. E' presente in forma circolante e legata all'endotelio.



ANTITROMBINA III

INIBITORE SUICIDA: la proteasi attacca uno specifico legame peptidico Arg-Ser nel sito reattivo dell'ATIII (complesso 1:1 stabile)

ANTITROMBINA III

BASSA velocità di legame tra ATIII e fattori della coagulazione. L'eparina (o l'eparan solfato endoteliale) catalizza la reazione

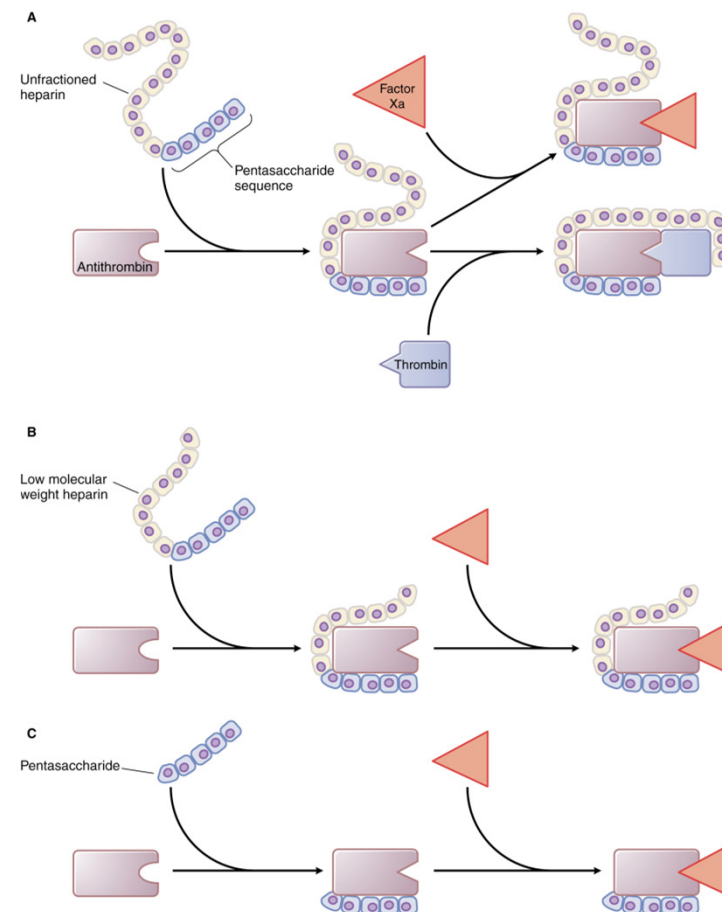
EPARINE: MECCANISMO d'AZIONE

Formazione fra eparina e ATIII di un complesso equimolare reversibile con cambiamento conformazionale di ATIII e aumento di circa 1000 volte dell'affinità di ATIII per i suoi substrati (**trombina**, IXa, **Xa**, XIa, XIIa).

Per inibire la trombina, l'eparina deve legare simultaneamente trombina e ATIII (complesso ternario) → eparina con almeno 18 unità di monosaccaridi (3-4 kDa)

Per inibire il fattore Xa, basta un complesso binario (eparina/ATIII, ATIII/Xa) → eparina a basso peso molecolare

Sequenza pentasaccaride : minima struttura attiva dell'eparina



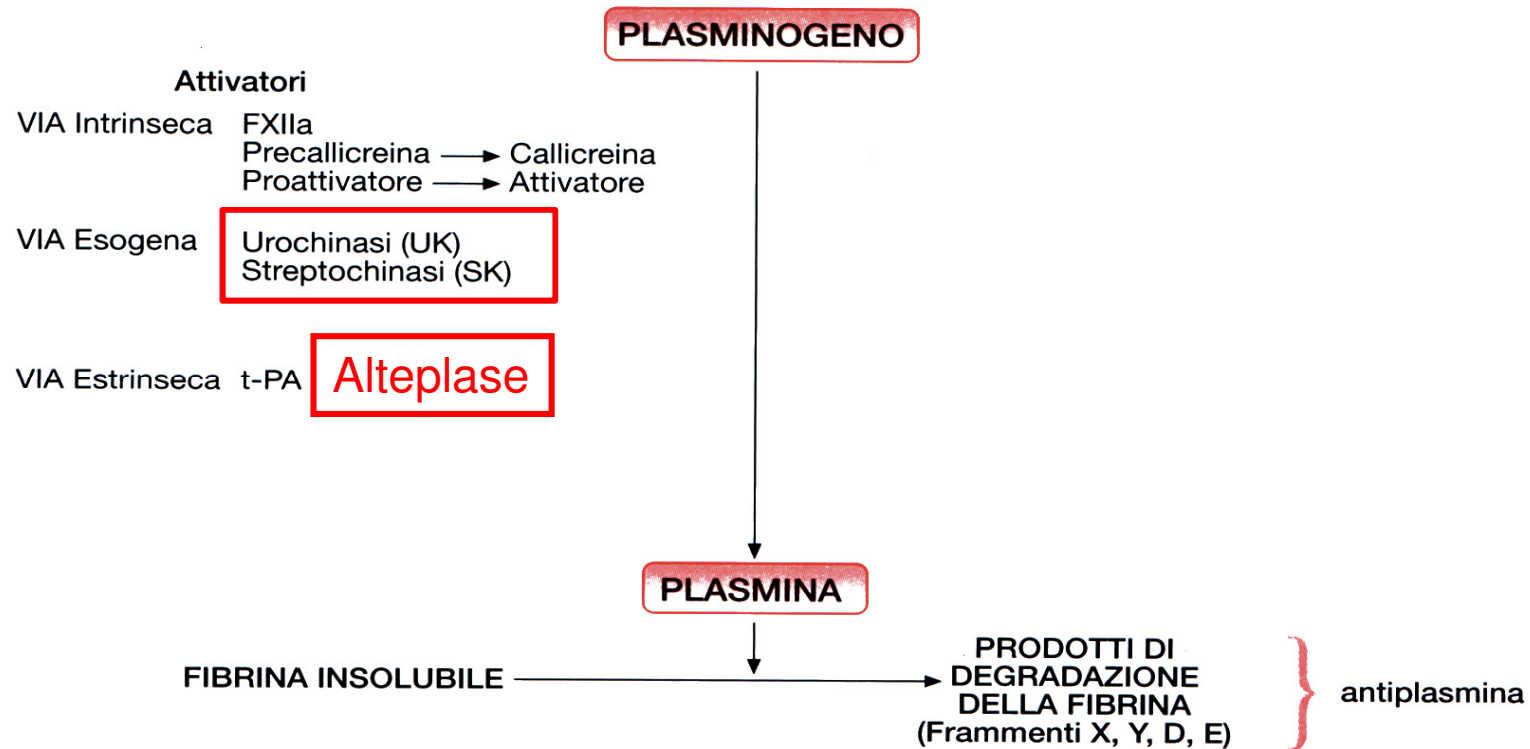
EPARINA

- Molecola carica degradata dall'ambiente gastrico.
 - Non passa le membrane biologiche
 - Non viene assorbita per via orale
 - Somministrazione parenterale
 - e.v
 - sottocutanea;
 - NO i.m può causare ematomi
- Azione anticoagulante più prevedibile per le eparine a basso peso molecolare (s.c.). Farmacocinetica migliore
 - Emivita più lunghe, somministrazioni meno frequenti
 - Monitoraggio non necessario
- Ha durata d'azione breve
- Volume di distribuzione limitato: all'incirca simile a quello plasmatico
- Non attraversa la barriera ematoplacentare e non passa nel latte
 - Adatto alla somministrazione in gravidanza e in allattamento

EPARINE: EFFETTI COLLATERALI

- Complicanze emorragiche
 - Sospensione del trattamento
 - infusione lenta di protamina solfato, una proteina con elevato numero di cariche positive. Effetto immediato
- Piastrinopenia indotta da eparina
 - Normalmente transitoria e non pericolosa (comune)
 - Complicanza protrombotica autoimmune (rara)
 - 2-14 giorni dopo inizio della terapia
 - Meno importante per le eparine a basso peso molecolare
- Osteoporosi
 - Trattamenti prolungati (donne in gravidanza a cui non si dà il warfarin)
 - Causa ignota

Rimozione coagulo sanguigno

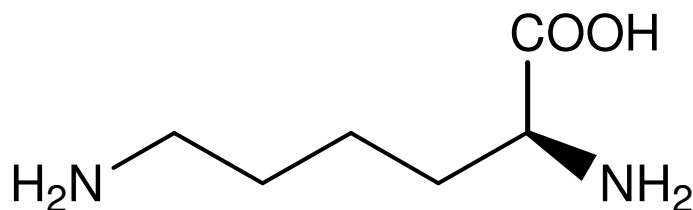


- **Farmaci fibrinolitici sono salvavita quando la formazione di trombi causa la mancata irrorazione sanguigna di organi vitali**
- **Terapia esclusivamente ospedaliera**

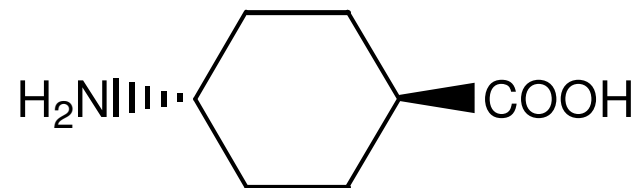
- **Farmaci antifibrinolitici sono usati in caso di emorragie da sovradosaggio di fibrinolitici**

Acido tranexamico

Farmaci antifibrinolitici



(L)-Lys



Ac. Tranexamico

- Derivato sintetico della lisina
- Il legame del plasminogeno con la fibrina, essenziale per la sua attivazione fisiologica, avviene mediante siti di legame del plasminogeno per la lisina della fibrina. L'acido tranexamico occupa questi siti, paradossalmente favorendo inizialmente la formazione della plasmina (e quindi l'azione fibrinolitica), ma in seguito inibendone l'attività fibrinolitica.